



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년10월15일
(11) 등록번호 10-1908255
(24) 등록일자 2018년10월08일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/04 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 498/04 (2013.01)
A61K 31/4245 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7032350(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년03월12일
심사청구일자 2017년12월07일
- (85) 번역문제출일자 2017년11월08일
- (65) 공개번호 10-2017-0127048
- (43) 공개일자 2017년11월20일
- (62) 원출원 특허 10-2011-7023972
원출원일자(국제) 2010년03월12일
심사청구일자 2015년03월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/027173
- (87) 국제공개번호 WO 2010/105179
국제공개일자 2010년09월16일
- (30) 우선권주장
61/210,146 2009년03월13일 미국(US)
61/307,542 2010년02월24일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
W02010021680 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
비타이 파마슈티컬즈, 인코포레이티드
미국 뉴저지 07940 매디슨 힐다 팜스 5
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
- (72) 발명자
카카티안, 살베쎌온
미국 펜실베니아 19422 블루 벨 램스케이프 씨킷 89
클레어몬, 데이비드, 에이
미국 펜실베니아 19002 메이플 글렌 에어덴 레어 로드 1508
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
인비전 특허법인

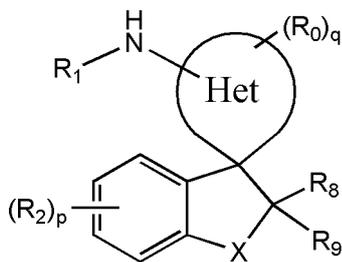
전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 베타세크리타아제 저해제

(57) 요약

본 발명은 하기 구조식으로 표시되는 화합물



또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 약학적 조성물 및 상기 화합물의 사용 방법 또한 개시된다.

- (52) CPC특허분류
C07D 498/10 (2013.01)
- (72) 발명자
딜라드, 로렌스, 더블유
 미국 펜실베니아 19067 야들리 킹스 로드 496
푸호스, 클라우스
 독일 디-88400 미틀비베라하 클링겐아커 27
하이넨, 니클라스
 독일 디-88400 비베라하 게오르크-쉬인바인-슈트라
 쟈 66
지아, 란키
 미국 펜실베니아 19044 호스햄 아파트 에이2 엘리
 슨 로드 106
레프테리스, 카테리나
 미국 뉴저지 08558 스킨맨 리치몬드 드라이브 92
 92
맥키버, 브라이언
 미국 뉴욕 11779 레이크 론콘코마 레이크사이드 드
 라이브 29
모레일스레이모스, 앤젤
 미국 펜실베니아 19422 블루 벨 벽아이 씨클 2310

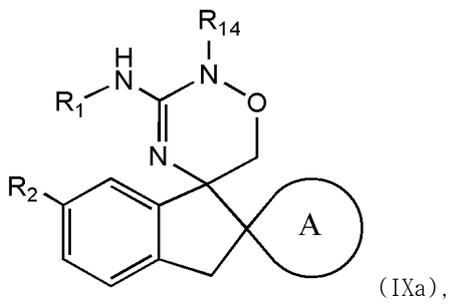
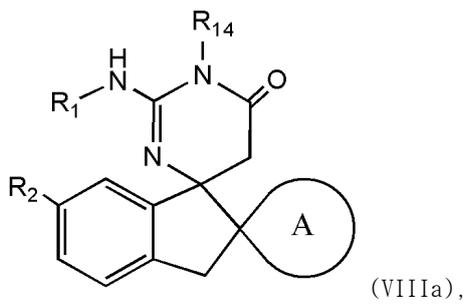
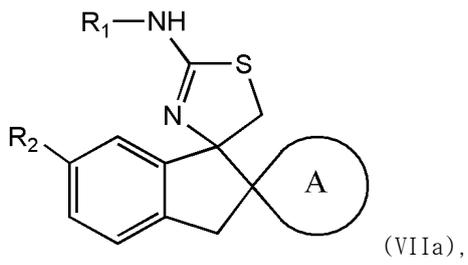
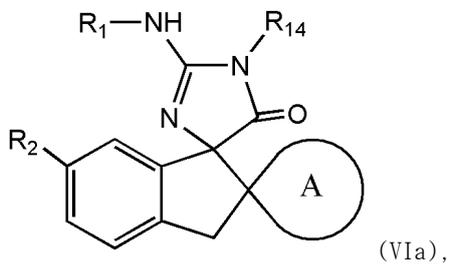
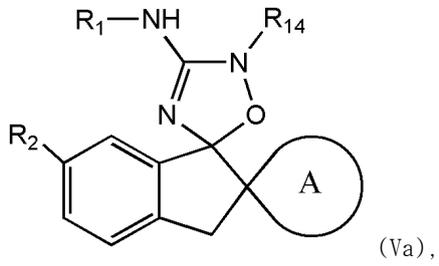
- 싱그, 수레쉬**
 미국 08824 뉴저지 켄달 파크 아담스 로드 4
벤카트라만, 쉐카
 미국 펜실베니아 19446 랜스데일 컨트리 레인 114
우, 고우셴
 미국 펜실베니아 19067 야들리 팔머 팜 드라이브
 549
우, 종렌
 미국 펜실베니아 19403 오듀본 캐슬베리 드라이브
 26
수, 젠룽
 미국 펜실베니아 19044 호스햄 아파트 235-비 블레
 어 밀 로드 3855
유안, 징
 미국 펜실베니아 19446 랜스데일 캔들메이커 웨이
 537
정, 야준
 미국 델라웨어 19707 호케썬 그리폰 코트 605

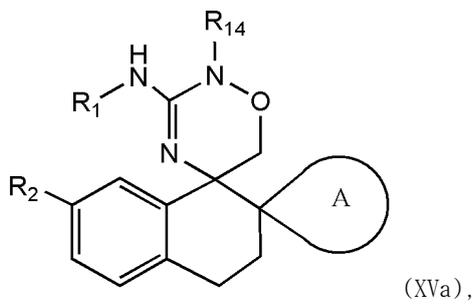
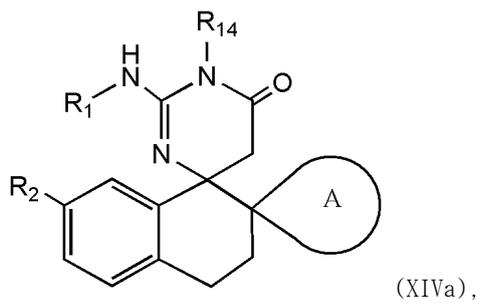
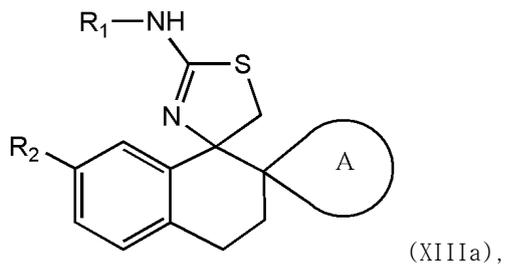
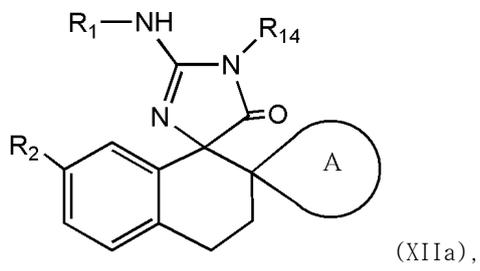
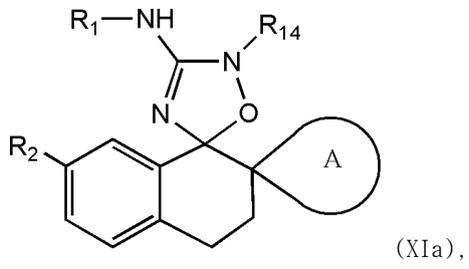
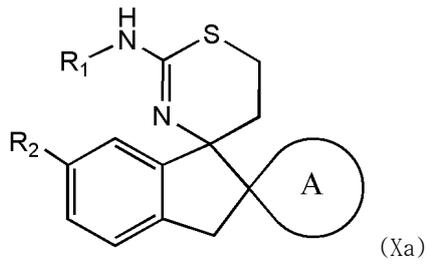
명세서

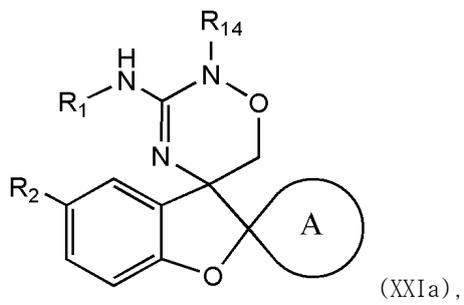
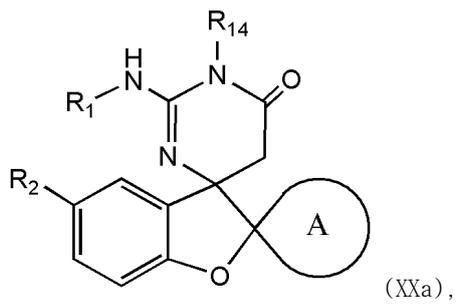
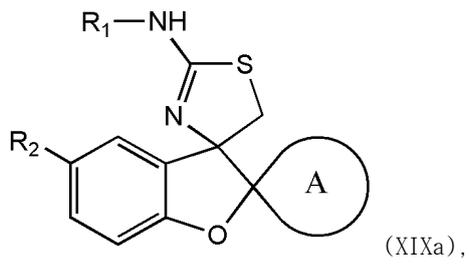
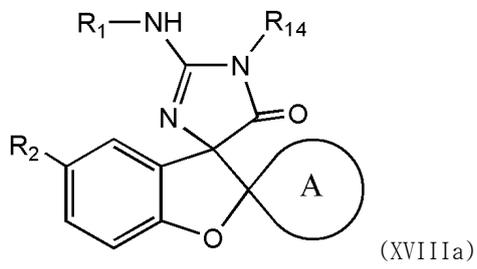
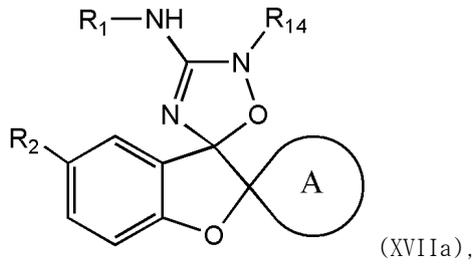
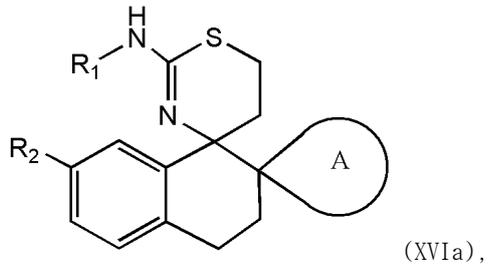
청구범위

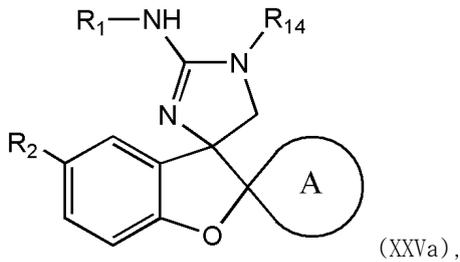
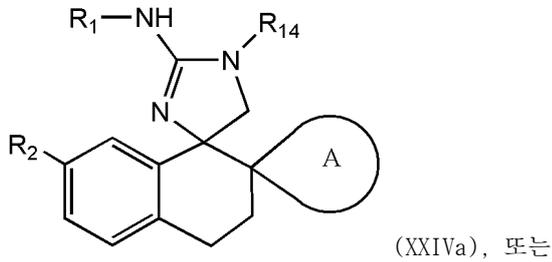
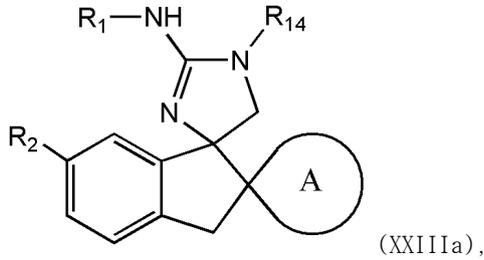
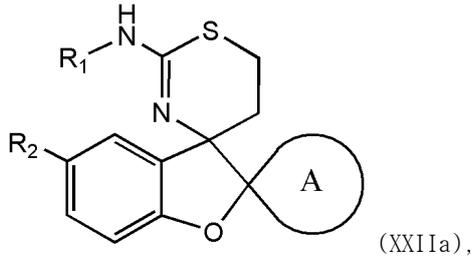
청구항 1

다음 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:





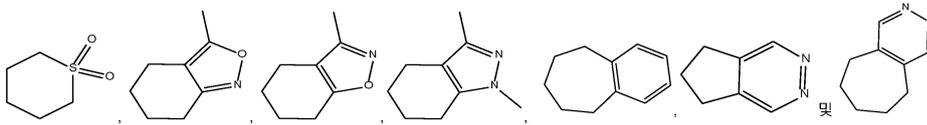




R₁은 -H 또는 -C(=O)(C₁-C₃)알킬이고;

R₂는 -H, 할로젠, -CN, -OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -C(O)R₅, S(O)_iR₅, -NR₁₁C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₄-C₆)시클로알케닐, 아릴(C₂-C₆)알키닐, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴(C₂-C₆)알키닐, (C₅-C₆)헤테로시클로알킬, (C₅-C₆)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬이고, 여기서, 상기 헤테로아릴은 피리딜, 피리다질, 피리디노닐, 피리다지노닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라지닐, 피리미딜, 인돌릴, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 트리아졸 및 티오펜으로부터 선택되고, 상기 헤테로시클로알킬은 옥세타닐, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 피롤리디닐 및 피롤리디노닐로부터 선택되고, R₂로 표시되는 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₄-C₆)시클로알케닐, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₃)알킬, (C₅-C₆)헤테로시클로알킬 및 (C₅-C₆)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬기는 할로젠, -CN, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₂-C₆)알키닐, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(O)R₅, -OH, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 할로(C₁-C₃)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환체로 선택적으로 치환되고;

고리 A는 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 시클로펜탄, 시클로펜텐, 시클로 시클로헥산, 시클로헥센, 시클로헥탄, 옥세판, 1,3-디옥산, 피페리딘, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌, 2,3-디히드로-1H-인텐, 테트라하이드로나프탈렌, 데카하이드로나프탈렌, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린, 2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀, 2,3-디히드로-1H-페날렌,



으로부터 선택되고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, -OR₅, -NR₆R₇, 아릴(C₁-C₆)알킬, 사이클로프로판, -C(=O)R₅, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고, 여기서, 상기 페닐은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시로 선택적으로 치환되고;

R₅는 -H, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₉)헤테로사이클로알킬(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴, 페닐 및 페닐(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 R₅로 표시되는 치환기 중 상기 알킬기는 선택적으로 -NR₆R₇로 치환되고; R₅로 표시되는 치환기 중 상기 시클로알킬기는 선택적으로 1-3의 -F로 치환되고; R₅로 표시되는 치환기 중 상기 페닐기는 -F, -Cl, -Br, -CN, =O, -NR₆R₇, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고;

R₆는 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

R₇은 -H, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬 또는 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬이고;

R₁₁은 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

R₁₂는 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

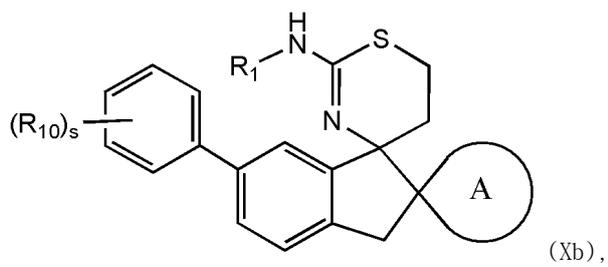
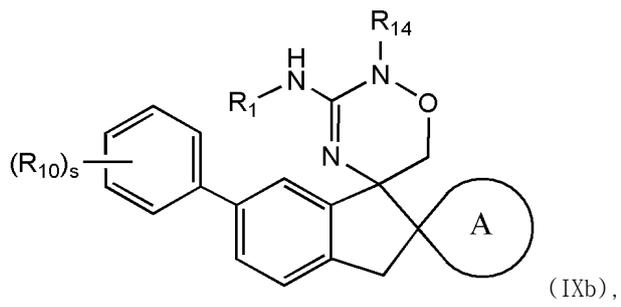
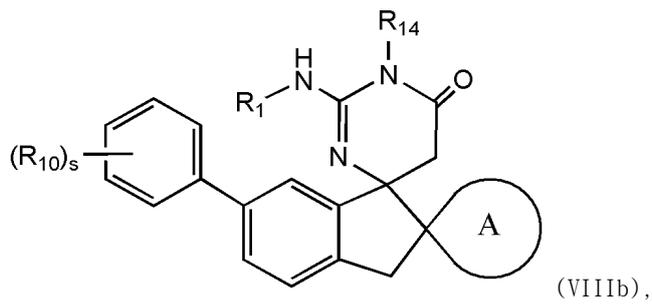
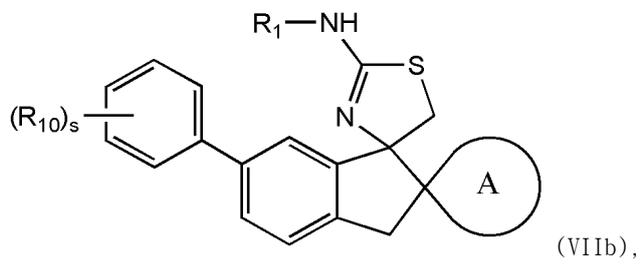
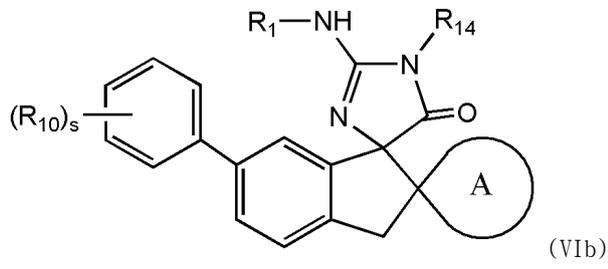
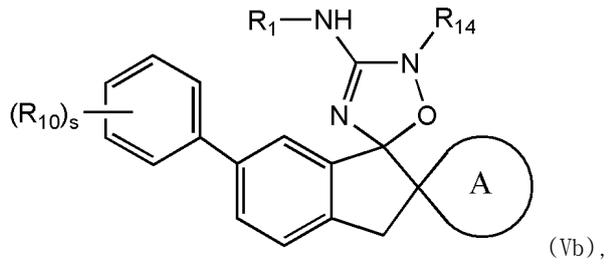
R₁₃은 -H, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬 또는 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬이고, 또는 R₁₂ 및 R₁₃는 이들이 부착되어 있는 질소원자와 함께 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성하며,

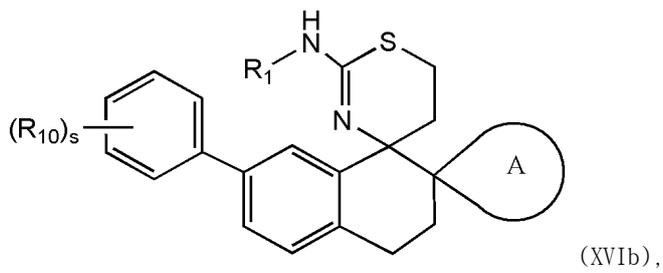
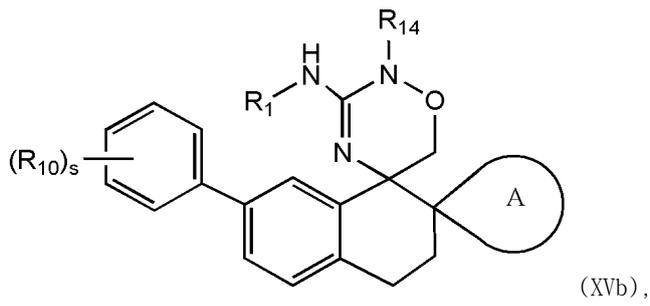
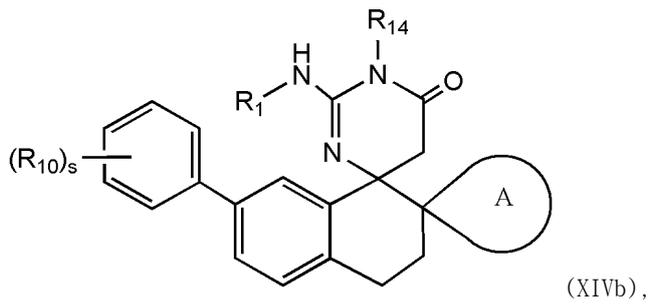
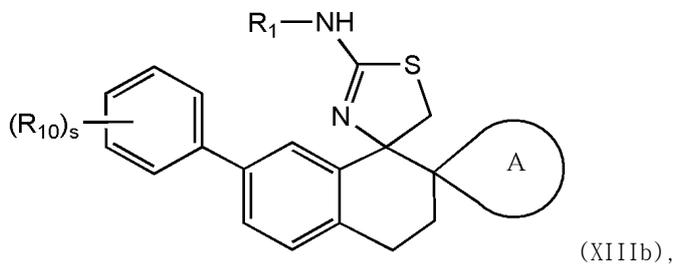
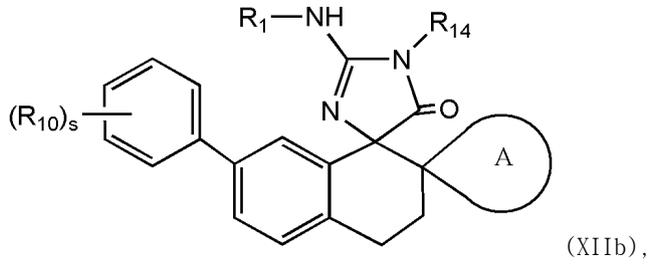
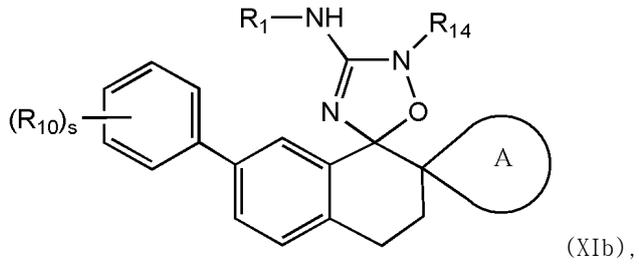
R₁₄는 -H, -OR₅, -NR₆R₇, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₅)헤테로시클로알킬, (C₃-C₅)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬 및 헤테로아릴(C₁-C₃)알킬이고, 여기서 상기 헤테로아릴은 피리디, 피리다질, 피리디노닐, 피리다지노닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라지닐, 피리미딜, 인돌릴, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 및 티오펜 및 트리아졸릴로부터 선택되고, 상기 (C₃-C₅)헤테로시클로알킬은 옥세타닐, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 피페리디닐, 및 피롤리디닐로부터 선택되고, R₁₄로 표시되는 각각의 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₅)헤테로시클로알킬, (C₃-C₅)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬 및 헤테로아릴(C₁-C₃)알킬기는 할로겐, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁SO₂R₅, -OH, -COOR₅, -C(=O)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃ 및 티아졸릴로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고,

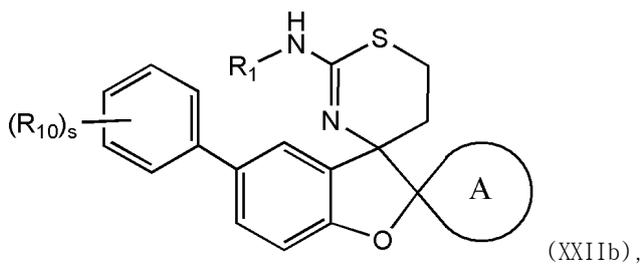
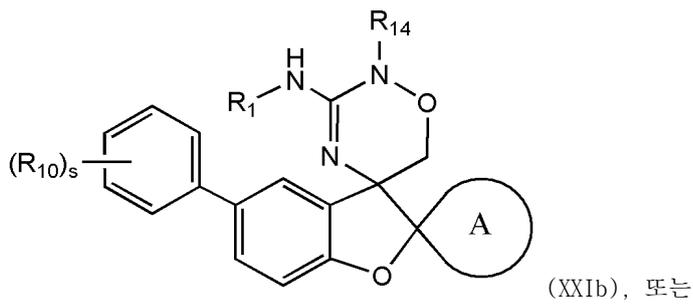
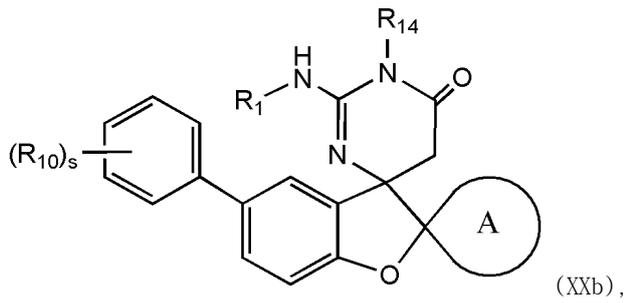
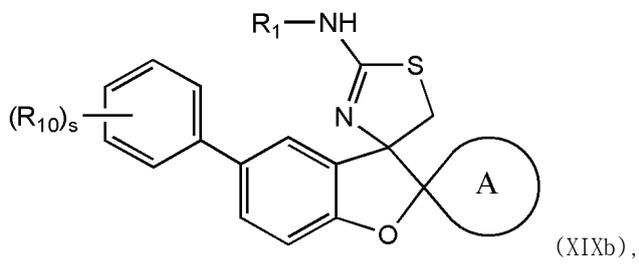
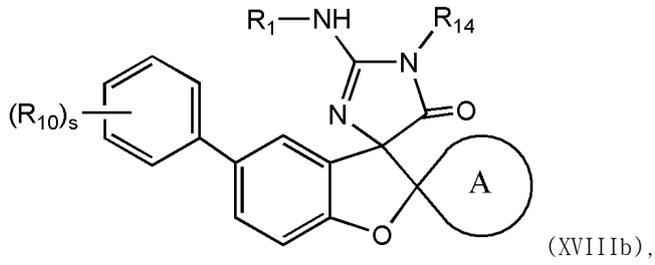
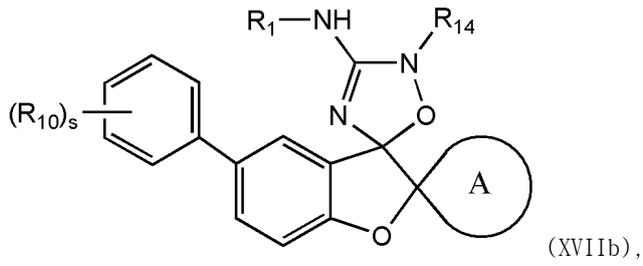
i는 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음 구조식 중 어느 하나로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:





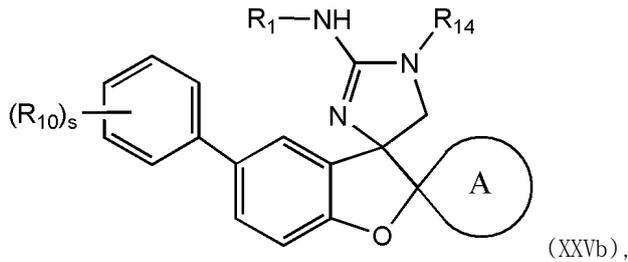
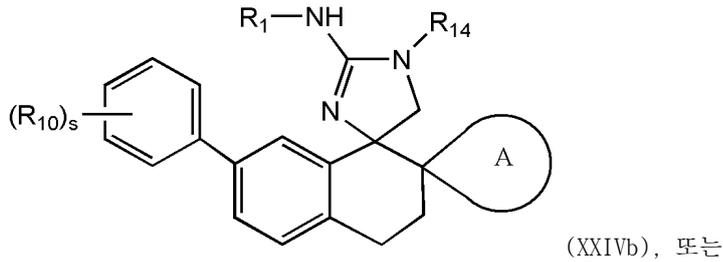
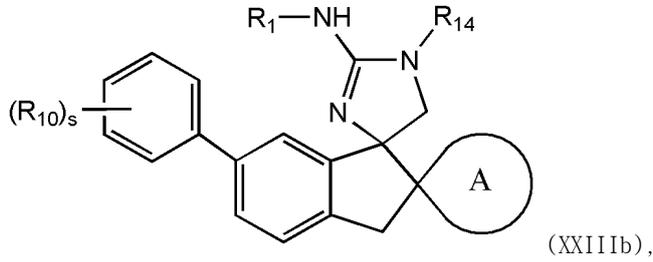


상기 R₁₀은 독립적으로 할로젠, -CN, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₂-C₆)알킬닐, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(O)R₅, -OH, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 할로(C₁-C₃)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

s는 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음 구조식 중 어느 하나로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



상기 R₁₀은 독립적으로 할로젠, -CN, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₂-C₆)알키닐, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(O)R₅, -OH, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 할로(C₁-C₃)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

s는 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 4

제2항에 있어서,

상기 R₁₀은 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬 및 할로(C₁-C₆)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제3항에 있어서,

상기 R₁₀은 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬 및 할로(C₁-C₆)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 R₁₀은 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃, 및 -OCF₃로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제5항에 있어서,

상기 R₁₀은 독립적으로 -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃, 및 -OCF₃로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

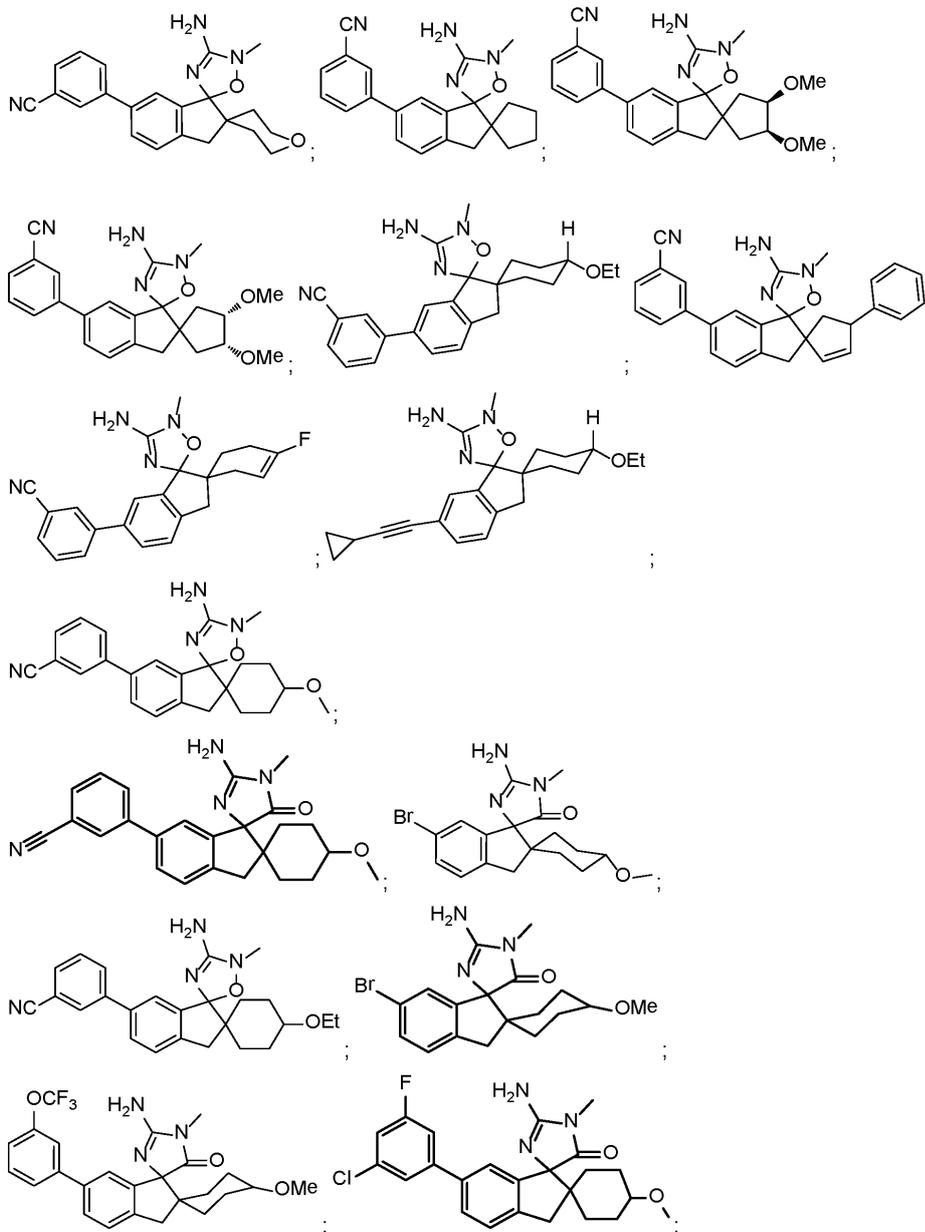
청구항 8

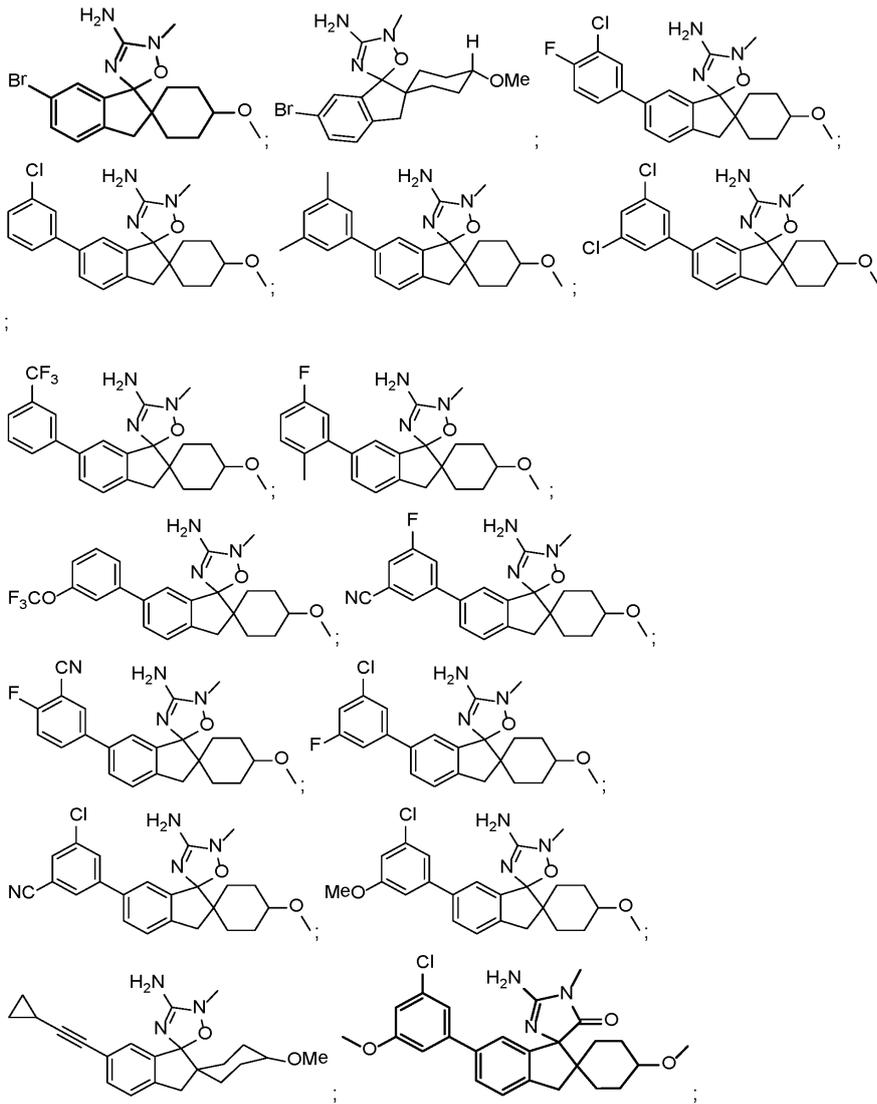
제1항에 있어서,

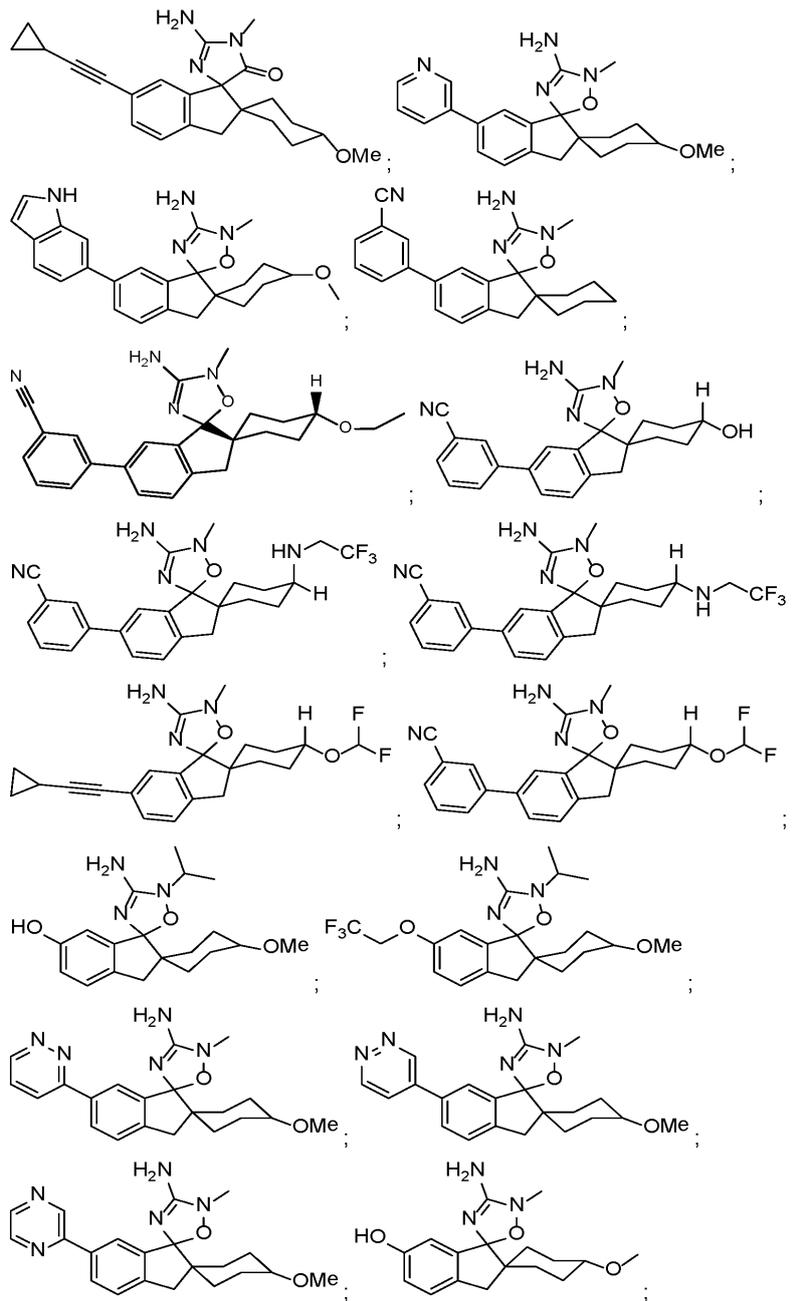
상기 R₁은 -H이고 R₁₄는 -Me인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

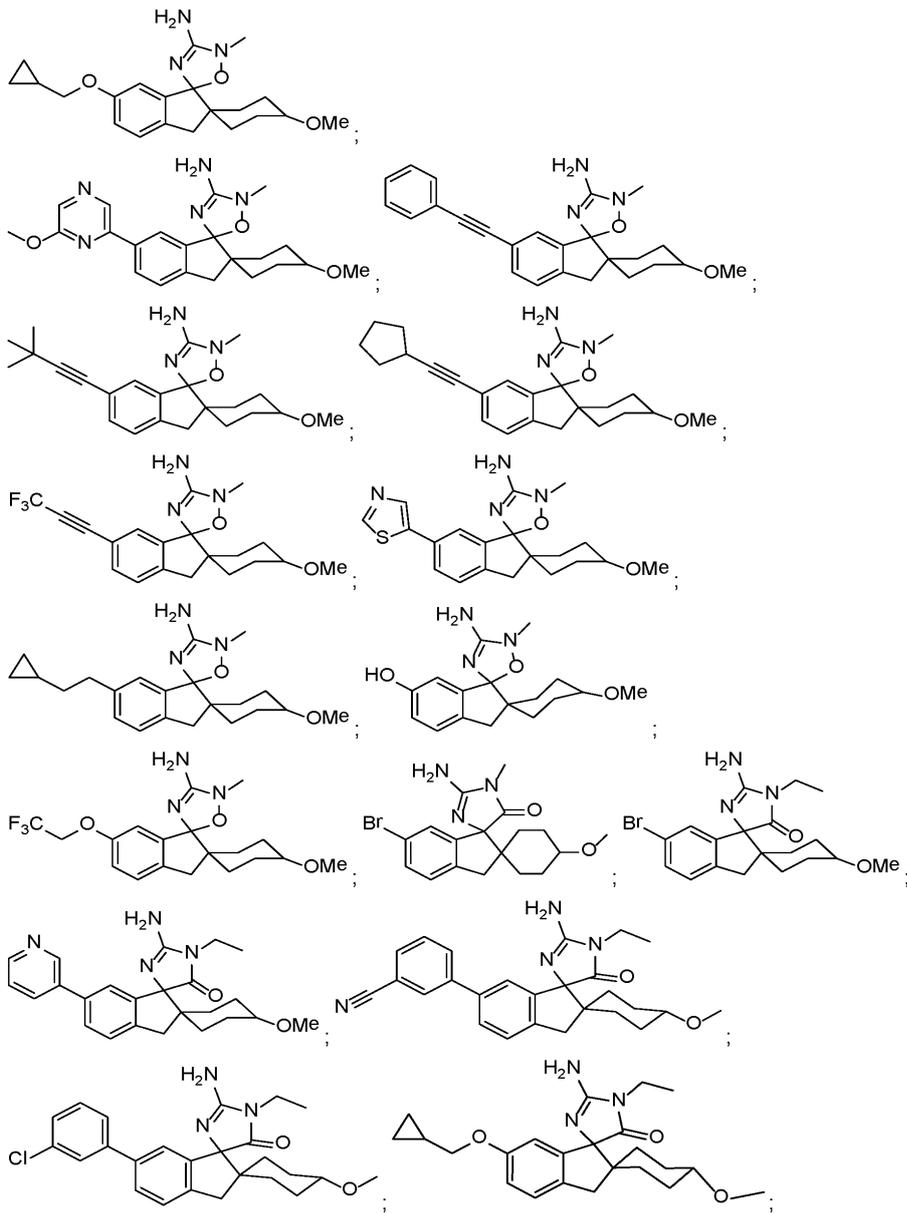
청구항 9

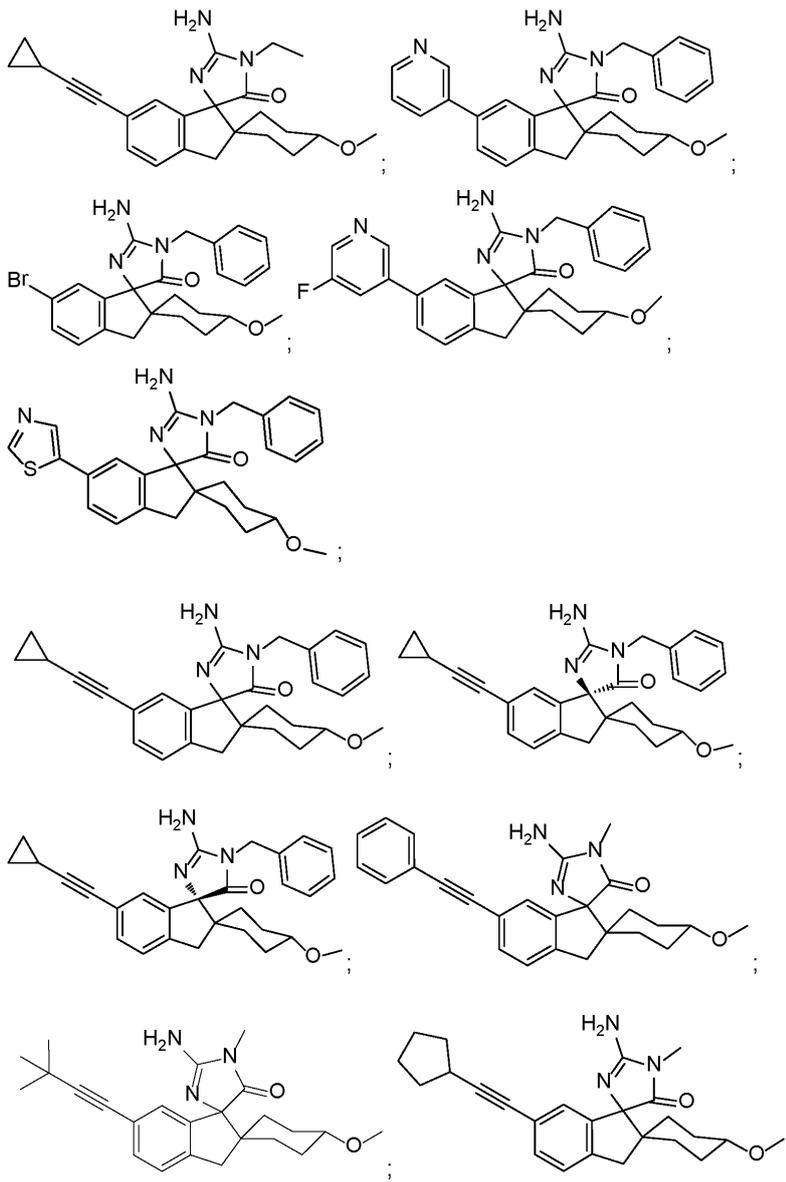
하기 구조식으로 이루어진 군 중에서 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

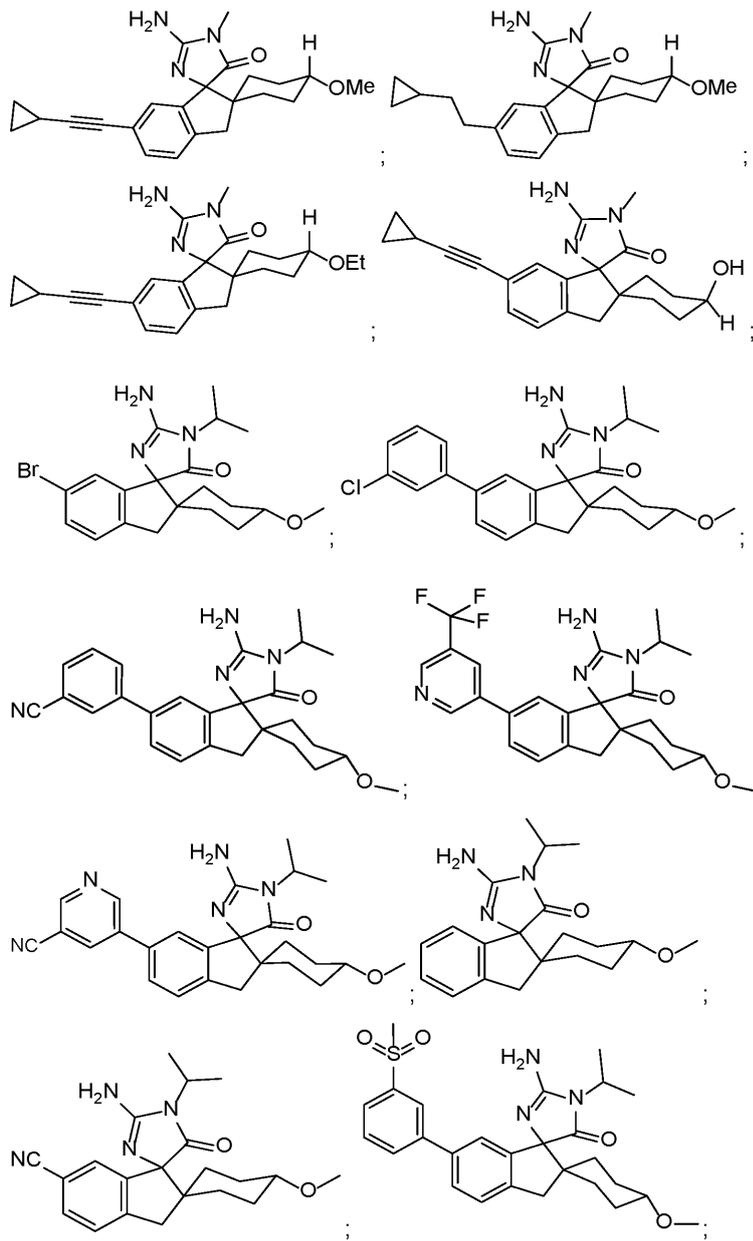


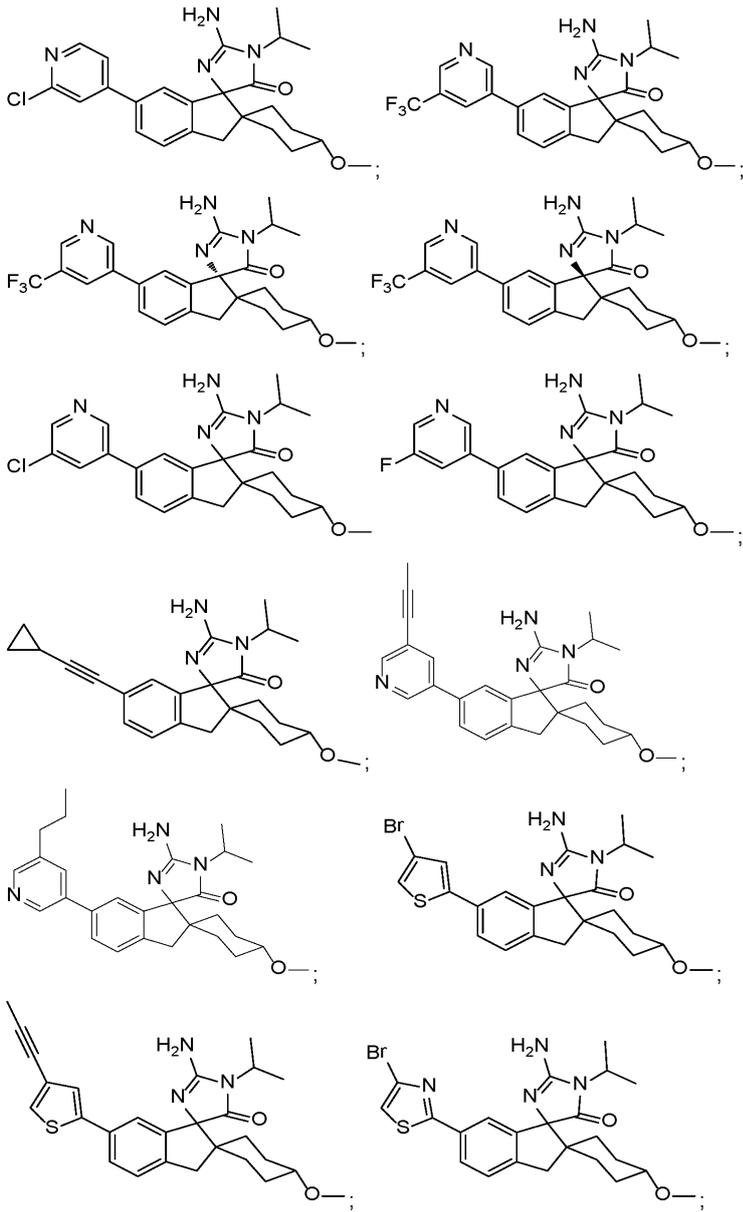


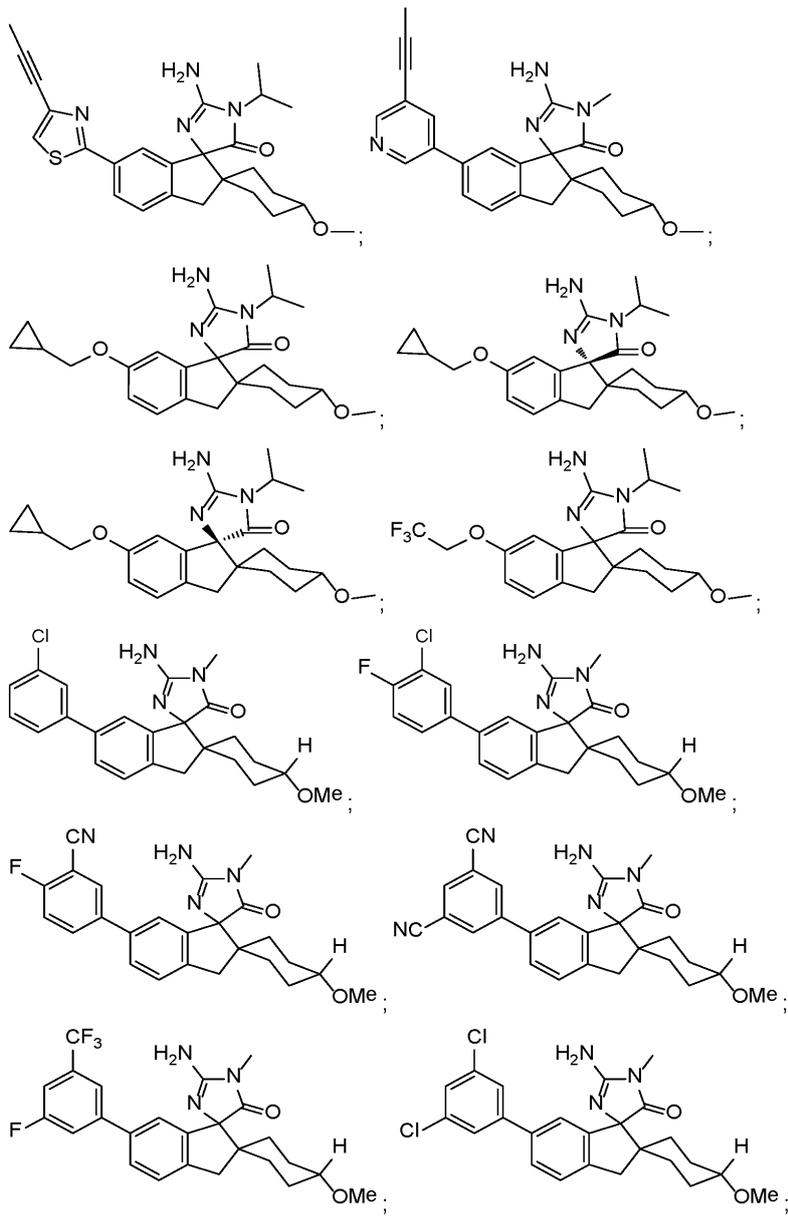


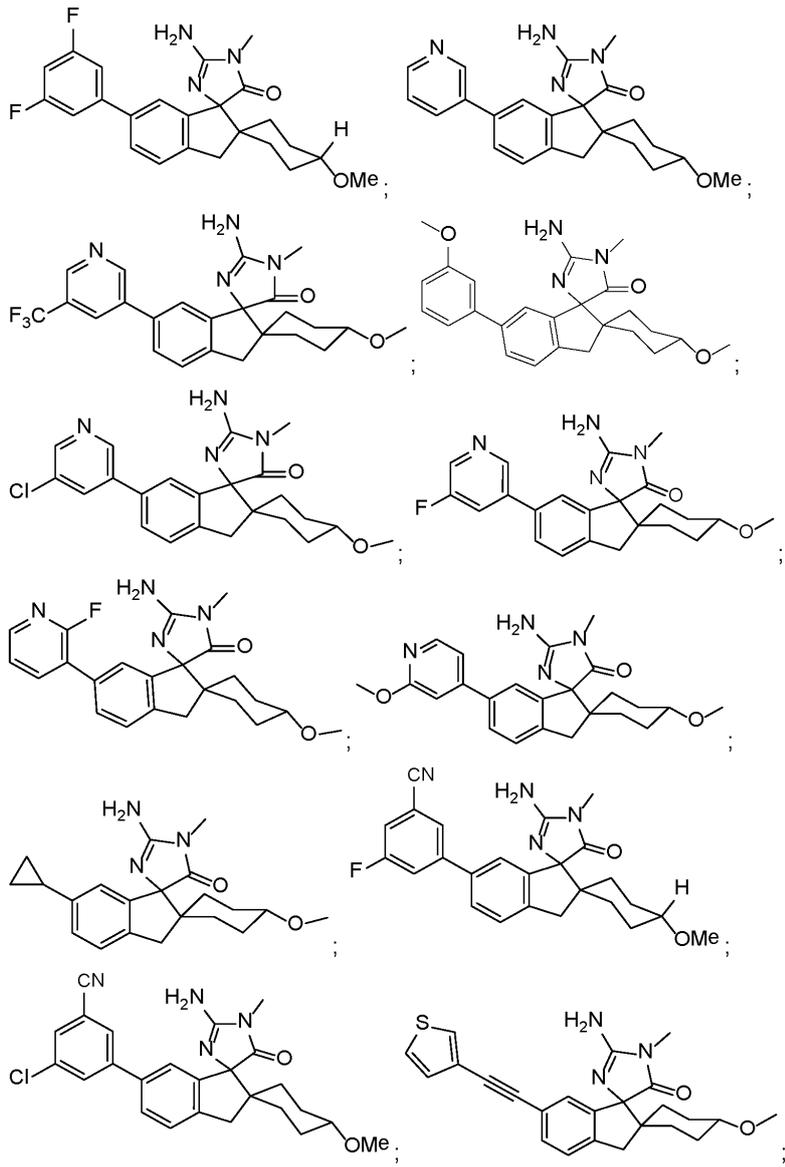


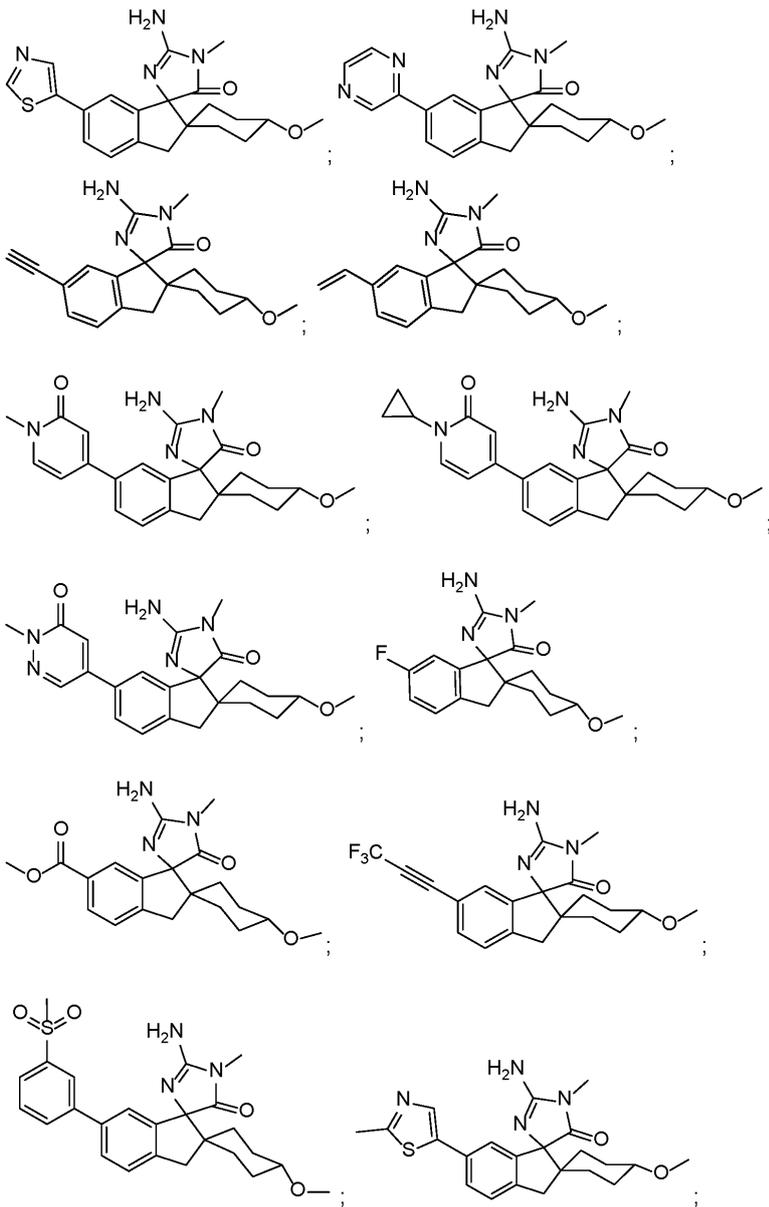


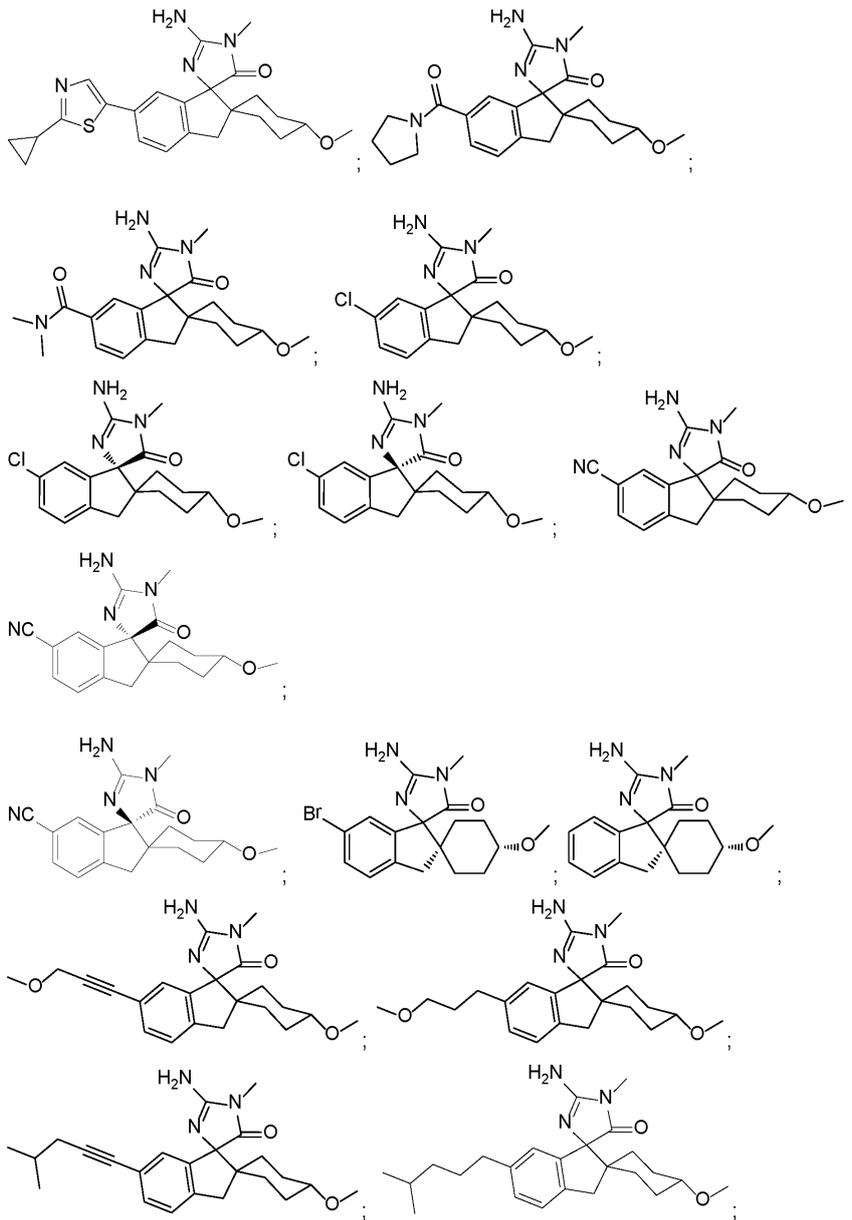


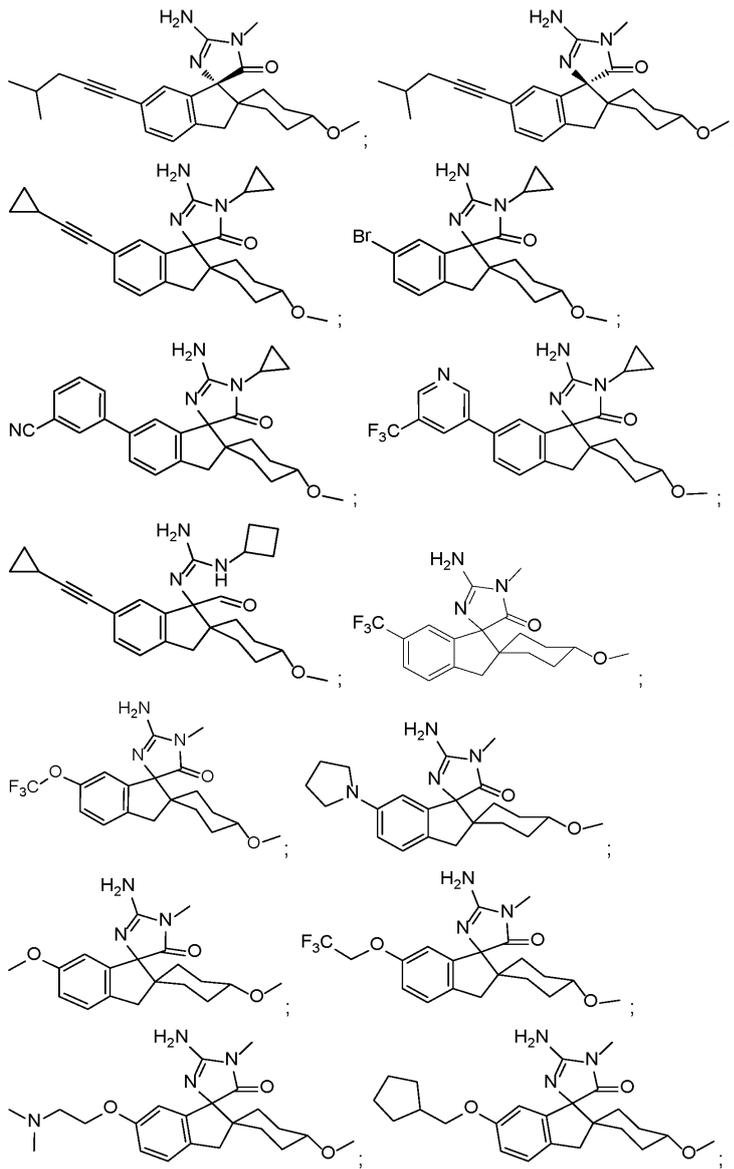


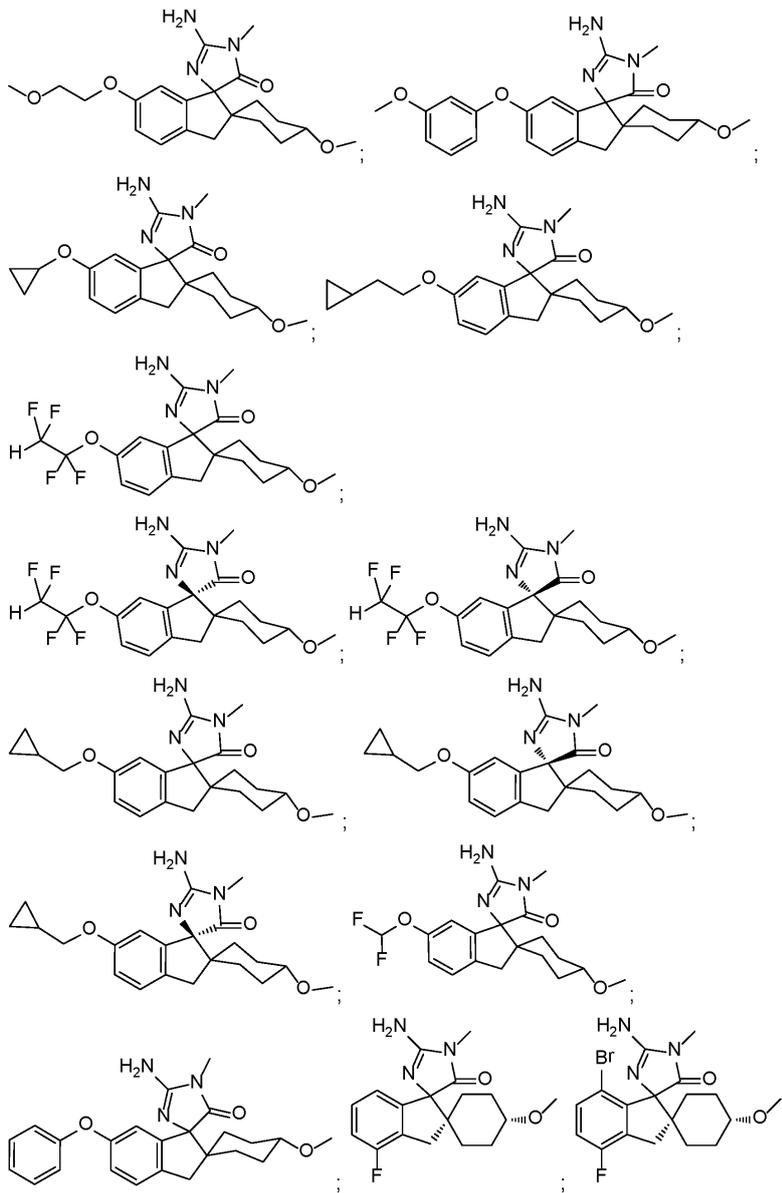


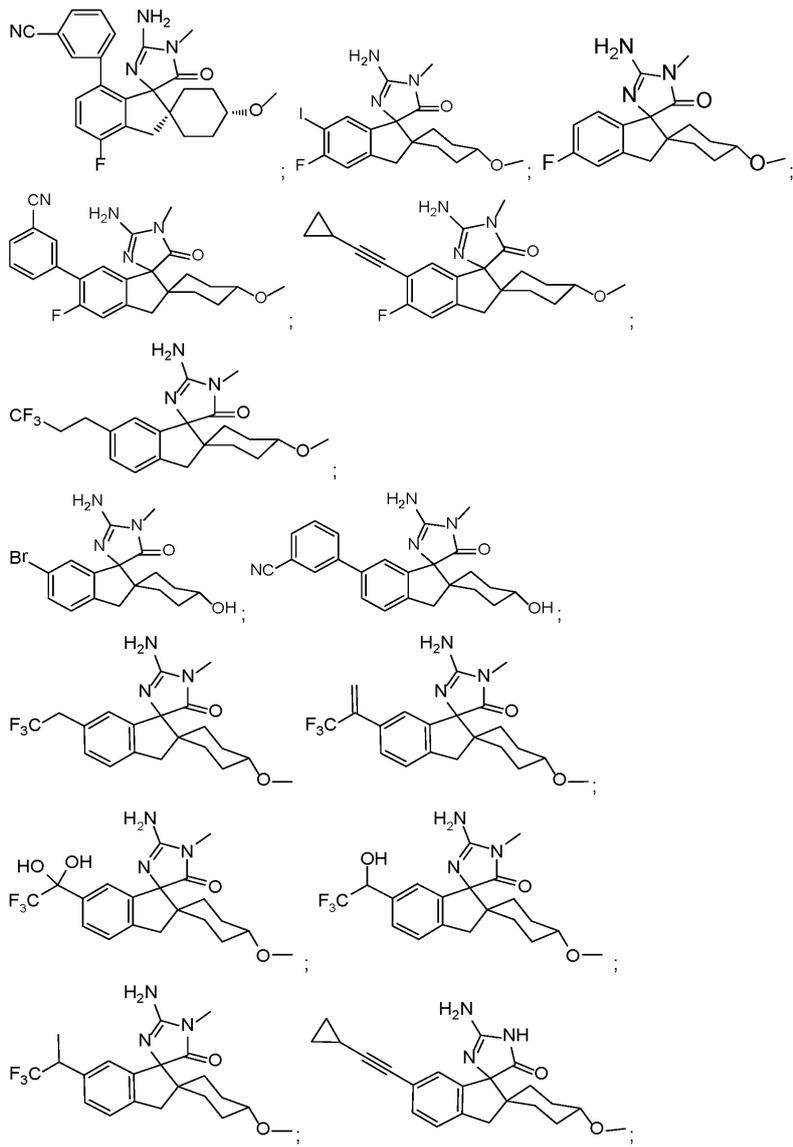


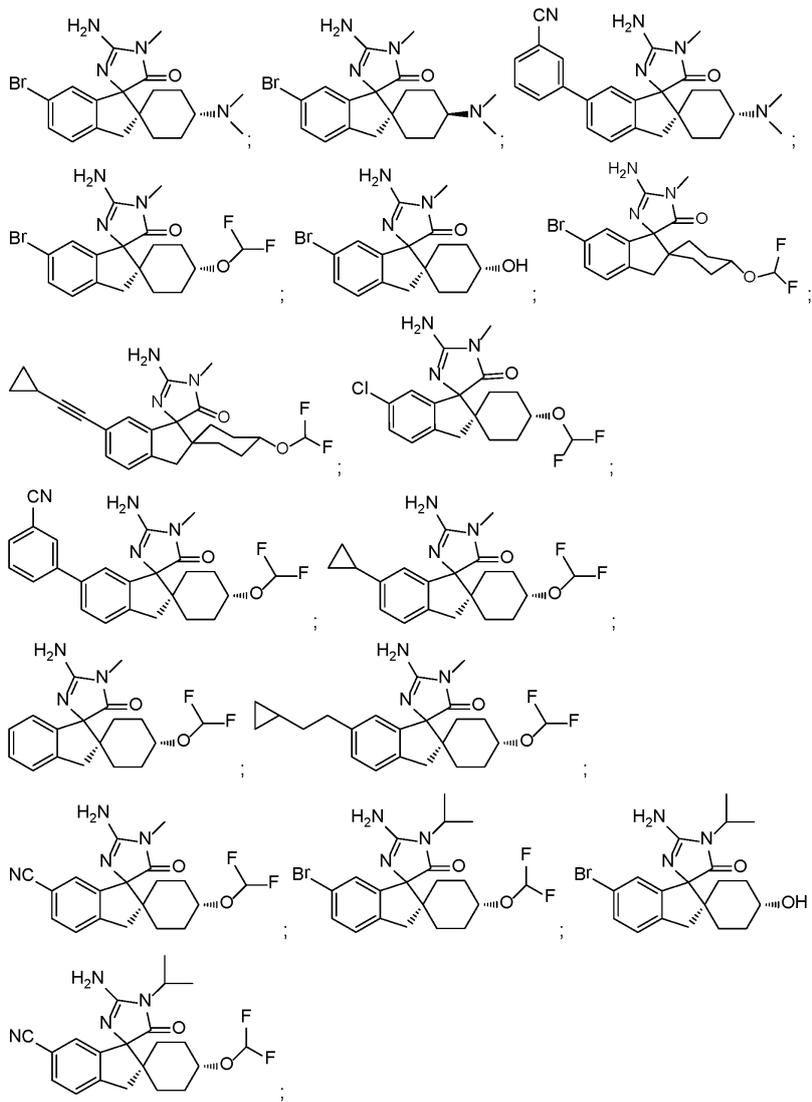


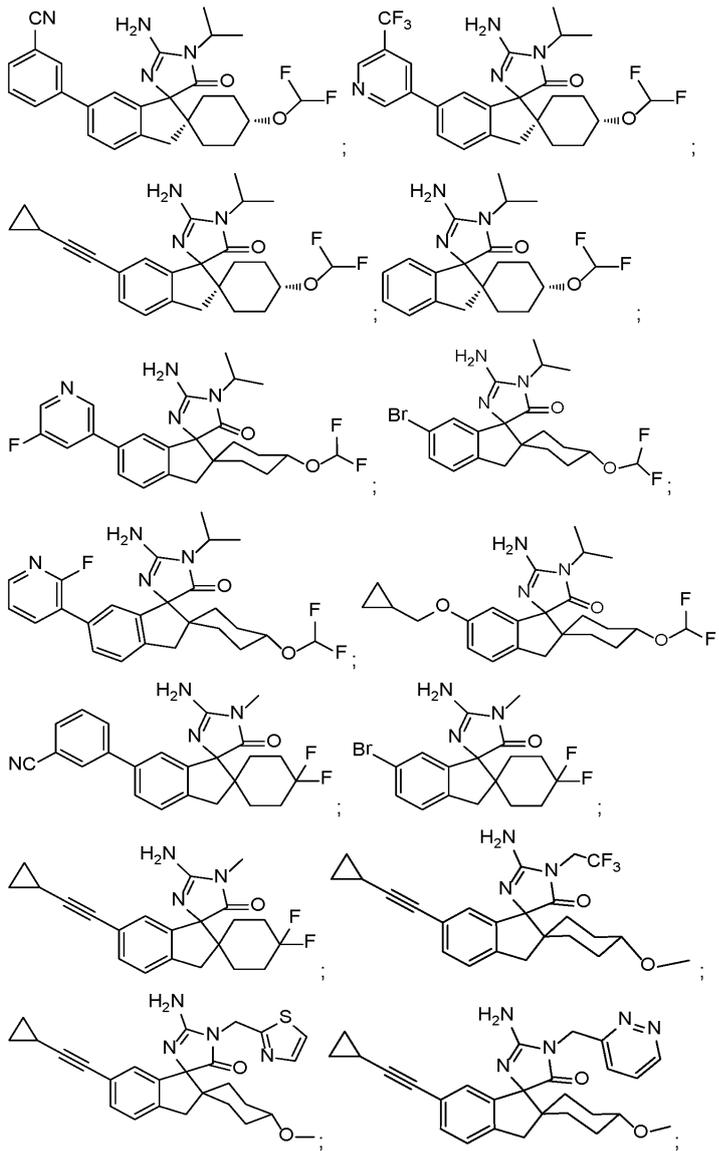


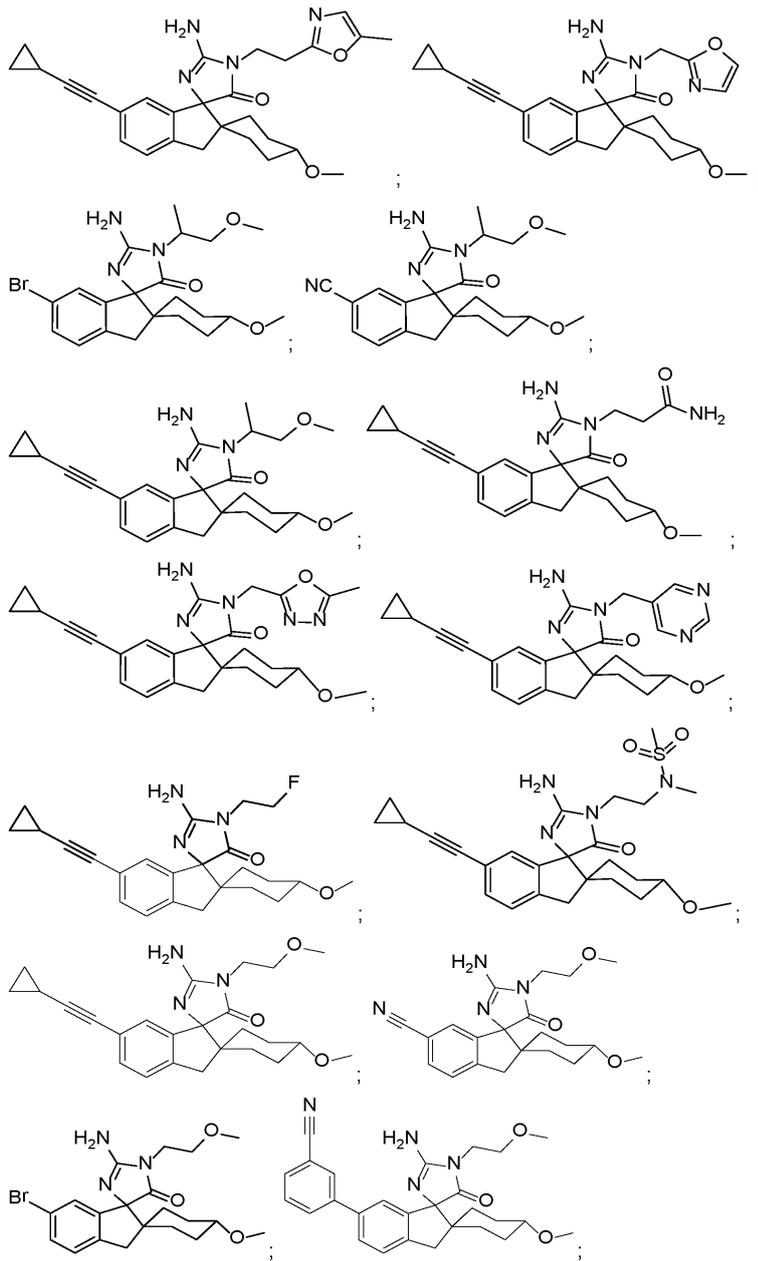


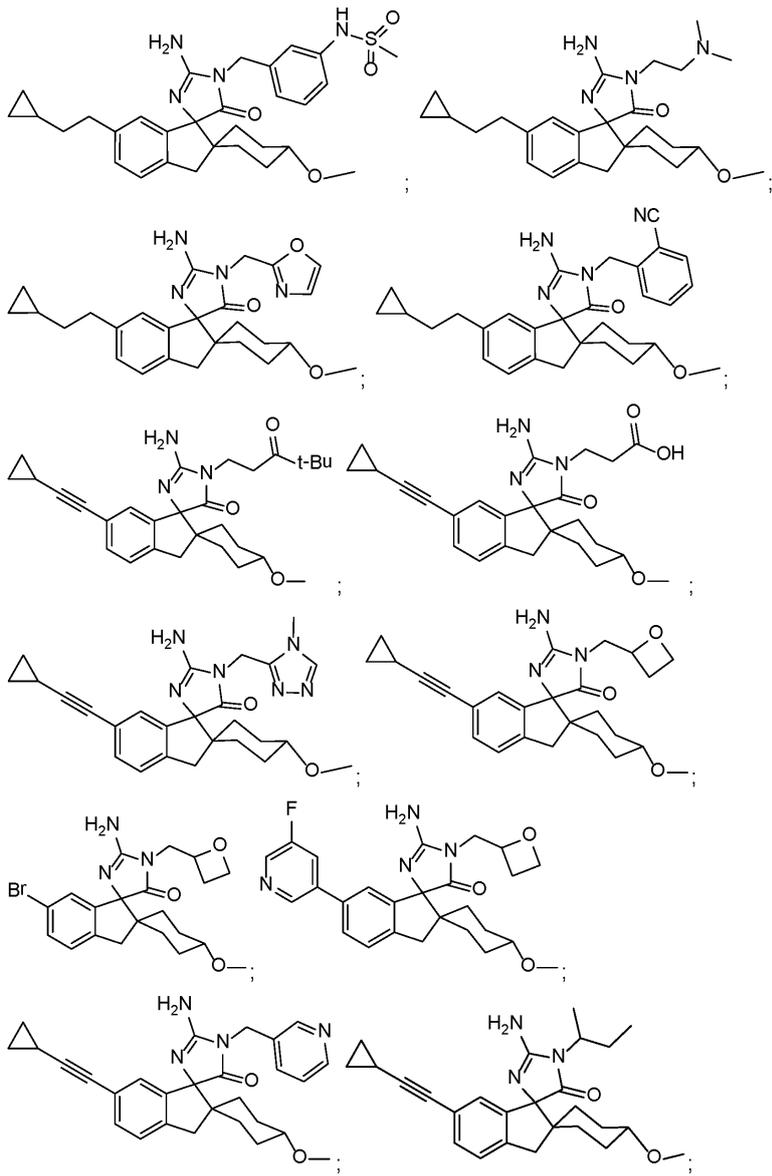


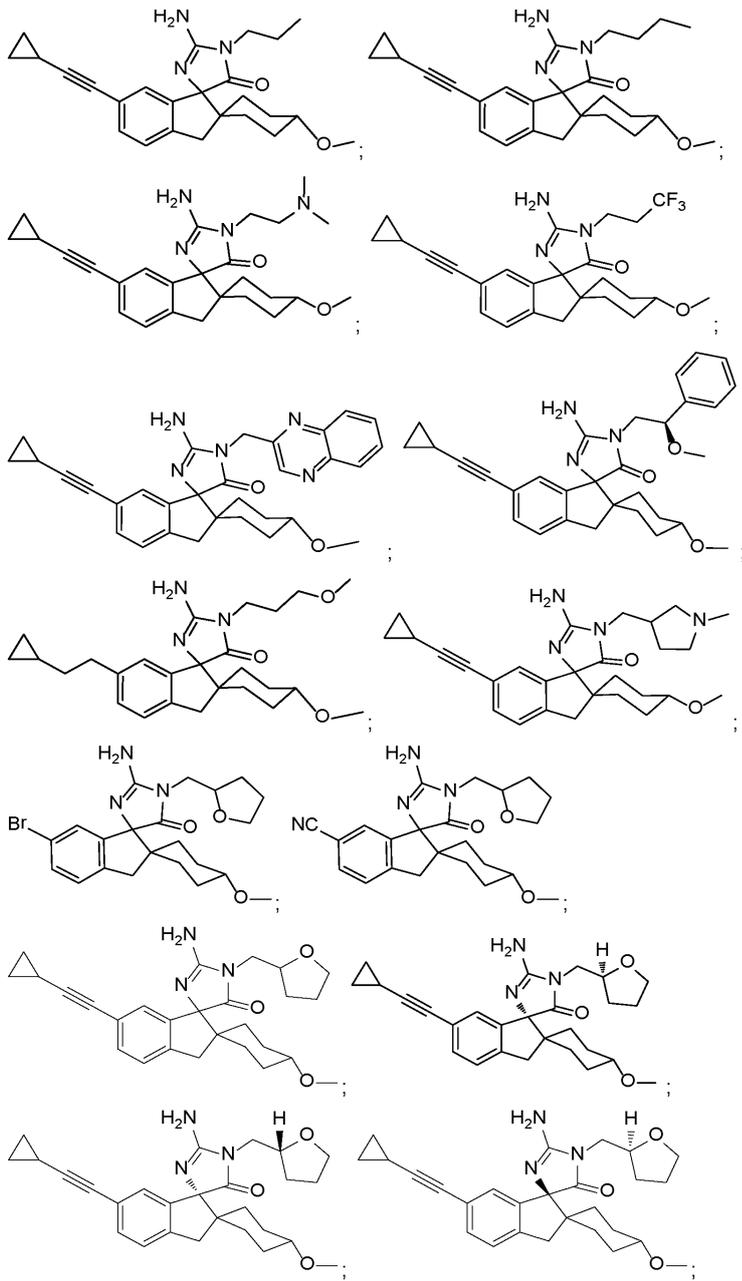


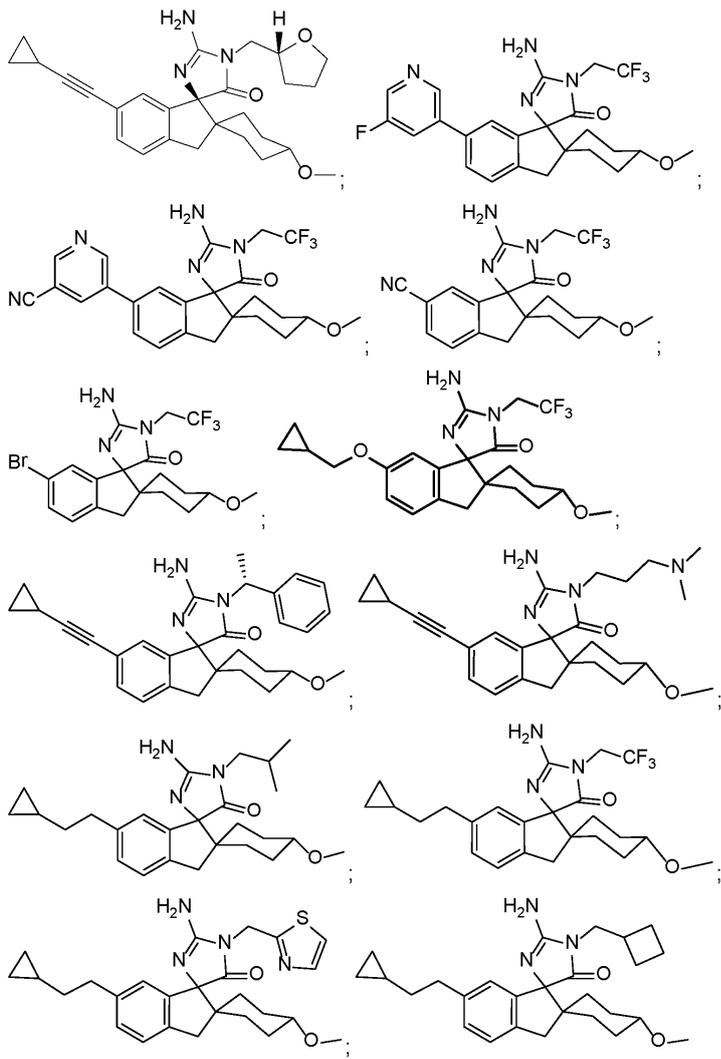


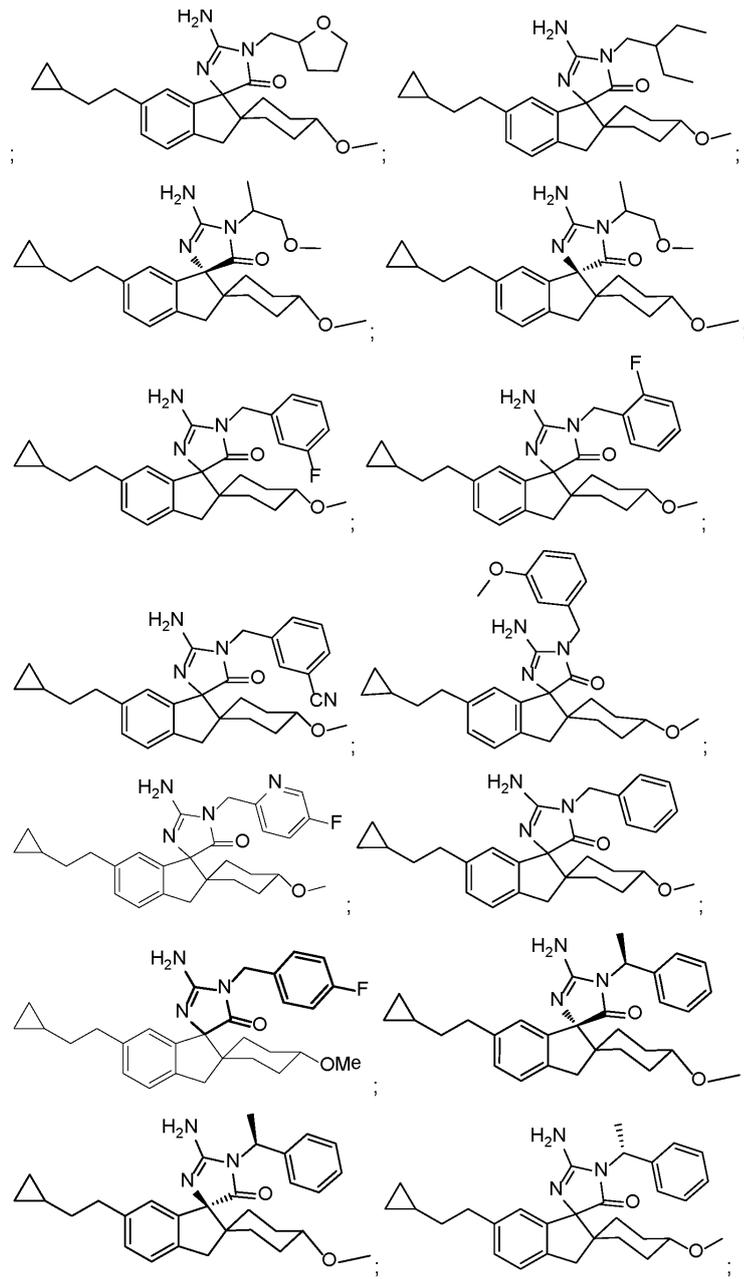


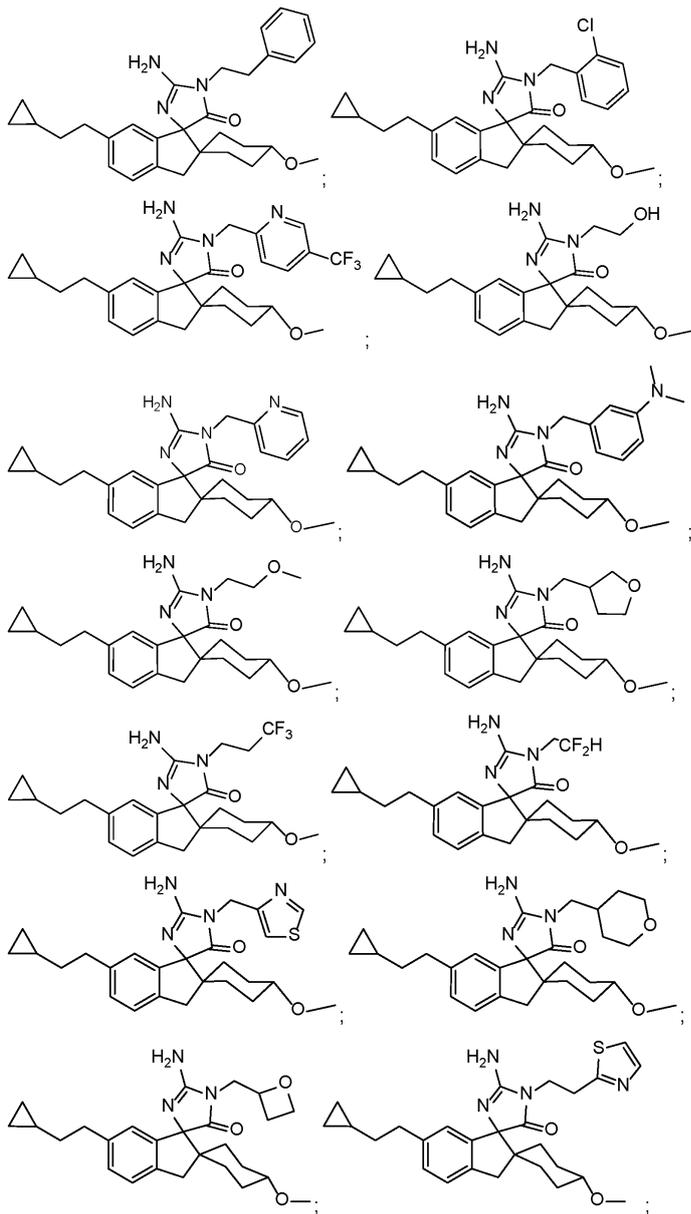


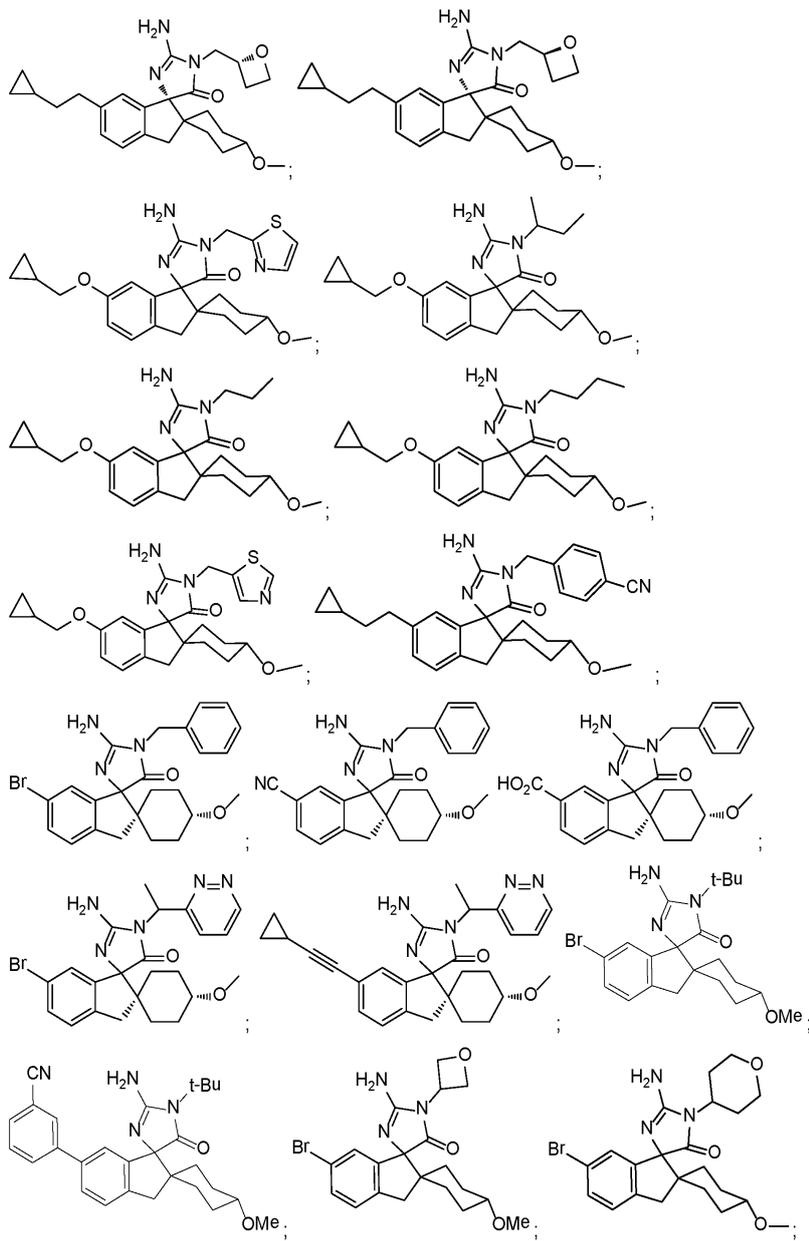


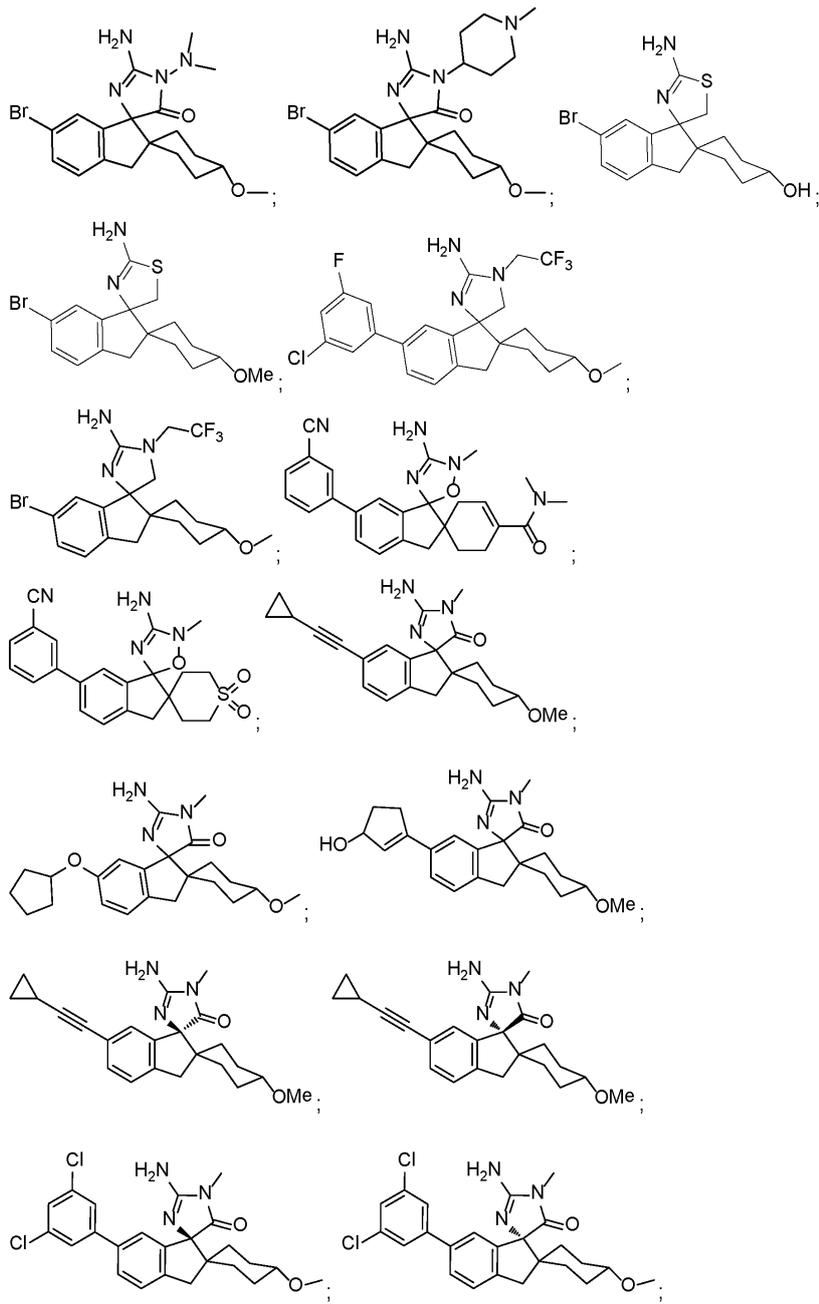


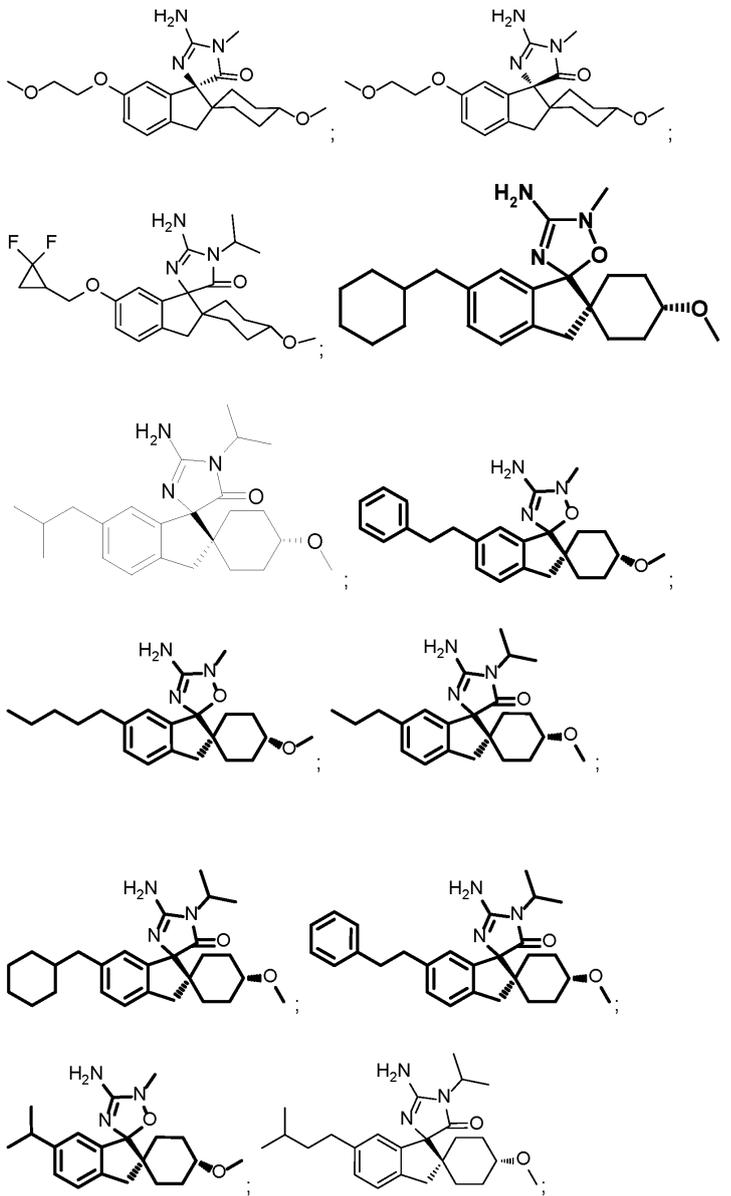


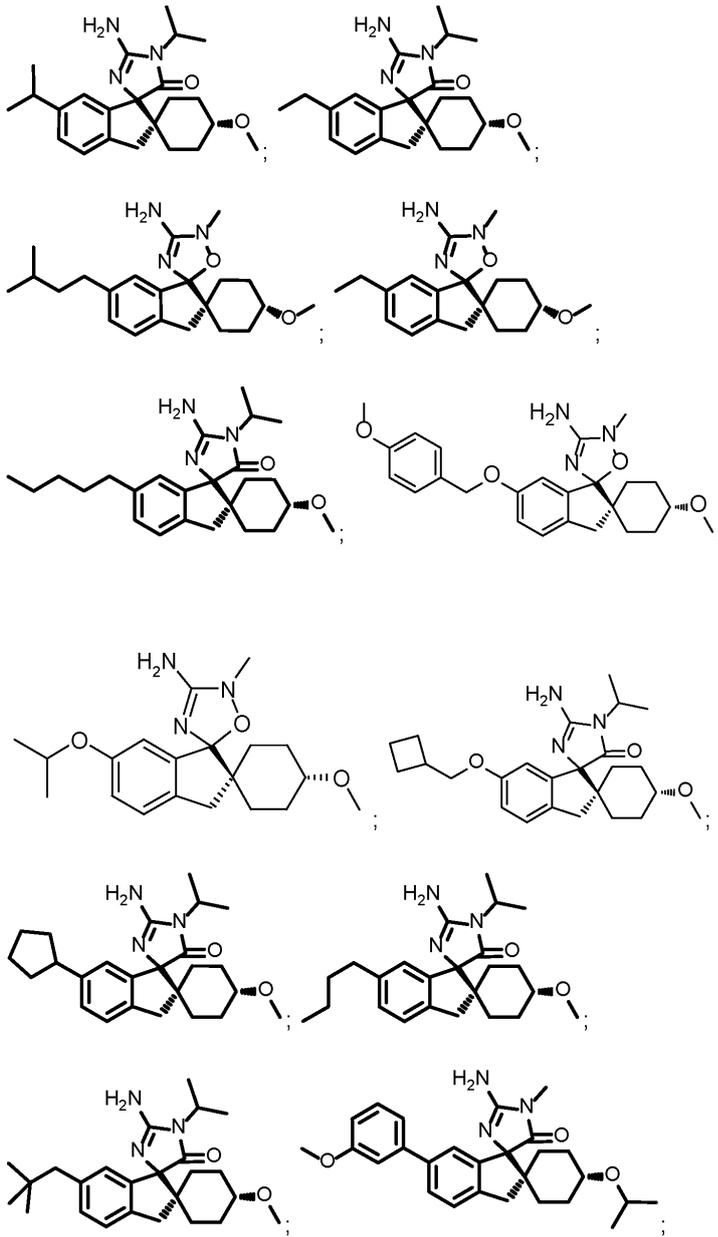


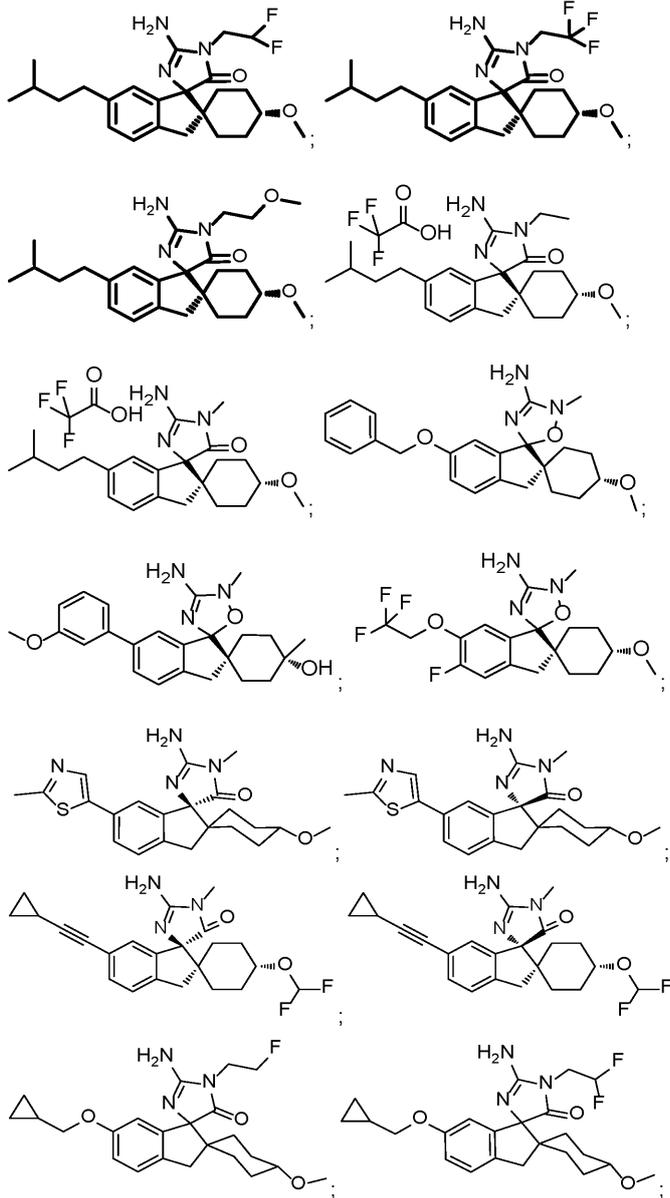


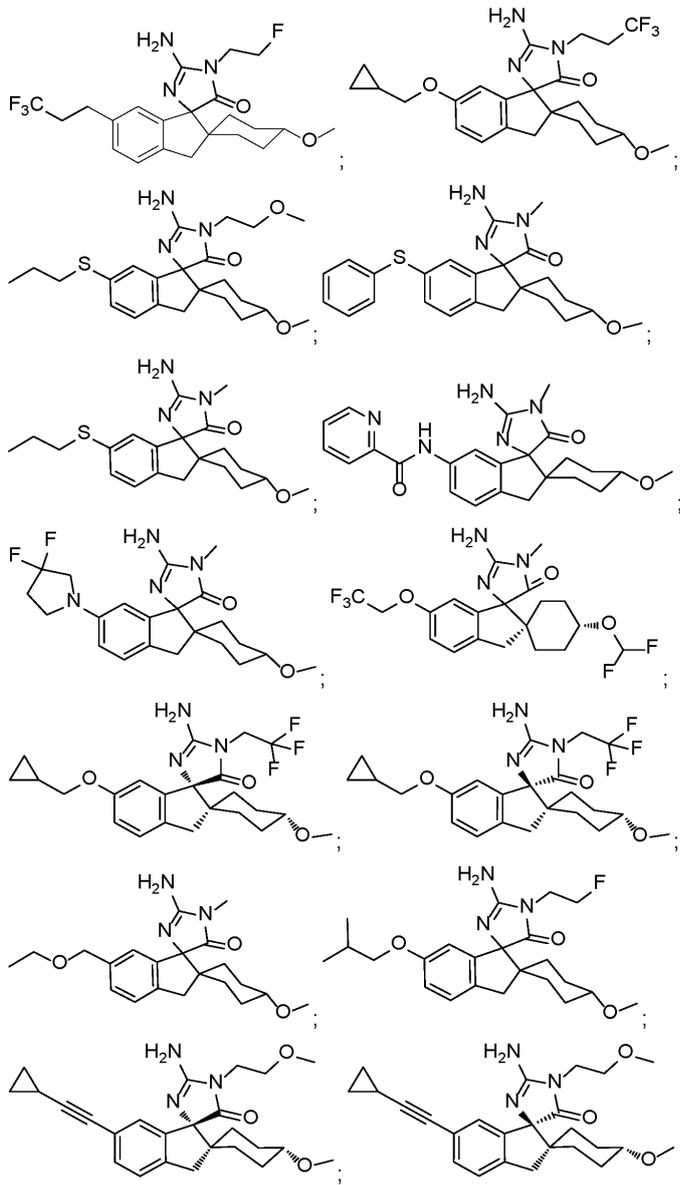


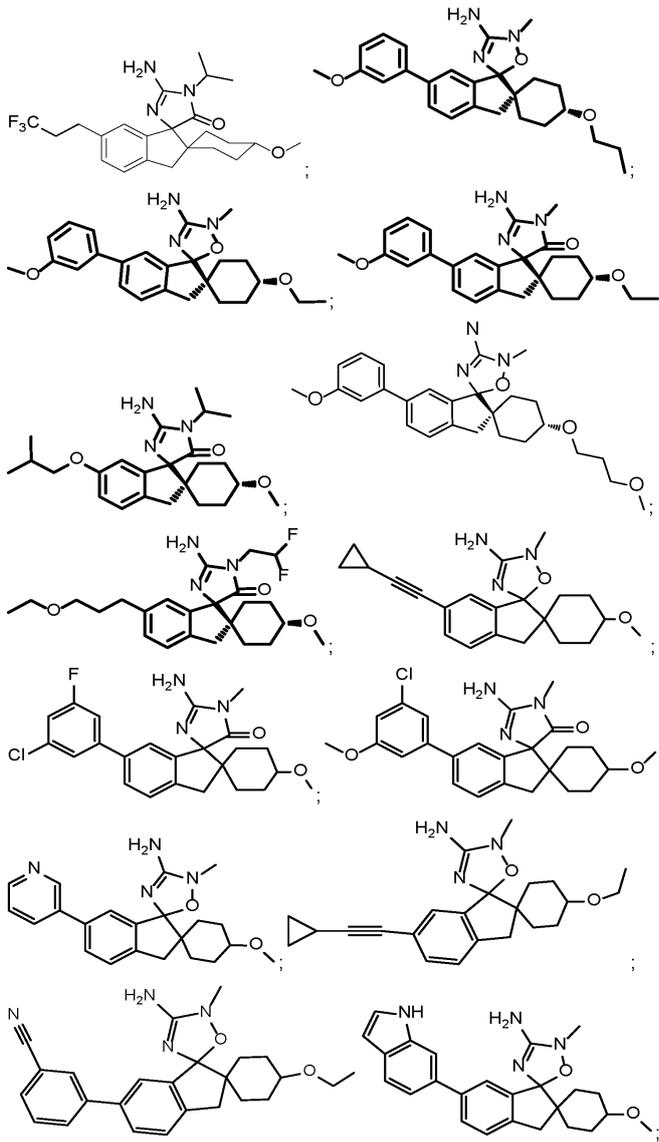


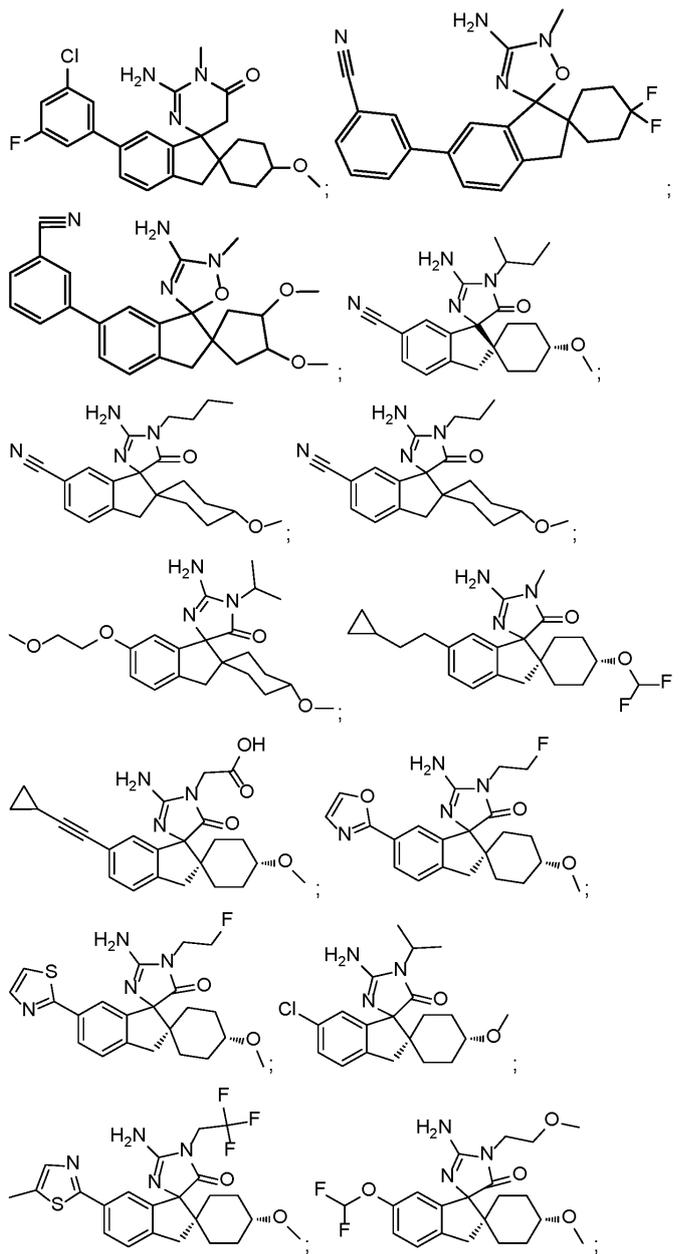


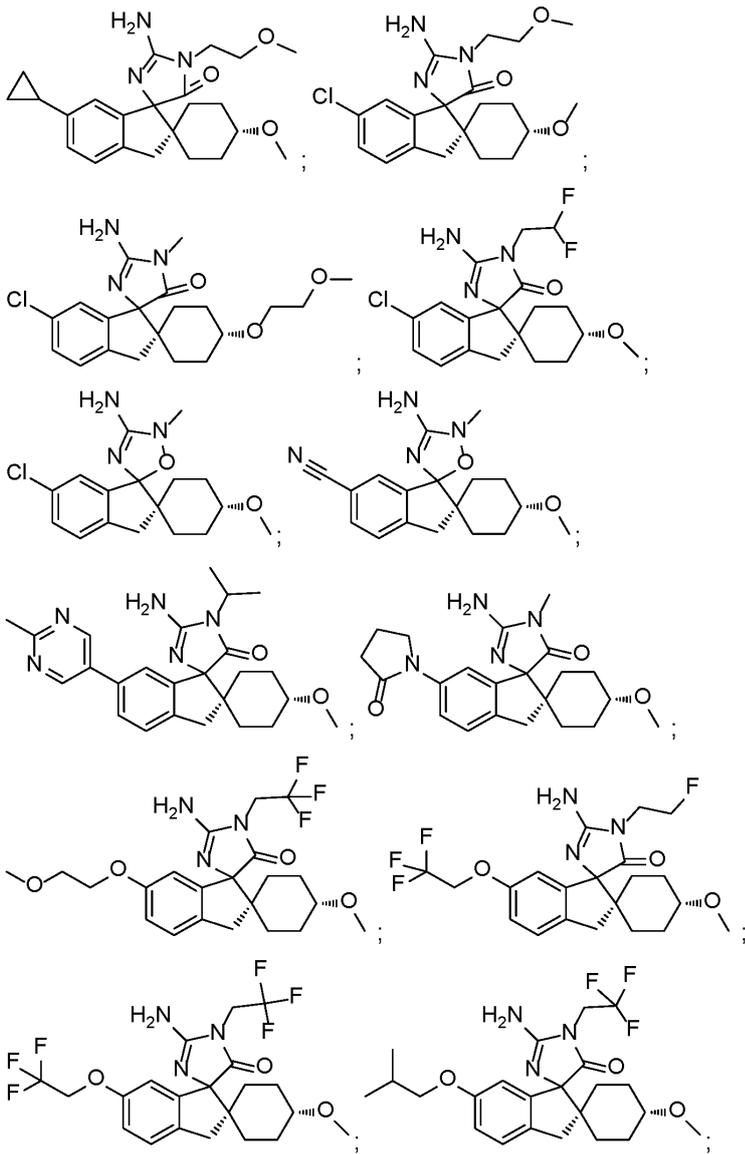


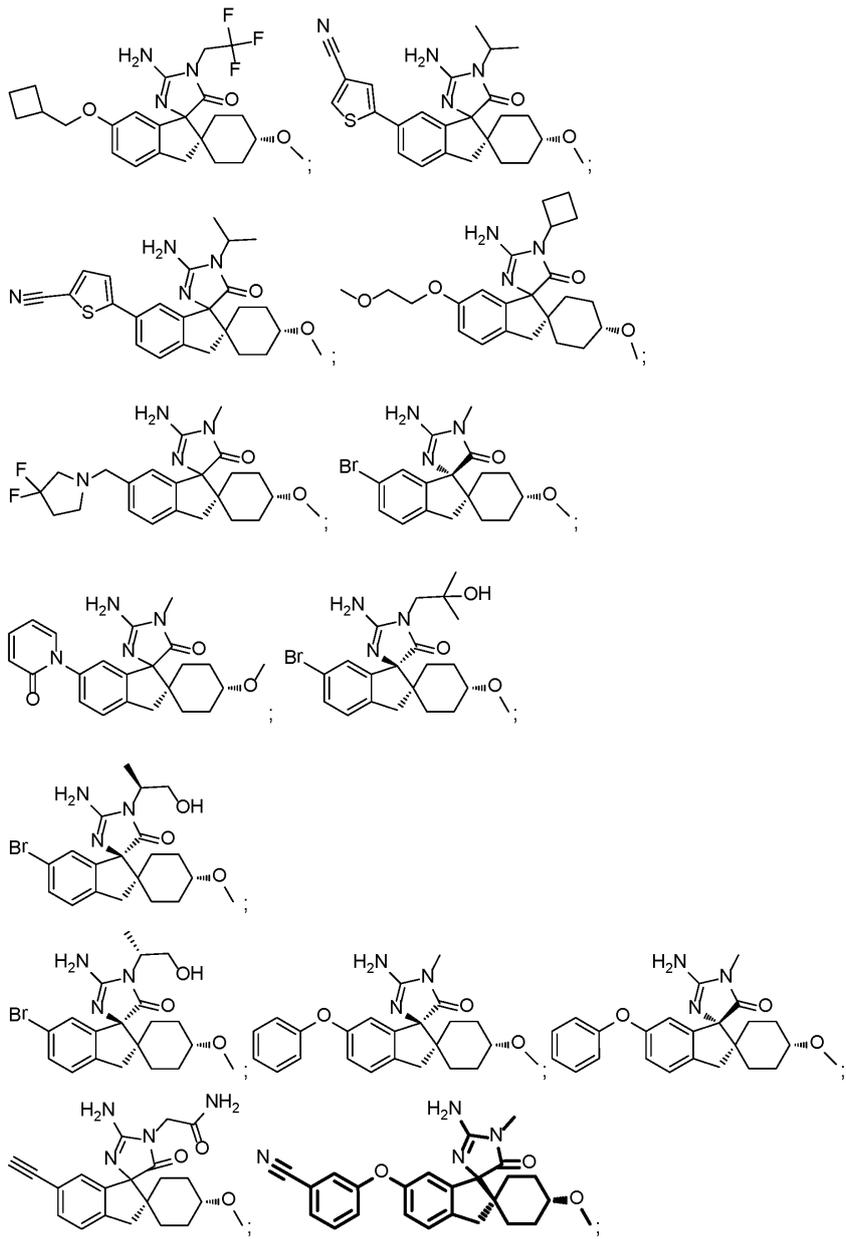


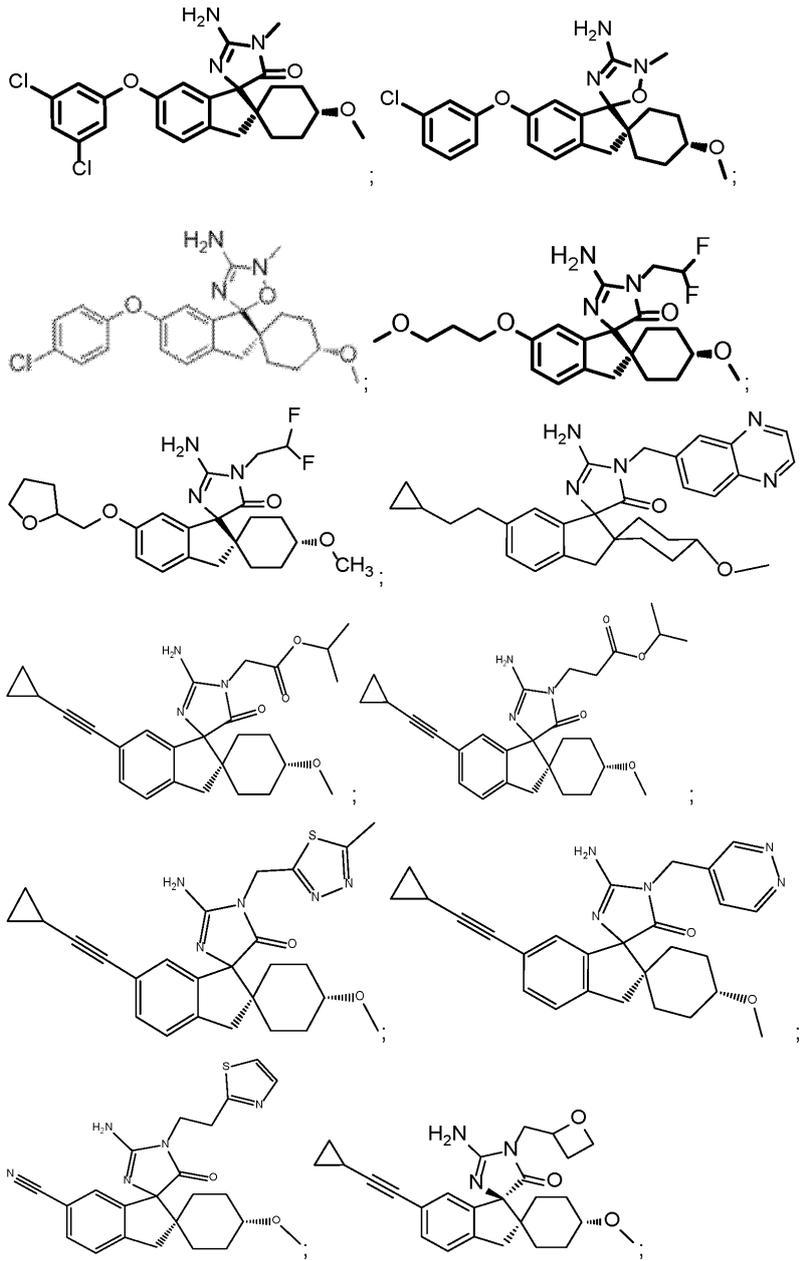


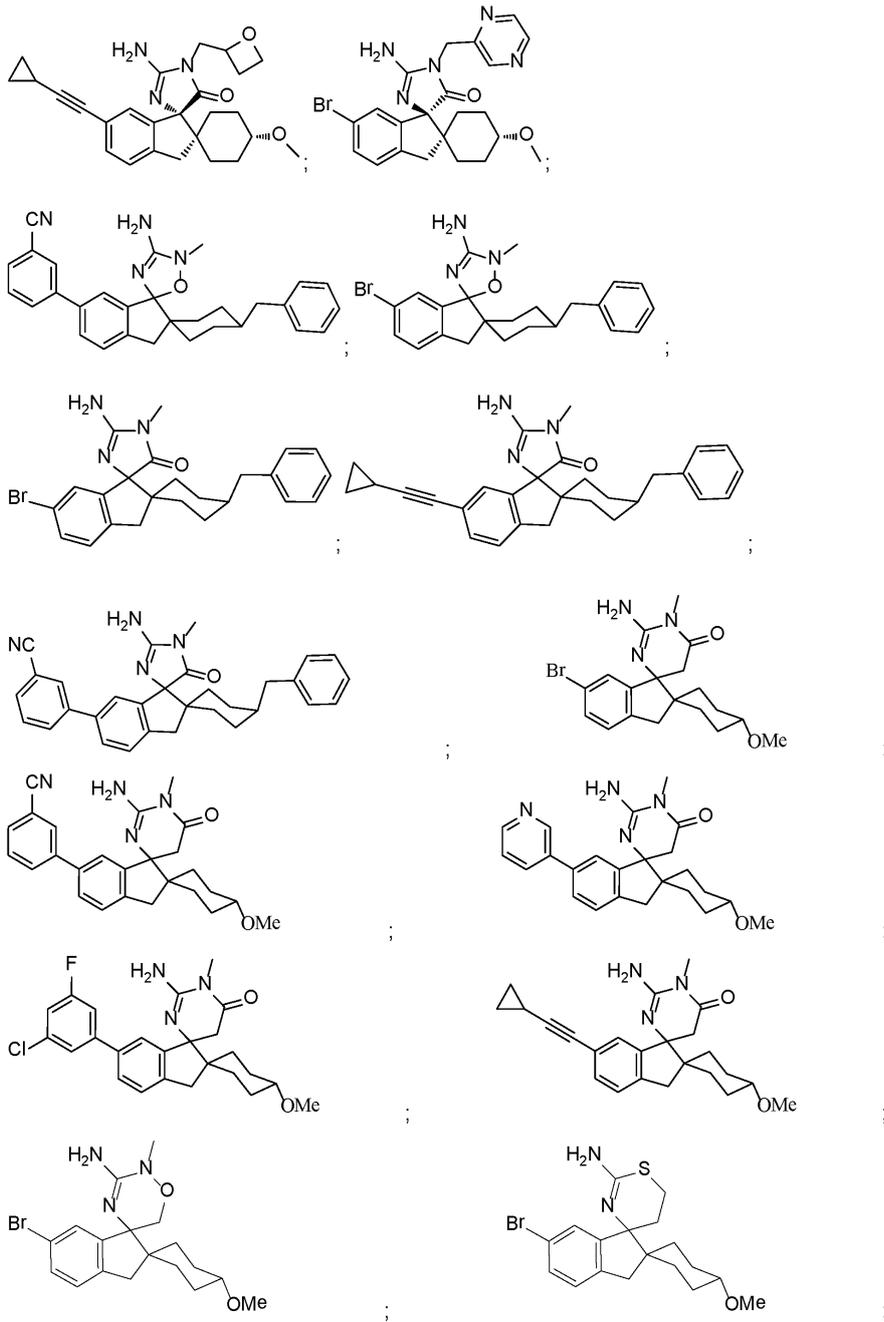


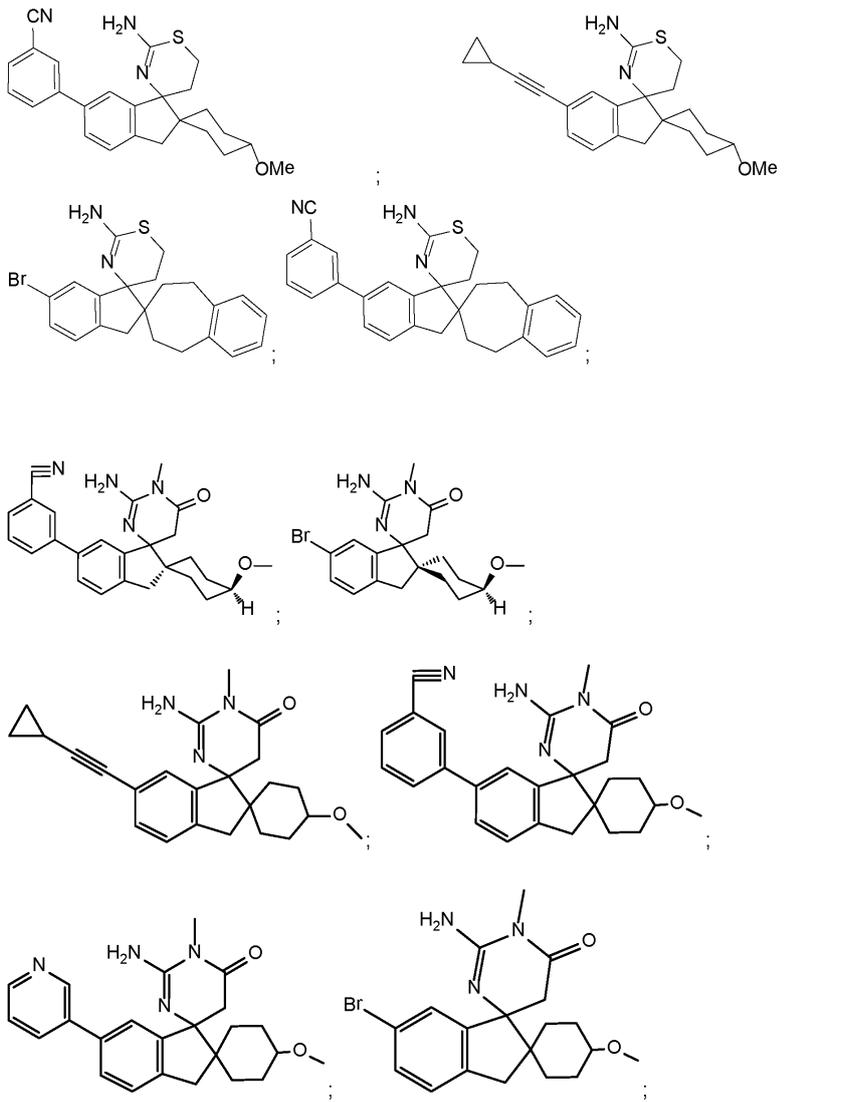


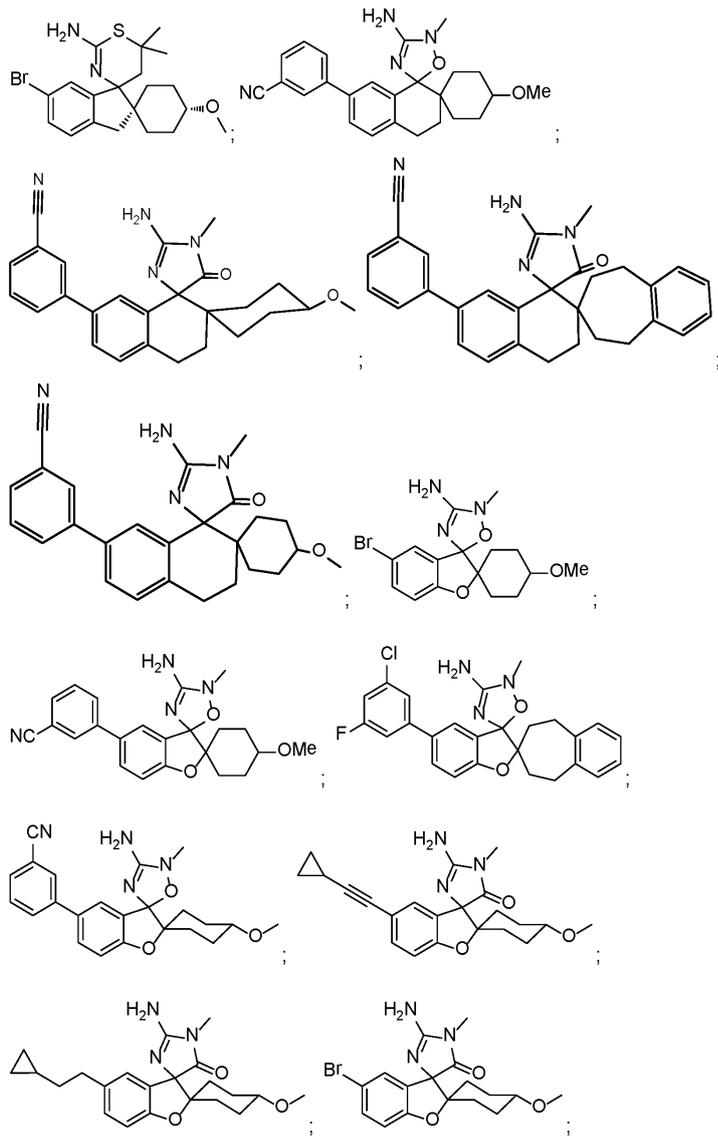


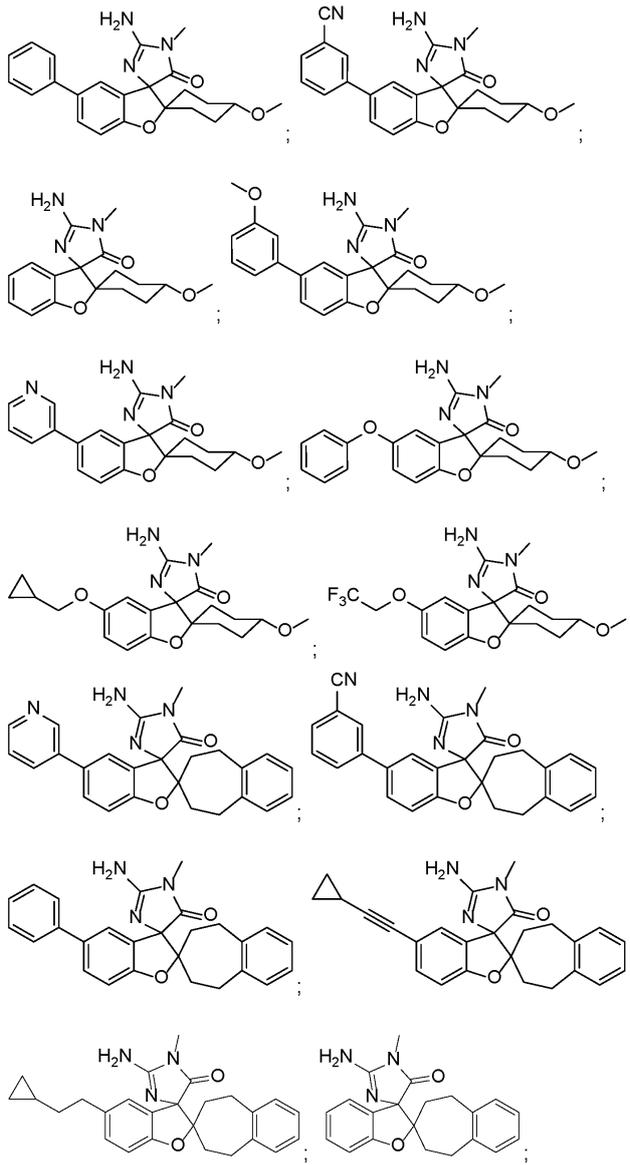


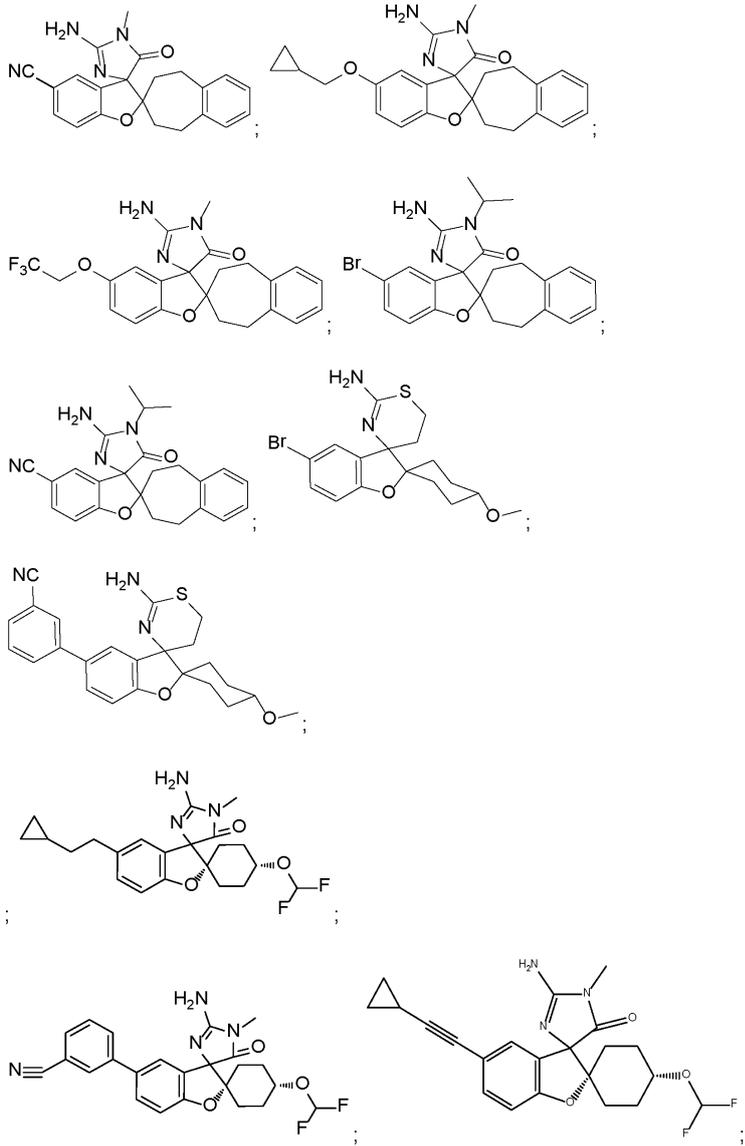


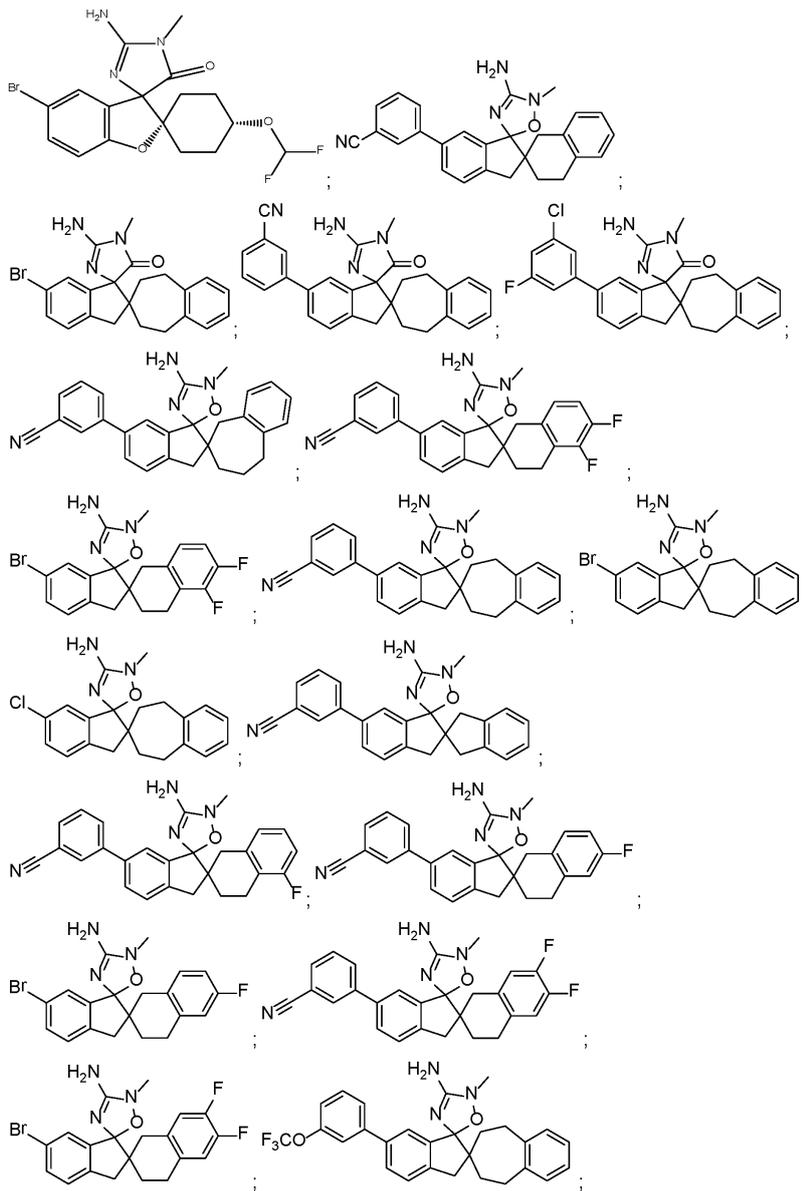


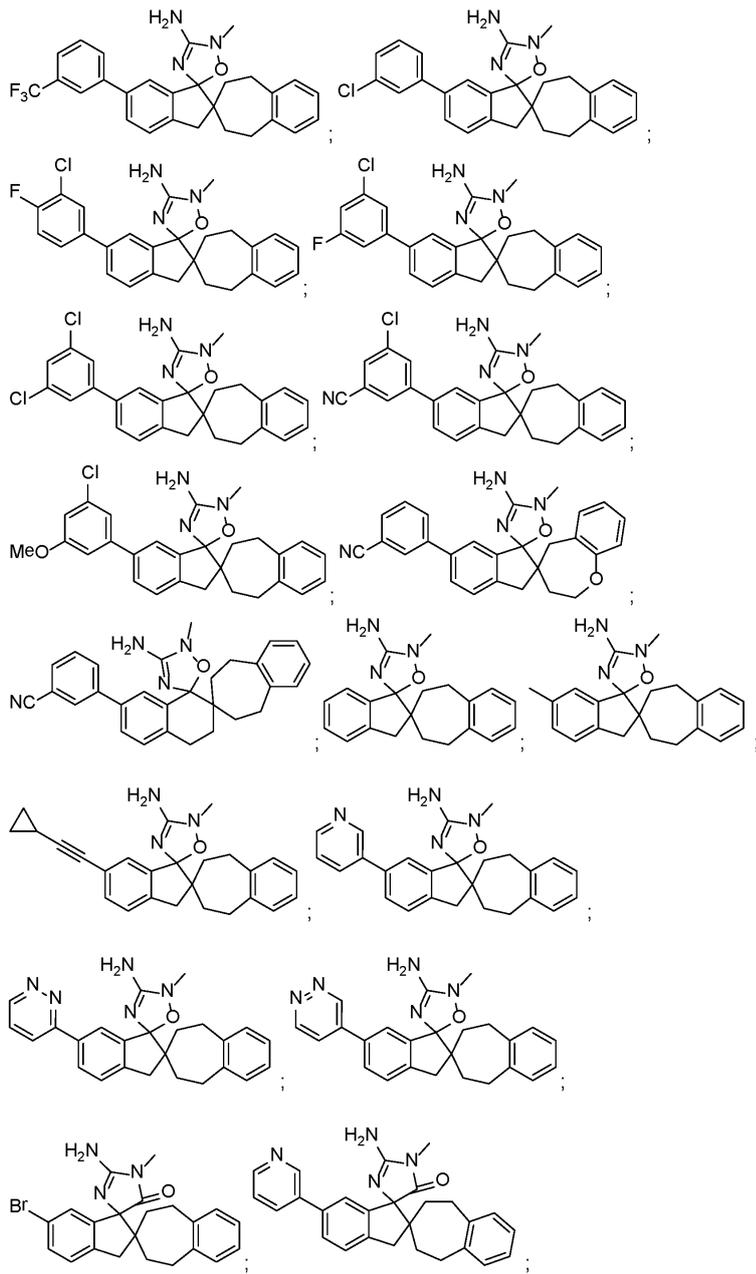


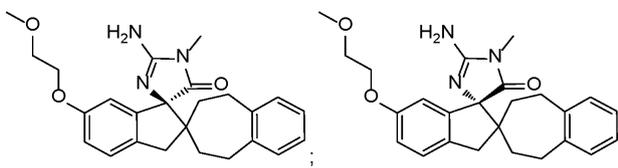
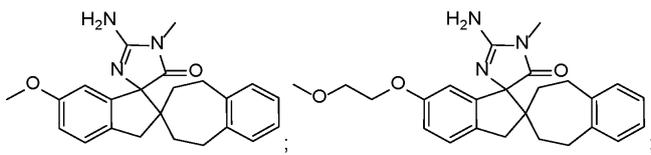
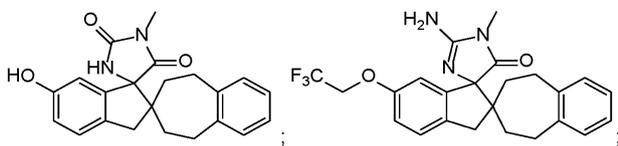
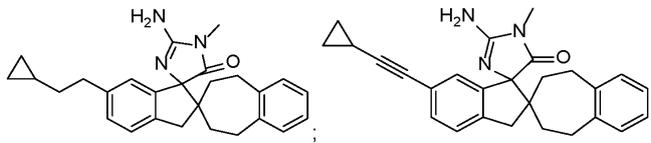
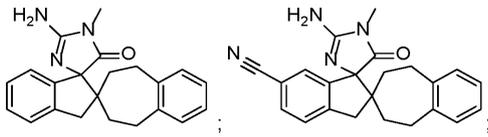
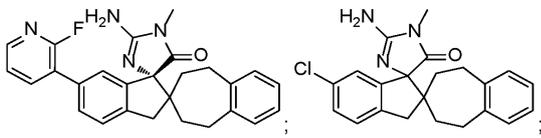
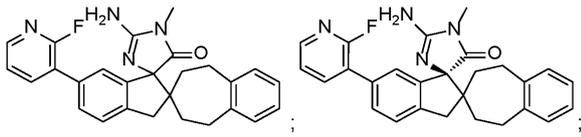


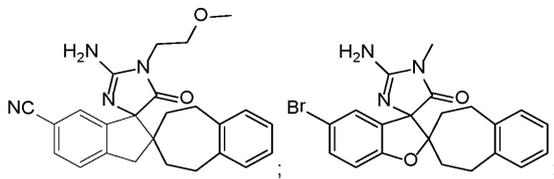
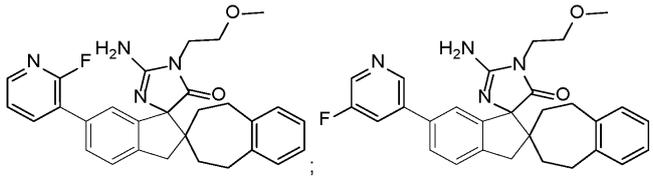
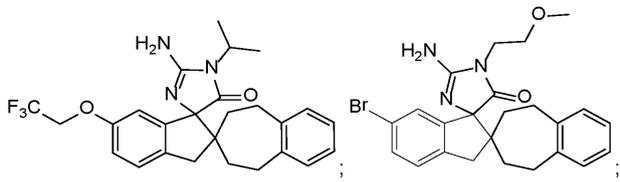
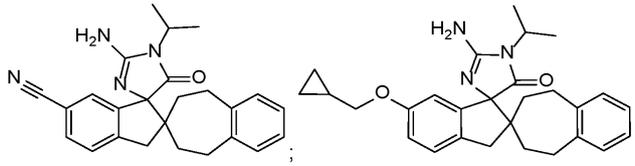
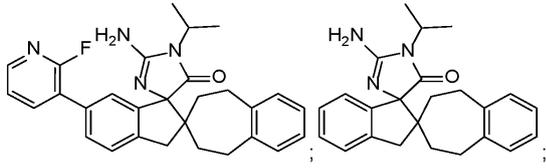
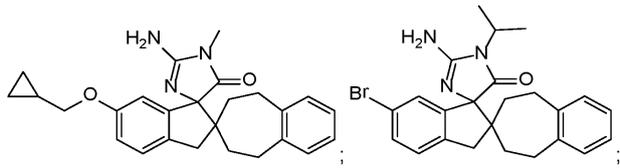


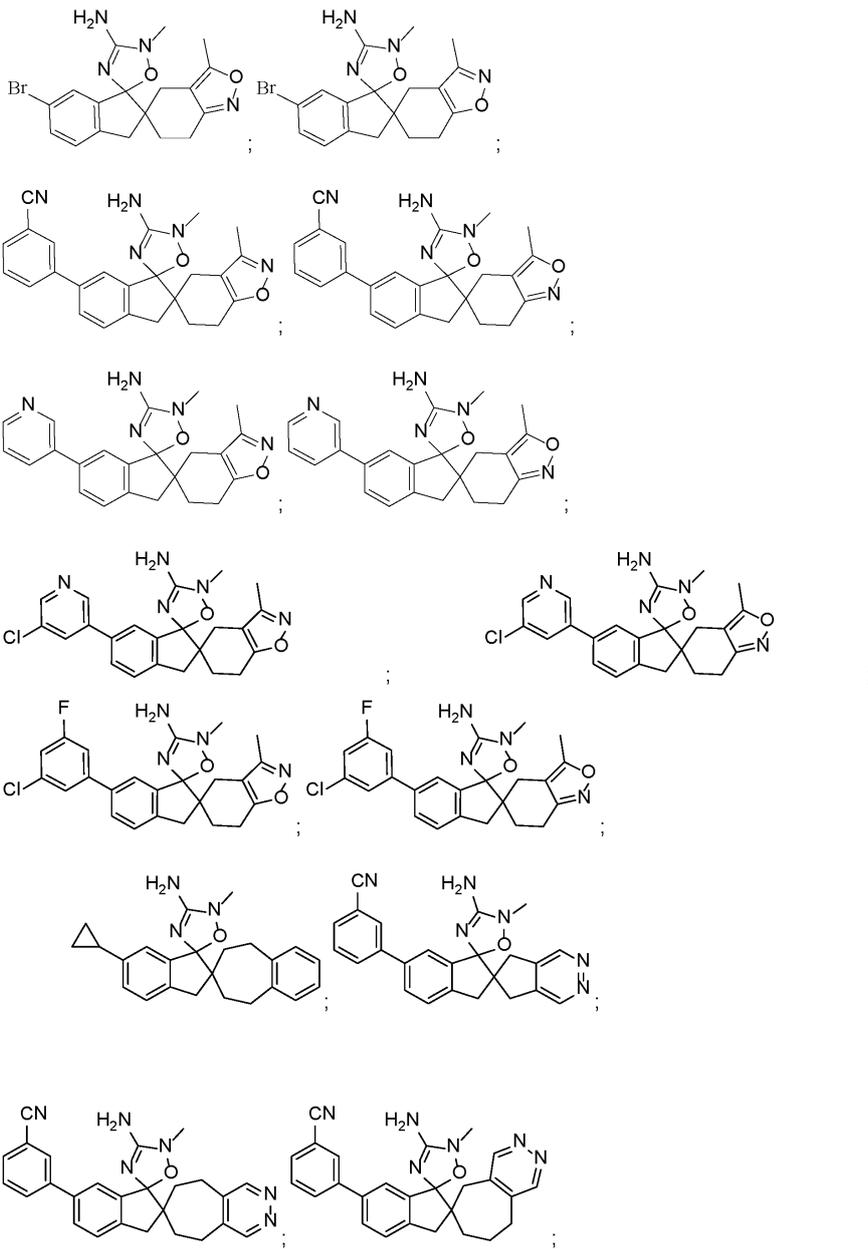


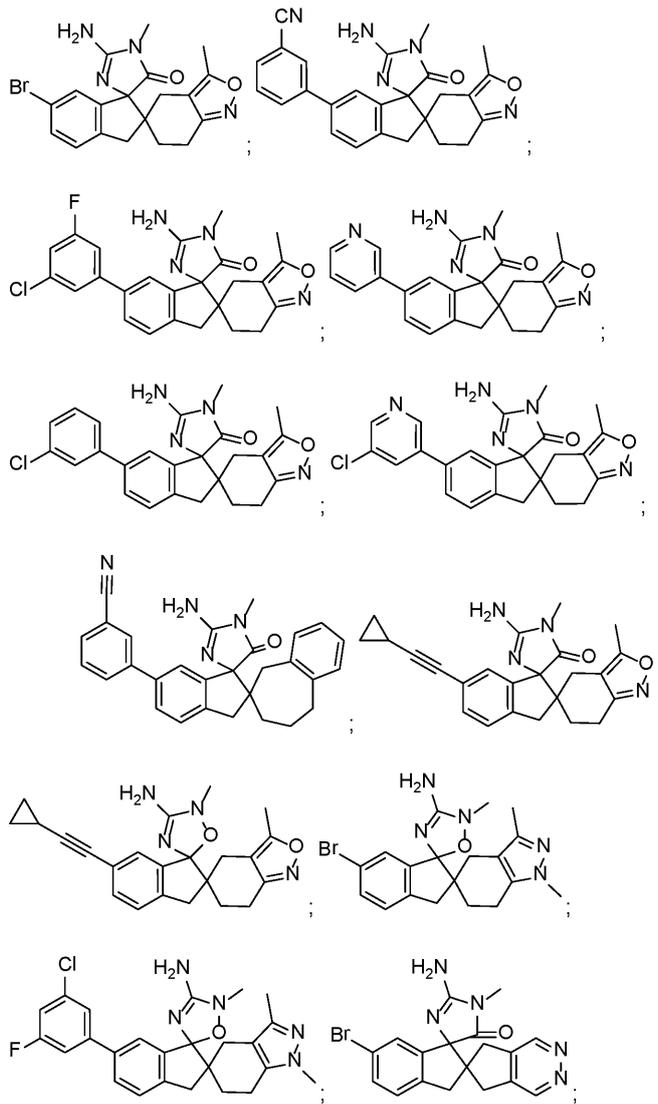


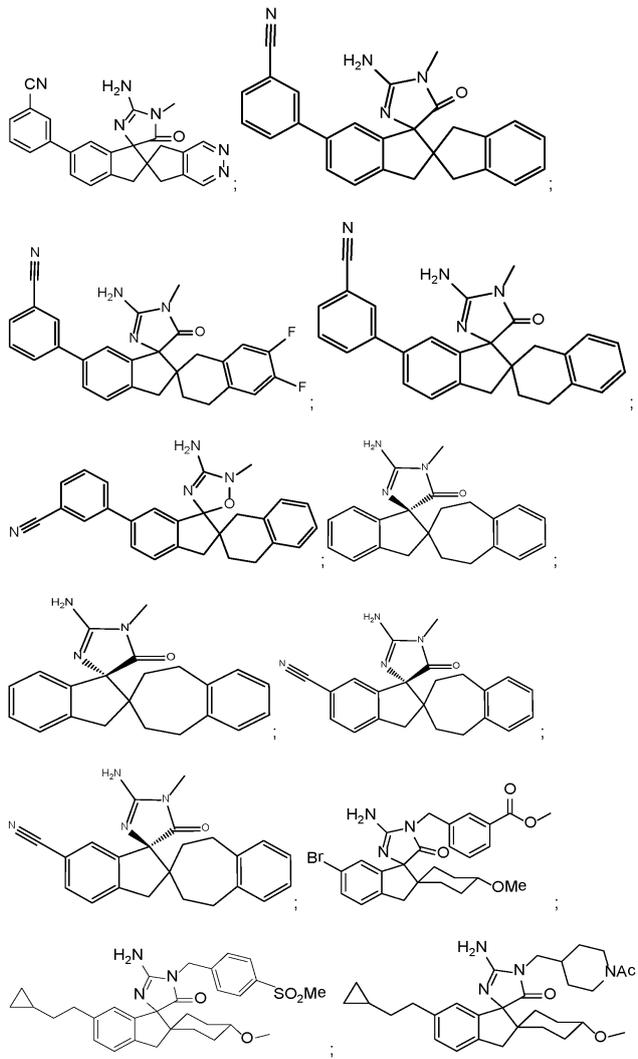


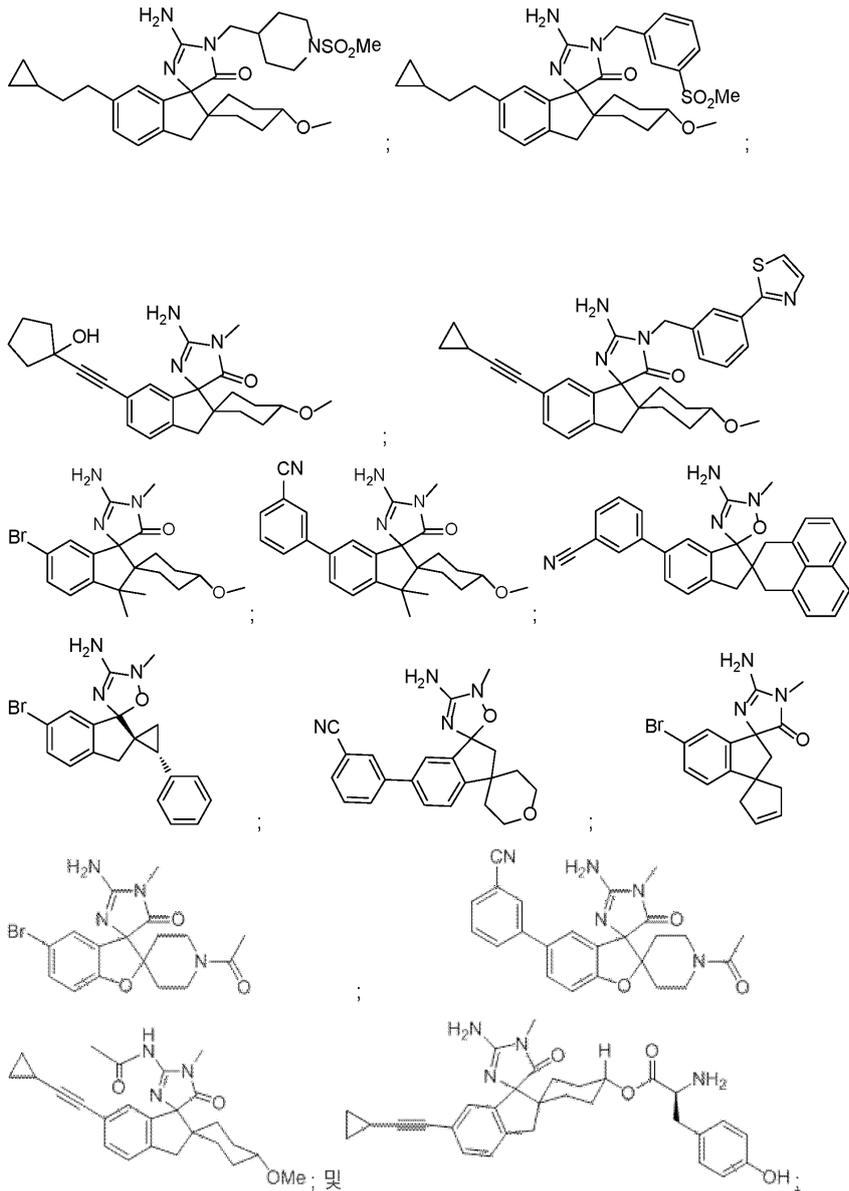












청구항 10

BACE 매개 질환의 치료를 위한 약학적 조성물에 있어서,

제1항 내지 9항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하며, 상기 BACE 매개 질환은 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 인지장애(cognitive impairment), 다운증후군(Down's Syndrome), 네덜란드-타입의 아밀로이드증성 유전성 뇌출혈(HCHWA-D), 인지저하(cognitive decline), 노인성치매(senile dementia), 대뇌 아밀로이드 맥관병증(cerebral amyloid angiopathy), 퇴행성치매(degenerative dementia), 다른 신경퇴행성 질환(other neurodegenerative disorders), 및 녹내장(glaucoma)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서,

상기 BACE 매개 질환은 알츠하이머병인 약학적 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서,

상기 BACE 매개 질환은 녹내장인 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 출원은 2009년 3월 13일에 출원된 미국가출원번호 제61/210,146호 및 2010년 2월 24일에 출원된 미국가출원번호 제61/307,542호의 이익을 주장한다. 상기 출원들의 모든 교시는 참조로서 통합된다.
- [0002] 본 발명은 BACE 억제제 및 환자의 증가된 베타-아밀로이드 침착 또는 베타-아밀로이드 레벨로 특징지어지는 질병 또는 질환의 치료, 예방 및 경감시키는 치료제로서 유용한 베타세크리타아제 저해제에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] β-아밀로이드 침착(deposits) 및 신경섬유매듭(neurofibrillary tangles)은 알츠하이머 질환(AD)과 관련된 2개의 주요 병적 특징이다. 임상적으로, AD는 기억, 인지, 이성, 판단, 및 방향감각의 상실을 특징으로 한다. 또한, 상기 질환들이 진행됨에 따라, 다중 인지 기능의 전반적인 손상이 발생할 때까지 운동, 감각 및 언어 능력에 영향을 미친다. 이러한 인지 상실은 점진적으로 발생하나, 4-12년 이내에 일반적으로 심각하게 손상되고 및 결과적으로 사망에 이르게 된다.
- [0004] β-아밀로이드 침착은 Aβ 펩타이드의 응집이 지배적이고, 이는 순차적으로 아밀로이드 전구체 단백질(APP)의 분해산물이다. 더욱 구체적으로, Aβ 펩타이드는 1 이상의 γ-세크리타아제에 의해 C-말단에서 APP의 절단으로, N-말단에서는 β-아밀로이드 생성 경로(β-amyloidogenic pathway) 부분으로서, 아스파틸 프로타아제로서 또한 알려진 β-세크리타아제 효소(BACE)에 의한 절단으로부터 기인한다.
- [0005] BACE 활성은 APP로부터 Aβ-펩타이드의 발생과 직접적으로 관련이 있고, 연구들은 Aβ-펩타이드의 생성을 억제하는 BACE의 억제를 점진적으로 지지하고 있다.
- [0006] 또한 21번 삼염색체성(Trisomy 21)(다운증후군), 네덜란드-타입의 아밀로이드증성 유전성 뇌출혈(Hereditary Cerebral-Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-type (HCHWA-D)), 및 그 외 다른 신경퇴행성 질환을 갖는 환자의 뇌는 아밀로이드 생성 플라크(amyloidogenic plaques) 및 아밀로이드 혈관병증(vascular amyloid angiopathy)의 특징을 나타낸다.
- [0007] 최근, 아밀로이드-베타(Aβ)는, 녹내장 실험(experimental glaucoma)에서 RGC Aβ의 발현이 증가되고 녹내장 환자에서 유리질의 Aβ 레벨(망막 Aβ 침착과 일치)이 감소되는, 카스파아제-3-매개 비정상 아밀로이드 전구체 단백질질을 가공하는 증거에 의해 녹내장에서의 RGC 세포사멸의 진전에 관련이 있는 것으로 보고되었다.
- [0008] 본 발명은 BACE 억제제 및 환자의 증가된 베타-아밀로이드 침착 또는 베타-아밀로이드 레벨로 특징지어지는 질병 또는 질환의 치료, 예방 및 경감시키는 치료제로서 유용한 화합물을 제공한다.

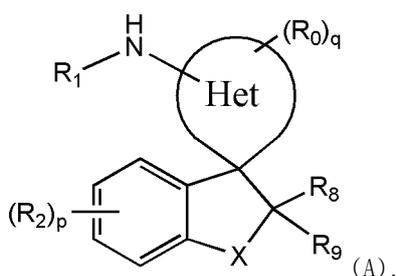
발명의 내용

해결하려는 과제

- [0009] 본 발명은 베타세크리타아제 저해제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 하기 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:



[0011]

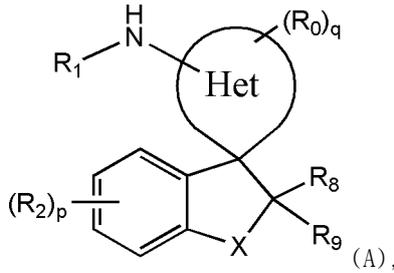
[0012] (상기 구조식에서 치환기들은 본 명세서에서 정의하는 바와 같다).

발명의 효과

[0013] 본 발명에 의하면, BACE 억제제 및 환자의 증가된 베타-아밀로이드 침착 또는 베타-아밀로이드 레벨로 특징지어지는 질병 또는 질환의 치료, 예방 및 경감시키는 치료제로서 유용한 화합물을 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 하기 구조식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관련된 것이다:



[0015] (A),

[0016] 상기 식에서,

[0017] 고리 Het는 5원자 단일고리의 헤테로고리 또는 6원자 단일고리의 헤테로고리이고;

[0018] R_a 및 R_b는 각각 독립적으로 -H, -할로젠, (C₁-C₄)알킬, 메톡시, 플루오로메톡시, 메톡시(C₁-C₄)알킬 및 플루오로(C₁-C₄)알킬이고;

[0019] 각각의 R₀는 -H, =O, =S, =NR₁₅, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, -CN, -NO₂, 할로젠, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -NR₁₁S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, -C(=O)R₅, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬로부터 독립적으로 선택되고, R₀로 표시되는 각각의 상기 (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬기는 -할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, -NR₆R₇, -NR₁₁S(O)_iR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -OR₅, -C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -C(O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)OR₅, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃ 및 -C(=S)R₅로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-5개의 치환체로 선택적으로 치환되고, 여기서 상기 R₀로 표시되는 상기 군의 치환체의 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1-3개의 치환체로 각각 선택적으로 치환되고;

[0020] R₁은 -H, -OH, -(C₁-C₄)알콕시, (C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, 또는 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬이고; 여기서 각각의 알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, -CN, -OH, (C₁-C₄)알킬, 할로(C₁-C₄)알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 할로(C₁-C₃)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1-5개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0021] 각각의 R₂는 a) -H, -할로젠, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅,

-O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, 및 -C(=O)R₅; 및 b) (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₂-C₆)알키닐, (C₄-C₈)시클로알케닐, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₂-C₆)알키닐, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₂-C₆)알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, 및 헤테로아릴(C₂-C₆)알키닐로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 R₂로 표시되는 각각의 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₂-C₆)알키닐, (C₄-C₈)시클로알케닐, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₂-C₆)알키닐, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₂-C₆)알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, 및 헤테로아릴(C₂-C₆)알키닐기는 -할로젠, -CN, -NO₂, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)R₅, -C(=S)OR₅, -OC(=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, -OC(=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)OR₅, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₄-C₈)시클로알케닐, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환체로 선택적으로 치환되고, 여기서 R₂로 표시되는 상기 치환기 상의 치환체에서 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 각각 할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

[0022]

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, -할로젠, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₂-C₆)알키닐, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₂-C₆)알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬 또는 헤테로아릴(C₂-C₆)알키닐이고, 여기서 R₃ 및 R₄로 표시되는 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₂-C₆)알키닐, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₂-C₆)알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬 또는 헤테로아릴(C₂-C₆)알키닐은 할로젠, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환체로 선택적으로 치환되고, 여기서 R₃ 및 R₄로 표시되는 치환기 상의 상기 치환체들에 있어서 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 각각 할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

[0023]

또는 R₃ 및 R₄는, 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, 고리 A를 형성하고, 상기 고리는 3-14 원자 단일고리, 9-14 원자 이중고리 또는 9-14 원자 다중고리이고, 여기서 고리 A는 O, N, 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 헤테로원자를 선택적으로 포함하고, 상기 헤테로원자가 질소(N)인 경우, 상기 질소는 -H, (C₁-C₃)알킬 또는 할로

(C₁-C₃)알킬로 치환되고, 상기 헤테로원자가 황(S)인 경우, 상기 황은 모노- 또는 디-산화되고(mono or di-oxygenated); 및 상기 고리 A는 할로젠, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰아미노(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬 카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₂-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₂-C₆)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₂-C₆)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, 및 헤테로아릴(C₂-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-4의 치환체들로 선택적으로 치환되고, 여기서 고리 A상의 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 각각 할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

[0024] R₅는 -H, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬이고, R₅로 표시되는 상기 치환기에 있어서 각각의 상기 알킬, 알케닐, 알킬, 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 할로젠, =O, -NR₆C(=NH)NR₆R₇, -C(=O)OR_c, -OR_c, -SR_c, -C(=O)NR₆R₇, -C(=O)R_c, -S(O)_iR_c, -NO₂, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 -NR₆R₇로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

[0025] R_c는 -H, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬 또는 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬이고;

[0026] R₆ 및 R₇은 각각 -H, (C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴, 또는 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬이고, 이들 모두는 -할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

[0027] R₈ 및 R₉는, 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, 고리 A를 형성하고, 상기 고리는 3-14 원자 단일고리, 9-14 원자 이중고리 또는 9-14 원자 다중고리이고, 여기서 고리 A는 O, N, 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 헤테로원자를 선택적으로 포함하고, 상기 헤테로원자가 질소(N)인 경우, 상기 질소는 -H, (C₁-C₃)알킬 또는 할로(C₁-C₃)알킬로 치환되고, 상기 헤테로원자가 황(S)인 경우, 상기 황은 모노- 또는 디-산화되고(mono or di-oxygenated); 상기 고리 A는 할로젠, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰아미노(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₂-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₂-C₆)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₂-C₆)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬, 및 헤테로아릴(C₂-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-4의 치환체들로 선택적으로 치환되고, 여기서 고리 A 상의 치환체에 있어서 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 각각 할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

또는

[0028] R₃ 및 R₄가, 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, 고리 A를 형성하는 경우, R₈ 및 R₉은 각각 독립적으로 -H, -할로젠, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -NR₁₁S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, 및 -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₂-C₆)알키닐, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₂-C₆)알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬 또는 헤테로아릴(C₁-C₆)알키닐이고, 여기서 R₈ 및 R₉으로 표시되는 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₂-C₆)알키닐, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 아릴(C₂-C₆)알키닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬 또는 헤테로아릴(C₁-C₆)알키닐기는 -할로젠, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -NR₁₁S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅, -C(=O)R₅, -(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환체들로 선택적으로 치환되고, 여기서 R₈ 및 R₉으로 표시되는 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 각각 할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

[0029] R₁₁은 -H 또는 (C₁-C₆)알킬이고, 여기서 (C₁-C₆)알킬은 할로젠, CN, (C₁-C₆)알콕시, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환체들로 선택적으로 치환되고, 여기서 상기 (C₁-C₆)알콕시, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴기는 각각 -할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

[0030] R₁₂ 및 R₁₃는 각각 독립적으로 -H, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, 아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬아미노(C₁-C₆)알킬, 디(C₁-C₃)알킬아미노(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬이고, 여기서 상기 (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬기는 -할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체들로 선택적으로 치환되고;

[0031] 또는 R₁₂ 및 R₁₃은, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, 할로젠, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -NR₁₁S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₆R₇, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₆R₇, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₆R₇, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₆R₇, -NR₁₁(C=O)NR₆R₇, -NR₁₁(C=S)NR₆R₇, -C(=S)R₅, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-

C₆알콕시(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체들로 선택적으로 치환되는 3-8 원자 고리를 형성하고, 여기서 상기 3-8 원자 고리는 선택적으로 1-3의 추가적인 헤테로원자를 포함하고, 상기 헤테로원자는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되며, 여기서 상기 추가적인 헤테로원자가 질소인 경우, 상기 질소는 -H, (C₁-C₃)알킬 또는 할로(C₁-C₃)알킬로 치환되고, 상기 추가적인 헤테로원자가 황인 경우, 상기 황은 선택적으로 모노- 또는 디-산화되고;

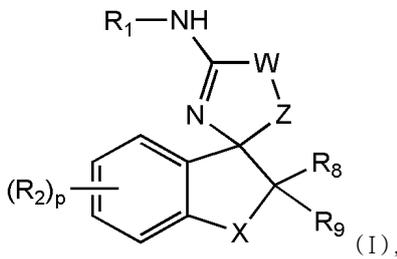
[0032] R₁₅는 -H 또는 선택적으로 1-5의 -F로 치환되는 (C₁-C₆)알킬이고,

[0033] i는 0, 1 또는 2이고;

[0034] p는 1, 2, 3 또는 4이고; 및

[0035] q는 1, 2 또는 3이다.

[0037] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 상기 화합물은 하기 구조로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다:



[0038] 상기 식에서,
[0039]

[0040] W는 -N(R₁₄)-, -S-, -O-이고;

[0041] Z는 -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NR₁₅)-, -O-, -C(=O)C(R₁₆R₁₇)-, -C(R₁₆R₁₇)C(=O), -C(=S)C(R₁₆R₁₇)-, -C(R₁₆R₁₇)C(=S), -C(=NR₁₅)C(R₁₆R₁₇)-, -N(R₁₈)-, -(CR₁₆R₁₇)_m-, -O-C(R₁₆R₁₇)- 또는 -C(R₁₆R₁₇)-O-이고, 만약 W가 -S- 또는 -O-인 경우, Z는 -O-가 아니고;

[0042] R₁₄는 독립적으로 -H, =O, =S, -NR₆R₇, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬로부터 선택되고, R₁₄로 표시되는 각각의 (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬은 -할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -NR₁₁S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -OC(=O)OR₅, -C(=S)OR₅, -O(C=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -NR₁₁(C=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=S)R₅ 및 -C(=O)R₅로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환체로 선택적으로 치환되고;

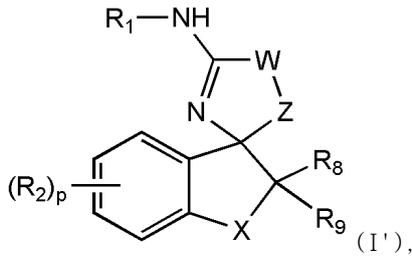
[0043] R₁₆ 및 R₁₇은 각각 독립적으로 -H 또는 1-5의 -F로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₃)알킬이고;

[0044] R₁₈은 -H 또는 1-5의 -F로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₃)알킬이고; 및

[0045] m은 1 또는 2이다.

[0046] 나머지 변수들은 구조식 (A)에서 설명한 바와 같다.

[0048] 다른 실시형태에 있어서, 본 발명의 상기 화합물은 하기 구조식 (I')으로 표시되는 화합물:



[0049]

[0050]

[0051]

[0052]

[0053]

[0054]

[0055]

[0056]

[0057]

[0058]

[0059]

[0060]

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고,

상기 식에서,

X는 -O-, -CH₂-C(R₃R₄)-, 또는 -C(R₃R₄)-이고;

W는 -N(R₁₄)-, -S-, -O-이고;

Z는 -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NR₁₅)-, -O-, -C(=O)C(R₁₆R₁₇)-, -C(=S)C(R₁₆R₁₇)-, -C(=NR₁₅)C(R₁₆R₁₇)-, -N(R₁₈)-, -(CR₁₆R₁₇)_m- 또는 -O-(CR₁₆R₁₇)-이고, 만약 W가 -S- 또는 -O-인 경우, Z는 -O-가 아니고;

R₁은 -H, (C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, 또는 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬이고;

각 R₂는 a) -H, -할로젠, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, 및 -C(=O)R₅; 및 b) (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 페녹시, 및 벤질옥시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고;

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, -할로젠, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 상기 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고 ;

또는 R₃ 및 R₄는, 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, 고리 A를 형성하고, 상기 고리는 3-14 원자의 단일고리, 9-14 원자의 이중고리 또는 9-14 원자의 다중고리이고, 상기 고리 A는 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-4의 치환체로 선택적으로 치환되고;

R₅는 -H, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇)시클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 벤질이고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택적으로 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고;

R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 -H, (C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-

C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬이고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 치환되고;

[0061] R₈ 및 R₉은, 이들이 치환되어 있는 탄소와 함께, 고리 A를 형성하고, 상기 고리는 3-14 원자의 단일고리, 9-14 원자의 이중고리 또는 9-14의 다중고리이고, 상기 고리 A는 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-4의 치환체로 선택적으로 치환되고; 또는

[0062] R₃ 및 R₄가, 이들이 부착되어 있는 탄소와 고리 A를 형성하는 경우, R₈ 및 R₉은 각각 독립적으로 -H, -할로겐, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 상기 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 선택되고;

[0063] R₁₁은 -H, (C₁-C₆)알킬 또는 할로(C₁-C₆)알킬이고;

[0064] R₁₂ 및 R₁₃은 각각 독립적으로 -H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, 아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬아미노(C₁-C₆)알킬, 또는 디(C₁-C₃)알킬아미노(C₁-C₆)알킬이고;

[0065] 또는 R₁₂ 및 R₁₃은, 이들이 부착되어 있는 질소와 함께, -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는 3-8 원자의 고리를 형성하고, 여기서 상기 3-8 원자의 고리는 1-3의 추가 헤테로원자를 선택적으로 포함하고, 상기 헤테로원자는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되고, 상기 추가 헤테로원자가 질소인 경우, 상기 질소는 -H, (C₁-C₃)알킬 또는 할로(C₁-C₃)알킬로 치환되고, 상기 추가 헤테로원자가 황인 경우, 상기 황은 선택적으로 단일 또는 이중 산화(di-oxygenated)되고;

[0066] R₁₄는 -H, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, 시클로헤테로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬이고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₃)알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0067] R₁₅는 -H 또는 (C₁-C₆)알킬이고;

[0068] R₁₆ 및 R₁₇은 각각 독립적으로 -H or (C₁-C₃)알킬이고;

[0069] R₁₈은 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

[0070] i는 0, 1 또는 2이고;

[0071] p는 1 또는 2이고; 및

[0072] m은 1 또는 2이다.

[0073] 본 발명의 일 실시형태는 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 및 본 명세서에서 개시된 화합물(예를 들면,

구조식 (A), (I), 또는 (I'), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)을 포함하는 약학적 조성물이다.

[0074] 본 발명의 다른 실시형태는 치료를 필요로 하는 대상에 있어서 BACE 활성을 억제하는 방법이다. 상기 방법은 본 명세서에서 개시된 BACE 억제제(예를 들면, 구조식 (A), (I), 또는 (I'), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)를 유효량으로 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0075] 본 발명의 다른 실시형태는 대상에 있어서 BACE 매개질환을 치료하는 방법이다. 상기 방법은 본 명세서에서 개시된 BACE 억제제(예를 들면, 구조식 (A), (I), 또는 (I'), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)를 유효량으로 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

[0076] 본 발명의 다른 실시형태는 대상에 있어서 BACE 활성을 억제하는 약물의 제조를 위한 본 명세서에서 개시된 BACE 억제제(예를 들면, 구조식 (A), (I), 또는 (I'), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)의 용도이다.

[0077] 본 발명의 다른 실시형태는 대상에 있어서 BACE 매개질환을 치료용 약물의 제조를 위한 본 명세서에서 개시된 BACE 억제제(예를 들면, 구조식 (A), (I), 또는 (I'), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)의 용도이다.

[0078] 본 발명의 다른 실시형태는 치료를 필요로 하는 대상에 있어서 BACE 활성을 억제하기 위해 본 명세서에서 개시된 BACE 억제제(예를 들면, 구조식 (A), (I), 또는 (I')) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도이다.

[0079] 본 발명의 다른 실시형태는 치료를 필요로 하는 대상에 있어서 BACE 매개질환을 치료하기 위한, 본 명세서에서 개시된 BACE 억제제(예를 들면, 구조식 (A), (I), 또는 (I')) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도이다.

[0081] 본 발명은 구조식 (A), (I) 또는 (I')으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다. 본 명세서에서 설명되는 상기 구조식들에서 사용되는 변수들의 값 또는 대안 값들은 아래 문단들에 제시된다. 본 발명은 본 명세서에서 정의되는 치환 값들(예를 들면, R¹, R², R₃ 등)의 모든 조합을 포함하는 것으로 이해된다. 변수들의 값 또는 대안 값들은 다음과 같다:

[0083] 1. R₁:

[0084] 일 실시형태에 있어서, R₁은 상기 구조식 (A)에서 정의된 바와 같다. 다른 실시형태에 있어서, R₁은 구조식 (I')에서 정의된 바와 같다.

[0085] 대안적으로, R₁은 -H, (C₁-C₆)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, 또는 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬이다. 다른 실시형태에 있어서, R₁은 -H, (C₁-C₆)알킬 또는 벤질이다. 대안적으로, R₁은 -H 또는 -C(O)-(C₁-C₃)알킬(예를 들면, 아세틸)이다. 다른 실시형태에 있어서, R₁은 -H이다.

[0086] 2. R₂:

[0087] 일 실시형태에 있어서, R₂는 상기 구조식 (A)에서 정의한 바와 같다. 다른 실시형태에 있어서, R₂는 구조식 (I')에서 정의한 바와 같다.

[0088] 대안적으로 각각의 R₂는 -H, 할로젠, -CN, -OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -C(O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₄-C₆)시클로알케닐, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₃)알킬, (C₅-C₆)헤테로시클로알킬, (C₅-C₆)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬이다. 상기 헤테로아릴은 피리딜, 피리다지닐, 피리디노닐, 피리다지노닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라지닐, 피리미딜, 인돌릴, 퀴놀릴, 퀴놀살리닐, 트리아졸 및 티오펜일로부터 선택되고, 상기 헤테로시클로알킬은 옥세타닐, 테트라하이드라퓨란, 테트라피란, 피페리딘, 피롤리디닐 및 피롤리디노닐로부터 선택된다. R₂로 표시되는 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₄-C₆)시클로알케닐, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₃)알킬, (C₅-C₆)헤테로시클로알킬 및 (C₅-C₆)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬기는 할로젠, -CN, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₂-C₆)알키닐, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(O)R₅, -OH, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 할로(C₁-C₃)알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0089] 다른 대안적 실시형태에 있어서, 각각의 R₂는 -H, -F, -Br, -Cl, -I, -OH, -CN, 시클로프로필에틸, 5-프로피닐-

3-피리딜, 2-플루오로-3-피리딜, N,N-디메틸아미노에톡시, 시클로펜톡시, 시클로프로필메톡시, 3-메톡시프로필, 3-메톡시프로피닐, 시클로프로필에티닐, 3-시아노페닐, 트리플루오로메톡시, 2-클로로-4-피리딜, 1-메탄설폰닐-4-피페리디닐메틸, 1-아세틸-4-피페리디닐메틸, 3-메탄설폰닐페닐, 5-트리플루오로메틸-3-피리딜, 2-메톡시에톡시, 2-메틸-5-피리다진-3-온일, 1-시클로프로필-4-피리딘-2-온일, 1-메틸-2,2,2-트리플루오로에틸, 2-시클로프로필-5-티아졸릴, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시, 3-클로로-5-플루오로페닐, N-메틸-4-피리딘-2-온일, 4-메틸펜틸, 3-메톡시페녹시, 디메틸아미노카보닐, 시클로프로필, 1-히드록시-2,2,2-트리플루오로에틸, 피롤리디닐카보닐, 3,3,3-트리플루오로프로필, 디플루오로메톡시, 1,1-디히드록시-2,2,2-트리플루오로에틸, 3-메톡시페닐, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 페녹시, 2-메톡시-4-피리딜, 2-메틸-5-티아졸릴, 3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-2-일, 5-티아졸릴, 2-티아졸릴, 티오펜-3-일에티닐, 1-히드록시시클로펜탄-1-일에티닐, 5-플루오로-3-피리딜, 피롤리디닐, 5-클로로-3-피리딜, 3,3-디메틸부틴-1-일, 페닐에티닐, 시클로펜틸에티닐, 2-피라지닐, 3-클로로페닐, 3-히드록시시클로펜트-1-에닐, 3-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐, 3,5-디시아노페닐, 3-플루오로-5-시아노페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디클로로페닐, 3-클로로-5-시아노페닐, 3-피리다지닐, 3-피리딜, 3-시아노-4-플루오로페닐, 3-시아노-5-플루오로페닐 6-메톡시피라진-2-일, 6-인돌릴, 3-클로로-5-메톡시페닐, 3-트리플루오로메톡시페닐, 3,5-디메틸페닐, 2-메틸-5-플루오로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 페닐, 시클로펜틸메틸, 1-프로필, 2-프로필, 2-메틸프로필, 페닐에틸, 1-펜틸, 2-메틸부틸, 에틸, 4-메톡시페닐메톡시, 1-메틸에톡시, 메톡시카보닐, 시클로프로필옥시, 5-시아노-3-피리딜, 4-(프로핀-1-일)-2-티오펜, 4-브로모-2-티아졸릴, 에테닐, 에티닐, 4-메틸펜텐-1-일, 디메틸아미노프로필, N-메틸피롤리딘-3-일메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필메톡시, 4-브로모-2-티오펜, 메톡시, 메틸, 카복시, 5-프로필-3-피리딜, 2-메틸-5-플루오로페닐, 2-옥사졸릴, 프로필티오, 페닐티오, 2,2-디메틸프로필, 부틸, 시클로부틸메톡시, 2-메틸-5-피리미딜, 피롤리딘-2-온일, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일, 시클로프로필에틸, 2-프로필옥시, 4-시아노-2-티오펜, 에톡시메틸, 4-메톡시벤질옥시, 1-메틸에틸, 시클로헥실메틸, 5-클로로-3-피리딜, 5-메틸-3-피리딜, 2-메틸프로필옥시 및 2-클로로-4-피리딜로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0090] 일 실시형태에 있어서, 각각의 R₂는 a) -H, -할로젠, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, 및 C(=O)R₅; 및 b) (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 페녹시, 및 벤질옥시로부터 독립적으로 선택되고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0091] 일 실시형태에 있어서, R₂는 -H, -Br, -F, -Cl 또는 -CN이다.

[0092] 다른 실시형태에 있어서, R₂는 (C₁-C₆)알킬이다. 대안적으로, R₂는 (C₁-C₃)알킬이다.

[0093] 다른 실시형태에 있어서, R₂는 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되는 (C₂-C₆)알키닐이다. 대안적으로, R₂는 (C₁-C₆)알킬 또는 (C₃-C₈)시클로알킬로 선택적으로 치환되는 (C₂-C₆)알키닐이다. 다른 대안으로, R₂는 시클로프로필로 선택적으로 치환되는 (C₂-C₆)알키닐이다. 또 다른 대안으로, R₂는 시클로프로필에티닐이다. 대안적으로, R₂는 -F, -Cl, -Br, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시 또는 (C₃-C₈)시클로알킬로 선택적으로 치환되는 (C₂-C₆)알키닐이다.

[0094] 다른 실시형태에 있어서, R₂는 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노

(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이다. 대안적으로, R₂는 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬 및 할로(C₁-C₆)알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₂는 -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃ 및 -OCF₃로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이다.

[0095] 다른 실시형태에 있어서, R₂는 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는 5-6 원자 헤테로아릴이다. 대안적으로, R₂는 피리디닐, 티오펜일, 피롤릴, 피리미디닐이고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0096] 다른 실시형태에 있어서, R₂는 인돌릴, 피리디닐, 티오펜일, 피롤릴, 피리미디닐, 시클로헥실, 또는 티오졸릴이고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다. 대안적으로, R₂는 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시 또는 할로(C₁-C₃)알콕시로 선택적으로 치환되는 인돌릴 또는 피리디닐이다. 다른 대안으로, R₂는 2-피리디닐 또는 6-인돌릴이다.

[0097] 다른 실시형태에 있어서, R₂는 -OR₅이고, 여기서 R₅는 -H, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 페닐 또는 페닐(C₁-C₃)알킬이고, 여기서 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 페닐 또는 페닐(C₁-C₃)알킬은 할로젠, -CN, -NO₂, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬 및 -NR₆R₇로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환체로 선택적으로 치환된다. 더욱 구체적으로, -H, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬로부터 독립적으로 선택된다.

[0098] 3. R₃ 및 R₄

[0099] 일 실시형태에 있어서, R₃ 및 R₄는 상기 구조식 (A)에서 설명된 바와 같다. 다른 실시형태에 있어서, R₃ 및 R₄는 상기 구조식 (I')에서 설명한 바와 같다.

[0100] 대안적으로, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, -할로젠, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 여기서 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다. 일 실시형태에 있어서, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br 또는 (C₁-C₆)알킬이다.

다른 실시형태에 있어서, R₃ 및 R₄는 모두 -H이다.

[0101] 다른 실시형태에 있어서, R₃ 및 R₄는, 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께, 고리 A를 형성하고, 상기 고리는 3-14 원자의 단일고리, 9-14 원자의 이중고리 또는 9-14 원자의 다중고리이고, 상기 고리 A는 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬절포닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-4의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0102] 4. R₅:

[0103] 일 실시형태에 있어서, R₅는 상기 구조식 (A)에서 설명한 바와 같다. 다른 실시형태에 있어서, R₅는 구조식 (I')에서 설명한 바와 같다.

[0104] 대안적으로, R₅는 -H, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇) 시클로헤테로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는 벤질이고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다. 다른 대안으로, R₅는 (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬 또는 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬이다. 대안적으로, R₅는 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 또는 트리플루오로메틸이다.

[0105] 다른 실시형태에 있어서, R₅는 -H, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 페닐 및 페닐(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, R₅로 표시되는 치환기 중 상기 페닐은 -F, -Cl, -Br, -CN, =O, -NR₆R₇, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0106] 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₅는 -H, 메틸, 에틸, 2-프로필, 2-메틸프로필, 시클로펜틸, -CHF₂, CF₂CHF₂, CH₂CF₃, -CF₃ 시클로프로필메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필메틸, 메톡시에틸, 페닐, 3-메톡시페닐, (1-아미노-2-(4-히드록시페닐))에틸카보닐, 디메틸아미노에틸, 시클로부틸메틸, 및 4-메톡시벤질로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0107] 5. R₆ 및 R₇:

[0108] 일 실시형태에 있어서, R₆ 및 R₇는 구조식 (A)에 대해서 설명된 바와 같다. 다른 실시형태에 있어서, R₆ 및 R₇는 구조식 (I')에 대해서 설명된 바와 같다.

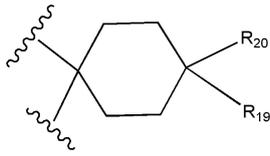
[0109] 대안적으로, R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 -H, (C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈) 시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬이고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다. 대안적 실시형태에 있어서, R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 -H 또는 (C₁-C₆)알킬이다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₆ 및 R₇는 모두 -H이다. 대안적으로, R₆은 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이고, R₇은 -H, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬 또는 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬이다.

[0110] 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₆는 -H 또는 메틸이고, R₇은 -H, 메틸 또는 -CH₂CF₃이다.

[0111] 6. R₈ 및 R₉:

[0112] 일 실시형태에 있어서, R₈ 및 R₉는 구조식 (A)에 대해서 설명된 바와 같다. 다른 실시형태에 있어서, R₈ 및 R₉는 구조식 (I')에 대해서 설명된 바와 같다.

- [0113] 대안적으로, R₈ 및 R₉은, 이들이 부착되는 탄소와 함께, 고리 A를 형성하고, 상기 고리는 3-14 원자의 단일고리, 9-14 원자의 이중고리 또는 9-14 원자의 다중고리이고, 상기 고리 A는 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬 카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-4의 치환체로 선택적으로 선택된다. 다른 실시형태에 있어서, 고리 A는 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 선택되고, 상기 페닐은 F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시로 선택적으로 치환된다.
- [0114] 대안적으로, R₃ 및 R₄가 이들이 부착되어 있는 탄소와 함께 고리 A를 형성하는 경우, R₈ 및 R₉는 각각 독립적으로 -H, -할로젠, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 선택된다. 대안적 실시형태에 있어서, R₈ 및 R₉은 모두 H이다.
- [0115] 7. 고리(ring) A:
- [0116] 일 실시형태에 있어서, 고리 A는 구조식 (A)에 대해 설명된 바와 같다. 다른 실시형태에 있어서, 고리 A는 구조식 (I')에 대해 설명된 바와 같다.
- [0117] 대안적으로, 고리 A는 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는 5-7 원자의 단일고리 또는 9-14 원자의 이중고리 또는 삼중고리의 접합고리이고, 여기서 고리 A는 0-2의 헤테로원자를 포함하고, 상기 헤테로원자는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된다. 대안적으로, 상기 치환체는 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 페닐은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시로 선택적으로 치환된다.
- [0118] 다른 대안적 실시형태에 있어서, 고리 A는 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헥센, 시클로헵탄, 옥세판, 1,3-디옥산, 피페리딘, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌, 2,3-디히드로-1H-인덴, 테트라하이드로나프탈렌, 데카하이드로나프탈렌, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린, 2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀, 및 2,3-디히드로-1H-페날렌으로부터 선택되고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고, 여기서 상기 페닐은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시로 선택적으로 치환된다. 대안적으로, 상기 치환체들은 -F, -OMe, -OEt 및 -Ph로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0119] 다른 실시형태에 있어서, 고리 A는 하기 구조식으로 표시된다:

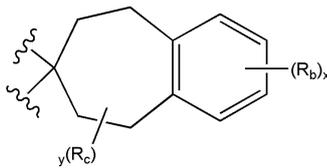


[0120] (B),

[0122] 여기서,

[0123] R₁₉ 및 R₂₀은 각각 독립적으로 -H, 할로젠, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬로부터 선택되고, 여기서 R₁₉ 및 R₂₀로 표시되는 각각의 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬기는 할로젠, -CN, -OH, -NR₁₁SO₂(C₁-C₃)알킬, -NR₁₁C(=O)-(C₁-C₃)알킬, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환체로 선택적으로 치환된다. 대안적으로, R₂₀은 -H이고, R₁₉는 -OH, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 또는 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알콕시이다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₁₉ 및 R₂₀은 각각 독립적으로 -H 또는 -NR₆R₇이고, 여기서 R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 -H, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬로부터 선택된다.

[0124] 다른 실시형태에 있어서, 고리 A는 하기 구조식으로 표시된다:



[0125] (C),

[0126] 여기서,

[0127] R_g 및 R_h는, 각각 독립적으로 -H, -할로젠, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴이고, R_h로 표시되는 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0128] x는 1-4의 정수이고; 및

[0129] y는 1-6의 정수이다.

[0130] 다른 실시형태에 있어서, 구조식 (C)의 경우, 각각의 R_g는 -H, Me 및 F으로부터 선택되고, 각각의 R_h는 독립적으로 -H, 할로젠, -CN, -NO₂, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 및 할로(C₁-C₃)알콕시이다. 대안적으로, 구조식 (C)에 있어서, R_g는 -H이고 각각의 R_h는 독립적으로 -H, 할로젠, -CN, -NO₂, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 및 할로(C₁-C₃)알콕시이다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, 구조식 (C)의 경우, R_g 및 R_h는 모두 -H이다.

[0131] 8. R₁₁:

[0132] 일 실시형태에 있어서, R₁₁은 구조식 (A)에 대해 설명된 바와 같다. 대안적으로, R₁₁은 -H, (C₁-C₆)알킬 또는 할로(C₁-C₆)알킬이다. 다른 실시형태에 있어서, R₁₁은 -H이다. 대안적으로 R₁₁은 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이다(예를 들면,

메틸).

[0133] 9. R_{12} 및 R_{13} :

[0134] 일 실시형태에 있어서, R_{12} 및 R_{13} 는 구조식 (A)에 대해서 설명된 바와 같다.

[0135] 대안적으로, R_{12} 및 R_{13} 는 각각 독립적으로 -H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, 아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬아미노(C₁-C₆)알킬, 또는 디(C₁-C₃)알킬아미노(C₁-C₆)알킬이다. 대안적 실시형태에 있어서, R_{12} 및 R_{13} 는 독립적으로 -H, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬, 히드록시(C₁-C₃)알킬, 시아노(C₁-C₃)알킬, 또는 디(C₁-C₃)알킬아미노(C₁-C₃)알킬이다. 대안적으로, R_{12} 및 R_{13} 는 독립적으로 -H, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 메톡시에틸, 시아노에틸, 또는 디메틸아미노에틸이다.

[0136] 다른 대안적 실시형태에 있어서, R_{12} 및 R_{13} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, -할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R_{12} 및 R_{13} 는, 이들이 부착되는 질소 원자와 함께, 비치환된 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다.

[0137] 10. R_{14} :

[0138] 일 실시형태에 있어서, R_{14} 는 구조식 (I)에 대해 설명된 바와 같다.

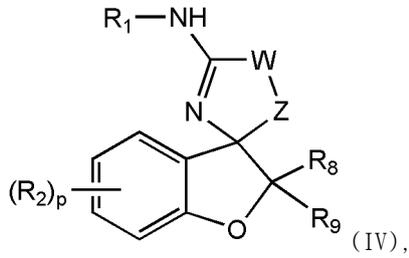
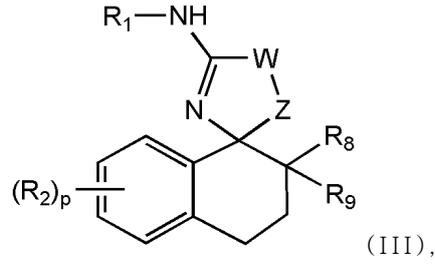
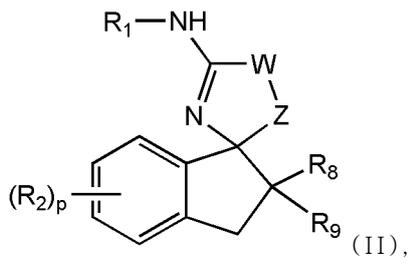
[0139] 대안적으로, R_{14} 는 -H, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, 시클로헥테로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬이고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬 및 (C₁-C₃)알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R_{14} 는 (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₃)알킬 또는 벤질이다. 또 다른 대안적 실시형태에 있어서, R_{14} 는 에틸, 프로필, 시클로헥실메틸, 시클로프로필에틸, 트리플루오로에틸, 또는 벤질이다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R_{14} 는 메틸이다.

[0140] 다른 대안적 실시형태에 있어서, R_{14} 는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₇)헤테로시클로알킬 및 (C₃-C₇)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, -NR₆R₇, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iR₅, -OH 및 -C(O)OR₅로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다.

[0141] 다른 실시형태에 있어서, R_{14} 는 (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₇)헤테로시클로알킬, (C₃-C₇)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬로부터 선택되고, 여기서 R_{14} 로 표시되는 각각의 치환기들은 (C₁-C₃)알킬, -CO₂H, -SO₂-(C₁-C₃)알킬, -CN, -OH 및 -(C₁-C₃)알콕시로부터 선택적으로 치환되고, 상기 (C₃-C₇)헤테로시클로알킬은 옥세판, 테트라하이드라피란 및 N-(C₁-C₃)알킬피페리딘으로부터 선택된다.

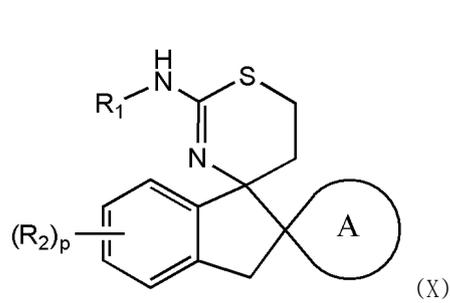
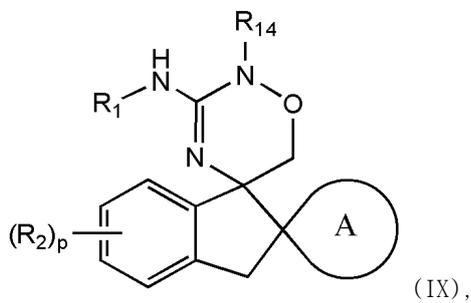
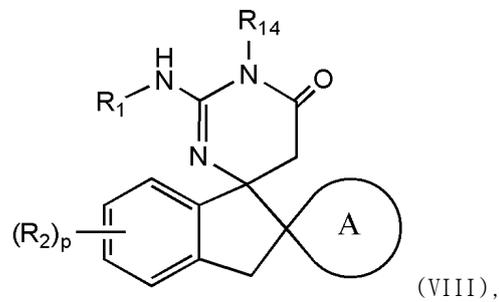
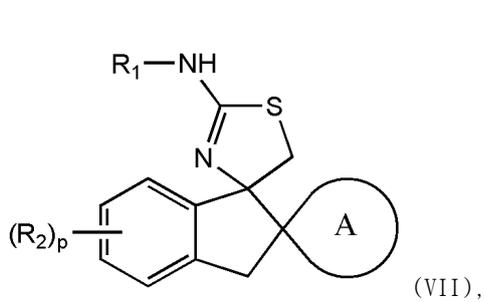
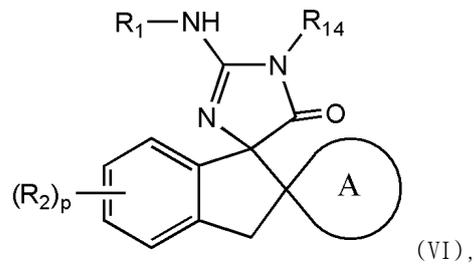
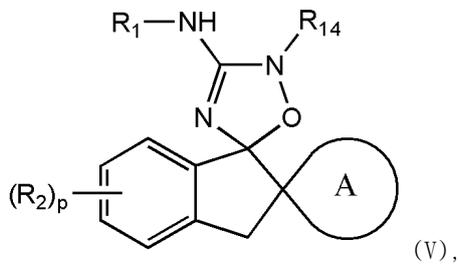
[0142] 다른 대안적 실시형태에 있어서, R_{14} 는 -H, -OR₅, -NR₆R₇, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₅)헤테로시클로알킬, (C₃-C₅)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬 및 헤테로아릴(C₁-C₃)알킬이고, 여기서 상기 헤테로아릴은 피리딘, 피리다지닐, 피리디노닐, 피리다지노닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라지닐, 피리미딜, 인돌릴, 퀴놀릴, 퀴놀살리닐 및 티오펜릴 및 트리아졸릴로부터 선택되고, 상기 (C₃-C₅)헤테로시클로알킬은 옥세타닐, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 피페리디닐 및 피롤리디닐로부터 선택되고, R_{14} 로 표시되는 각각의 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₅)헤테로시클로알킬, (C₃-C₅)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬 및 헤테로아릴(C₁-C₃)알킬기는 할로젠, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁SO₂R₅, -OH, -COOR₅, -C(=O)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃ 및 티아졸릴로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다.

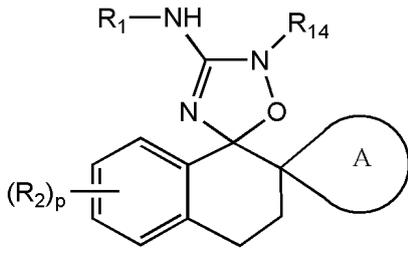
- [0143] 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₁₄는, 존재하는 경우, -H, 메틸, 에틸, 2-프로필, 1-프로필, 1-부틸, 벤질, 2-피리딜메틸, 메톡시에틸, 1-메톡시프로판-2-일, N,N-디메틸아미노에틸, 4-시아노벤질, 2-시아노벤질, 3-시아노벤질, 2-티아졸릴에틸, 2-티아졸릴메틸, 6-퀴놀살리닐메틸, 1-페닐에틸, 2-프로필, tert-부틸, 3-디메틸아미노벤질, 3-메탄설폰아미도벤질, 3-메탄설폰닐벤질, 2-옥사졸릴메틸, 1,1,2,2-테트라플루오로에톡시, 2-옥세타닐메틸, 2-에틸부틸, 5-플루오로-2-피리딜, 3-플루오로벤질, 4-티아졸릴메틸, 2,2-디플루오로에틸, 3-테트라하이드로퓨라닐메틸, 2-테트라하이드로퓨란일, 4-플루오로벤질, 3-메톡시벤질, 2-플루오로벤질, 4-메탄설폰닐벤질, 2-테트라하이드로퓨라닐메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 5-트리플루오로메틸-2-피리딜메틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2-히드록시에틸, 2-클로로벤질, 2-메톡시에틸, 시클로부틸메틸, 4-테트라하이드로피라닐메틸, 2-메틸프로필, 페닐에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 1-메틸프로필, 5-피리미딜메틸, 2-카복시에틸, 디메틸아미노, 4-테트라하이드로피라닐, 1-메틸피페리딘-4-일, 2-플루오로에틸, 2-부틸, 디메틸아미노에틸, 1-(3-피리다지닐)에틸, 1-메톡시-2-프로필, (4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸, (2-메톡시-2-페닐)에틸, (1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸, (퀴놀살린-2-일)메틸, 1-페닐에틸, 메탄설폰닐아미노에틸, 아미노카보닐에틸, 아미노카보닐메틸, 3-메톡시프로필 및 (3-(2-티아졸릴))벤질, 카복시메틸, 1-메틸에톡시카보닐메틸, 5-메틸-1,3,4-티아디아졸, 4-피리다지닐, 5-메틸-2-옥사졸릴에틸, 2-히드록시-1-2-메틸프로필, 2-히드록시-1-메틸에틸 및 2-피라지닐메틸로 이루어지는 군으로부터 선택된다.
- [0144] 11. R₁₅, R₁₆, R₁₇ 및 R₁₈:
- [0145] 일 실시형태에 있어서, R₁₅는 구조식 (A)에 대해 설명된 바와 같다. 대안적으로, R₁₅는 H 또는 (C₁-C₆)알킬이다. 다른 실시형태에 있어서, R₁₅는 -H이다.
- [0146] 일 실시형태에 있어서, R₁₆ 및 R₁₇은 구조식 (I)에 대해 설명된 바와 같다. 대안적으로, R₁₆ 및 R₁₇은 각각 독립적으로 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이다. 다른 실시형태에 있어서, R₁₆ 및 R₁₇은 모두 -H이다.
- [0147] 일 실시형태에 있어서, R₁₈은 구조식 (I)에 대해 설명된 바와 같다. 대안적으로, R₁₈은 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이다. 다른 실시형태에 있어서, R₁₈은 -H이다.
- [0148] 12. X, W, Z, -I, p, m 및 q:
- [0149] 일 실시형태에 있어서, X는 구조식 (A)에 대해 설명된 바와 같다. 대안적으로 X는 -O-, -CH₂-C(R₃R₄)-, 또는 -C(R₃R₄)-이다. 일 실시형태에 있어서, X는 -O-이다. 다른 실시형태에 있어서, X는 -CH₂-이다.
- [0150] 일 실시형태에 있어서, W는 구조식 (I)에 대해 설명된 바와 같다. 대안적으로 W는 -N(R₁₄)-, -S-, -O-이다. 일 실시형태에 있어서, W는 -N(CH₃)-이다.
- [0151] 일 실시형태에 있어서, Z는 구조식 (I)에 대해 설명된 바와 같다. 대안적으로 Z는 -C(=O)-, -C(=S)-, -C(=NR₁₅)-, -O-, -C(=O)C(R₁₆R₁₇)-, -C(=S)C(R₁₆R₁₇)-, -C(=NR₁₅)C(R₁₆R₁₇)-, -N(R₁₈)-, -(CR₁₆R₁₇)_m- 또는 -O-(CR₁₆R₁₇)-이다. 일 실시형태에 있어서, Z는 -C(=O)-이다. 다른 실시형태에 있어서, Z는 -O-이다. 다른 실시형태에 있어서, Z는 -C(=O)CH₂-이다.
- [0152] i는 0, 1 또는 2이고;
- [0153] p는 1 또는 2이다. 일 실시형태에 있어서, p는 1이다.
- [0154] m은 1 또는 2이다.
- [0155] q는 1, 2 또는 3이다.
- [0156] 제1실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 구조식 (II), (III) 또는 (IV)로 표시되는 화합물:



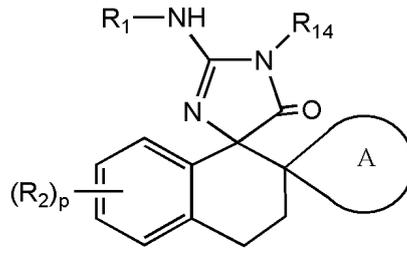
[0159] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 구조식 (II), (III) 및 (IV)에 대한 변형값 또는 대안값은 구조식 (I) 및 (I')에 대해 위에서 설명된 바와 같다.

[0160] 제2실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 구조식 (V)-(XXV)로 표시되는 화합물:

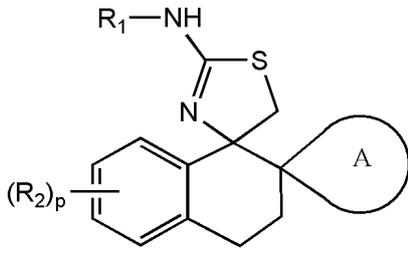




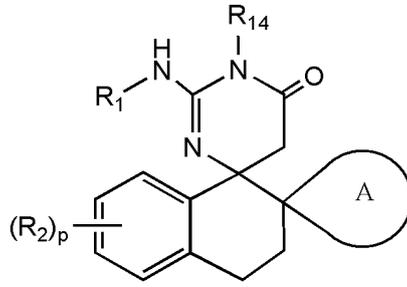
(XI),



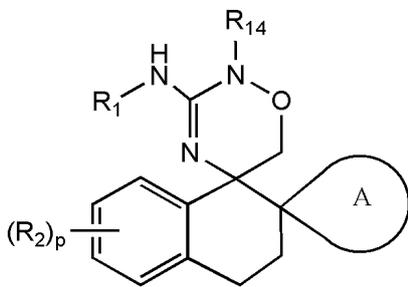
(XII),



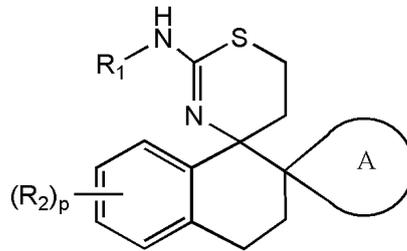
(XIII),



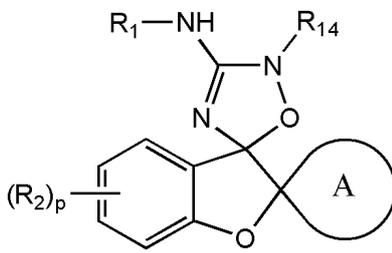
(XIV),



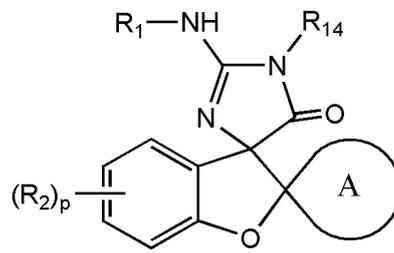
(XV),



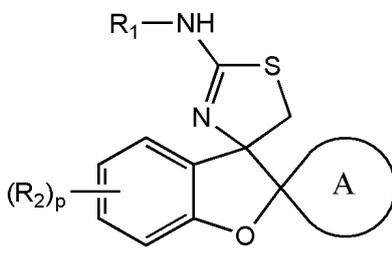
(XVI),



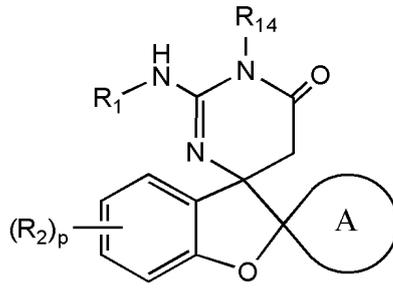
(XVII),



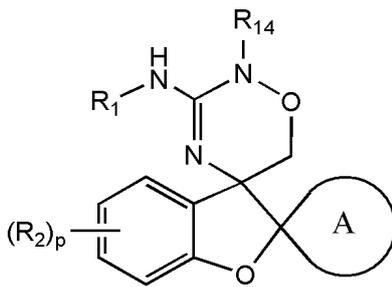
(XVIII)



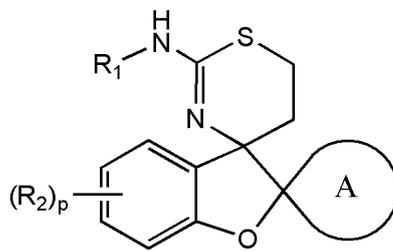
(XIX),



(XX),



(XXI),



(XXII),

[0164]

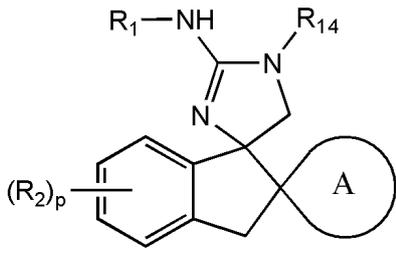
[0165]

[0166]

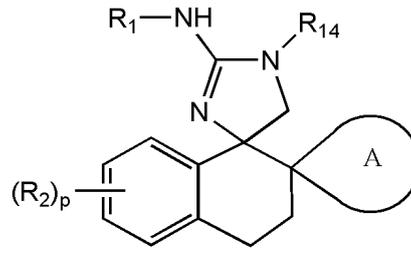
[0167]

[0168]

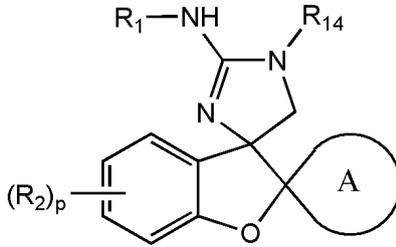
[0169]



(XXIII),



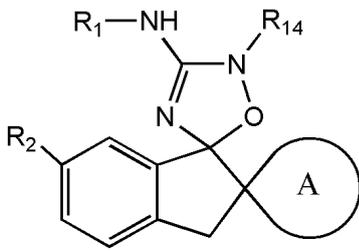
(XXIV), 또는



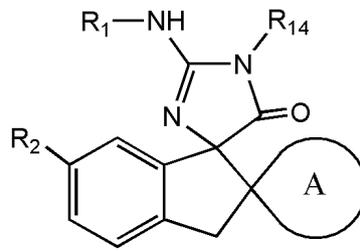
(XXV),

[0172] 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 구조식 (V)-(XXV)에 대한 변형값 또는 대안값은 구조식 (I) 및 (I')에 대해 위에서 설명된 바와 같다.

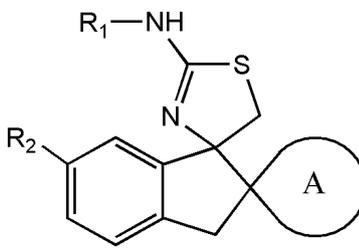
[0173] 제3실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 구조식 (Va)-(XXVa)으로 표시되는 화합물:



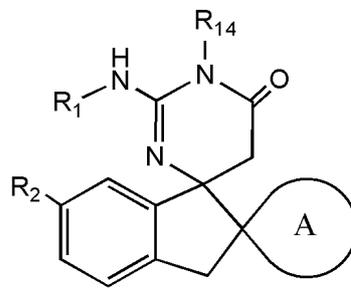
(Va),



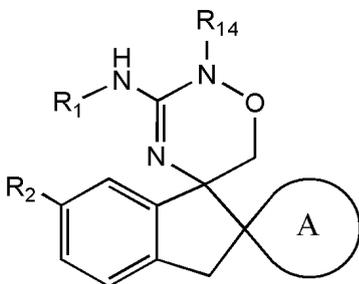
(VIa),



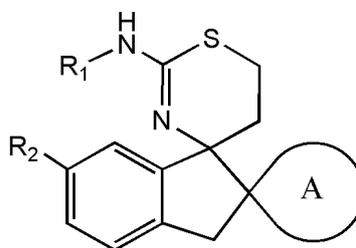
(VIIa),



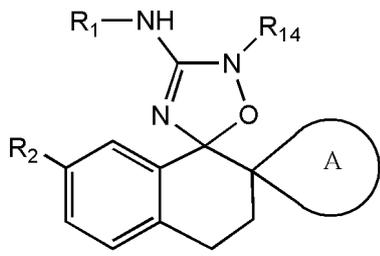
(VIIIa),



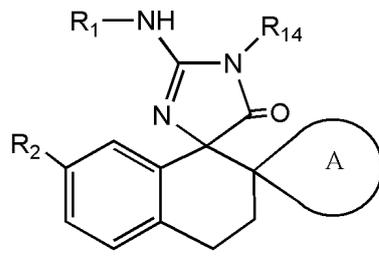
(IXa),



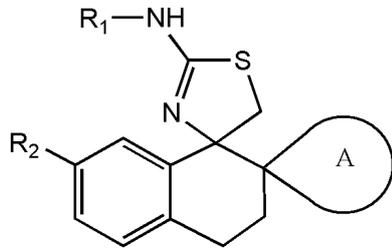
(Xa)



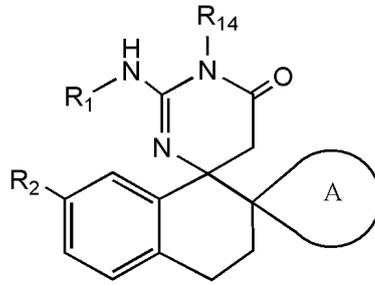
(XIa),



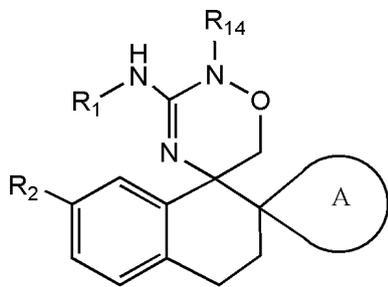
(XIIa),



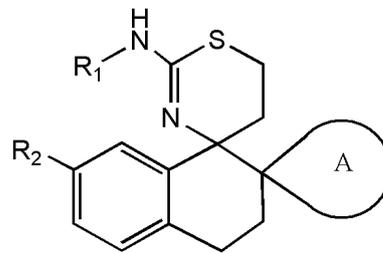
(XIIIa),



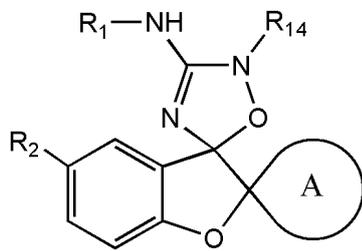
(XIVa),



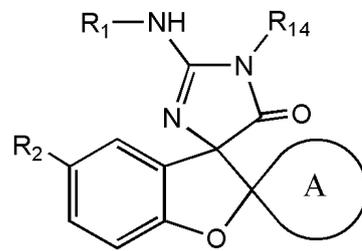
(XVa),



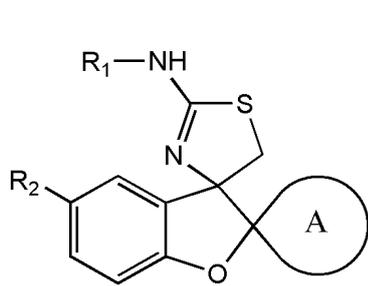
(XVIa),



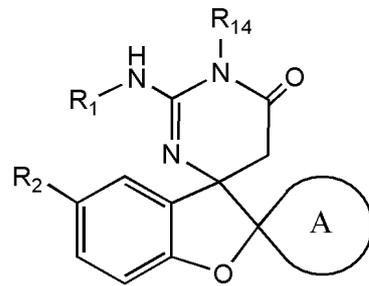
(XVIIa),



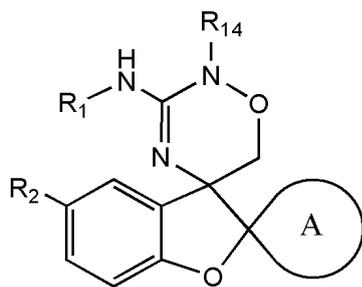
(XVIIIa)



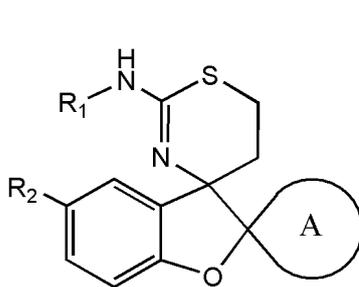
(XIXa),



(XXa),



(XXIa),



(XXIIa)

[0177]

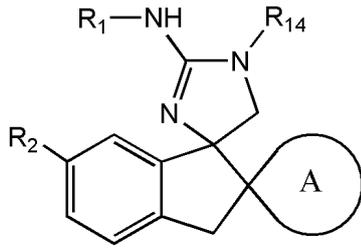
[0178]

[0179]

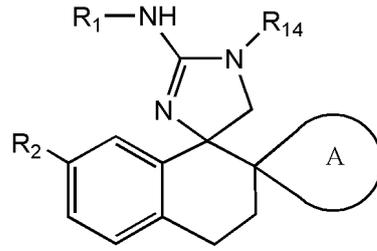
[0180]

[0181]

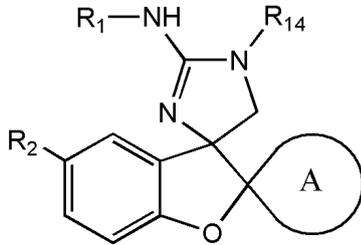
[0182]



(XXIIIa),



(XXIVa), 또는



(XXVa), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 구조식 (Va)-(XXVa)에 대한 변형값 또는 대안값은 구조식 (I) 및 (I')에 대해 위에서 설명된 바와 같다.

[0185] 일 실시형태에 있어서, 고리 A는 할로겐(예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설포닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 치환된 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는, 5-7원자의 단일고리, 9-14 원자의 이중고리 또는 삼중고리의 접합고리이고, 여기서, 상기 고리 A는 0-2의 헤테로원자를 포함하고, 상기 헤테로원자는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된다. 나머지 변수들의 변형값 또는 대안값들은 구조식 (I) 또는 (I')에 대해 위에서 설명된 바와 같다. 더욱 구체적으로, 상기 치환체들은 할로겐(예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 페닐은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시로 선택적으로 치환된다. 더욱 구체적으로는, R₁은 -H이고 R₁₄는 -Me이다.

[0186] 다른 실시형태에 있어서, 고리 A는 테트라하이드로피란, 테트라하이드로피란, 시클로헥산, 시클로헥센, 시클로헵탄, 옥세판, 1,3-디옥산, 피페리딘, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌, 2,3-디히드로-1H-인덴, 테트라하이드로나프탈렌, 데카하이드로나프탈렌, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린, 2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀 및 2,3-디히드로-1H-페날렌으로부터 선택되고, 각각은 할로겐(예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고, 여기서, 상기 페닐은 할로겐(예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시로 선택적으로 치환된다. 나머지 변수들의 변형값 또는 대안값들은 구조식 (I) 또는 (I')에 대해 위에서 설명된 바와 같다. 더욱 구체적으로, 상기 치환체들은 -F, -OMe, -OEt 및 -Ph로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 더욱 구체적으로, R₁은 -H이고 R₁₄는 -Me이다.

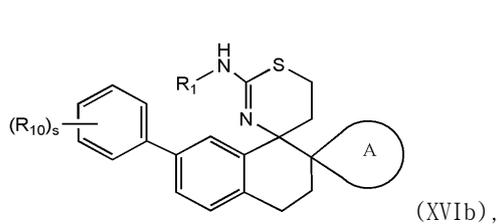
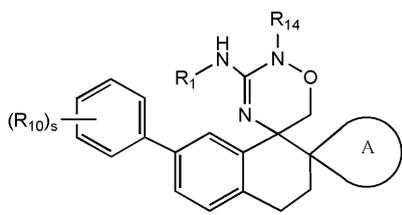
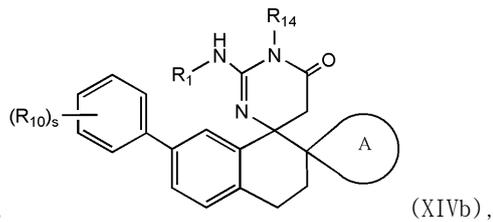
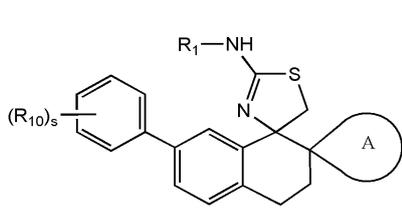
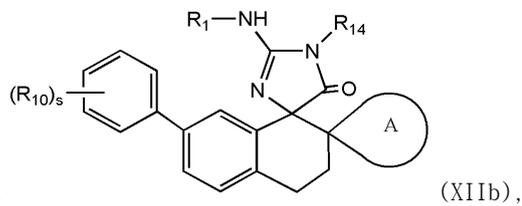
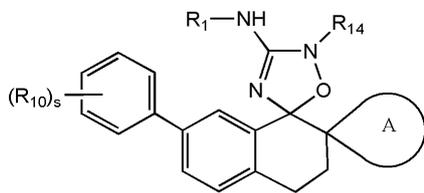
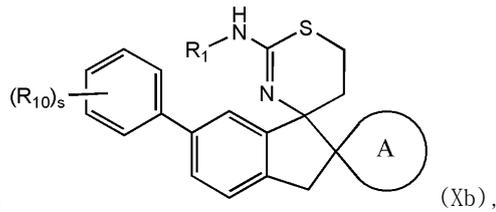
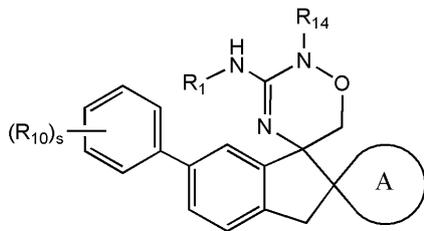
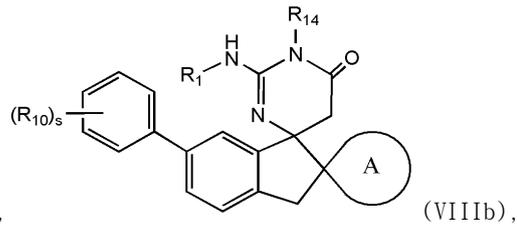
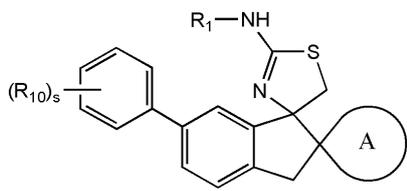
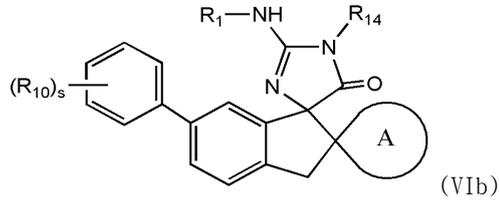
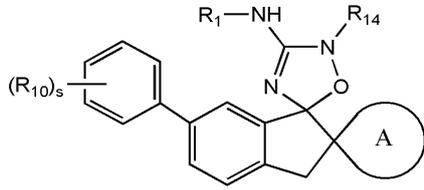
[0187] 제4실시형태에 있어서, 구조식 (Va)-(XXVa)의 경우, R₂는 -H, -Br, -F, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고, R₂로 표시되는 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설포닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다. 나머지 변수들의 변형값들 및 대안값들은 구조식 (I) 및 (I')에

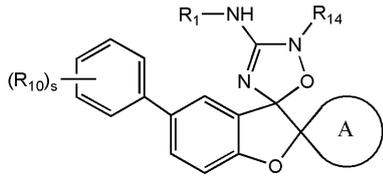
대해 설명된 바와 같다.

- [0188] 제5실시형태에 있어서, 구조식 (Va)-(XXVa)의 경우, R₂는 -H, -Br, -F, -Cl 또는 -CN이다. 구조식 (Va)-(XXVa)의 나머지변수들의 변형값 및 대안값은 상기 제3실시형태에서 설명된 바와 같다.
- [0189] 제6실시형태에 있어서, 구조식 (Va)-(XXVa)의 경우, R₂는 -F, -Cl, -Br, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시 또는 (C₃-C₈)시클로알킬로 선택적으로 치환되는 (C₁-C₆)알킬이다. 구조식 (Va)-(XXIIa)의 나머지변수들의 변형값 및 대안값은 상기 제3실시형태에서 설명된 바와 같다. 대안적으로, R₂는 (C₁-C₃)알킬이다.
- [0190] 제7실시형태에 있어서, 상기 구조식 (Va)-(XXVa)의 경우, R₂는 할로젠 (예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시 또는 (C₃-C₈)시클로알킬로 선택적으로 치환되는 (C₂-C₆)알킬닐이다. 구조식 (Va)-(XXVa)의 나머지변수들의 변형값 및 대안값은 상기 제3실시형태에서 설명된 바와 같다. 대안적으로, R₂는 시클로프로필로 선택적으로 치환되는 (C₂-C₆)알킬닐이다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₂는 시클로프로필에티닐이다.
- [0191] 제8실시형태에 있어서, 상기 구조식 (Va)-(XXVa)의 경우, R₂는 할로젠 (예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및, 할로젠 (예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시 또는 (C₃-C₈)시클로알킬을 갖는 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이다. 구조식 (Va)-(XXVa)의 나머지변수들의 변형값 및 대안값은 상기 제3실시형태에서 설명된 바와 같다. 대안적으로, R₂는 -할로젠 (예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬 및 할로(C₁-C₆)알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₂는 할로젠 (예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃ 및 -OCF₃로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는 페닐이다.
- [0192] 제9실시형태에 있어서, 구조식 (Va)-(XXVa)의 경우, R₂는 할로젠 (예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는 5-5 원자의 헤테로아릴이다. 구조식 (Va)-(XXVa)의 나머지변수들의 변형값 및 대안값은 상기 제3실시형태에서 설명된 바와 같다. 대안적으로 상기 치환체들은 할로젠 (예를 들면, F, -Cl 또는 -Br), -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₂는 피리디닐, 티오펜닐, 피롤릴 또는 피리미디닐이고, 각각은 할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다.
- [0193] 제10실시형태에 있어서, 구조식 (Va)-(XXVa)의 경우, R₂는 인돌릴, 피리디닐, 티오펜닐, 피롤릴, 피리미디닐, 시클로헥실, 또는 티오졸릴이고, 각각은 할로젠 (예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아

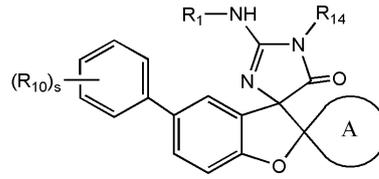
릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환된다. 구조식 (Va)-(XXVa)의 나머지변수들의 변형값 및 대안값은 상기 제3실시형태에서 설명된 바와 같다. 대안적으로, R₂는 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시 또는 할로(C₁-C₃)알콕시로 선택적으로 치환되는 인돌릴 또는 피리디닐이다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₂는 2-피리디닐 또는 6-인돌릴이다.

[0194] 제11실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 하기 구조식으로 표시되는 화합물:

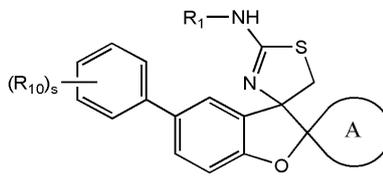




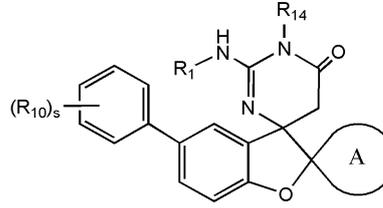
(XVIIb),



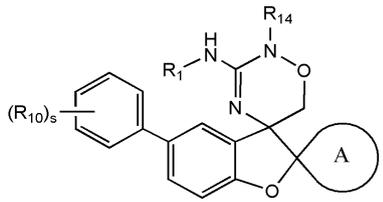
(XVIIIb),



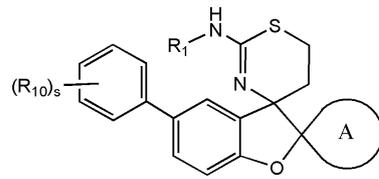
(XIXb),



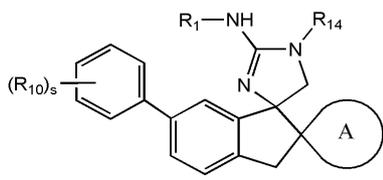
(XXb),



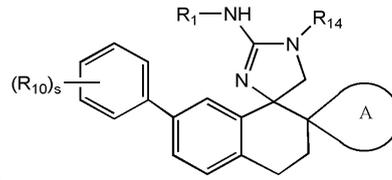
(XXIb),



(XXIIb),

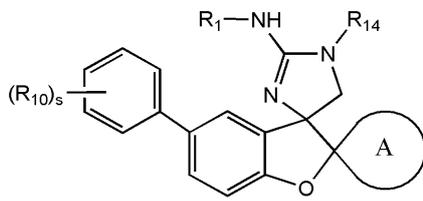


(XXIIIb),



(XXIVb),

또는



(XXVb),

[0201]

[0202]

[0203]

[0204]

[0205]

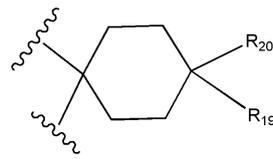
또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서 R₁₀은 할로젠, -CN, -NO₂, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -S(O)_iNR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -OC(=O)R₅, -C(=S)OR₅, -OC(=S)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=S)R₅, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, -OC(=O)OR₅, -O(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)OR₅, -NR₁₁(C=S)OR₅, -O(C=S)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁(C=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, -C(=S)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알킬닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₄-C₈)시클로알케닐, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 R₁₀으로 표시되는 치환기 중 상기 시클로알킬, 헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고, s는 0, 1, 2 또는 3이다. 구조식 (Vb)-(XXVb)의 나머지 변수들의 변형값 및 대안값은 구조식 (I) 및 (I')에서 설명된 바와 같다. 일 실시형태에 있어서, s는 1 또는 2이다. 대안적으로, R₁₀은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알콕시 및 -SO₂(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 및 s는 0, 1, 2 또는 3이다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₁₀은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 및 할로(C₁-C₆)알콕시로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 및 s는 0, 1, 2 또는 3이다. 또 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₁₀은 -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃, -OCF₃로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택

된다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₁₀은 -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃, -OCF₃ 및 -SO₂CH₃로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0206] 일 실시형태에 있어서, 상기 고리 A는 할로젠 (예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되는 5-7 원자의 단일고리 또는 9-14 원자의 이중고리 또는 삼중고리의 접합고리이고, 여기서 상기 고리 A는 0-2의 헤테로원자를 포함하고, 상기 헤테로원자는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된다. 나머지 변수들의 변형값 및 대안값은 제11실시형태에서 설명된 바와 같다. 더욱 구체적으로, 상기 치환체들은 할로젠 (예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서 상기 페닐은 할로젠 (예를 들면, -F, -Cl or -Br), -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시로 선택적으로 치환된다. 더욱더 구체적으로 R₁은 -H이고, R₁₄는 -Me이다.

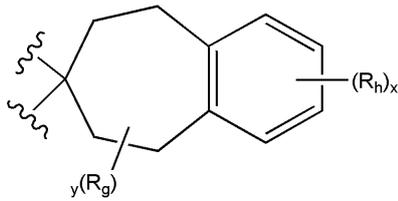
[0207] 다른 실시형태에 있어서, 구조식 (Vb)-(XXVb)의 경우, 상기 고리 A는 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헥센, 시클로헵탄, 옥세판, 1,3-디옥산, 피페리딘, 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌, 2,3-디히드로-1H-인덴, 테트라하이드로나프탈렌, 데카하이드로나프탈렌, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린, 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린, 2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀, 및 2,3-디히드로-1H-페날렌으로부터 선택되고, 각각은 할로젠 (예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 및 페닐로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고, 여기서 상기 페닐은 할로젠 (예를 들면, -F, -Cl 또는 -Br), -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시로부터 선택적으로 치환된다. 나머지 변수들의 변형값 및 대안값은 제11실시형태에서 설명된 바와 같다. 더욱 구체적으로, 상기 치환체들은 -F, -OMe, -OEt 및 -Ph로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 더욱더 구체적으로 R₁은 -H이고, R₁₄는 -Me이다.

[0208] 제12실시형태에 있어서, 구조식 (A), (I), (I'), (II)-(XXV), (IIa)-(XXVa), (IIb)-(XXVb)로 표시되는 화합물의 경우, 고리 A는 하기 구조식으로 표시되는 고리:



[0209] 여기서, R₁₉ 및 R₂₀은 각각 -H, 할로젠, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서, R₁₉ 및 R₂₀으로 표시되는 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬은 할로젠, -CN, -OH, -NR₁₁SO₂(C₁-C₃)알킬, -NR₁₁C(=O) (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환체로 선택적으로 치환된다. 나머지 변수들은 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10 또는 제11 실시형태에서 설명된 바와 같다. 대안적으로, R₂₀은 -H이고, R₁₉는 -OH, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시 또는 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알콕시이다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R₁₉ 및 R₂₀은 각각 독립적으로 -H 또는 -NR₆R₇이고, 여기서, R₆ 및 R₇은 각각 -H, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0211] 제13실시형태에 있어서, 구조식 (A), (I), (I'), (II)-(XXV), (IIa)-(XXVa), (IIb)-(XXVb)로 표시되는 화합물의 경우, 고리 A는 하기 구조식으로 표시되는 고리:



[0212]

[0213]

[0214]

여기서,

R_g 및 R_h 는, 각각 독립적으로, -H, -할로겐, -CN, -NO₂, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, 아릴, 헤테로아릴이고, R_b로 표시되는 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알키닐, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴은 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0215]

x 는 1-4의 정수이고; 및

[0216]

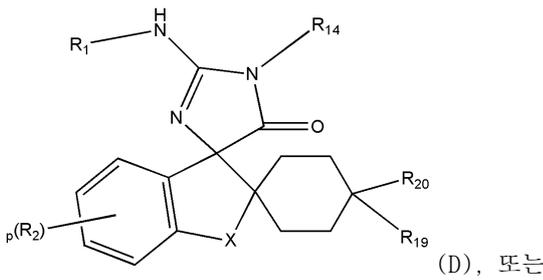
y 는 1-6의 정수이다.

[0217]

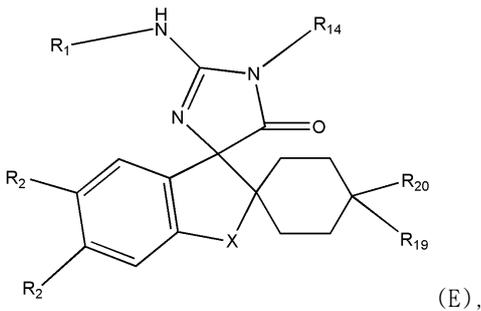
나머지 변수들은 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10 또는 제11 실시형태에서 설명된 바와 같다. 대안적으로, 각각의 R_g 는 독립적으로 -H, Me 및 F으로부터 선택되고, 각각의 R_h 는 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, -NO₂, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 및 할로(C₁-C₃)알콕시로부터 선택된다. 대안적으로, 각각의 R_g 는 독립적으로 -H, Me 및 F으로부터 선택되고, 각각의 R_h 는 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, -NO₂, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 및 할로(C₁-C₃)알콕시로부터 선택된다. 다른 대안적 실시형태에 있어서, R_g 는 -H이고, 각각의 R_h 는 독립적으로, -H, 할로겐, -CN, -NO₂, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 및 할로(C₁-C₃)알콕시로부터 선택된다. 또 다른 대안적 실시형태에 있어서, R_g 및 R_h 는 모두 -H이다.

[0218]

제14실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 하기 구조식으로 표시되는 화합물:



[0219]



[0220]

[0221]

또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 여기서, R₁₉ 및 R₂₀은 각각 독립적으로 -H, 할로겐, -CN, -OR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬,

(C₂-C₆)알케닐, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬로부터 선택되고, 여기서, R₁₉ 및 R₂₀으로 표시되는 각각의 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬은 할로젠, -CN, -OH, -NR₁₁SO₂(C₁-C₃)알킬, --NR₁₁C(=O) (C₁-C₃)알킬, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환체로 선택적으로 치환되고; 및 나머지 변수들은 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10 또는 제11 실시형태에서 설명된 바와 같다.

[0222] 일 실시형태에 있어서, 구조식 (D) 또는 (E)로 표시되는 화합물의 경우, 각각의 R₂는 -H, 할로젠, -CN, -OR₅, -S(O)_iR₅, -NR₆R₇, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇)헤테로시클로알킬, (C₃-C₇)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고, 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₃-C₇)헤테로시클로알킬, (C₃-C₇)헤테로시클로알킬(C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알킬, 아릴, 아릴(C₁-C₆)알킬, 헤테로아릴 및 헤테로아릴(C₁-C₆)알킬은 -F, -Cl, -Br, -CN, -OR₅, -SR₅, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁S(=O)_iR₅, -C(=O)OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -NR₁₁C(=O)R₅, -C(=S)NR₁₂R₁₃, -C(=O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₂-C₆)알케닐, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬설폰닐아미노알킬, 히드록시(C₁-C₆)알킬, 시아노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알킬카보닐아미노(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, 할로(C₁-C₃)알콕시, (C₁-C₆)알콕시(C₁-C₃)알킬, 아릴 및 헤테로아릴로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고, 여기서 상기 R₂로 표시되는 치환체 중 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 또는 선택적으로 할로젠, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알킬로부터 선택되는 1-3의 치환기로 치환되고;

[0223] R₁₄는 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₈)시클로알킬, (C₃-C₈)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₇)헤테로시클로알킬 및 (C₃-C₇)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 각각은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, -NR₆R₇, -NR₁₁S(O)_iR₅, -S(O)_iR₅, -OH 및 -C(O)OR₅로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고; 및

[0224] R₂₀은 -H이고, R₁₉는 -OH, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알콕시 또는 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₆)알콕시이다.

[0225] 제15 실시형태에 있어서, 구조식 (I)-(XXV), (Va)-(XXVa) 및 (Vb)-(XXVb)로 표시되는 화합물의 경우:

[0226] R₁은 -H 또는 -C(=O)(C₁-C₃)알킬이고;

[0227] 구조식 (I)-(XXV) 및 (Va)-(XXVa)의 경우, R₂는 -H, 할로젠, -CN, -OR₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃, -C(=O)OR₅, -C(O)R₅, (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₄-C₆)시클로알케닐, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₃)알킬, (C₅-C₆)헤테로시클로알킬, (C₅-C₆)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬이고, 여기서 상기 헤테로아릴은 피리딜, 피리다지닐, 피리디노닐, 피리다지노닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 피라지닐, 피리미딜, 인돌릴, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐, 트리아졸 및 티오펜일로로부터 선택되고, 상기 헤테로시클로알킬은 옥세타닐, 테트라하이드라퓨란, 테트라피란, 피페리딘, 피롤리디닐 및 피롤리디노닐로부터 선택되고, R₂로 표시되는 각각의 (C₁-C₆)알킬, (C₂-C₆)알케닐, (C₂-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₄-C₆)시클로알케닐, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴(C₁-C₃)알킬, (C₅-C₆)헤테로시클로알킬 및 (C₅-C₆)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬은 할로젠, -CN, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₂-C₆)알킬, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -C(O)R₅, -OH, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₁-C₃)알콕시 및 할로(C₁-C₃)알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1-5의 치환체로 선택적으로 치환되고,

[0228] R₁₄는, 존재하는 경우, -H, -OR₅, -NR₆R₇, (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₅)헤테로시클로알킬, (C₃-C₅)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬 및 헤테로아릴(C₁-C₃)알킬이고, 상기 헤테로아릴은 피리딜, 피리다지닐, 피리디노닐, 피리다지노닐, 티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사

디아졸릴, 피라지닐, 피리미딜, 인돌릴, 퀴놀릴, 퀴녹살리닐 및 티오페닐 및 트리아졸릴로부터 선택되고, 상기 (C₃-C₅)헤테로시클로알킬은 옥세타닐, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 피페리디닐 및 피롤리디닐로부터 선택되고, R₁₄로 표시되는 각각의 상기 (C₁-C₆)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₅)헤테로시클로알킬, (C₃-C₅)헤테로시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 헤테로아릴, 페닐, 페닐(C₁-C₃)알킬 및 헤테로아릴 (C₁-C₃)알킬은 할로겐, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬, (C₁-C₃)알콕시, -NR₆R₇, -S(O)_iR₅, -NR₁₁SO₂R₅, -OH, COOR₅, -C(=O)R₅, -C(=O)NR₁₂R₁₃ 및 디아졸릴로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 치환되고; 및

[0229] 구조식 (Vb)-(XXVb)의 경우, 각각의 R₁₀은 -F, -Cl, -Br, -CN, (C₁-C₆)알킬, (C₁-C₆)알콕시, 할로(C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알콕시 및 -SO₂(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; 및 s 는 0, 1, 2 또는 3이다.

[0230] 나머지 변수들은 제1, 제2, 제3, 제11, 제12 또는 제13의 실시형태에서 설명되는 바와 같다.

[0231] 제16실시형태에 있어서, 구조식 (I)-(XXV), (Va)-(XXVa) 및 (Vb)-(XXVb)으로 표시되는 화합물들의 경우:

[0232] R₁은 -H 또는 -C(=O)CH₃이고,

[0233] 구조식 (Va)-(XXVa)의 경우, 각각의 R₂는 -H, -F, -Br, -Cl, -I, -OH, -CN, 시클로프로필에틸, 5-프로피닐-3-피리딜, 2-플루오로-3-피리딜, N,N-디메틸아미노에톡시, 시클로펜톡시, 시클로프로필메톡시, 3-메톡시프로필, 3-메톡시프로피닐, 시클로프로필에티닐, 3-시아노페닐, 트리플루오로메톡시, 2-클로로-4-피리딜, 1-메탄설폰닐-4-피페리디닐메틸, 1-아세틸-4-피페리디닐메틸, 3-메탄설폰닐페닐, 5-트리플루오로메틸-3-피리딜, 2-메톡시에톡시, 2-메틸-5-피리다진-3-온일, 1-시클로프로필-4-피리딘-2-온일, 1-메틸-2,2,2-트리플루오로에틸, 2-시클로프로필-5-티아졸릴, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 메톡시, 3-클로로-5-플루오로페닐, N-메틸-4-피리딘-2-온일, 4-메틸펜틸, 3-메톡시페톡시, 디메틸아미노카보닐, 시클로프로필, 1-히드록시-2,2,2-트리플루오로에틸, 피롤리디닐카보닐, 3,3,3-트리플루오로프로필, 디플루오로메톡시, 1,1-디히드록시-2,2,2-트리플루오로에틸, 3-메톡시페닐, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 페톡시, 2-메톡시-4-피리딜, 2-메틸-5-티아졸릴, 3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-2-일, 5-티아졸릴, 2-티아졸릴, 티오펜-3-일에티닐, 1-히드록시시클로펜탄-1-일에티닐, 5-플루오로-3-피리딜, 피롤리디닐, 5-클로로-3-피리딜, 3,3-디메틸부틴-1-일, 페닐에티닐, 시클로펜틸에티닐, 2-피라지닐, 3-클로로페닐, 3-히드록시시클로펜탄-1-에닐, 3-플루오로-5-트리플루오로메틸페닐, 3,5-디시아노페닐, 3-플루오로-5-시아노페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3,5-디플루오로페닐, 3,5-디클로로페닐, 3-클로로-5-시아노페닐, 3-피리다지닐, 3-피리딜, 3-시아노-4-플루오로페닐, 3-시아노-5-플루오로페닐, 6-메톡시피라진-2-일, 6-인돌릴, 3-클로로-5-메톡시페닐, 3-트리플루오로메톡시페닐, 3,5-디메틸페닐, 2-메틸-5-플루오로페닐, 3-트리플루오로메틸페닐, 페닐, 시클로펜틸메틸, 1-프로필, 2-프로필, 2-메틸프로필, 페닐에틸, 1-펜틸, 2-메틸부틸, 에틸, 4-메톡시페닐메톡시, 1-메틸에톡시, 메톡시카보닐, 시클로프로필옥시, 5-시아노-3-피리딜, 4-(프로핀-1-일)-2-티오페닐, 4-브로모-2-티아졸릴, 에테닐, 에티닐, 4-메틸펜탄-1-일, 디메틸아미노프로필, N-메틸피롤리딘-3-일메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필메톡시, 4-브로모-2-티오페닐, 메톡시, 메틸, 카복시, 5-프로필-3-피리딜, 2-메틸-5-플루오로페닐, 2-옥사졸릴, 프로필티오, 페닐티오, 2,2-디메틸프로필, 부틸, 시클로부틸메톡시, 2-메틸-5-피리미딜, 피롤리딘-2-온일, 3,3-디플루오로피롤리딘-1-일, 시클로프로필에틸, 2-프로필옥시, 4-시아노-2-티오페닐, 에톡시메틸, 4-메톡시벤질옥시, 1-메틸에틸, 시클로헥실메틸, 5-클로로-3-피리딜, 5-메틸-3-피리딜, 2-메틸프로필옥시 및 2-클로로-4-피리딜로부터 독립적으로 선택되고; 및

[0234] R₁₄는, 존재하는 경우, -H, 메틸, 에틸, 2-프로필, 1-프로필, 1-부틸, 벤질, 2-피리딜메틸, 메톡시에틸, 1 메톡시프로판-2-일, N,N-디메틸아미노에틸, 4-시아노벤질, 2-시아노벤질, 3-시아노벤질, 2-티아졸릴에틸, 2-티아졸릴메틸, 6-퀴녹살리닐메틸, 1-페닐에틸, 2-프로필, tert-부틸, 3-디메틸아미노벤질, 3-메탄설폰아미도벤질, 3-메탄설폰닐벤질, 2-옥사졸릴메틸, 1,1,2,2-테트라플루오로에톡시, 2-옥세타닐메틸, 2-에틸부틸, 5-플루오로-2-피리딜, 3-플루오로벤질, 4-티아졸릴메틸, 2,2-디플루오로에틸, 3-테트라하이드로퓨라닐메틸, 2-테트라하이드로퓨라닐, 4-플루오로벤질, 3-메톡시벤질, 2-플루오로벤질, 4-메탄설폰닐벤질, 2-테트라하이드로퓨라닐메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 5-트리플루오로메틸-2-피리딜메틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 2-히드록시에틸, 2-클로로벤질, 2-메톡시에틸, 시클로부틸메틸, 4-테트라하이드로피라닐메틸, 2-메틸프로필, 페닐에틸, 시클로프로필, 시클로부틸, 1-메틸프로필, 5-피리미딜메틸, 2-카복시에틸, 디메틸아미노, 4-테트라하이드로피라

닐, 1-메틸피페리딘-4-일, 2-플루오로에틸, 2-부틸, 디메틸아미노에틸, 1-(3-피리다지닐)에틸, 1-메톡시-2-프로필, (4-메틸-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸, (2-메톡시-2-페닐)에틸, (1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸, (퀴놀살린-2-일)메틸, 1-페닐에틸, 메탄설폰닐아미노에틸, 아미노카보닐에틸, 아미노카보닐메틸, 3-메톡시프로필 및 (3-(2-티아졸릴))벤질, 카복시메틸, 1-메틸에톡시카보닐메틸, 5-메틸-1,3,4-티아디졸릴, 4-피리다지닐, 5-메틸-2-옥사졸릴에틸, 2-히드록실-2-메틸프로필, 2-히드록시-1-메틸에틸 및 2-피라지닐메틸로부터 선택되고;

[0235] 구조식 (Vb)-(XXVb)의 경우, 각각의 R₁₀은 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -CN, -Me, -Et, -OMe, -CF₃, -OCF₃ 및 -SO₂CH₃로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0236] 나머지 변수들은 상기 제1, 제2, 제3, 제11, 제12 또는 제13 실시형태에서 설명된 바와 같다.

[0237] 제17실시형태에 있어서, 제1 내지 제16 실시형태에서 설명되는 화합물들의 경우:

[0238] R₅는 -H, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬, 페닐 및 페닐(C₁-C₃)알킬로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 여기서, R₅로 표시되는 치환기 중 상기 페닐은 -F, -Cl, -Br, -CN, =O, -NR₆R₇, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬 및 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬으로부터 독립적으로 선택되는 1-3의 치환체로 선택적으로 선택되고;

[0239] R₆은 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

[0240] R₇은 -H, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬 또는 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬이고;

[0241] R₁₁은 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이고;

[0242] R₁₂은 -H 또는 (C₁-C₃)알킬이고; 및

[0243] R₁₃은 -H, (C₁-C₃)알킬, 할로(C₁-C₃)알킬, (C₃-C₆)시클로알킬(C₁-C₃)알킬 또는 (C₁-C₃)알콕시(C₁-C₃)알킬이고, 또는 R₁₂ 및 R₁₃은, 이들이 부착되는 질소원자와 함께, 피롤리딘 또는 피페리딘 고리를 형성한다. 제18실시형태에 있어서, 제1 내지 제16실시형태에서 설명되는 화합물의 경우:

[0244] R₅는 -H, 메틸, 에틸, 2-프로필, 2-메틸프로필, 시클로펜틸, CHF₂, CF₂CHF₂, CH₂CF₃, -CF₃, 시클로프로필메틸, 2,2-디플루오로시클로프로필메틸, 메톡시에틸, 페닐, 3-메톡시페닐, (1-아미노-2-(4-히드록시페닐))에틸카보닐, 디메틸아미노에틸, 시클로부틸메틸, 및 4-메톡시벤질로 이루어지는 군으로부터 선택되고;

[0245] R₆는 -H 또는 메틸이고,

[0246] R₇은 -H, 메틸 또는 -CH₂CF₃이고,

[0247] R₁₁은 -H 또는 메틸이고,

[0248] R₁₂ 및 R₁₃은 각각 독립적으로 -H 또는 메틸이고, 또는 R₁₂ 및 R₁₃은 이들이 부착되는 질소원자와 함께, 피롤리딘 고리를 형성한다.

[0249]

[0250] **일반적 정의(General Definitions):**

[0251] 본 명세서에서 특별히 정의되지 않은 용어들은 설명 및 문맥에 비추어 당업자에 의해 용어들에 제공되는 의미들이 제공되어야 한다. 그러나, 명세서에서 사용되는 바와 같이, 특별히 반대되지 않는다면, 하기 용어들은 지시되는 의미들을 가지며, 하기 약속들이 지켜진다.

[0252] 아래에서 정의되는 -기(group), 라디칼 또는 부분(moieties)들에 있어서, 탄소원자들의 수는 종종 선행하는 -기로 특정된다. 예를 들면, (C₁-C₆)알킬은 1-6 탄소원자를 갖는 알킬기 또는 라디칼을 의미한다. 일반적으로, 2 또는 그 이상의 하위 -기를 포함하는 -기들의 경우, 마지막 명명되는 하위 -기는 라디칼 부착 지점이다. 예를 들면, 치환체 "아릴(C₁-C₃)알킬"은 (C₁-C₃)알킬기에 결합되는 아릴기를 의미하고, 후자인 (C₁-C₃)알킬기는 중심 또

는 상기 치환체가 부착되는 -기에 결합된다.

- [0253] 본 발명의 화합물이 화합물명의 형태 및 화학식으로서 기술되는 경우, 불일치의 경우, 상기 식에 따른다.
- [0254] 임의의 변수(예를 들면 아릴, 헤테로사이클릴, R^1 , R^2 등)가 하나의 화합물에 1회 이상 발생하는 경우, 각각의 경우에 이의 정의는 다른 경우에 대해 독립적이다.
- [0255] "알킬"은 특정한 수의 탄소 원자를 지니는 포화된 지방족의 분지쇄 또는 직쇄 일가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들면, "(C_1-C_6)알킬"은 선형 또는 분지형 배열의 1-6 탄소원자를 갖는 라디칼을 의미한다. "(C_1-C_6)알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다.
- [0256] "알케닐"은 적어도 하나의 이중결합 및 특정 수의 탄소원자를 갖는 분지쇄 또는 직쇄 일가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 알케닐은 단일 또는 다중 포화될 수 있고, E 또는 Z 배열로 존재할 수 있다. 예를 들면, "(C_2-C_6)알케닐"은 선형 또는 분지형 배열의 2-6 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다.
- [0257] "알키닐"은 적어도 하나의 삼중결합 및 특정수의 탄소원자를 갖는 분지쇄 또는 직쇄 일가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 예를 들면,
- [0258] "(C_2-C_6)알키닐"은 선형 또는 분지형 배열의 2-6 탄소원자를 포함하는 라디칼을 의미한다.
- [0259] "시클로알킬"은 특정수의 탄소원자를 갖는 포화 지방족 고리탄화수소 라디칼을 의미한다. 이는 단일고리, 이중고리, 다중고리(예를 들면, 삼중고리), 접합(fused), 브리지(bridged) 또는 스파이로(스파이로)일 수 있다. 예를 들면, 단일고리의 (C_3-C_8)시클로알킬은 단일고리 내에 배열된 3-8 탄소원자를 갖는 라디칼을 의미한다. 단일고리의 (C_3-C_8)시클로알킬은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥탄을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0260] 단일고리 시스템은 하나의 고리구조를 갖는다. 이들은 특정수의 탄소원자를 갖는 포화된 또는 불포화된 지방족 고리탄화수소 고리 또는 방향족 탄화수소고리이다. 상기 단일고리 시스템은 선택적으로 고리 구조 내에 1-3의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 각각의 헤테로원자는 O, N, 및 S로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 상기 헤테로원자가 단일결합에 의해서만 다른 고리에 연결되는 고리 질소원자인 경우, 치환될 수 있다. 치환체의 예는, 다른 지시가 없다면, -H, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬 (바람직하게는, -H, (C_1-C_6)알킬, 할로(C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_3)알킬카보닐)을 포함하고, 각각은 할로젠, 히드록시, 알콕시, 할로알킬, 알킬, 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 상기 헤테로원자가 S인 경우, 선택적으로 일(mono-) 또는 이(di)-산화될 수 있다(예를 들면, -S(O)- 또는 -S(O)₂-). 단일고리 시스템의 예는 단일고리 시클로알킬(예를 들면, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥탄), 부분적으로 불포화된 시클로알킬; 단일고리의 헤테로시클로알킬(예를 들면, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 헥사하이드로피리미딘, 테트라하이드로퓨란, 테트라하이드로피란, 옥세판, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로티오피란, 이속사졸리딘, 1,3-디옥산, 1,3-디티올란, 1,3-디옥산, 1,4-디옥산, 1,3-디티안(dithiane), 1,4-디티안, 모폴린, 티오모폴린, 티오모폴린 1,1-디옥사이드, 테트라하이드로-2H-1,2-티아진, 테트라하이드로-2H-1,2-티아진 1,1-디옥사이드, 및 이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드, 테트라하이드로티오펜 1-옥사이드, 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드, 티오모폴린 1-옥사이드, 티오모폴린 1,1-디옥사이드, 테트라하이드로-2H-1,2-티아진 1,1-디옥사이드, 및 이소티아졸리딘 1,1-디옥사이드, 피롤리딘-2-온, 피페리딘-2-온, 피페라진-2-온, 및 모폴린-2-온); 단일고리 아릴(예를 들면, 페닐) 및 단일고리 헤테로아릴(이하의 기재 참조)을 포함한다.
- [0261] 이중고리 시스템은 적어도 하나의 고리원자를 공통으로 갖는 두 개의 고리를 갖는다. 이중고리 시스템은 접합, 브리지 및 스파이로 고리를 포함한다. 두 개의 고리는 모두 지방족(예를 들면, 시클로알킬 또는 시클로헤테로알킬), 모두 방향족(예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴), 또는 이들의 조합일 수 있다. 이중고리 시스템은 선택적으로 고리 구조 내에 1-3의 헤테로원자를 포함할 수 있고, 각각의 헤테로원자는 O, N, 및 S로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 상기 헤테로원자가 단일결합에 의해서만 다른 고리원자에 연결되는 고리 질소인 경우, 치환될 수 있다. 치환체의 예는, 다른 언급이 없다면, -H, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬(바람직하게는, -H, (C_1-C_6)알킬, 할로(C_1-C_6)알킬 또는 (C_1-C_3)알킬카보닐)을 포함하고, 각각은 할로젠, 히드록시, 알콕시, 할로알킬, 알킬 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 상기 헤테

로원자가 S인 경우, 선택적으로 일- 또는 이- 산화될 수 있다(예를 들면, -S(O)- 또는 -S(O)₂-).

- [0262] 접합 이중고리 시스템은 공통적으로 2개의 이웃하는 고리 원자를 갖는 두 개의 고리를 갖는다. 상기 고리는 모두 지방족(예를 들면, 시클로알킬 또는 시클로헥테로알킬), 모두 방향족(예를 들면, 아릴 또는 헥테로아릴), 또는 이들의 조합일 수 있다. 예를 들면, 제1 고리는 단일고리의 시클로알킬 또는 단일고리의 시클로헥테로알킬이 될 수 있고, 제2 고리는 시클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클, 아릴, 헥테로아릴 또는 단일고리의 시클로헥테로알킬이 될 수 있다. 예를 들면, 상기 제2고리는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실과 같은 (C₃-C₆)시클로알킬이 될 수 있다. 대안적으로, 상기 제2고리는 예를 들면, 페닐과 같은 아릴고리가 될 수 있다. 접합 이중고리의 예는 6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌, 2,3-디히드로-1H-인덴, 옥타하이드로-1H-인덴, 테트라하이드로나프탈렌, 데카하이드로나프탈렌, 인돌린, 이소인돌린, 2,3-디히드로-1H-벤조[d]이미다졸, 2,3-디히드로벤조[d]옥사졸, 2,3-디히드로벤조[d]티아졸, 옥타하이드로벤조[d]옥사졸, 옥타하이드로-1H-벤조[d]이미다졸, 옥타하이드로벤조[d]티아졸, 옥타하이드로시클로펜타[c]피롤, 3-아자바이시클로[3.1.0]헥산, 3-아자바이시클로[3.2.0]헵탄, 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린 및 5,6,7,8-테트라하이드로이소퀴놀린 및 2,3,4,5-테트라하이드로벤조[b]옥세핀을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0263] 스파이로 이중고리 시스템은 단지 하나의 고리원자만을 공통으로 갖는 두 개의 고리를 갖는다. 상기 두 개의 고리는 모두 지방족(예를 들면, 시클로알킬 또는 시클로헥테로알킬)일 수 있다. 예를 들면, 제1고리는 단일고리의 시클로알킬 또는 단일고리의 시클로헥테로알킬이 될 수 있고, 제2고리는 시클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클, 또는 단일고리의 시클로헥테로알킬이 될 수 있다. 스파이로 이중고리 시스템의 예는 스파이로[2.2]펜탄 e, 스파이로[2.3]헥산, 스파이로[3.3]헵탄, 스파이로[2.4]헵탄, 스파이로[3.4]옥탄, 스파이로[2.5]옥탄, 아자스파이로[4.4]노난, 7-아자스파이로[4.4]노난, 아자스파이로[4.5]데칸, 8-아자스파이로[4.5]데칸, 아자스파이로[5.5]운데칸, 3-아자스파이로[5.5]운데칸 및 3,9-디아자스파이로[5.5]운데칸을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0264] 브리지 이중고리 시스템(bridged bicyclic ring system)은 3개 또는 그 이상의 인접하는 고리원자를 공통으로 갖는 두 개의 고리를 갖는다. 예를 들면, 제1고리는 단일고리의 시클로알킬 또는 단일고리의 시클로헥테로알킬이고, 다른 고리는 시클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클, 또는 단일고리의 시클로헥테로알킬이 될 수 있다. 브리지 이중고리 시스템의 예는 바이시클로[1.1.0]부탄, 바이시클로[1.2.0]펜탄, 바이시클로[2.2.0]헥산, 바이시클로[3.2.0]헵탄, 바이시클로[3.3.0]옥탄, 바이시클로[4.2.0]옥탄, 바이시클로[2.2.1]헵탄, 바이시클로[2.2.2]옥탄, 바이시클로[3.2.1]옥탄, 바이시클로[3.2.2]노난, 바이시클로[3.3.1]노난, 바이시클로[3.3.2]데칸, 바이시클로[3.3.3]운데칸, 아자바이시클로[3.3.1]노난, 3-아자바이시클로[3.3.1]노난, 아자바이시클로[3.2.1]옥탄, 3-아자바이시클로[3.2.1]옥탄, 6-아자바이시클로[3.2.1]옥탄 및 아자바이시클로[2.2.2]옥탄, 2-아자바이시클로[2.2.2]옥탄 및 2-옥사바이시클로[2.2.2]옥탄을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0265] 다중 고리 시스템은 2개 이상의 고리(예를 들면, 삼중고리 시스템이 되는 3개의 고리) 및 적어도 하나의 고리원자를 공통으로 갖는 인접 고리를 갖는다. 다중 고리 시스템은 접합, 브리지 및 스파이로 시스템을 포함한다. 접합 다중고리 시스템은 두 개의 인접하는 고리원자를 공통으로 갖는 적어도 두 개의 고리를 갖는다. 스파이로 다중 고리 시스템은 단지 하나의 고리 원자만을 공통으로 갖는 적어도 두 개의 고리를 갖는다. 브리지 다중 고리 시스템은 세 개 또는 그 이상의 인접하는 고리원자를 공통으로 갖는 적어도 두 개의 고리를 갖는다. 다중 고리 시스템의 예는 트리시클로[3.3.1.0^{3,7}]노난(노르아다만탄(noradamantane)) 및 트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸(아다만탄(adamantane)) 및 2,3-디히드로-1H-페날렌을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0266] "헥테로사이클"은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 그 이상의 헥테로원자를 포함하는 포화, 불포화, 또는 방향족 단일고리 또는 다중고리 시스템을 의미한다. 상기 헥테로원자가 N인 경우, 다른 언급이 없다면, 치환될 수 있다. 치환체의 예는 H, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헥테로아릴, 헥테로아릴알킬(바람직하게는, -H, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬 또는 (C₁-C₃)알킬카보닐)을 포함하고, 각각은 할로겐, 히드록시, 알콕시, 할로알킬, 알킬 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 상기 헥테로원자가 S인 경우, 다른 언급이 없다면, 선택적으로 일- 또는 이- 산화(즉, -S(O)- 또는 -S(O)₂-)될 수 있다. 헥테로사이클은 헥테로아릴고리 또는 헥테로시클로알킬고리가 될 수 있다.
- [0267] "시클로헥테로알킬" 또는 "헥테로시클로알킬"은 특정수의 고리탄소원자를 갖는 포화 또는 부분적으로 포화된 4-12 원자의 고리 라디칼을 의미한다. 상기 시클로헥테로알킬 또는 헥테로시클로알킬은 동일 또는 상이한, N, O, 또는 S로부터 선택되는 1-4의 고리 헥테로원자를 포함한다. 상기 시클로헥테로알킬 또는 헥테로시클로알킬고리

는 1 또는 그 이상의 이중결합을 선택적으로 포함한다. 이는 단일고리, 이중고리, 삼중고리, 접합고리, 브리지된 고리 또는 스파이로 고리가 될 수 있다. 예를 들면, (C₃-C₉)헤테로시클로알킬은 3-9 고리탄소 원자를 포함하는 고리 라디칼을 의미한다. 상기 용어 "시클로헤테로알킬" 또는 "헤테로시클로알킬"은 모든 가능한 이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 상기 헤테로원자가 단일결합에 의해서만 다른 고리원자에 연결되는 고리질소 원자인 경우, 치환될 수 있다. 치환체의 예는, 다른 언급이 없다면, -H, 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬(바람직하게는, -H, (C₁-C₆)알킬, 할로(C₁-C₆)알킬 또는 (C₁-C₃)알킬카보닐)을 포함하고, 각각은 할로젠, 히드록시, 알콕시, 할로알킬, 알킬 등으로 선택적으로 치환될 수 있다. 상기 헤테로원자가 S인 경우, 선택적으로 일- 또는 이- 산화(즉, -S(O)- 또는 -S(O)₂-)될 수 있다.

[0268] 할로알킬 및 할로시클로알킬은 모노, 폴리 및 할로젠이 불소, 염소, 및 브롬으로부터 독립적으로 선택되는 과할로알킬기를 포함한다.

[0269] "헤테로아릴", "헤테로아릴기", "헤테로아릴 고리", "헤테로방향족", "헤테로방향족기" 및 "헤테로방향족 고리"는 본 명세서에서 상호 변경되어 사용된다. "헤테로아릴"은 1가(monovalent) 헤테로방향족 단일고리 또는 다중고리 라디칼을 의미한다. 단일고리의 헤테로아릴 고리는 1가 헤테로방향족 단일고리 또는 다중고리 라디칼을 의미한다. 단일고리 헤테로아릴고리는 N, O, 또는 S로부터 독립적으로 선택되는 1-4의 헤테로원자를 포함하는 5- 및 6- 원자의 방향족 헤테로고리이고, 퓨란, 티오펜, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아졸, 이소티아졸, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,5-티아디아졸, 1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드, 1,2,5-티아디아졸 1,1-디옥사이드, 1,3,4-티아디아졸, 피리딘, 피리딘-N-옥사이드, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 1,2,4-트리아진, 1,3,5-트리아진, 및 테트라졸을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이중고리 헤테로아릴 고리는 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1-4의 헤테로원자를 포함하는 바이시클로[4.4.0] 및 바이시클로[4.3.0] 접합 고리 시스템이고, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조[b]퓨란, 벤조[b]티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤즈티아졸, 퓨린, 4H-퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘, 및 프테리딘(pteridine)을 포함한다. "알콕시"는 산소를 연결하는 원자를 통해 부착되는 알킬 라디칼을 의미한다. "(C₁-C₄)-알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 및 부톡시를 포함한다.

[0270] "방향족", "방향족기", "방향족 고리", "아릴", "아릴기" 및 "아릴고리"는 본 명세서에서 서로 변경되어 사용된다.

[0271] "아릴"은 방향족 단일고리, 또는 다중고리 탄화수소 고리 시스템을 의미한다. 아릴 시스템은 페닐, 나프탈레닐, 플루오레닐, 인데닐, 아즐레닐, 및 안트라세닐을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0272] "헤테로"는 고리 시스템에서 적어도 하나의 탄소원자를 N, S, 및 O로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자로 대체하는 것을 말한다. 헤테로고리는 헤테로원자로 대체되는 1, 2, 3, 또는 4의 탄소원자를 가질 수 있다.

[0273] "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 언급하는 것으로 본 명세서에서 사용된다.

[0274] "카보사이클"은 3-14 원자의 포화 또는 불포화 지방족 고리의 탄화수소고리를 의미한다.

[0275] "시클로알켄"은 특정 수의 탄소원자를 갖는 불포화 및 비방향족 지방족의 고리 탄화수소 라디칼을 의미한다. 단일고리, 이중고리, 삼중고리, 접합, 브리지 또는 스파이로가 될 수 있다. 따라서, (C₃-C₈)시클로알켄은 고리 내에 배열된 3-8의 탄소원자를 갖는 라디칼을 의미한다. (C₃-C₈)시클로알켄은 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로헵텐 및 시클로옥텐을 포함한다.

[0276] 본 발명의 화합물들은 약학적으로 허용가능한 염의 형태로 존재할 수 있다. 의약 용도를 위해, 본 발명의 화합물들의 염은 비독성 "약학적으로 허용가능한 염"을 의미한다. "약학적으로 허용가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 그 외 다른 문제, 또는 합병증 없이 동물 또는 인간의 조직과 접촉하여 사용함에 적절하고, 합리적인 유익성 및 위험성의 비율(reasonable benefit/risk ratio)에 상응하는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여형태를 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용된다.

[0277] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 염"은 모화합물(parent compound)이 이들의 산 또는 염기 염을 만들어 변형되는 개시된 화합물들의 유도체를 의미한다. 약학적으로 허용가능한 염 형은 약학적으로 허용가능한 산성/염이온성 또는 염기성/양이온성 염을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 염의 예는 미네랄 또는 아민과 같은 염기 잔사의 유기산 염; 카복실산과 같은 산 잔사의 유기산 염 또는 알칼리; 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

- [0278] 예를 들면, 그러한 염들은, 아세테이트, 아스코베이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 벤질레이트, 바이카보네이트, 바이타트레이트, 브로마이드, 칼슘이데테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 디히드로클로라이드, 이데테이트, 에디실레이트, 에탄디설포네이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글리셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 글리콜릴아사닐레이트(glycollylarsanilate), 헥실레소시네이트(hexylresorcinate), 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 히드록시말레이트(hydroxymaleate), 히드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이세티오네이트(isethionate), 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트(malate), 말레에이트(maleate), 만델레이트, 메탄설포네이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸나이트레이트, 메틸설페이트, 뮤케이트, 냅실레이트(napsylate), 나이트레이트, 옥살레이트, 파모에이트(pamoate), 판토텐에이트(pantothenate), 페닐아세테이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리칼락투로네이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수바세테이트(subacetate), 숙시네이트, 셀파미드, 설페이트, 탄네이트(tannate), 타트레이트, 테오클레이트(teoclate), 토실레이트, 트리에티오다이드(triethiodide), 암모늄, 벤자틴(benzathine), 클로로프로카인(chloroprocaine), 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민 및 프로카인 염을 포함한다. 나아가, 약학적으로 허용가능한 염은 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 포타슘, 소듐, 아연 등과 같은 금속의 양이온과 형성될 수 있다(Pharmaceutical salts, Birge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19 참조).
- [0279] 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염은 전통적인 화학방법에 의해 염기 부분(moiety) 또는 산 부분을 포함하는 모화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 그러한 염은 이들 화합물들의 유리산(free acid) 또는 유리염기 형태를 물 또는 에테르, 에틸아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 유기 희석제, 또는 이들의 혼합물에서 충분한 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조될 수 있다.
- [0280]
- [0281] 예를 들면 본 발명의 화합물을 정제 또는 분리하는데 유용한 상기 언급된 것 이외의 다른 산 염들(예를 들면 트리플루오로아세트산염)은 또한 본 발명의 일부를 구성한다.
- [0282] 본 발명의 화합물들은 이성질체-선택적 합성 또는 이성질체 혼합물로부터 분할됨으로써 개개의 이성질체로서 제조될 수 있다. 종래의 분리 기술은 광학적으로 활성인 산을 사용하여 이성질체 쌍의 각 이성질체의 유리 염기의 염을 형성하는 단계(이어서, 분별결정하고 유리 염기(free base)를 재생함), 광학적으로 활성인 아민을 사용하여 이성질체 쌍의 각 이성질체의 산 형의 염을 형성하는 단계(이어서, 분별결정하고 유리 산(free acid)을 재생함), 광학적으로 순수한 산, 아민 또는 알코올을 사용하여 이성질체 쌍의 각각의 이성질체의 에스터 또는 아마이드를 형성하는 단계(이어서, 크로마토그래피 분리하고 키랄성 보조물(chiral auxiliary)을 제거함), 또는 다양한 널리 공지된 크로마토그래피법들을 사용하여 출발물질 또는 최종생성물의 이성질체 혼합물을 분리하는 단계를 포함한다.
- [0283] 개시된 화합물의 입체 화학이 명명되거나 구조로 도시되는 경우, 명명되거나 도시된 입체 이성질체는 나머지 입체 이성질체에 비하여 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 중량비로 순수하게 존재한다. 단일 거울상 이성질체가 명명되거나 구조로 도시되는 경우, 도시되거나 명명된 거울상 이성질체는 적어도 60%, 70%, 80%, 90%, 99% 또는 99.9% 중량비로 광학적으로 순수하게 존재한다. 중량 퍼센트 광학적 순도(percent optical purity by weight)는 상기 거울상 이성질체의 중량에 그것의 광학 이성질체의 중량을 더한 것에 대한 상기 거울상 이성질체의 비율이다.
- [0284] 개시된 화합물이 입체 화학을 나타내지 않고 명명되거나 구조로 도시되고, 상기 화합물이 적어도 하나의 키랄성 중심을 갖는 경우, 그 명칭 또는 구조는 상응하는 광학 이성질체가 없는 하나의 거울상 이성질체인 화합물, 상기 화합물의 라세미 혼합물, 및 그것의 상응하는 광학 이성질체에 비해 하나의 거울상 이성질체가 더 풍부한 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0285] 개시된 화합물이 입체 화학을 나타내지 않고 명명되거나 구조로 도시되고 적어도 두 개의 키랄성 중심을 갖는 경우, 그 명칭 또는 구조는 다른 부분입체 이성질체가 없는 부분입체 이성질체, 다른 부분입체 이성질체 쌍이 없는 부분입체 이성질체의 쌍, 부분입체 이성질체들의 혼합물, 부분입체 이성질체 쌍들의 혼합물, 하나의 부분입체 이성질체가 나머지 부분입체 이성질체(들)에 비해 풍부한 부분입체 이성질체들의 혼합물, 및 하나의 부분입체 이성질체 쌍이 나머지 부분입체 이성질체 쌍(들)에 비해 풍부한 부분입체 이성질체 쌍들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0286] 1 또는 그 이상의 입체중심을 갖는 화합물이 적어도 하나의 입체중심에 대한 특별한 입체화학을 갖는 것으로 도

시되는 경우, 본 발명은 또한 상응하는 입체중심(들)에서 반대되는 입체화학을 갖는 화합물 및 상응하는 입체중심(들)에서 특정 입체화학이 없는 화합물들을 포함한다.

- [0287] 개시된 본 발명의 화합물들은 대상 내의 증가된 베타-아밀로이드 침착 또는 베타-아밀로이드 수치를 특징으로 하는 질환 및 질병을 치료, 예방 또는 개선시키기 위한 BACE 저해제이다. 본 발명은 또한 환자에게 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 과도한 BACE 활성화에 관련 또는 연관되는 질환의 치료방법을 제공한다. 본 발명은 또한 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효량으로 대상에게 투여 및/또는 수용체를 접촉시키는 것을 포함하는 대상 내의 BACE 활성을 억제하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 적어도 하나의 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효량으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상 내의 베타-아밀로이드 침착을 개선시키는 방법을 제공한다.
- [0288] 유사하게, 상기 개시된 BACE 저해제는 신경퇴행성 질환, 인지저하, 인지장애, 치매를 특징으로 하는 질환 및 베타아밀로이드 침착의 생성 또는 신경섬유매듭(neurofibrillary tangles)의 생성을 특징으로 하는 질병들을 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0289] 개시된 BACE 저해제에 의해 치료될 수 있는 질병 또는 질환의 예는 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 21번 삼염색체성(Trisomy 21)(다운증후군), 네덜란드-타입의 아밀로이드증성 유전성 뇌출혈(Hereditary Cerebral-Hemorrhage with Amyloidosis of the Dutch-type (HCHWA-D)), 노인성치매(senile dementia), 대뇌 아밀로이드 맥관병증(cerebral amyloid angiopathy), 퇴행성치매(degenerative dementia), 혼합된 혈관성 및 퇴행성 기원의 치매(dementias of mixed vascular and degenerative origin), 파킨슨병 연관 치매(dementia associated with Parkinson's disease), 진행성 핵상마비 연관 치매(dementia associated with progressive supranuclear palsy), 및 피질 기초 퇴행 연관 치매(dementia associated with cortical basal degeneration), 광범위 레비 소체 타입 알츠하이머병(diffuse Lewy body type of Alzheimer's disease) 및 녹내장을 포함한다.
- [0290] 따라서, 본 발명은 의약으로서 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.
- [0291] 추가적인 실시형태에 있어서, 본 발명은 위에서 언급한 질병 및 질환의 예방 또는 치료방법에 관한 것이고, 상기 방법은 본 명세서에서 개시된 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0292] 본 발명은 필요로 하는 대상에게 유효량으로 화학식 I의 화합물 또는 본 발명에서 개시된 그 외 다른 화학식의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 조성물을 투여하는 것을 포함하는 BACE 매개되는 질환을 개선 또는 치료하는 치료학적 방법을 포함한다.
- [0293] 투여방법은 치료과정 중 상이한 시간에 또는 병용 형태로 동시에 본 발명의 화합물 또는 조성물을 유효량으로 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 상기 방법은 모든 공지된 치료학적 치료 계획을 포함한다.
- [0294] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상(subject)" 및 "환자(patient)"는 상호 변경하여 사용될 수 있고, 예를 들면, 반려동물(예를 들면, 개, 고양이 등), 가축(예를 들면, 소, 돼지, 말, 양, 염소 등) 및 실험 동물(예를 들면, 쥐, 생쥐, 기니피그 등)을 의미한다. 통상적으로, 대상체는 치료가 필요한 사람이다.
- [0295] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료(treating)" 또는 "치료(treatment)"는 원하는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 의미한다. 상기 효과는 예방적 또는 치료적일 수 있고, 이는 하기 결과들 중 1 또는 그 이상을 부분적으로 또는 실질적으로 달성하는 것을 포함한다: 부분적으로 또는 완전하게 질병, 질환 또는 증후군의 정도를 감소시키는 것; 상기 질환과 연관이 있는 임상적 징후 또는 지표를 개선(ameliorating) 또는 향상(improving)시키는 것; 상기 질병, 질환 또는 증후군의 진행을 지연, 저해 또는 감소시키는 것; 또는 질병, 질환 또는 증후군의 진전 또는 개시를 부분적으로 또는 완전하게 지연, 저해 또는 감소시키는 것.
- [0296] "유효량"은 대상에서 요구되는 생물학적 반응을 유발시키는 활성 화합물의 양을 의미한다. 이러한 반응은 치료되는 질병 또는 질환의 증상의 완화를 포함한다. 상기 치료 방법에서 기술된 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 1000 mg/kg/day, 바람직하게는 약 0.1 mg/kg/day 내지 약 100 mg/kg/day이다.
- [0297] "약학적으로 허용가능한 담체"는 본 발명의 조성물의 제형화에 사용하기에 충분한 순도 및 특성을 지니고, 동물 또는 인간에 적절하게 투여되는 경우, 부작용을 발생시키지 않는 화합물 및 조성물을 의미한다.
- [0298] 일 실시형태에 있어서, 본 발명은 본 명세서에서 설명된 질병 또는 질환을 치료 또는 개선시키기 위한 병용 요법

(combination therapy)을 포함한다. 상기 병용 요법은 구조식 (A), (I) 또는 (I')으로 표시되는 적어도 하나의 화합물과 예를 들면, 감마-세크리타아제 저해제(gamma-secretase inhibitors); 아밀로이드 응집 저해제(amyloid aggregation inhibitors, 예를 들면 ELND-005); 직접 또는 간접적으로 작용하는 신경보호제 및/또는 질병-변형 물질(disease-modifying substances); 항산화제(예를 들면 비타민 E 또는 징코라이드(ginkgolide)); 항염증성 물질(예를 들면, 콕스 저해제(Cox inhibitors), NSAIDs 부가적으로 또는 배타적으로 A-베타(Abeta) 저하 성질을 갖는 NSAIDs); HMG-CoA 환원효소 저해제(스타틴); 아세틸콜린에스터라제 저해제(예를 들면, 도네페질, 리바스티그민(rivastigmine), 타크린(tacrine), 갈란타민(galantamine), 메만틴(memantine); 타크린(tacrine)); NMDA 수용체 길항제(예를 들면 메만틴(memantine)); AMPA 수용체 작용제; AMPA 수용체 양성 조절제(receptor positive modulators), AMPkines, 모노아민 수용체 재흡수 저해제(monoamine receptor reuptake inhibitors), 신경전달물질의 방출 또는 농도를 조절하는 물질; 성장호르몬의 분비를 유도하는 물질(예를 들면, 이부타모렌 메실레이트(ibutamoren mesylate) 및 카프로모렐린(capromorelin)); CB-1 수용체 길항제 또는 역작용제(inverse agonists); 항생제(예를 들면, 미노실린(minocyclin) 또는 리팜피신(rifampicin)); PDE2, PDE4, PDE5, PDE9, PDE10 저해제, GABAA 수용체 역작용제, GABAA 수용체 길항제, 니코틴 수용체 작용제(nicotinic receptor agonists) 또는 부분적 작용제(partial agonists) 또는 양성 조절제(positive modulators), 알파4베타2(alpha4beta2) 니코틴 수용체 작용제 또는 부분적 작용제 또는 양성 조절제, 알파7(alpha7) 니코틴 수용체 작용제 또는 부분적 작용제 또는 양성 조절제; 히스타민 H3 길항제, 5 HT-4 작용제 또는 부분적 작용제, 5HT-6 길항제, 알파2-아드레노수용체 길항제(alpha2-adrenoreceptor antagonists), 칼슘 길항제(calcium antagonists), 무스카린 수용체 M1 작용제(muscarinic receptor M1 agonists) 또는 부분적 작용제 또는 양성 조절제, 무스카린 수용체 M2 길항제(muscarinic receptor M2 antagonists), 무스카린 수용체 M4 길항제(muscarinic receptor M4 antagonists), 대사성 글루타메이트-수용체 5 양성 조절제(metabotropic glutamate-receptor 5 positive modulators), 시탈로프람(citalopram), 플루옥세틴(fluxetine), 파록세틴(paroxetine), 서트랄린(sertraline) 및 트라조돈(trazodone)과 같은 항우울제; 로라제팜(lorazepam) 및 옥사제팜(oxazepam)과 같은 불안완화제(anxiolytics); 아리피프라졸(aripiprazole), 클로자핀(clozapine), 할로페리돌(haloperidol), 올란자핀(olanzapine), 퀘티아핀(quetiapine), 리스페리돈(risperidone) 및 지프라시돈(ziprasidone)과 같은 항정신병제(antipsychotics), 및 본 발명에 따른 화합물의 효능 및/또는 안정성이 증가되고 및/또는 원하지 않는 부작용이 감소되는 방법으로 효소 또는 수용체를 조절하는 그 외 다른 물질들을 투여하는 것을 포함한다.

[0299] 본 발명에 따른 화합물들은 또한 상기 언급된 질병 또는 질환들을 치료하기 위해 면역요법(예를 들면, A-베타(Abeta)와 함께 능동 면역접종(active immunisation with Abeta) 또는 이의 부분(parts thereof) 또는 인간화 항A-베타 항체 또는 나노바디와 함께 수동 면역접종(passive immunisation with humanised anti-Abeta antibodies or nanobodies)과 함께 병용될 수 있다.

[0300] 병용요법은 본 발명의 화합물 및 상기 다른 약물의 함께 투여, 본 발명의 화합물 및 다른 약물의 연속투여, 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물 및 다른 약물의 투여, 또는 상기 화합물을 포함하는 별개의 조성물 및 다른 약물을 동시투여하는 것을 포함한다.

[0301] 구조식의 화합물들을 투여하는 적절한 제형은 당업자에게 명백하며, 예를 들면, 정제, 환제, 캡슐제, 좌제, 약 용드롭스(lozenges), 트로치제(troches), 용제, 시럽제, 엘릭서제(elixirs), 향낭(sachets), 주사제(injectables), 흡입제(inhalatives) 및 산제 등을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 화합물의 함량은 전체 조성물의 0.005 내지 10% wt.%의 범위 내이다.

[0302] 본 발명의 조성물을 포함하는 투여 형태는 치료학적 효과를 제공하는데 필요한 활성 성분의 유효량을 포함한다. 상기 조성물은 본 발명의 화합물 또는 이의 염의 형태를 약 5,000 mg 내지 약 0.5 mg (바람직하게는, 약 1,000 mg 내지 약 0.5 mg)을 포함할 수 있고, 선택된 투여 모드에 대하여 적절한 임의의 형태로 조제될 수 있다.

[0303] 적절한 정제는 예를 들면, 1 또는 그 이상의 구조식 I의 화합물과 공지의 부형제, 예를 들면, 비활성 희석제, 담체, 붕해제, 보조제, 계면활성제, 결합제 및/또는 윤활제와 함께 혼합하여 얻어질 수 있다. 상기 정제는 또한 수개의 층으로 이루어질 수 있다.

[0305] **제조방법(Method of Preparation)**

[0306] 본 발명의 화합물들은 용이하게 입수할 수 있는 출발물질, 시약 및 종래 합성과정을 이용하여 하기 반응식 및 실시예들, 또는 이들의 변형에 따라서 용이하게 제조될 수 있다. 다수의 반응들은 또한 마이크로파 조건 하에서 또는 종래의 가열법 또는 고상 시약/스캐빈저 또는 유동화학(flow chemistry)과 같은 그 외 기술들을 이용하여

수행될 수 있다. 이들 반응에 있어서, 당업자에게 알려진 변형물들을 이용하는 것이 가능하나, 자세하게는 언급하지 않는다. 나아가, 본 발명의 화합물들을 제조하는 다른 방법은 하기의 반응식 및 실시예들의 견지에서 당업자에게 명백할 것이다. 다른 언급이 없다면, 모든 변형물들은 이하에서 정의되는 바와 같다. 이들 실험의 상세한 설명에서 사용되는 약어들은 이하에서 나열되고, 추가적인 약어들은 합성분야의 당업자들에게 알려진 것이다. 또한, 적절한 합성방법을 위해 March, *Advanced Organic Chemistry*, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1985 또는 Greene and Wuts *Protective groups in organic synthesis* 2nd edition, John Wiley & sons 1991 및 Richard Larock, *comprehensive organic transformations*, 4th edition, VCH publishers Inc, 1989에 기재된 바와 같은 참조문헌을 참조할 수 있다.

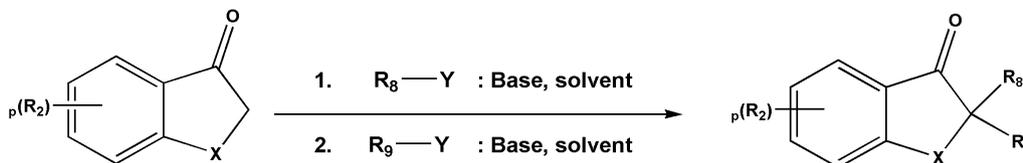
[0307] **반응식 1: 주요 중간체 A의 합성**



[0308]

[0309] 상기 나타난 중간체는 하기의 방법 또는 합성분야에서 숙련된 자에 의해 본 명세서에서는 자세하게 설명되지 않는 다른 방법들에 의해 합성될 수 있다.

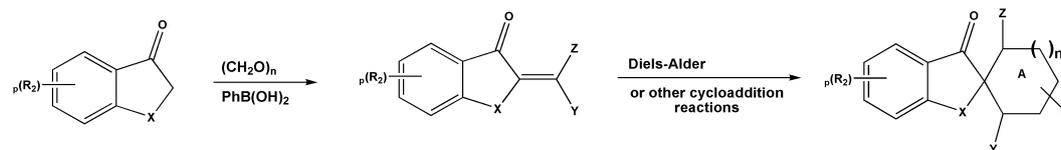
[0310] **방법 1**



[0311]

[0312] 방법 1. 적절한 케톤으로 출발하여 -78°C 에서 50°C까지 변화하는 온도에서 THF, DME 등과 같은 다양한 용매 내에서 LDA, NaH와 같은 염기를 이용하여 알킬할라이드, 트리플레이트 및 메실레이트를 연속적으로 알킬화시킬 수 있다. 각 알킬화는 분리 및 정제된 각각의 중간체와 연속적인 방식 또는 원포트에서 단계적 방식으로 수행될 수 있다. 상기 반응으로부터 최종 생성물이 올레핀, 설폰, 시아노 등과 같은 상기 알킬기 상의 치환체를 생성하는 경우, 이들은 나아가 디크만 고리화 반응(Dieckman cyclization), RCM 또는 고리첨가반응(cycloaddition), 친핵성 치환반응 등과 같은 그 외 알려진 반응에 의해 고도로 관능화된 스피로고리 중간체를 생성하기 위해 조작될 수 있다.

방법 2



[0313]

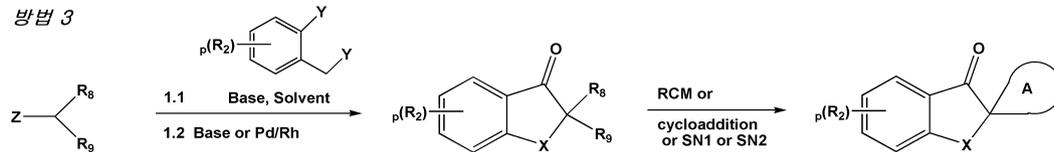
[0314] 방법 2는 Diels-Alder 반응 또는 1,3-이중극자 고리첨가반응과 같은 고리첨가반응을 통해 스피로고리 화합물을 합성하는 특정 방법을 나타낸다. 제1단계는 상온에서 80 °C까지 변화하는 온도에서 벤젠 또는 톨루엔과 같은 용매에서 양성자성산(protic acid) 또는 보론산의 존재하에 케톤과 포름알데히드, 알데히드, 및 케톤 간의 축합 반응을 나타낸다. 친디엔체(dienophile)(또는 예는) 중간체는 이후 Diels-Alder 반응을 이용하여 다양한 디엔과 반응될 수 있다. 이 반응은 30-220 °C의 온도의 밀봉 튜브에서 니트(neat) 또는 벤젠, THF 과 같은 비양성자성 용매의 존재하에 수행될 수 있다. 또한, 순수한 대장체 또는 부분입체이성질체를 생산하기 위해 상기 반응에서 조력하는 루이스산 또는 그 외 다른 시약들을 사용할 수 있다. 생성되는 스피로고리의 시클로헥실 생성물은 1 또는 그 이상의 알킬/아릴 치환체 또는 케톤, 알데히드, 시아노 등과 같은 관능기를 선택적으로 포함할 수 있다. 이들 관능기들은 알려진 관능기 변형에 의해 한층 더 고안될 수 있다. 예를 들면, 질소분위기 하에 벤젠 또는 톨루엔과 같은 환류 용매에서 다니셰프스키(Danishefsky) 디엔과 친디엔체의 반응은 스피로시클로헥사논을 생성한다. 상기 스피로시클로헥사논은 알콜을 생성하기 위해 NaBH4, LAH, DiBAL 등과 같은 하이드라이드와 환원반응과 같은 반응에 의해 더욱 고안될 수 있다. 이 알콜은 스피로사이클릭 알킬 에테르를 제조하기 위해 실온에서 DMF, THF 등과 같은 용매에서 NaH 또는 LiHMDS와 같은 염기를 사용하여 다양한 알킬기로 알킬화될 수

있다. 상기 알콜은 또한 아릴 에테르를 얻기 위해 Cs₂CO₃ 와 같은 적절한 염기와 함께 팔라듐 또는 구리 촉매의 존재하에 아릴/헤테로아릴할라이드와 반응될 수 있다.

[0315]

대안적으로, 케톤 관능기는 문헌상의 알려진 방법에 의해 헤테로사이클 또는 그 외 다른 고리 시스템을 얻기 위해 더욱 변형될 수 있다. 또한 상기 친디엔체 중간체는 또한 5 원자의 스피로사이클릭 헤테로사이클 또는 카보사이클을 얻기 위해 1,3 일라이드(ylides)와 반응될 수 있다. 이러한 고리첨가반응의 이용은 문헌에 잘 정리되어 있고 이러한 참조문헌에서 예시된다: Synthesis of heterocycles via cycloadditions, Volume 1 By Alfred Hassner, Topic in heterocyclic chemistry volume 12, 1st edition, springer, 2008 및 Cycloaddition reactions in organic synthesis; Kobayashi and Jørgensen, 1st edition, Wiley-VCH, 2002.

방법 3

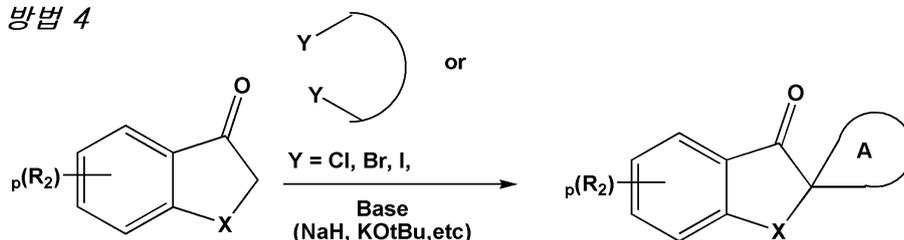


Z = CN, CO₂H, CO₂Et

[0316]

방법 3에서, 시아노 또는 에스테르와 같은 전자를 끄는 그룹을 포함하는 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬 또는 알킬 유도체로 출발하여, 상기 알킬/사이클로알킬/헤테로사이클로알킬기는 -78 °C 내지 80 °C의 온도범위에서 벤젠, THF 등과 같은 용매에서 LDA, NaH, 또는 LiHMDS과 같은 염기를 사용하여 선택적으로 치환된 오르토-할로벤질브로마이드 또는 클로라이드와 알킬화될 수 있다. 상기 알킬화된 중간체는 분리되거나, 나아가 최종 중간체 A를 향해 고리화를 효율적으로 수행하기 위해 THF, 헥산 등과 같은 비양성자성 용매에서 n-BuLi 또는 LDA 와 같은 염기와 반응시킬 수 있다. 대안적으로 상온에서 80 °C까지 변화하는 온도에서 염기(TEA, 또는 K₂CO₃)의 존재하에 DMF, DMA, THF 및 톨루엔과 같은 용매에서 포스핀 유도체 또는 아민과 같은 킬레이트제를 포함하는 Pd/Cu 또는 Rh과 같은 화학에 근거한 전이금속을 또한 이용할 수 있다. 상기 반응으로부터 최종생성물이 올레핀 또는 설폰, 시아노 등과 같은 알킬기 상의 치환체를 생산하는 경우, 이들은 디크만(Dieckman) 고리화반응, RCM 또는 고리첨가반응, 친핵성 치환반응 등과 같은 알려진 반응에 의해 고도로 관능화된 스피로사이클릭 중간체를 얻기 위해 더욱 변형될 수 있다.

방법 4



[0317]

[0318]

방법 4는 스피로사이클릭 케톤 중간체 A의 합성을 위한 원포트 반응을 나타낸다. 스피로사이클릭 중간체 A를 얻기위해, 적절한 케톤을 출발물질로 하여, 0 °C에서 80 °C까지 변화하는 온도에서 THF, 다이옥산, 에테르 등과 같은 비양성자성 용매에서 LDA, LiHMDS와 같은 염기의 존재하에 내부적으로 구속된 비스알킬할라이드/트리플레이트 또는 메실레이트의 알킬화 화학을 이용할 수 있다.

[0319]

대안적으로 케톤은 스피로사이클릭 케톤 중간체 A를 얻기 위해 베타-케토에스테르의 연속적 디카복실레이션 반응으로 tert-부탄올과 같은 용매 및 KOtBu와 같은 염기의 존재하에 아크릴레이트와 반응될 수 있다.

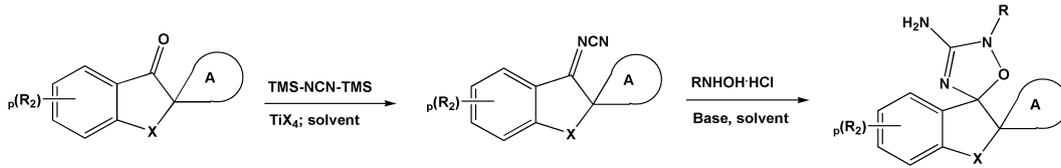
[0321]

반응식 2: 단일고리의 헤테로고리 아민의 합성

[0322]

케톤 중간체 A는 Katritzky and Rees의 "Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds"(Wiley and sons, 3rd edition 1991)에 기재된 바와 같이 또는 Joule Keith Mills의 Heterocyclic Chemistry(5th edition by Wiley)에 기재된 바와 같이, 다양한 단일고리의 헤테로고리를 얻기 위해 더욱 관능화 및 고리화 될 수 있다. 대안적으로, WO 2008/103351에서 대략적으로 설명된 방법은 또한 다양한 단일고리의 헤테로사이클의 합성에 이용될 수 있다. 몇몇 단일고리의 아미노헤테로고리의 대표적인 예가 하기에 제시된다.

[0324] 반응식 2a: 2,5-디히드로-1,2,4-옥사디아졸-3-아민 헤테로사이클의 합성

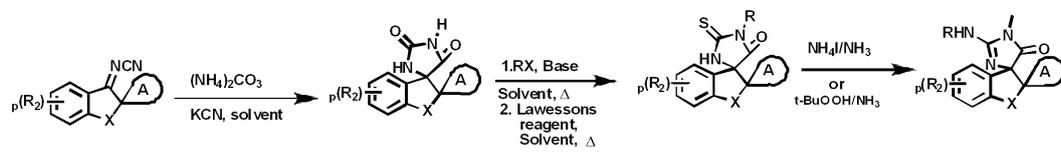


[0325]

[0327] 상기 케톤 중간체는 N-시아노이민 생성물을 얻기 위해 상온에서 DCM 또는 THF와 같은 용매에서 티타늄 이소포르폭시드(titanium isopropoxide)와 같은 루이스 산의 존재하에 비스 트리메틸실릴카보디미드(bis trimethylsilyl carbodimide)와 축합된다. 상기 이민은 이어서 1,2,4-옥사디아졸-3-아민 헤테로사이클을 얻기 위해 상온에서, 메탄올, t-부탄올 등과 같은 양성자성 용매에서 소듐메톡시드와 같은 염기의 존재하에 하이드록실아민 유도체와 축합된다.

[0328] 반응식 2b. 2-아미노-1H-이미다졸-5(4H)-온의 합성

[0329] 1.

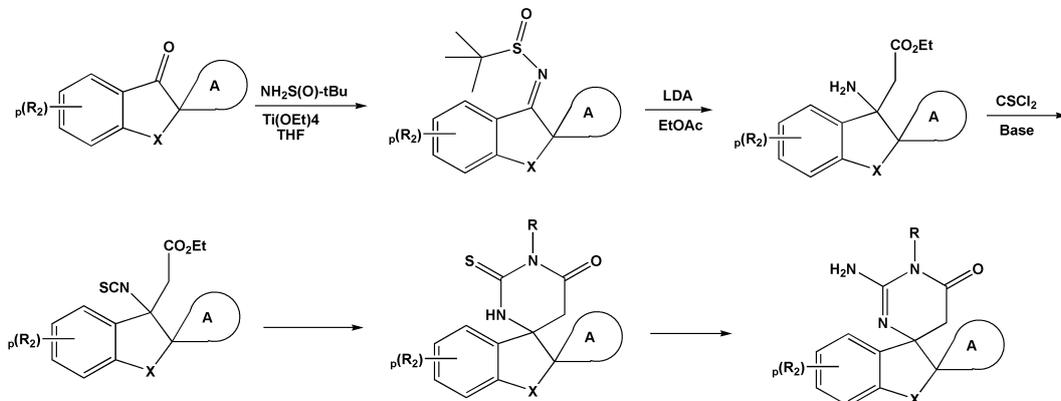


[0330]

[0332] 반응식 2a에 기재된 바와 같은 N-시아노 중간체는 에탄올/물과 같은 양성자성 용매 혼합물에서 암모늄카보네이트 및 KCN과 반응시키고 밀봉된 튜브에서 밤새 50-150 °C까지 가열시킨다. 얻어진 히단토인(hydantoin)은 상온에서 120 °C까지의 온도 범위에서 에탄올, DMF 또는 다이옥산과 같은 다양한 용매에서 TEA 또는 DBU와 같은 유기염기 또는 Cs₂CO₃ or K₂CO₃ 과 같은 무기 염기의 존재하에 다양한 알킬화제와 알킬화될 수 있다. 얻어진 알킬화된 생성물은 50-150 °C의 온도 범위에서, THF, 다이옥산, 톨루엔 등과 같은 용매에서 라벤슨 시약(Lawesson's reagent) 또는 P₂S₅와 같은 티온산화제(thionating reagent)와 반응시킨다. 티오이미드는 이후 암모니아 또는 알킬아민의 존재하에 t-부틸하이드로퍼옥사이드와 반응시켜 2-아미노이미다졸리논(2-amino imidazolinone)으로 전환시킨다.

[0333] 대안적으로, 2-아미노이미다졸리논의 합성은 원포트 과정에서 히단토인을 티오이미드로 전환시킨 후, 티오아마이드 및 이미드 관능기의 비스-알킬화를 수행하여 히단토인으로부터 구현될 수 있다. 상기 비스-알킬화제(bis-alkylated reagent)는 2-아미노-1H-이미다졸-5(4H)-온을 얻기 위해 밀봉 튜브에서 상온에서 150°C까지의 온도 범위에서, DMF, 에탄올, 다이옥산 등과 같은 다양한 용매에서 암모늄하이드록사이드 및 암모늄아이오다이드와 반응시킬 수 있다. 또한 유사한 과정이 케톤 중간체 A로 출발하여 사용될 수 있다.

[0334] 반응식 2c: 2-아미노-5,6-디하이드로피리미딘-4(3H)-온

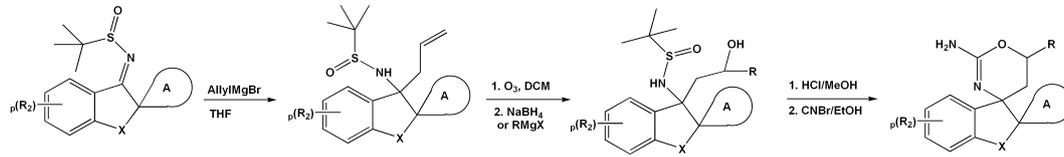


[0335]

[0336] 중간체 케톤 A는 티타늄 알콕사이드 시약을 사용하여 또는 딘 스타크(Dean Stark) 장치로 예시되는 바와 같은 탈수조건에서 t-부틸 설포닐아민 또는 메틸벤질아민과 같은 그 외 다른 아민과 축합될 수 있다. 이민은 리튬화된 에틸아세테이트(lithiated 에틸acetate)에 의해 설명되는 바와 같은 다양한 친핵체와 반응된다. t-부틸 설포나

마이드의 탈보호는 메탄올 등과 같은 양성자성 용매 내 HCl과 같은 산과 반응시켜 달성된다. 상기 아미노에스테르 중간체 생성물은 이후 상기 아미노 에스테르를 티오이소시아네이트 에스테르로 전환시키기 위해 트리포스겐 또는 이의 동등한 시약과 축합된다. 티오이소시아네이트 중간체와 다양한 1차/2차 아민의 축합은 티오디하이드로피리미논을 생산한다. 상기 티오디하이드로피리미돈은 방법 2b에서 설명된 바와 같은 방법을 이용하여 2-아미노 디히드로피리미디논으로 전환될 수 있다.

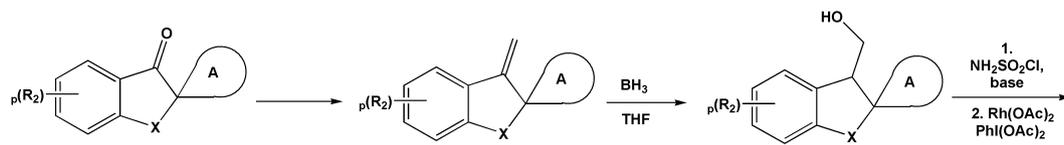
[0337] 반응식 2d: 5,6-디히드로-4H-1,3-옥사진-2-아민의 합성



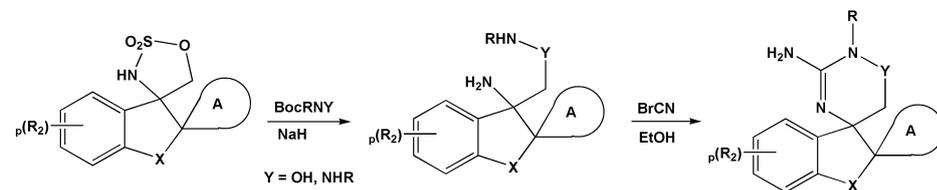
[0338]

상기 예를 형성하는 이민 중간체는 또한 설폰아마이드를 생성하기 위해 알릴마그네슘 브로마이드와 같은 탄소 친핵체와 반응될 수 있다. 올레핀은 연속적으로 오존분해(ozonolysis) 또는 이의 동등 프로토콜에 의해 알데히드로 산화된다. 알콜은 소듐보로하이드라이드와 같은 환원제 또는 1차 또는 2차 알콜을 얻기 위해 그리냐르 시약(Grignard reagents)과 알데히드의 반응으로부터 얻어진다. 생성되는 아미노알콜은 5,6-디히드로-4H-1,3-옥사진-2-아민 유도체를 얻기 위해 상온에서 양성자성 용매에서 시아노젠 브로마이드와 반응될 수 있다.

[0341] 반응식 2e. 5,6-디히드로-2H-1,2,4-옥사디아진-3-아민 또는 1,2,5,6-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-3-아민의 합성

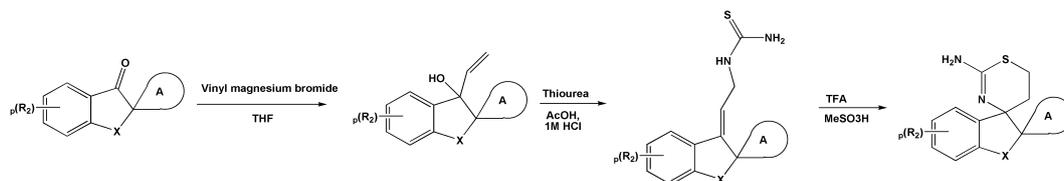


[0342]



상기 케톤 중간체 A는 Wittig 반응(Wittig reaction) 또는 이의 변형 또는 그 외 문헌에 알려진 방법을 이용하여 올레핀으로 전환될 수 있다. 상기 올레핀은 상온에서, THF, DCM, 디에틸에테르 등과 같은 비양성자성 용매에서 보란 또는 이의 동등물과 수소화붕소화(hydroborated)된다. 알콜은 상온에서 DCM과 같은 용매에서 NMM, TEA와 같은 염기 존재하에 설파모일 클로라이드와 축합된다. 메틸설파메이트의 고리화는 톨루엔, 아세트니트릴, 디클로로메탄과 같은 용매에서 상온에서 상기 용매들의 환류 온도까지 페닐아이오도아세테이트(phenyliodoacetate)와 같은 산화제의 존재하에 로듐 촉매에 의해 영향을 받을 수 있다. 고리설파메이트(cyclic sulfamate)는 이후 클로로포르메이트와의 반응에 의해 친핵체 공격에 면하여 활성화된 후, boc 보호된 N-치환된 하이드록실아민에 의해 예시되는 바와 같이 알콕사이드와 같은 친핵체의 첨가반응이 수행된다. t-부틸카바메이트와 같은 보호기는 제거될 수 있고, 생성되는 아미노알콜은 에탄올과 같은 용매에서 2,4-옥사디아진-3-아민 또는 1,2,5,6-테트라하이드로-1,2,4-트리아진-3-아민 헤테로고리를 얻기 위해 시아노젠브로마이드와 축합된다.

[0345] 반응식 2f. 5,6-디하이드로-4H-1,3-티아진-2-아민의 합성

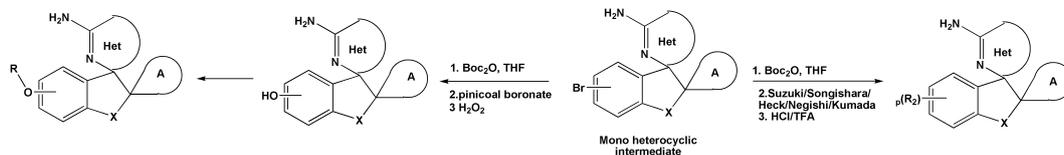


[0346]

상기 케톤 중간체 A는 비닐알콜(vinyl alcohol)을 얻기 위해 THF, 에테르, 톨루엔과 같은 용매 또는 헥산에서 상온에서 비닐마그네슘 유도체 또는 치환된 비닐리튬과 반응된다. 상기 비닐알콜은 비닐위치 티오우레아 유도체

(vinylogous thiourea derivative)를 얻기 위해 티오우레아 존재하에 산성 조건(AcOH/1M HCl 또는 MeSO₃H와 같은)에서 친전자 치환반응(electrophilic substitution)을 수행한다. 이 중간체는 상온에서 밤새 TFA/MeSO₃H에서와 같이 강산 조건에 노출되는 경우 1,3-티아진-2-아민으로 고리화될 수 있다.

[0349] 반응식 3. 모노헤테로고리 중간체(monoheterocyclic intermediate)의 제조



[0350]

[0351] 벤젠고리 상에 할로젠을 포함하는 모노헤테로고리 중간체 A는 50-100 °C의 온도 범위에서 톨루엔, DMF, 에탄올, 물 등을 포함하는 다양한 단일 또는 혼합 용매에서, K₂O₃, CsCO₃과 같은 무기 염기의 존재하에, Pd[P(Ph₃)₃] 또는 Pd(dppf)₂Cl₂와 같은 다양한 팔라듐 촉매 또는 이와 유사한 촉매를 이용하여, 보로네이트 또는 트리플루오로 보레이트 또는 피나콜보로네이트와의 스즈키 커플링 반응과 같은 알려진 유기 변형으로 제조될 수 있다. 스캐폴드 상에 알킨 치환체를 도입하기 위해 구리 매개 소노가시라 커플링 반응(Sonogashira coupling)을 이용할 수 있다. 대안적으로, 알킨, 알켄, 아릴, 헤테로사이클 및 추가적인 관능기를 도입하기 위해 추가 전이금속을 이용할 수 있다. 다수의 그러한 화학변환은 하기 참조문헌에 예시된다: Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals, by Beller and Bolm, 2nd Edition by Wiley-VCH, 2002 및 in Modern Arylation Methods by Lutz Ackermann, 1st edition, 2009.

[0352] 예를 들면, 브로모 중간체의 아미노헤테로고리는 상온에서 THF, DCM과 같은 용매에서 Boc 무수물을 이용하여 이의 Boc 유도체로서 보호된다. 이는 문헌에 기재된 바와 같이 브로모를 상용하는 피나콜보로네이트로 전환시킨다. 상기 알콜을 얻기 위한 상기 피나콜보로네이트의 과산화는 이후 이용가능한 선택이다. 상기 알콜은 DMF 또는 다이옥산과 같은 용매에서 Cs₂CO₃, KOtBu 또는 TEA와 같은 염기의 존재하에 다양한 알킬/사이클로알킬/헤테로알킬 할라이드와 더 알킬화될 수 있다. 또한, 상기 알콜은 아릴/헤테로아릴 에테르를 얻기 위해 다양한 커플링 조건하에 아릴화될 수 있다. 나아가 상기 Boc기는 최종 화합물을 얻기 위해 탈보호된다.

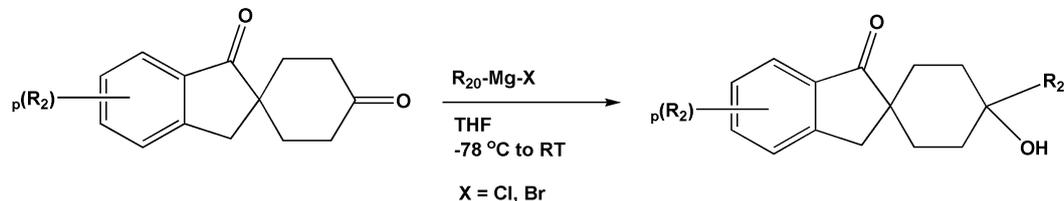
[0354] 반응식 4. -OR₅로 치환되는 사이클로헥실기인 고리 A를 갖는 중요 중간체의 합성



[0355]

[0357] 시약 및 반응조건의 예는 실시예 410G에 설명된다.

[0359] 반응식 5. OH로 치환되는 사이클로헥실기인 고리 A를 갖는 중요 중간체의 합성



[0360]

[0361] 그리냐르(Grignard) 반응을 위한 적절한 시약 및 반응조건은 반응식 내 기재된 반응을 위해 사용될 수 있다. 시약 및 반응조건의 예는 실시예 410I에 설명된다.

[0362] 하기 구조식 (A), (I') 또는 (I)의 합성 중간체 및 최종 생성물이, 예를 들면, 원하는 반응을 방해할 가능성이 있는, 아미노, 하이드록시, 티올 및 카복실산 기와 같은 잠재적으로 반응성이 있는 관능기를 갖는 경우, 상기 중간체의 보호화된 형태를 사용하는 것이 유리하다. 보호기의 선택, 도입 및 이후의 제거 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다(T.W. Greene and P. G. M. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, Inc., New York 1999). 이러한 보호기의 조작은 하기 설명에서 당연한 것으로 간주되고 통상 명확하게 설명되지 않는다. 일반적으로, 반응식 내의 시약은 동등한 몰량(equimolar amounts)으로 사용된다. 그러나, 어떤

경우에는 반응을 완결되도록 하기 위해 하나의 시약을 과량으로 사용하는 것이 바람직할 수 있다. 이는 특히 과량의 시약이 증발 또는 추출에 의해 쉽게 제거될 수 있는 경우에 그러하다. 반응혼합물에서 HCl을 중화시키기 위해 사용되는 염기들은 일반적으로 소량에서 실질적인 과량으로 사용된다(1.05-5 당량s).

[0363] [약어표]

<i>Abbreviation</i>	<i>Meaning</i>
AcCl	acetyl chloride
ACN or CH ₃ CN	acetonitrile
AlCl ₃	aluminum chloride
Ar	argon
B ₂ H ₆	diborane
Boc	<i>tert</i> -butoxy carbonyl or <i>t</i> -butoxy carbonyl
borax	sodium borate
brine	saturated aqueous NaCl
CH	cyclohexane
CH ₂ N ₂	carbodiimide
Cs ₂ CO ₃	cesium carbonate
CuBr-SMe ₂	cuprous bromide methylsulfide complex
CuI	cuprous iodide
d	days
DCM or CH ₂ Cl ₂	methylene chloride
DEA	diethylamine
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
EtI	ethyl iodide
Et	ethyl
Et ₂ O	ethyl ether
EtOAc or EA	ethyl acetate
EtOH	ethanol
Et ₃ O ⁺ BF ₄ ⁻	triethyloxonium tetrafluoroborate
h or hr	hour
HCl	hydrochloric acid
H ₂ O	water

[0364]

H ₂ O ₂	hydrogen peroxide
HCONH ₂	formamide
HMPA	hexamethylphosphoric triamide
HOAc or AcOH	acetic acid
HPLC	high performance liquid chromatography
HPLC-MS	High performance liquid chromatography with mass detection
K ₂ CO ₃	potassium carbonate
KCN	potassium cyanide
LAH	LiAlH ₄ = lithium aluminium hydride
Lawesson's reagent	2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide
LC-MS	Liquid chromatography with mass detection
LDA	lithium diisopropylamide
min	minute
MeOH	methanol
Mel	methyl iodide
Me	methyl
MeNHOH	methylhydroxylamine
MPLC	Medium pressure liquid chromatography
MTBA	4-(methylthio)benzoic acid
Me ₂ S	methyl sulfide
NaOH	sodium hydroxid
NaOMe	sodium methoxide
Na ₂ S ₂ O ₃	sodium thiosulfate
Na ₂ SO ₄	sodium sulfate
NHMDS	Sodium bis(trimethylsilyl)amide
NH ₄ OH	ammonium hydroxide

[0365]

(NH ₄) ₂ CO ₃	ammonium carbonate
NH ₄ I	ammonium iodide
Na ₂ CO ₃	sodium carbonate
NaHCO ₃	sodium bicarbonate
NaH	sodium hydride
PdCl ₂ dppf	[1,1-bis(diphenylphosphino)ferrocene] dichloropalladium(II)
Pd(OH) ₂	palladium hydroxide
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	bis(triphenylphosphine)palladium (II) dichloride
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)
PrBr	propyl bromide
PBr ₃	phosphorous tribromide
PCC	pyridinium chlorochromate
PE	petroleum ether
PPA	polyphosphoric acid
PPh ₃	triphenyl phosphine
RF	heated to reflux
Rt	Retention time
RT or r. t.	room temperature
Selectfluor™	1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)
SOCl ₂	thionyl chloride
TEA	triethylamine
TFA	trifluoroacetic acid
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin layer chromatography
TiCl ₄	titanium chloride
TMSCl	trimethylsilyl chloride
Triton B	Benzyltrimethylammonium hydroxide in water

[0366]

[0367]

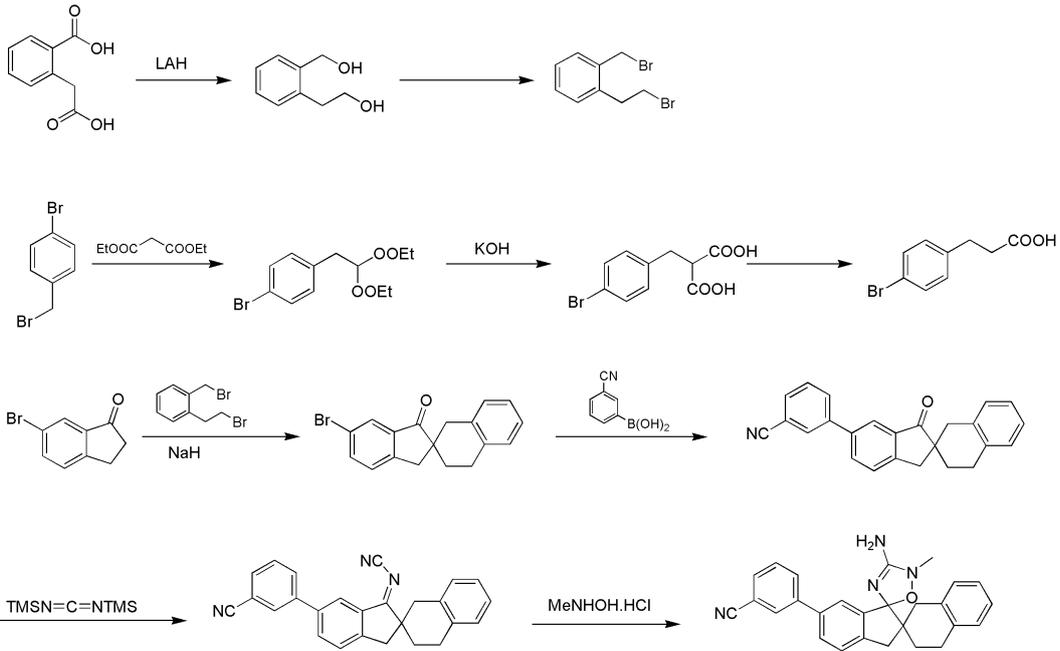
본 발명의 화합물들은 쉽게 입수가 가능한 시약 및 출발물질을 이용하는 종래의 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물의 제조에서 사용되는 시약들은 상업적으로 입수하거나 또는 문헌에 기재되어 있는 표준적인 절차를 통해 제조될 수 있다. 본 발명의 대표적인 화합물들은 하기의 합성반응을 이용하여 제조될 수 있다.

[0369]

합성방법

[0370]

실시예 1. 3-(스파이로[스파이로[2,3-디하이드로-인덴-2,2'-테트라하이드로나프탈렌]-1,5'-(3-아미노-2-메틸-2H-[1,2,4]옥사디아졸)]-6-일)벤조니트릴(화합물 45)



[0371]

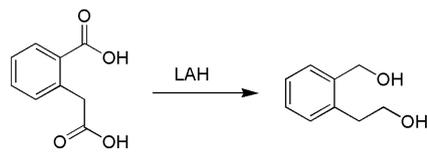
[0373]

실험데이터:

[0374]

[0375]

[0376]



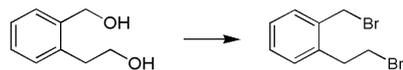
단계 1. 2-(2-(하이드록시메틸)페닐)에탄올

2-(카르복시메틸)벤조산 (9 g, 0.05 mol)의 THF (200 mL) 용액에 LAH THF(250 mL)를 적가하고, 상기 혼합물을 18시간 동안 환류하였다. 상기 혼합물을 얼음조에 냉각시키고, 주의하여 물을 적가한 후, 50% NaOH (150 mL)를 첨가한 후, 얼음조를 제거한 다음 회색 침전이 백색으로 변할 때까지 물을 서서히 교반시키면서 가하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 미정제(crude) 2-(2-(하이드록시메틸)페닐)에탄올(6 g, 80%)을 얻었다.

[0378]

[0379]

[0380]



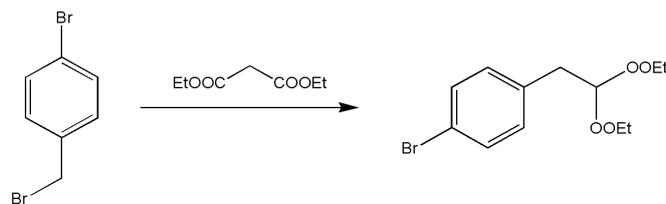
단계 2. 1-(2-브로모에틸)-2-(브로모메틸)벤젠

2-(2-(하이드록시메틸)페닐)에탄올 (2.6 g, 17 mmol), 퍼브로모메탄 (13.7 g, 41.8 mmol)의 DCM (100 mL) 용액에 트리페닐포스핀(10.95 g, 41.8 mmol)을 0 °C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 18시간 동안 상온에서 교반시켰다. 상기 혼합물을 농축, Et₂O로 재용해, 여과시키고, 유기층을 농축하여 미정제 1-(2-브로모에틸)-2-(브로모메틸)벤젠 (4.2 g, 89%)을 얻었다. ¹H-NMR (CD₃OD): 3.69 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 4.97 (m, 2H), 7.64-7.77 (m, 4H).

[0382]

[0383]

[0384]

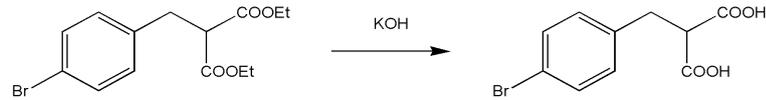


단계 3. 디에틸 2-(4-브로모벤질)말로네이트

CH₃CH₂OH (240 mL) 용액에 Na (5.82 g, 0.25 mol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 Na가 사라질 때까지 교반한 후, 1-브로모-4-브로모메틸-벤젠 (37.35 g, 0.15 mol), 말론산 디에틸에스테르(78 g, 0.49 mol)를 서서히

첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 교반시켰다. 상기 용매는 진공에서 제거하고, 잔사를 물로 용해시키고, 에테르로 추출하고, 유기층을 0.5N HCl 수용액으로 세척한 다음, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하여 디에틸 2-(4-브로모벤질)말로네이트 (40 g, 85%)를 얻었다.

[0386]



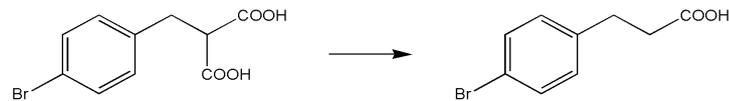
[0387]

단계 4. 2-(4-브로모벤질)말론산

[0388]

디에틸 2-(4-브로모벤질)말로네이트 (40 g, 13 mmol) 및 KOH (42.8 g, 76 mmol)을 HOAc-H₂O-THF (1:2:3, 200 mL) 혼합물에 녹이고, 상기 혼합물을 12시간 동안 환류시켰다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 잔사에 HCl 수용액을 첨가한 다음 EtOAc로 추출하고, 식염수로 세척한 후 Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 2-(4-브로모벤질)말론산(31 g, 95%)을 얻었다.

[0390]



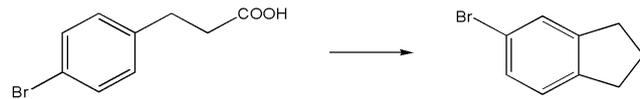
[0391]

단계 5. 3-(4-브로모페닐)프로파논산

[0392]

CO₂가 증발될 때까지 2-(4-브로모페닐)말론산(36 g, 11 mmol)을 165 °C로 가열하였다. 생성물을 석유에테르로 결정화시켜 2-(4-브로모페닐)아세트산(26 g, 87%)을 얻었다.

[0394]



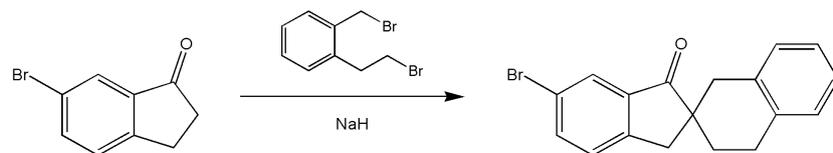
[0395]

단계 6. 6-브로모-인단-1-온

[0396]

3-(4-브로모페닐)프로파논산(26 g, 12 mmol)의 SOCl₂ (50 mL) 혼합물을 밤새 환류시키고, 상기 혼합물을 농축시킨 후, AlCl₃ (80 g, 61 mmol)의 DCM (100 mL) 용액을 첨가한 다음 상기 혼합물을 상온에서 교반시켰다. 상기 혼합물을 HCl 수용액으로 반응을 정지시키고, DCM으로 추출, 식염수로 세척한 다음 Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 6-브로모-인단-1-온(12 g, 48%)을 얻었다. ¹H-NMR (CD₃OD): 2.65 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.80 (m, 1H).

[0398]



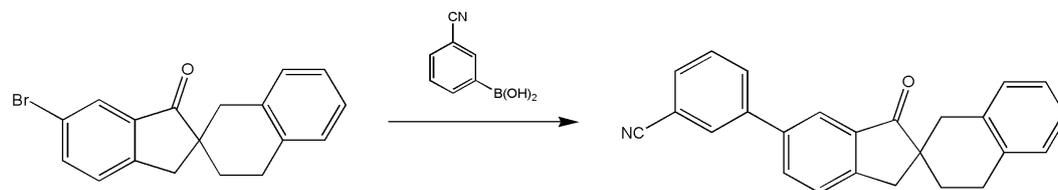
[0399]

단계 7. 6-브로모-3',4'-디히드로-1'H-스파이로[인덴-2,2'-나프탈렌]-1(3H)-온

[0400]

6-브로모-인단-1-온 (3.57 g, 17 mmol), 1-(2-브로모-에틸)-2-브로모메틸-벤젠 (4.7 g, 17 mmol)의 THF (50 mL) 혼합물을 상온에서 NaH(816 mg, 34 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 물로 반응을 정지시키고, 농축 후, DCM으로 추출하고, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축하여 6-브로모-3',4'-디히드로-1'H-스파이로[인덴-2,2'-나프탈렌]-1(3H)-온 (1.8 g, 33%)을 얻었다.

[0402]

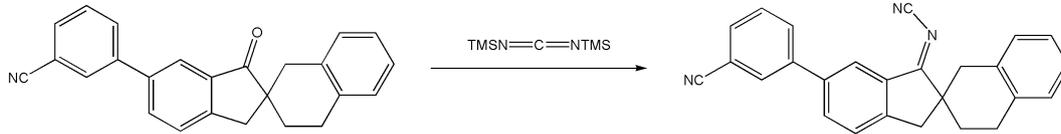


[0403]

단계 8. 3-(1-옥소-1,3,3',4'-테트라하이드로-1'H-스파이로[인덴-2,2'-나프탈렌]-6-일) 벤조니트릴

[0404] 6-브로모-3',4'-디히드로-1'*H*-스피로[인텐-2,2'-나프탈렌]-1(3*H*)-온 (163 mg, 0.5 mmol), 3-시아노페닐보론산 (147 g, 1 mmol)을 포함하는 [1,4]-다이옥산 (12 mL) 혼합물에, Cs₂CO₃ (2 N, 3.2 mL), 이후 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg, 0.01 mmol)를 Ar₂하에 첨가하고 상기 혼합물을 30분 동안 환류시켰다. 상기 반응 혼합물을 진공하에 농축하여, TLC로 정제된 잔사인 3-(1-옥소-1,3,3',4'-테트라하이드로-1'*H*-스피로[인텐-2,2'-나프탈렌]-6-일)벤조니트릴 (35 mg, 6%)을 얻었다.

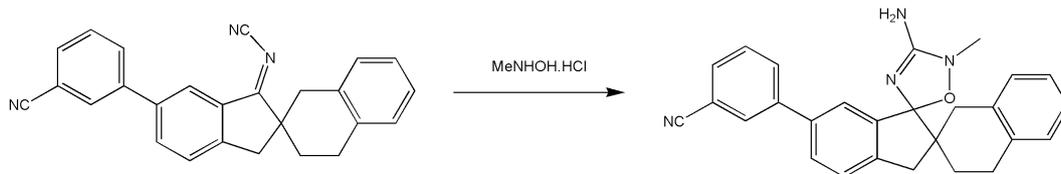
[0406]



[0407] 단계 9. (Z)-*N*-(5-(3-시아노페닐)-3',4'-디히드로-1'*H*-스피로[인텐-2,2'-나프탈렌]-3(1*H*))-일리텐시아나미드

[0408] 3-(1-옥소-1,3,3',4'-테트라하이드로-1'*H*-스피로[인텐-2,2'-나프탈렌]-6-일)벤조니트릴 (35 mg, 0.1 mmol)의 DCM (5 mL) 용액에 TiCl₄ (76 mg, 0.4 mmol)를 적가하고, 상기 혼합물을 5분 동안 마이크로웨이브 하에 50°C에서 교반시키고, *N,N'*-메탄디일리텐비스(1,1,1-트리메틸실란아민) (74 mg, 0.4 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 60 °C에서 10분 동안 마이크로웨이브에서 Ar₂ 분위기에서 교반시키고, 얼음물(10 mL)를 부었다. 수층을 CH₂Cl₂로 추출하고, 이를 유기층에 합쳤다. 상기 유기층을 건조시키고 농축하여 미정제 (Z)-*N*-(5-(3-시아노페닐)-3',4'-디히드로-1'*H*-스피로[인텐-2,2'-나프탈렌]-3(1*H*))-일리텐시아나미드 (50 mg, 93%)을 얻었다.

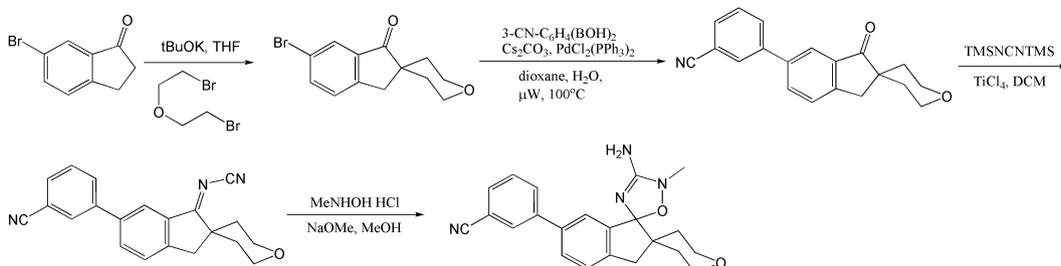
[0410]



[0411] 단계 10. **화합물 45**

[0412] *N*-메틸-하이드록실아민 하이드로클로라이드 (11. mg, 0.134 mmol)의 MeOH (5 mL) 용액에 MeONa(0.026 mL, 25% (Wt.) in MeOH)을 첨가하고, 이후 (Z)-*N*-(5-(3-시아노페닐)-3',4'-디히드로-1'*H*-스피로[인텐-2,2'-나프탈렌]-3(1*H*))-일리텐시아나미드(50 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반시킨 후, 상기 용매를 진공하에서 제거하였다. 미정제된 생성물을 분취용 HPLC(preparative HPLC)으로 정제하여 표제 화합물을 TEA 염으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.05 (m, 1H), 7.99 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.79-7.62 (m, 4H), 7.66 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.18-7.07 (m, 2H), 3.34 (s, 3H); MS ESI +ve m/z 421 (M+H)⁺.

[0414] 실시예 2. 3-(스피로[스피로[2,3-디하이드로-인텐-2,1'-(4-옥사사이클로헥산)]-1,5'-(3-아미노-2-메틸-2*H*-[1,2,4]옥사디아졸)]-6-일)벤조니트릴의 제조(화합물 51)



[0415]

[0416] 단계 1: 6-브로모-2',3',5',6'-테트라하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-1(3*H*)-온의 제조

[0417] 상온 N₂ 분위기에서 6-브로모-1-인단은 (1.033 g, 4.89 mmol)의 무수 THF(100 mL) 용액에 30분 이내에 tBuOK의 tBuOH (1 M, 10.3 mL, 10.3 mmol) 용액을 첨가하고(tBuOK 용액이 적가되면 색깔이 짙은 검정으로 변하였다), 1-브로모-2-(2-브로모에톡시)에탄(1.134 g, 0.62 mL, 4.89 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응을 포화된 수성 NH₄Cl로 정지시키고, 에테르로 2회 추출하였다. 모은 유기상을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한

다음 농축하여 검정색의 타르(tar)를 얻었다. 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 원하는 생성물 300 mg를 얻었다. MS ESI +ve m/z 281 (M+H)⁺.

[0418] 단계 2: 3-(1-옥소-1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-6-일)벤조니트릴의 제조

[0419] 10 mL CEM 마이크로웨이브 시험관에 Cs₂CO₃ (232 mg, 0.712 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(20 mg, 0.028 mmol), 6-브로모-2',3',5',6'-테트라하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-1(3H)-온(100 mg, 0.356 mmol), 3-시아노페닐보론산(78 mg, 0.534 mmol), 다이옥산(4 mL) 및 H₂O(0.4 mL)을 채워넣고, 상기 시스템을 질소로 일소하고 막은 다음 10분 동안 100 °C에서 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 반응혼합물을 DCM으로 희석하고, 식염수로 세척한 다음 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 후 농축하였다. 잔사를 EA를 포함하는 헥산으로 용출시키면서 실리카겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 정제하고 42 mg의 3-(1-옥소-1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-6-일)벤조니트릴을 얻었다. MS ESI +ve m/z 304 (M+H)⁺.

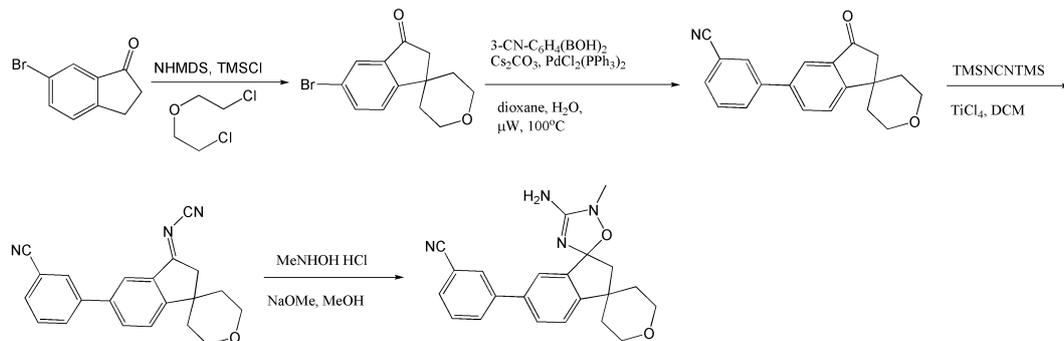
[0420] 단계 3: N-(5-(3-시아노페닐)-2',3',5',6'-테트라하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-3(1H)-일리덴)시아나미드의 제조

[0421] 질소분위기 하에 3-(1-옥소-1,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-6-일)벤조니트릴 (42 mg, 0.139 mmol)의 무수 DCM(10 mL)의 용액에 상온에서 15분 이내에 1 M TiCl₄ (in DCM, 0.28 mL, 0.28 mmol)을 적가하였다. 적가 후, 다시 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (0.1 mL, 0.427 mmol)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 얼음물(20 g)로 정지시키고, 20분 동안 교반시킨 후, 분별 깔때기로 옮긴 후, 분리된 수성상을 DCM으로 2회 추출하였다. 모은 유기상을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 농축하여 44 mg의 N-(5-(3-시아노페닐)-2',3',5',6'-테트라하이드로스피로[인텐-2,4'-피란]-3(1H)-일리덴)시아나미드를 별다른 정제없이 다음 단계에서 사용되는 옅은 갈색 고체로서 얻었다. MS ESI +ve m/z 328 (M+H)⁺.

[0422] 단계 4: 3-(스피로[스피로[2,3-디하이드로-인텐-2,1'-(4-옥사사이클로헥산)]-1,5'-(3-아미노-2-메틸-2H-[1,2,4]옥사디아졸)]-6-일)벤조니트릴의 제조

[0423] 이전 단계로부터 얻은 미정제된 생성물을 포함하는 MeOH(5 mL) 현탁액에 N-메틸하이드록실아민의 MeOH(0.373 M, 0.40 mL, N-메틸하이드록실아민 HCl 염 및 0.9 당량의 25wt% NaOMe/MeOH을 포함하는 MeOH로부터 제조됨) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 20분 동안 상온에서 교반시킨 후, 다른 일부의 N-메틸하이드록실아민을 포함하는 MeOH(0.373 M, 1 mL)를 첨가하였다. 용매를 20분 동안 교반시킨 후 감압하여 제거하였다. 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 16.5 mg의 표제화합물을 TFA 염으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.02-7.90 (m, 3H), 7.79-7.62 (m, 3H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.72-3.60 (m, 2H), 3.37(s, 3H), 3.21 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.99 (td, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 1.86 (td, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.28 (dd, J = 13.2, 2.4 Hz, 1H); MS ESI +ve m/z 375 (M+H)⁺.

[0425] 실시예 3. 3-(스피로[스피로[2,3-디하이드로-인텐-3,1'-(4-옥사사이클로헥산)]-1,5'-(3-아미노-2-메틸-2H-[1,2,4]옥사디아졸)]-6-일)벤조니트릴 (화합물 69)의 제조



[0426] 단계 1: 5-브로모-2',3',5',6'-테트라하이드로스피로[인텐-1,4'-피란]-3(2H)-온의 제조

[0428] -78 °C, N₂ 분위기하에 6-브로모-1-인다논(0.50 g, 2.35 mmol)의 무수 THF(40 mL)용액에 HMDS (1 M in THF, 2.5 mL, 2.5 mmol) 용액을 30분 이내에 첨가하고, 다음 30분 이내에 TMSCl (0.281 g, 0.327 mL 2.59 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물에 이 온도에서 30분 이내에 NHMS (1 M in THF, 6.0 mL, 6.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 온도를 -30 내지 -20 °C로 승온시킨 후, 다음 30분 동안 교반시킨 후, 2,2-디클로로디에틸에테르(336 mg, 0.275 mL, 2.35 mmol)를 첨가하였다. 이후 상기 반응온도를 얼음조를 제거함이 없이 상온으로 승온시킨 후 밤새 교반하였다. 상기 반응을 포화된 수성 NH₄Cl로 정지시키고, EA로 2회 추출하였다. 모은 유기층을 1 M HCl, 물, 식염수로 연속적으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 다음 여과하고 농축하여 검정색 오일을 얻었다. 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 103 mg의 원하는 생성물을 얻었다. MS ESI +ve m/z 281 (M+H)⁺.

[0429] 단계 2: 3-(3-옥소-2,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스파이로[인텐-1,4'-피란]-5-일)벤조니트릴의 제조

[0430] 10 mL CEM 마이크로웨이브 시험관에 Cs₂CO₃(147 mg, 0.45 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂(20 mg, 0.028 mmol), 5-브로모-2',3',5',6'-테트라하이드로스파이로[인텐-1,4'-피란]-3(2H)-온(51 mg, 0.18 mmol), 3-시아노페닐보론산(35 mg, 0.24 mmol), 다이옥산 (3 mL) 및 H₂O (0.1 mL)을 채워넣고, 상기 시스템을 질소로 일소하고 막은 다음 10분 동안 100 °C에서 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 식염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조한 다음 여과하고 농축시켰다. 잔사를 EA를 포함하는 헥산 용출용액으로 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 42 mg의 3-(3-옥소-2,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스파이로[인텐-1,4'-피란]-5-일)벤조니트릴을 백색 고체로 얻었다. MS ESI +ve m/z 304 (M+H)⁺.

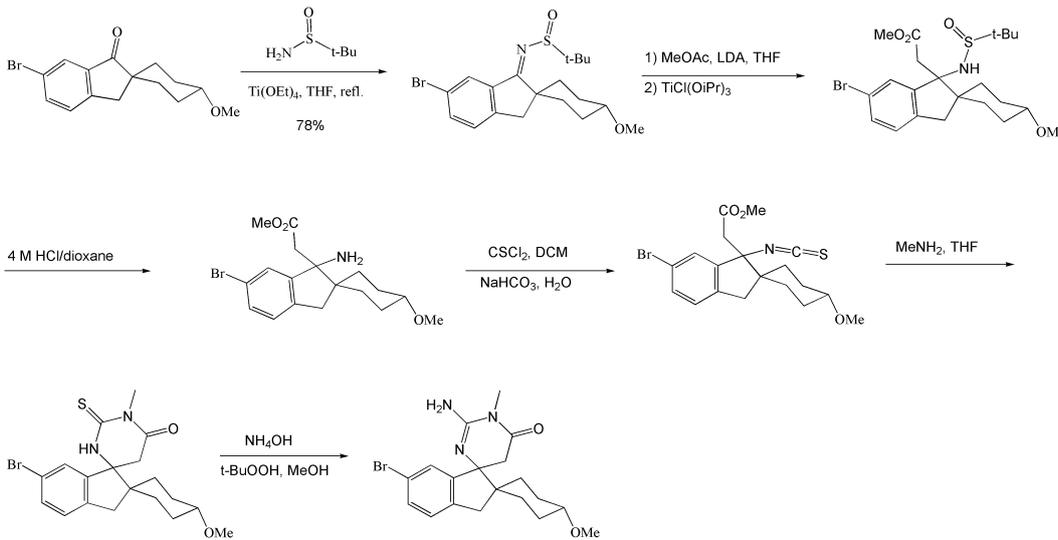
[0431] 단계 3: N-(5-(3-시아노페닐)-2',3',5',6'-테트라하이드로스파이로[인텐-1,4'-피란]-3(2H)-일리텐)시아나미드의 제조

[0432] 질소 분위기하에 3-(3-옥소-2,2',3,3',5',6'-헥사하이드로스파이로[인텐-1,4'-피란]-5-일)벤조니트릴(42 mg, 0.139 mmol)이 무수 DCM(10 mL) 용액에 1 M TiCl₄(in DCM, 0.28 mL, 0.28 mmol)을 상온에서 15분 이내에 첨가하였다. 첨가 후 다시 1시간 동안 교반시켰다. 이 혼합물을 비스-트리메틸실릴카보다이미드 (0.1 mL, 0.427 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 얼음물(15 g)으로 정지시키고, 30분 동안 교반시킨 후, 분별깔대기로 이동시킨 다음, 상기 분리된 수성층을 DCM으로 2회 추출하였다. 모은 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 농축하여 추가 정제없이 다음 단계에서 사용되는 원하는 생성물을 백색 고체로 얻었다. MS ESI +ve m/z 328 (M+H)⁺.

[0433] 단계 4: 3-(스파이로[스파이로[2,3-디하이드로-인텐-3,1'-(4-옥사사이클로헥산)]-1,5'-(3-아미노-2-메틸-2H-[1,2,4]옥사디아졸)]-6-일)벤조니트릴의 제조

[0434] 이전 단계로부터 얻은 미정제된 생성물을 포함하는 MeOH(6 mL) 현탁액에 N-메틸하이드록실아민의 MeOH(무수 MeOH 내의 N-메틸하이드록실아민 HCl염(13 mg, 0.153 mmol) 및 25wt% NaOMe/MeOH(31 mL, 0.138 mmol)로부터, 5분 동안 교반시켜 제조됨) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 60분 동안 상온에서 교반시켰다. 용매를 감압하여 제거하였다. 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 2.1 mg의 표제화합물을 TFA염으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.14-7.84 (m, 4H), 7.74 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.74-3.59 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.34-1.48 (m, 6H); MS ESI +ve m/z 375 (M+H)⁺.

[0436] 실시예 4. 2''-아미노-6-브로모-1'''-메틸-1''H-스파이로[스파이로[2,3-디하이드로-인텐-2,1'-(trans-4-메톡시사이클로헥산)]-1,4'-피리미딘]-6'''(5''H)-온 (화합물 64)의 제조



[0437]

[0438] 단계 1: *N*-(*trans*-5'-브로모-4-메톡시스파이로[사이클로hexan-1,2'-인텐]-3'(1'H)-일리텐)-2-메틸프로판-2-설피나미드의 제조

[0439] *trans*-6'-브로모-4-메톡시스파이로[사이클로hexan-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (923 mg, 2.99 mmol) 및 2-메틸-2-프로판 설피나미드 (1.450 g, 11.96 mmol)의 무수 THF (75 mL)에 Ti(OEt)₄ (5.46 g, 4.96 mL, 23.92 mmol)을 첨가하였다. 상기 생성 혼합물을 24시간 동안 환류시키기 위해 가열하였다. 이 반응혼합물에 2-메틸-2-프로판 설피나미드(0.725 g, 5.98mmol) 및 Ti(OEt)₄ (2.73 g, 2.48 mL, 11.96 mmol)를 첨가하고, 14시간 동안 환류하였다. 14시간 후에, 2-메틸-2-프로판 설피나미드 (0.725 g, 5.98mmol) 및 Ti(OEt)₄ (2.73 g, 2.48 mL, 11.96 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 48시간 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 상온까지 냉각시키고, 식염수(3 ml)로 반응을 정지시킨 다음 30분 동안 세계 교반시켰다. 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 에틸아세테이트(50 mL)로 세척하였다. 여액을 농축하고 잔사를 DCM에 용해시킨 다음 다시 여과하였다. 상기 여액을 농축하고, 잔사를 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.968 g의 원하는 생성물을 연한 노란색 고체로서 얻었다. MS ESI +ve m/z 412 (M+H)⁺

[0440] 단계 2: 메틸 2-(*trans*-6'-브로모-1'-(1,1-디메틸에틸설피나미도)-4-메톡시-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로hexan-1,2'-인텐]-1'-일)아세테이트

[0441] 열 건조된 50 mL 둥근바닥플라스크에 N₂ 분위기에서 메틸아세테이트 (0.088 mL, 1.11 mmol) 및 무수 THF (10 mL)를 채워 넣었다. 상기 용액을 -78 °C로 교반시키면서 냉각하고, 2 M LDA 용액을 포함하는 THF (0.551 mL, 1.112 mmol)를 적가하였다. 상기 혼합물을 상기 적가 후 동일한 온도에서 다시 30분 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 1 M 용액의 TiCl(OiPr)₃을 포함하는 헥산(1.2 mL, 1.2 mmol)을 적가하고, -78 °C에서 다시 30분 동안 교반시켰다. 이 혼합물에 *N*-(*trans*-5'-브로모-4-메톡시스파이로[사이클로hexan-1,2'-인텐]-3'(1'H)-일리텐)-2-메틸프로판-2-설피나미드 (227.6 mg, 0.55 mmol)의 무수 THF (10 mL) 용액을 30분 이내에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 -78 °C에서 다시 교반시켰다. 10%가 전환되었음을 LC-MS로 확인하였다. 전환에 향상이 없다면, 이 온도를 유지하고, 다시 2시간 동안 교반하였다.

[0442] 다른 열건조된 50 mL의 둥근바닥플라스크에, 더 큰 규모 및 더 높은 농도로 동일한 과정을 이용하여 다시 에놀레이트 음이온을 제조하였다: 메틸 아세테이트 (0.44 mL, 1.11 mmol)의 무수 THF (4 mL); 2 M LDA 용액을 포함하는 THF (2.77 mL, 5.55 mmol); 1 M 용액의 TiCl(OiPr)₃을 포함하는 헥산(6.1 mL, 6.1 mmol). 일부의 상기 에놀레이트 용액(6 mL)를 신속하게 시린지로 상기 반응 플라스크에 옮겼다. 70% 전환을 30분 후에 달성하였다. 더 많은 에놀레이트 용액 (2 mL)을 동일한 방법으로 상기 반응 시스템에 첨가하였다. 다시 30분 교반시킨 후, 상기 반응을 정지시켰다. 이 지점에서 85%의 전환율이 얻어졌다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, EA로 세척하였다. 분리된 수성상을 EA로 다시 한 번 추출하였다. 모은 유기상을 식염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과한 다음 농축하여 건조시켰다. 잔사를 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 210 mg의 원하는 생성물을 백색 폼(foam)으로서 얻었다. MS ESI +ve m/z 486 (M+H)⁺.

[0443] 단계 3: 메틸 2-(*trans*-1'-아미노-6'-브로모-4-메톡시-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'-일)아세테이트의 제조

[0444] 메틸 2-(*trans*-6'-브로모-1'-(1,1-디메틸에틸설피나미도)-4-메톡시-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'-일)아세테이트 (190 mg, 0.89 mmol)을 포함하는 MeOH (4 mL) 및 4 M HCl 용액을 포함하는 1,4-다이옥산 (8 mL) 용액을 30분 동안 상온에서 교반시켰다. 용매를 감압하여 제거하여 원하는 HCl염을 백색 폼으로 얻었다. 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다. MS ESI +ve m/z 382 (M+H)⁺.

[0445] 단계 4: 메틸 2-(*trans*-6'-브로모-1'-이소티오시아네이트-4-메톡시-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'-일)아세테이트의 제조

[0446] 상기 미정제 생성물을 0°C에서 냉각된 DCM (1 mL) 및 NaHCO₃ (328 mg, 3.9 mmol)를 포함하는 H₂O (10 mL) 용액에 첨가하고, 이 교반된 혼합물에 티오포스젠 (33 mL, 49.5 mg, 0.93 mmol)을 첨가하고 1시간 동안 0°C에서 교반시켰다. 상기 반응에 티오포스젠 (22 mL, 33 mg, 0.62 mmol)을 첨가하고, 다시 30분을 교반시켰다. 이 반응을 DCM 및 식염수로 희석시키고, 분리된 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄로 건조시킨 다음 여과하고 농축하여 원하는 생성물을 오일로 얻었다. 추가 여과 없이 다음 단계에 사용하였다. MS ESI +ve m/z 365 (M-NCS)⁺.

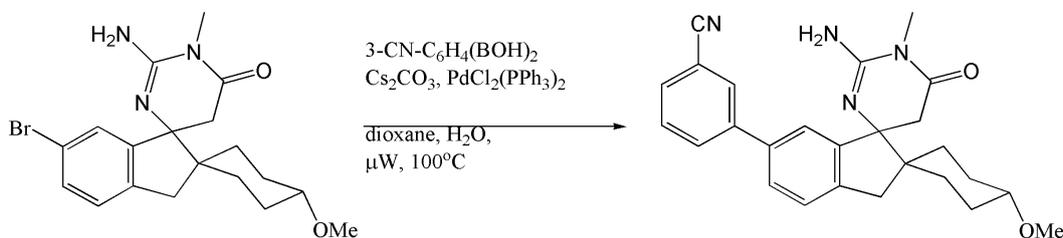
[0447] 단계 5: 6-브로모-1'''-메틸-2''-thioxo-2'',3'''-디하이드로-1''H-스파이로[스파이로[2,3-디하이드로-인텐-2,1'-(*trans*-4-메톡시사이클로헥산)]-1,4'-피리미딘]-6''(5''H)-온의 제조

[0448] 상기 미정제된 생성물을 포함하는 DCM (3 mL)의 용액에 2 M MeNH₂를 포함하는 THF (3 mL) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 20분 동안 교반시켰다. 상기 용매를 감압하여 제거하고, 잔사를 DCM (2 mL) 및 핵산 (2 mL)에 용해시킨 후 증발시켜 179 mg의 미정제 생성물을 회백색 고체로서 얻었다. 이 생성물을 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다. MS ESI +ve m/z 423 (M+H)⁺.

[0449] 단계 6: 2''-아미노-6-브로모-1'''-메틸-1''H-스파이로[스파이로[2,3-디하이드로-인텐-2,1'-(*trans*-4-메톡시사이클로헥산)]-1,4'-피리미딘]-6''(5''H)-온의 제조

[0450] 상기 미정제 생성물의 MeOH (9 mL) 용액에 진한 NH₄OH 수용액(4.5 mL)을 넣고, *tert*-부틸 하이드로퍼옥사이드 용액(약 5.5 M in nonane, 1 mL)을 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 밤새 교반하였다. 얻어진 맑은 용액을 진공에서 농축시켜 미정제 생성물을 얻었다. 10 mg의 상기 미정제 생성물을 분취 HPLC를 통해 정제하여 원하는 생성물을 TEA염으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.54 (d, *J* = 1.6, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.20-3.07 (m, 3H), 3.01 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.44-1.27 (m, 5H); MS ESI +ve m/z 406 (M+H)⁺.

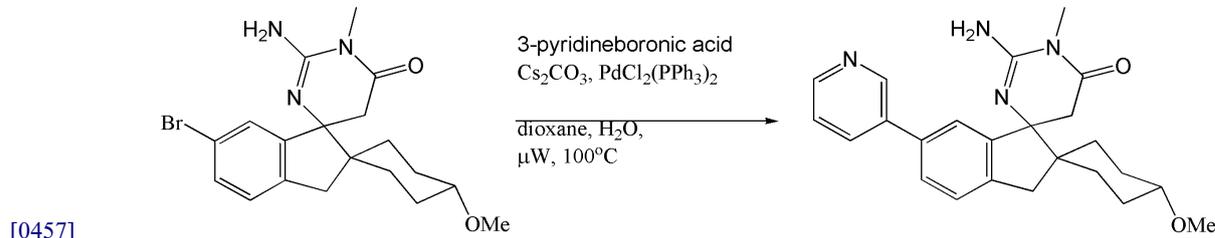
[0452] 실시예 5. 3-(2''-아미노-1'''-메틸-6''-옥소-5'',6''-디하이드로-1''H-스파이로[스파이로[2,3-디하이드로-인텐-2,1'-(*trans*-4-메톡시사이클로헥산)]-1,4'-피리미딘]-6''(5''H)-벤조니트릴 (화합물 58)의 제조



[0453] 10 mL CEM 마이크로웨이브 시험관 내에 장입된 2''-아미노-6-브로모-1'''-메틸-1''H-스파이로[스파이로[2,3-디하이드로-인텐-2,1'-(*trans*-4-메톡시사이클로헥산)]-1,4'-피리미딘]-6''(5''H)-온 (15 mg, purity 70%, 0.026 mmol)의 미정제 생성물, 3-시아노페닐보론산 (8 mg, 0.055 mmol) 및 Cs₂CO₃ (40 mg, 0.12 mmol)을 포함하는 1,4-다이옥산 (2.5 mL) 및 H₂O (0.2 mL)의 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mg, 0.004 mmol)를 넣고, 상기 시스템을 질소를 흘려주면서 탈기하였다. 상기 시험관을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기 내에서 10분 동안 110 °C까지 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 4 mg의 원하는 생성물을 TEA염으로서

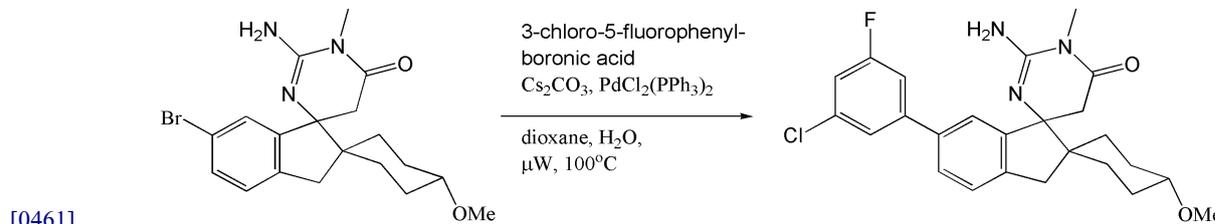
얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.00 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 3H), 7.42 (d, *J* = 8.4, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 3H), 3.10 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.48-1.31 (m, 5H); MS ESI +ve *m/z* 429 (M+H)⁺.

[0456] 실시예 6. 2''-아미노-1'''-메틸-6-(pyridin-3-일)-1''*H*-스파이로[스파이로[2,3-디하이드로-인텐-2,1'-(*trans*-4-메톡시사이클로헥산)]-1,4'-피리미딘]-6''(5''*H*)-온 (화합물 59)의 제조



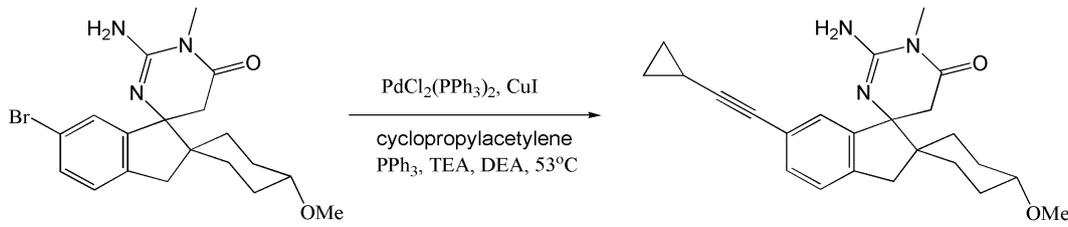
[0458] 10 mL CEM 마이크로웨이브 시험관에 장입된 2''-아미노-6-브로모-1'''-메틸-1''*H*-스파이로[스파이로[2,3-디하이드로-인텐-2,1'-(*trans*-4-메톡시사이클로헥산)]-1,4'-피리미딘]-6''(5''*H*)-온 (25 mg, purity 70%, 0.043 mmol)의 미정제 생성물, 3-피리딘보론산 (10 mg, 0.08 mmol) 및 Cs₂CO₃ (40 mg, 0.12 mmol)을 포함하는 1,4-다이옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.2 mL)의 용액에, PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mg, 0.005 mmol)을 넣고, 상기 시스템을 N₂를 흘려주면서 탈기하였다. 상기 시험관을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기 내에서 10분 동안 110 °C까지 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 7 mg의 원하는 생성물을 TEA염으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 9.14 (s, 1H), 8.82 (m, 2H), 8.10 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 3H), 3.08 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.81 (dd, *J* = 12.0, 2.8 Hz, 1H), 1.50-1.28 (m, 5H); MS ESI +ve *m/z* 405 (M+H)⁺.

[0460] 실시예 7. 2''-아미노-1'''-메틸-6-(3-클로로-5-플루오로페닐)-1''*H*-스파이로[스파이로[2,3-디하이드로-인텐-2,1'-(*trans*-4-메톡시사이클로헥산)]-1,4'-피리미딘]-6''(5''*H*)-온 (화합물 42)의 제조



[0462] 10 mL CEM 마이크로웨이브 시험관에 장입된 2''-아미노-6-브로모-1'''-메틸-1''*H*-스파이로[스파이로[2,3-디하이드로-인텐-2,1'-(*trans*-4-메톡시사이클로헥산)]-1,4'-피리미딘]-6''(5''*H*)-온 (25 mg, purity 70%, 0.043 mmol)의 미정제 생성물, 3-클로로-5-플루오로페닐보론산 (13 mg, 0.07 mmol) 및 Cs₂CO₃ (40 mg, 0.12 mmol)의 1,4-다이옥산 (2 mL) 및 H₂O (0.2 mL)의 용액에, PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mg, 0.005 mmol)을 넣고, 상기 시스템을 질소를 흘려주면서 탈기하였다. 상기 시험관을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기 내에서 10분 동안 110 °C까지 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 6 mg의 원하는 생성물을 TEA염으로서 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.20-3.16 (m, 3H), 3.09 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.48-1.28 (m, 5H); MS ESI +ve *m/z* 456 (M+H)⁺.

[0464] 실시예 8. 2''-아미노-1'''-메틸-6-(사이클로프로필에틸닐)-1''*H*-스파이로[스파이로[2,3-디하이드로-인텐-2,1'-(*trans*-4-메톡시사이클로헥산)]-1,4'-피리미딘]-6''(5''*H*)-온 (화합물 55)의 제조



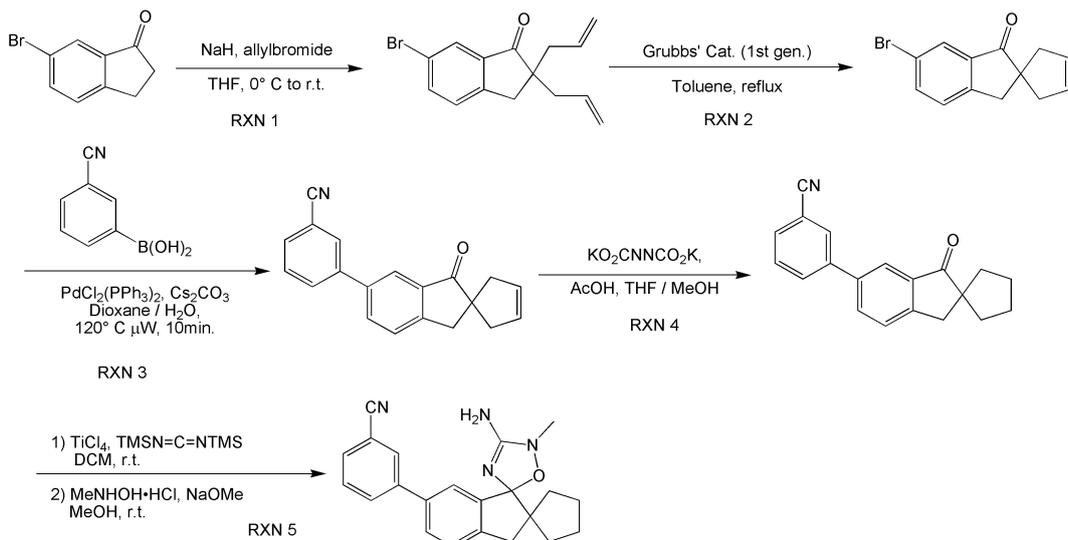
[0465]

[0466]

응축기가 구비된 오븐 건조된 3구 둥근바닥플라스크에 2''-아미노-6-브로모-1'''-메틸-1''H-스파이로[스파이로 [2,3-디하이드로-인덴-2,1'-(trans-4-메톡시사이클로헥산)]-1,4'-피리미딘]-6'''(5''H)-온 (25 mg, 순도 70%, 0.043 mmol)의 미정제 생성물, TEA (3 mL), DEA (0.3 mL) 및 DMF (1 mL)를 N₂ 분위기에서 장입하였다. 이 용액에 CuI (5.7 mg, 0.026 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg, 0.007 mmol) 및 PPh₃ (4 mg, 0.015 mmol)을 첨가하였다. 상기 시스템을 다시 한 번 탈기하고, 사이클로프로필아세틸렌(0.3 mL, 과량)을 첨가하고, 상기 혼합물을 교반하면서 53 °C까지(오일 중탕) 가열하였다. 상기 반응을 12 시간 후에 증발시키고, 잔사를 여과하고 분취 HPLC로 정제하여 3 mg의 원하는 생성물을 TEA염으로 얻었다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.33 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.32(s, 3H), 3.21-3.07 (m, 3H), 2.99 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.86 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.46-1.27 (m, 6H), 0.88 (m, 2H), 0.69 (m, 2H); MS ESI +ve m/z 392 (M+H)⁺.

[0468]

실시예 9. 화합물 50의 제조



[0469]

[0471]

단계 1. 2,2-디알릴-6-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온 (RXN1)의 제조

[0472]

히트건(heat gun)으로 건조된 50 mL 둥근바닥 플라스크에 6-브로모-1-인다는 (500 mg, 2.37 mmol)을 넣고, 이를 THF (7.9 mL)에서 용해시켰다. 이 용액에 알릴브로마이드 (513 mL, 5.93 mmol)를 첨가하고, 0 °C까지 냉각시켰다. 5분 교반 후, 수산화나트륨 (237 mg, 5.93 mmol, 광물유 60% 분산액)을 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반한 후, 상온까지 승온시키고, 다시 2시간 동안 교반하였다. 이 시점에서 에틸 아세테이트 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 반응을 정지시켰다. 상을 분리하고, 수층을 에틸 아세테이트 (5 mL / 각각)로 2회 역추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과 및 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 40g SiO₂ 카트리지, 에틸 아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당하는 분획을 모아서 감압하에 농축하여 디알릴 생성물(493 mg, 1.70 mmol, 72% yield)을 연한 노란색 오일로 얻었다.

[0473]

M+H = 291.4

[0474]

¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.85 (dd, J = 2.0, 0.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 5.62-5.51 (m, 2H), 5.07 (ddd, J = 16.8, 3.2, 1.2 Hz, 2H), 4.99 (ddd, J = 10.0, 2.0, 0.8 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.30 (m, 2H) ppm.

- [0475] 단계 2. 6'-브로모스파이로[사이클로펜트[3]엔-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (RXN2)의 제조
- [0476] 히건(heat gun)으로 건조된 50 mL 둥근바닥 플라스크에 2,2-디알릴-6-브로모-2,3-디하이드로-1H-인텐-1-온 (95 mg, 0.328 mmol)을 넣고, 이를 톨루엔(15 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 그럽 촉매 제1세대(Grubbs Catalyst 1st generation)(40 mg, 0.049 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 2분 동안 질소 퍼지하였다. 상기 플라스크에 응축기를 연결하고 밤새(약 14시간) 환류 가열하였다. 이 시점에서 상기 반응을 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸 아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당하는 분획을 모아서 감압하에 농축하여 6'-브로모스파이로[사이클로펜트[3]엔-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (72 mg, 0.275 mmol, 84% yield)을 백색 고체로 얻었다.
- [0477] M+H = 262.9, 264.8
- [0478] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.89 (dd, J = 2.4, 0.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.33 (m, 2H) ppm.
- [0480] 단계 3. 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로펜트[3]엔-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (RXN3)의 제조
- [0481] 마이크로웨이브 바이알에 6'-브로모스파이로[사이클로펜트[3]엔-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (72 mg, 0.275 mmol), 3-시아노벤젠보론산 (52 mg, 0.354 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (19 mg, 0.027 mmol) 및 세슘 카보네이트 (224 mg, 0.687 mmol)를 넣었다. 이 고체 혼합물을 다이옥산/물 혼합물(2.7 mL, 각각 6:1의 비)에 용해시켰다. 이 용액을 1분 동안 질소 퍼지하였다. 상기 용기를 마이크로웨이브에 위치시키고, 10분 동안 120 °C에서 가열하였다. 이 시점에서, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 상기 플러그를 디클로로메탄 (20 mL) 및 물 (20 mL)로 린싱하였다. 여액 내 상기 상(phases)들을 분리하였다. 수층을 디클로로메탄 (5 mL)으로 역추출하였다. 모은 유기층을 물, 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸 아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당하는 분획을 모아서 감압하에 농축하여 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로펜트[3]엔-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (45 mg, 0.158 mmol, 57% 수율)을 백색 결정으로 얻었다.
- [0482] M+H = 286.5
- [0483] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.97 (bd, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.84 (dt, J = 6.4, 1.6 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 8.0, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 7.6, 1.6, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.75 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 2.93 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 2.39 (d, J = 14.4 Hz, 2H) ppm.
- [0485] 단계 4. 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (RXN4)의 제조
- [0486] 25 mL 둥근바닥 플라스크에 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로펜트[3]엔-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (37 mg, 0.130 mmol)을 넣고, THF/MeOH(2.5 mL, 1:1)에 용해시켰다. 이 용액에 KO₂CNNO₂K (378 mg, 1.95 mmol)을 첨가하고, AcOH (334 mL, 5.83 mmol)을 적가하였다. 1시간 후에, KO₂CNNO₂K (378 mg, 1.95 mmol) 및 AcOH (334 mL, 5.83 mmol)를 더 넣고, 이를 알켄의 완전한 소모가 이루어질 때까지 반복하였다. 상기 반응이 완결되면, 포화된 수용성 NH₄Cl (20 mL)으로 반응을 정지시키고, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석하였다. 상기 상들을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 2회 (5 mL/each) 역추출하였다. 모은 유기상을 물 및 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸 아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당하는 분획을 모아서 감압하에 농축하여 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴(17 mg, 0.059 mmol, 45% yield)을 얻었다.
- [0487] M+H = 288.4
- [0488] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.95 (bs, 1H), 7.88 (bs, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) ppm.

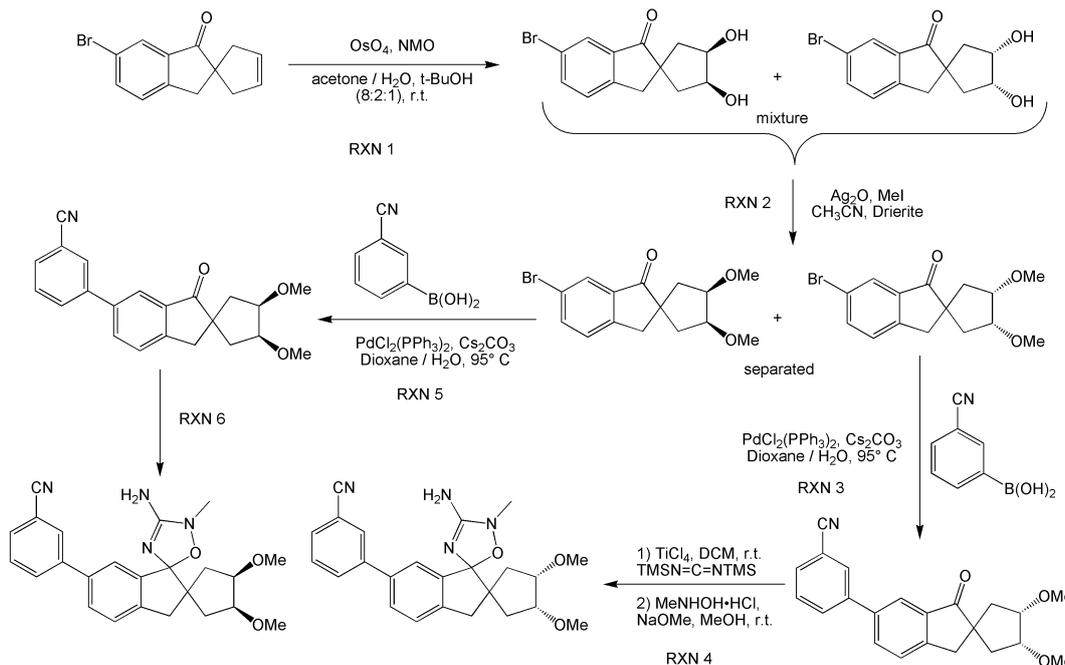
[0490] 단계 5. 화합물 50 (RXN5)의 제조

[0491] 20 mL 바이알에 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스피로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (20 mg, 0.070 mmol)을 넣고, 톨루엔으로 2회 (2 mL/each) 공비하였다(azeotroped). 디클로로메탄 (4 mL)를 첨가하고, TiCl₄ (139 mL, 0.139 mmol, 1M in DCM)을 이어서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이 시점에서 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (50 mL, 0.223 mmol)를 첨가하고 상기 용액을 상온에서 반새 (14시간) 교반하였다. 상기 반응을 열음물(5 mL)로 정지시켰다. 두 개의 상을 분리하고, 수성 상을 디클로로메탄 (5 mL/each)로 2회 역추출하였다. 모은 유기상을 MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음 감압하에 농축하고, 톨루엔 (2 mL)으로 공비하였다. 별도로 열건조시킨 4 mL 바이알에, MeNH(OH)·HCl (7 mg, 0.084 mmol)를 넣고 MeOH (2 mL)에서 용해시켰다. 이 용액에 NaOMe (15 mL, 25% in MeOH)를 첨가하고 상기 용액을 상온에서 5분 동안 교반시켰다. 이 용액을 시린지로 위에서 제조한 시아노이민에 옮기고 3시간 동안 상온에서 교반하였다. 이 시점에서, 상기 반응을 감압하에 농축하고, 미정제 물질을 HPLC (Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 10-90% CH₃CN/H₂O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모아서 농축시켜 최종 생성물(6.5 mg, 0.018 mmol, 26% 수율)을 백색 고체로 얻었다.

[0492] M+H = 359.1

[0493] ¹H NMR = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.02 (bs, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.78-7.61 (m, 4H), 7.42 (d, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.97 (d, 2H), 2.07 - 1.51 (m, 4H) ppm.

[0495] 실시예 10. 화합물 57 및 62의 제조



[0496]

[0498] 단계 1. 6'-브로모-3,4-디하이드록시스피로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (RXN1)

[0499] 20 mL 바이알에 6'-브로모스피로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (100 mg, 0.382 mmol)을 넣고, 아세톤, 물 및 t-BuOH (3.8 mL, 8:2:1) 혼합물에서 용해시켰다. 이 용액에 NMO (89 mg, 0.760 mmol)를 첨가하고, 수성 OsO₄ (50 mL, 0.153 M in H₂O)을 이어서 첨가하였다. 상기 반응을 밤새(약 14시간) 교반하였다. 이 시점에서 상기 반응을 0 °C로 냉각시키고, 소듐 설파이트(50 mg)를 첨가한 다음 상기 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 이 때, 물 (5 mL) 및 에틸 아세테이트 (5 mL)를 첨가하였다. 상기 상들을 분리하고, 수성 상을 에틸아세테이트로 3회(5 mL/each) 역추출하였다. 모은 유기층을 1M HCl, 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음 여과 및 감압하에 농축하였다. 이 미정제 물질은 ¹H NMR에서 6'-브로모-3,4-디하이드록시스피로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 시스-이성질체의 ~1:1 혼합물로 나타난다. 이성질체의 미정제 혼합물을 다음 반응을 위해 사용하였다. 100 mg의 미정제 물질이 얻어졌다.

- [0500] M+H = 296.9, 298.9
- [0502] 단계 2. 6'-브로모-3,4-디메톡시스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (RXN 2)의 제조
- [0503] 50 mL 둥근바닥 플라스크에, 6'-브로모-3,4-디하이드록시스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (100 mg, 0.338 mmol)을 넣고 아세트니트릴(2 mL)에서 용해시켰다. 상기 불균질의 용액에 Ag₂O (470 mg, 2.028 mmol)를 첨가한 다음 새로이 분쇄한 드라이어리트(Drierite)(500 mg)를 첨가하였다. 이후 MeI (843 mL, 2.97 mmol)를 첨가하고, 상기 둥근바닥 플라스크를 플라스틱 캡으로 막은 다음 파라핀으로 밀봉하였다. 상기 반응을 상온에서 교반하였다. 이들의 교반 후, 알콜이 소비되었다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 플러그로 여과하고, 덩어리를 에틸아세테이트로 3회(5 mL/each) 린싱하였다. 여액을 감압하에 농축하였다. 이 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피((ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸 아세테이트/헥산 용리액 사용)로 정제하였다. 시스-이성질체의 혼합물을 용이하게 상기 크로마토그래피에서 분리되었다. 각각의 이성질체에 해당하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여 6'-브로모-3,4-디메톡시스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온(51 mg 1st 이성질체, 23 mg 2nd 이성질체)의 두 개의 시스-이성질체를 얻었다.
- [0504] M+H = 324.9, 327.0 (이성질체 모두)
- [0505] 1st 이성질체 (51 mg)
- [0506] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.42 (s, 6H), 3.20 (s, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.86 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 2H) ppm.
- [0507] 2nd 이성질체 (23 mg)
- [0508] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz), 3.87 (m, 2H), 3.42 (s, 6H), 3.01 (s, 2H), 2.30 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 2H), 1.80 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 2H) ppm.
- [0510] 단계 3. 3-(3,4-디메톡시-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (RXN 3) 1st 이성질체의 제조
- [0511] 마이크로웨이브 바이알에 6'-브로모-3,4-디메톡시스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 1st 이성질체 (51 mg, 0.157 mmol), 3-시아노벤젠보론산 (30 mg, 0.204 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (11 mg, 0.016 mmol) 및 세슘 카보네이트 (128 mg, 0.393 mmol)를 넣었다. 이 고체 혼합물을 다이옥산/물 혼합물(2.0 mL, 각각 6:1의 비)에 녹였다. 상기 용액을 30초 동안 질소 퍼지하였다. 상기 용기를 마이크로웨이브에 위치시키고, 110 °C에서 30분 동안 가열하였다. 이후, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 상기 플러그를 디클로로메탄 (4 mL) 및 물 (4 mL)로 린싱하였다. 여액 내 상기 상들을 분리하였다. 수성 상을 디클로로메탄 (2 mL)로 역추출하였다. 모은 유기상들을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시킨 후 여과 및 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸 아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고 감압하에 농축하여 3-(3,4-디메톡시-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 1st 이성질체(40 mg, 0.115 mmol, 73% yield)를 얻었다.
- [0512] M+H = 347.9
- [0513] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.65 (ddd, J = 8.0, 1.2, 1.2 Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.44 (s, 6H), 3.33 (s, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H), 1.92 (dd, J = 14.0, 5.2 Hz, 2H) ppm.
- [0515] 3-(3,4-디메톡시-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (RXN 5) 2nd 이성질체
- [0516] 마이크로웨이브 바이알에 6'-브로모-3,4-디메톡시스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 1st 이성질체(23

mg, 0.071 mmol), 3-시아노벤젠보론산 (14 mg, 0.095 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg, 0.007 mmol) 및 세슘 카보네이트 (58 mg, 0.178 mmol)를 넣었다. 상기 고체 혼합물을 다이옥산/물 혼합물(1.0 mL, 각가 6:1의 비율)에 용해시켰다. 이 용액을 30초 동안 질소퍼지하였다. 상기 용기를 마이크로웨이브 반응기에 넣고 110 °C에서 30분 동안 가열하였다. 이후, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그로 여과하였다. 상기 플러그를 디클로로메탄 (2 mL) 및 물 (2 mL)로 린싱하였다. 여액 내 상기 층들을 분리하였다. 수층을 디클로로메탄 (2 mL)으로 역추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시킨 다음 여과 및 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸 아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고 감압하에 농축하여 3-(3,4-디메톡시-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 2nd 이성질체(24 mg, 0.069 mmol, 97% yield)를 얻었다.

[0517] M+H = 347.9

[0518] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.83-7.78 (2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 3.91 (m, 2H), 3.44 (s, 6H), 3.13 (s, 2H), 2.34 (dd, J = 13.2, 6.8 Hz, 2H), 1.85 (dd, J = 13.2, 5.6 Hz, 2H) ppm.

[0520] 단계 4. 화합물 62 (RXN 4)의 제조

[0521] 20 mL 바이알에 3-(3,4-디메톡시-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 1st 이성질체(40 mg, 0.115 mmol)를 넣고, 톨루엔으로 2회(2 mL/each) 공비하였다. 디클로로메탄 (3 mL)을 첨가한 다음 TiCl₄ (231 mL, 0.231 mmol, 1M in DCM)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이때, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (83 mL, 0.370 mmol)를 첨가하고 상기 용액을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 얼음물(5 mL)로 정지시켰다. 두 개의 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (2 mL/each)으로 2회 역추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하고 톨루엔(2 mL)로 공비하였다. 별도로 준비된 열건조 4 mL 바이알에 MeNH(OH)·HCl (11 mg, 0.132 mmol)을 넣고 MeOH (2 mL)에서 녹였다. 이 용액에 NaOMe (26 mL, 25% in MeOH)를 첨가하고, 상기 용액을 상온에서 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 시린지로 상기에서 준비된 시아노이민에 옮긴 다음 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이때, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 아세트니트릴/물에서의 용해도가 좋지 않아 HPLC로 정제시도는 실패하였다. 얻어진 백색 고체는 LC/MS 분석을 통해 원하는 최종 화합물인 것으로 나타났다(9.6 mg, 0.023 mmol, 20% yield) >95% 순도. ¹H NMR로 순도를 확인하였다.

[0522] M+H = 419.0

[0523] ¹H NMR = (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.62 (dd, J = 13.6, 4.0 Hz, 1H), 1.30 (dd, J = 13.2, 6.4 Hz, 1H) ppm.

[0525] 화합물 57 (RXN 6)의 제조

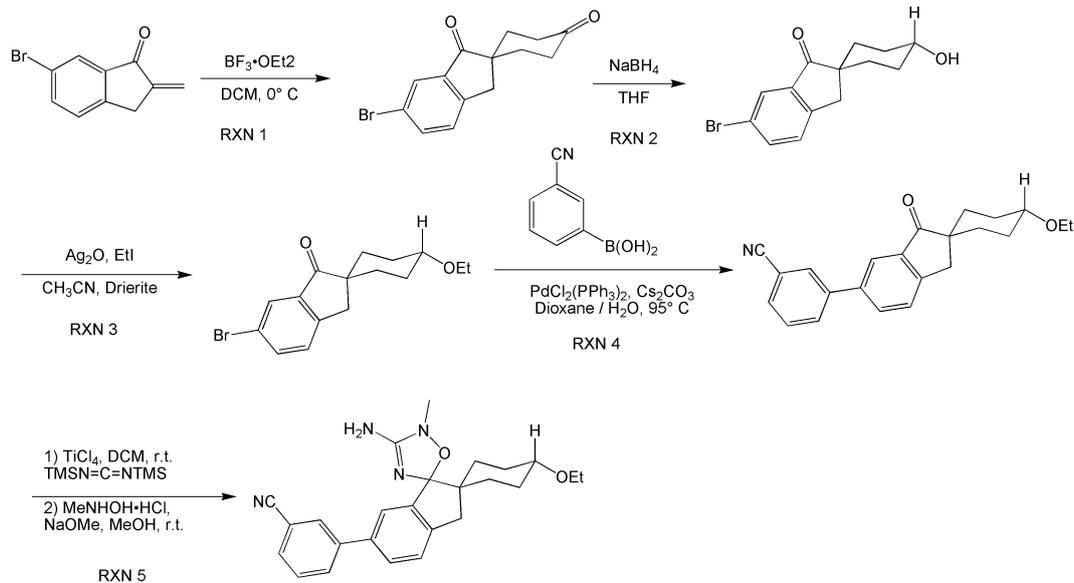
[0526] 20 mL 바이알에 3-(3,4-디메톡시-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로펜탄-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 2nd 이성질체(24 mg, 0.069 mmol)를 넣고, 톨루엔으로 2회(2 mL/each) 공비하였다. 디클로로메탄 (2 mL)을 넣고, 이후 TiCl₄ (138 mL, 0.138 mmol, 1M in DCM)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이 때, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (50 mL, 0.223 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 단지 50% 전환율만이 관찰되었다. 상기 반응을 완결되게 하지 않고, 얼음물(5 mL)로 정지시켰다. 두 층을 분리하고 수층을 디클로로메탄 (2 mL/each)으로 2회 역추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하고, 톨루엔(2 mL)로 공비하였다. 별도로 준비된 열건조된 4 mL 바이알에 MeNH(OH)·HCl (6 mg, 0.072 mmol)을 넣고, MeOH (2 mL)에서 용해시켰다. 이 용액에 NaOMe (16 mL, 25% in MeOH)를 넣고, 상기 용액을 상온에서 5분 동안 교반시켰다. 시린지로 이 용액을 위에서 제조한 시아노이민으로 옮기고 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 상기 반응혼합물을 감압하에 농축하고 미정제 물질을 HPLC (Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 10-90% CH₃CN/H₂O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고 농축하여 최종생성물(4.17 mg, 0.010

mmol, 14% yield)을 무색의 오일로 얻었다.

[0527] M+H = 419.0

[0528] ¹H NMR = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.02 (bs, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 3H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.48 (dd, J = 14.8, 4.0 Hz, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 14.4, 4.8 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 12.8, 6.0 Hz, 1H) ppm.

[0530] 실시예 11. 화합물 49의 제조



[0531]

[0533] 단계 1. 6'-브로모스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1',4(3'H)-디온 (RXN 1)의 제조

[0534] 열 건조된 20 mL 바이알에 6-브로모-2-메틸렌-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온 (98 mg, 0.441 mmol)을 넣고, 디클로로메탄 (4.5 mL)에 녹였다. 이 용액에 2-트리메틸실릴옥시-1,3-부타디엔 (98 mL, 0.565 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 -78 °C로 냉각시켰다. 5분 동안 교반한 후, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (27 mL, 0.219 mmol)를 서서히 첨가하였다. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 의 첨가 5분 후, TLC는 상기 인디엔체의 소모를 나타내었다. 상기 반응을 MeOH (300 mL)로 정지시키고, -78 °C에서 5분 동안 교반한 다음 상온으로 승온시켰다. 상온에서 다시 한 번 2M HCl (7 mL)를 첨가하였다. 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 2회 (5 mL/each) 역추출하였다. 모든 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO_2 카트리지, 에틸 아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고 감압하에 여과하여 6'-브로모스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1',4(3'H)-디온 (62 mg, 0.212 mmol, 48% yield)을 얻었다.

[0535] ¹H NMR = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.68 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.48 (dt, J = 15.2, 5.6 Hz, 2H), 2.22 (ddd, J = 15.2, 10.8, 5.6 Hz, 2H), 1.98 (ddd, J = 13.6, 11.2, 5.2 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H) ppm.

[0537] 단계 2. (trans-6'-브로모-4-하이드록시스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (RXN 2)의 제조

[0538] 20 mL 바이알에 6'-브로모스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1',4(3'H)-디온 (102 mg, 0.349 mmol)을 넣고, THF (3.49 mL)에서 녹였다. 이 용액을 -78 °C로 냉각 시키고, 이 온도에서 5분 동안 교반하였다. 이후, NaBH_4 (7 mg, 0.184 mmol)를 -78 °C에서 첨가하였다. 10분 후 NaBH_4 (7 mg, 0.184 mmol)을 더 첨가하였다. 5분 후, LC/MS는 약 70%의 전환율을 나타냈다. 최종적으로, NaBH_4 (10 mg, 0.263 mmol)을 마지막으로 넣었다. 5분 후, TLC는 다이케톤의 완전한 소모를 나타내었다. 아세톤(300 ml)을 포함하는 과량의 NaBH_4 로 즉시 반응을 정지시켰다. -78 °C에서 15분 동안 교반한 후, 상기 반응을 상온으로 승온시키고, 에틸 아세테이트 (7 mL) 및 물 (7 mL)을 첨가하였다. 층들을 분리하고, 수층을 에틸 아세테이트로 2회(5 mL/each) 역추출하였다. 모든 유기층을

식염수로 세척하고, MgSO₄ 로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸 아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 반응식에서 나타난 이성질체에 해당하는 분획을 모으고 감압하에 농축하여 *trans*-6'-브로모-4-하이드록시스피로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온(71 mg, 0.241 mmol, 69% yield)을 무색 오일로 얻었다.

[0539] M+H = 294.9, 296.9

[0540] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.84 (bs, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 4H) ppm.

[0542] 단계 3. *trans*-6'-브로모-4-에톡시스피로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (RXN 3)의 제조

[0543] 20 mL 바이알에 *trans*-6'-브로모-4-하이드록시스피로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온(295 mg, 1.00 mmol)을 넣고, 아세트니트릴(3 mL)에서 녹였다. 이 불균질의 용액에 Ag₂O (690 mg, 2.98 mmol)를 첨가하고, 이어서 방금 분쇄한 드라이어리트(1 g)을 첨가하였다. 이후, EtI (1.58 mL, 19.75 mmol)를 첨가하고, 둥근바닥 플라스크를 플라스틱 마개로 막고 파라핀으로 밀봉하였다. 상기 반응을 밤새(약 14시간) 40 °C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 셀라이트 플러그로 여과하고 덩어리를 디클로로메탄 (15 mL)으로 린싱하였다. 여액을 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 40g SiO₂ 카트리지, 에틸 아세테이트/헥산 용리액 사용)로 정제하였다. 해당하는 분획을 모으고 감압하에 여과하여 *trans*-6'-브로모-4-에톡시스피로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온(200 mg, 0.621 mmol, 62% yield)을 얻었다.

[0544] M+H = 322.9, 324.9

[0545] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.79 (bs, 1H), 7.61 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.49 (quart., J = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.69 (ddd, J = 13.6, 3.6 Hz, 2H), 1.44 ? 1.27 (m, 4H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

[0547] 단계 4. 3-*trans*-4-에톡시-1'-옥소-1',3'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (RXN 4)의 제조

[0548] 20 mL 바이알에 *trans*-6'-브로모-4-에톡시스피로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (56 mg, 0.174 mmol), 3-시아노벤젠보론산 (33 mg, 0.225 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (12 mg, 0.017 mmol) 및 세슘 카보네이트 (142 mg, 0.436 mmol)를 넣었다. 이 고체 혼합물을 다이옥산/물 혼합물(2 mL, 각각 6:1의 비율)에서 녹였다. 상기 용액을 20초 동안 질소퍼지하였다. 상기 반응 바이알을 막고 1시간 동안 95°C에서 교반하였다. 이때, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그로 여과하였다. 상기 플러그를 디클로로메탄 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 린싱하였다. 여액 내 상들을 분리하였다. 수층을 디클로로메탄으로 2회(5 mL/each) 역추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸 아세테이트/헥산 용리액 사용)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고 감압하에 농축하여 3-(*trans*-4-에톡시-1'-옥소-1',3'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴(51 mg, 0.148 mmol, 66% yield)을 노란색 고체로 얻었다.

[0549] M+H = 346.0

[0550] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.65 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.58 ? 7.54 (m, 2H), 3.57 (quart., J = 6.8 Hz, 2H), 3.37 (m, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (ddd, J = 14.0, 3.6 Hz, 2H), 1.54-1.37 (m, 4H), 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ppm.

[0552] 단계 5. 화합물 11 (RXN 5)의 제조

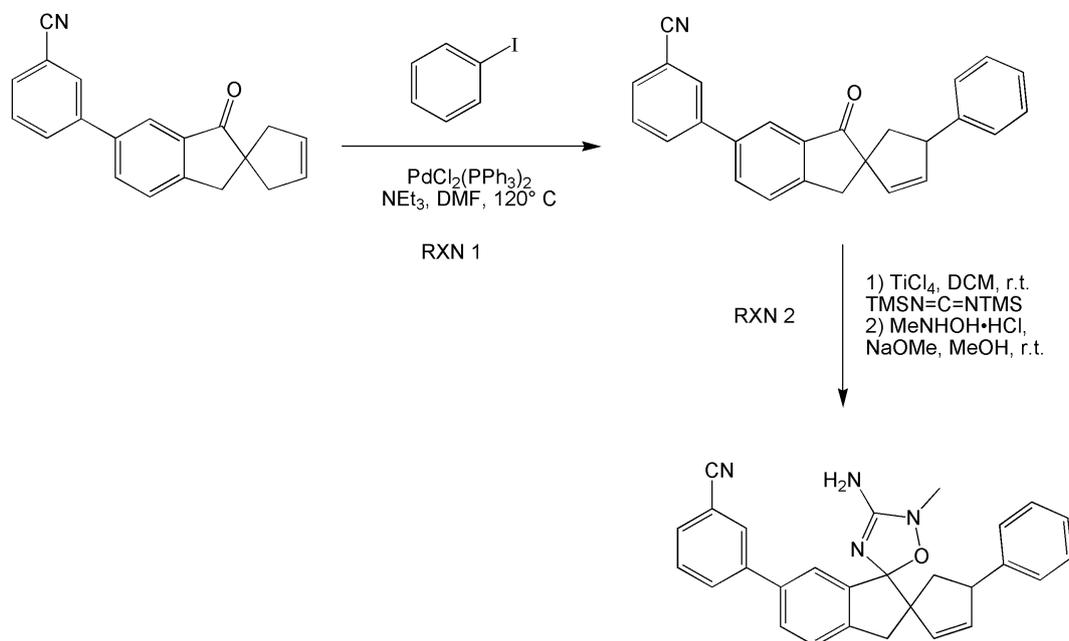
[0553] 20 mL 바이알에 3-(*trans*-4-에톡시-1'-옥소-1',3'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴(51 mg, 0.148 mmol)을 넣고, 이를 톨루엔 (2 mL)로 공비하였다. 디클로로메탄 (4 mL)를 첨가하고, 이어서 TiCl₄ (296 mL, 0.296 mmol, 1M in DCM)를 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이때, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (106 mL, 0.472 mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 상온에서 1시간 동안 교반

하였다. 반응을 얼음물(5 mL)로 정지시켰다. 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (2 mL/each)으로 역추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하고 톨루엔(2 mL)로 공비하였다. 별도의 열건조 4 mL 바이알에 MeNH(OH)·HCl (14 mg, 0.167 mmol)을 넣고, MeOH (3 mL)에서 녹였다. 이 용액에 NaOMe (33 mL, 25% in MeOH)를 첨가하고, 상기 용액을 상온에서 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 시린지로 위에서 제조한 시아노이민에 옮기고, 밤새(약 14시간) 상온에서 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 미정제 물질을 HPLC(Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 5-90% CH₃CN/H₂O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고 농축하였다. 얻어진 오일을 동결건조하여 최종생성물(14 mg, 0.034 mmol, 23% yield)을 백색 고체로 얻었다.

[0554] M+H = 417.1

[0555] ¹H NMR = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.00 (bs, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.78-7.61 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 3.57 (quart., J = 7.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.17-2.03 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 2H), 1.57-1.37 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

[0557] 실시예 12. 화합물 47 및 53의 제조



[0558]

[0560] 단계 1. 3-(1'-옥소-4-페닐-1',3'-디하이드로스피로[사이클로펜트[2]엔-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (RXN 1)의 제조

[0561] 4 mL 바이알에 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스피로[사이클로펜트[3]엔-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (99 mg, 0.347 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (12 mg, 0.017 mmol)을 넣었다. 이들을 DMF (1 mL)에서 녹였다. 이 용액에 NEt₃ (72 mL, 0.518 mmol)를 첨가하고, 이어서 아이오도벤젠 (47 mL, 0.420 mmol)을 첨가하였다. 상기 바이알을 막고 밤새(약 14시간) 오일 중탕 120 °C에서 가열하였다. 이후, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그로 여과하고, 디클로로메탄으로 2회(5 mL/each) 린싱하였다. 상기 여액에 물(5 mL)를 첨가하였다. 상들을 분리하고 수층을 디클로로메탄으로 2회(2 mL/each) 역추출하였다. 모은 층들을 물, 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸 아세이트/헥산 용리액 사용)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고 감압하에 농축하여 3-(1'-옥소-4-페닐-1',3'-디하이드로스피로[사이클로펜트[2]엔-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴(43 mg, 0.119 mmol, 34% yield)을 얻었다.

[0562] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.96 (bs, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H) 7.60-7.54 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 3H), 7.26-7.21 (2H), 6.10 (ddd, J = 5.6, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 5.6, 2.4 Hz, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.45 (d, J_{A,B} = 17.6 Hz, 1H), 3.15 (d, J_{A,B} = 17.6 Hz,

1H), 2.92 (dd, J = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 1.85 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1H) ppm.

[0564] 단계 2. 화합물 47 및 53의 제조 및 분리

[0565] 20 mL 바이알에 3-(1'-옥소-4-페닐-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로펜트[2]엔-1,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 (43 mg, 0.119 mmol)을 넣고, 이를 톨루엔(2 mL/each)으로 2회 공비하였다. 디클로로메탄 (4 mL)을 첨가하고, 이어서 TiCl₄(238 mL, 0.238 mmol, 1M in DCM)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이 때, 비스-트리메틸실릴카보다이미드(86 mL, 0.383 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 얼음물(5 mL)로 정지시켰다. 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (2 mL/each)으로 역추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하고, 톨루엔(2 mL)로 공비하였다. 별도의 열건조된 4 mL 바이알에 MeNH(OH)·HCl (11 mg, 0.167 mmol)을 넣고, MeOH(3 mL)에서 녹였다. 이 용액에 NaOMe (26 mL, 25% in MeOH)를 첨가하고, 이 용액을 상온에서 5분 동안 교반하였다. 시린지로 상기 용액을 위에서 제조된 시아노이민에 옮기고, 밤새(약 14시간) 상온에서 교반하였다. 이후, 상기 혼합물을 감압하에 농축하고, 미정제 물질을 HPLC (Gilson, 0.1% TEA 포함하는 10-90% CH₃CN/H₂O 용리액)로 정제하였다. 2종의 부분입체이성질체를 HPLC로 분리하였다. 각각의 부분입체이성질체에 해당하는 분획을 모으고 농축하여 2종의 최종 부분입체이성질체 생성물(1.1 mg, 0.034 mmol, FRACTION A, 1.64 mg, 0.000 mmol, FRACTION B, 23% yield)을 얻었다.

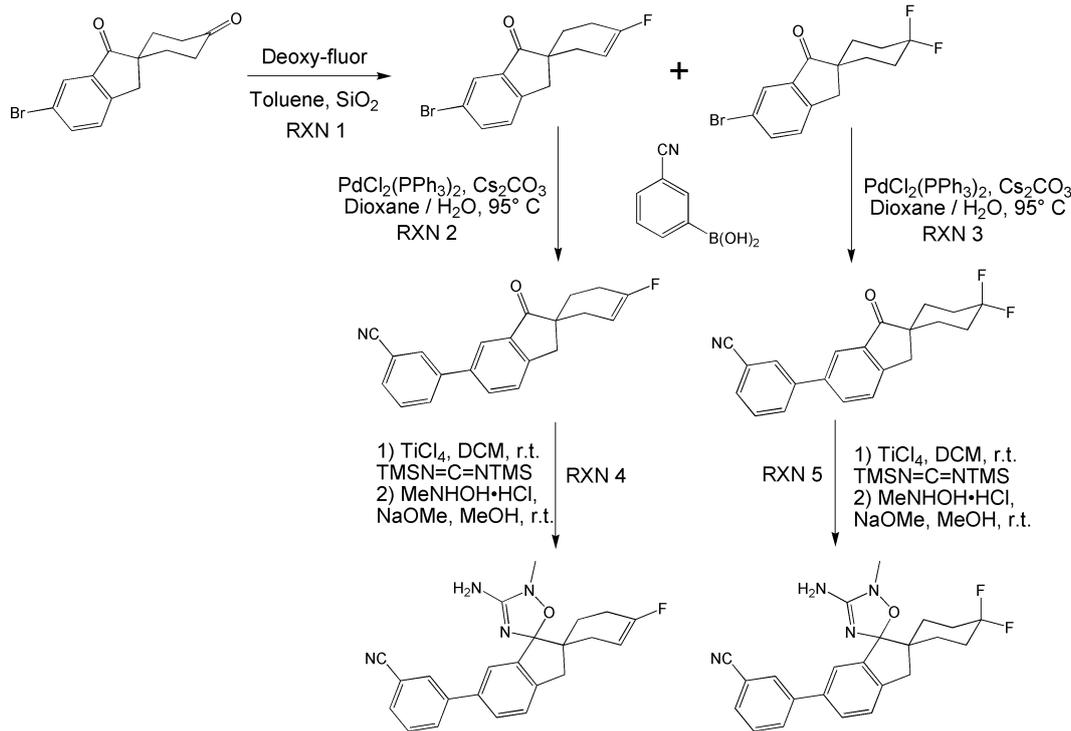
[0566] M+H = 433.0 (ISOMER A)

[0567] M+H = 433.0 (ISOMER B)

[0568] FRACTION A ¹H NMR = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.03 (bs, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 3H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 6.10 (dd, J = 5.6, 1.6 Hz, 1H), 5.71 (dd, J = 5.6 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.25 (d, J_{A,B} = 16.4 Hz, 1H), 3.09 (d, J_{A,B} = 16.4 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H), 1.78 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz, 1H) ppm.

[0569] FRACTION B ¹H NMR = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.03 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 1H), 7.82-7.72 (m, 3H), 7.64 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 3H), 6.08 (m, 2H), 4.12 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 3.46 (d, J_{A,B} = 16.0 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.91 (d, J_{A,B} = 16.0 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 14.0, 7.6 Hz) ppm.

[0571] 실시예 13. 화합물 34 및 44의 제조



[0572]

[0573] 단계 1: Preparation of 6'-브로모-4-플루오로스파이로[사이클로헥스[3]엔-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 및 6'-브로모-4,4-디플루오로스파이로[사이클로헥스-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (RXN 1)

[0574] 15 mL 플라스틱 튜브에 6'-브로모스파이로[사이클로헥스-1,2'-인텐]-1',4(3'H)-디온 (100 mg, 0.340 mmol) 및 건조 실리카겔 (50 mg)을 넣었다. 상기 혼합물에 디옥시-플루오르(Deoxy-fluor)(2 mL, 톨루엔 내 50%)을 서서히 첨가하였다. 상기 반응을 2시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석으로 제미날(geminal) 디플루오로 유사체를 수반하는 비닐 플루오라이드 생성물의 형성을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 100% 헥산 내에 충전된 12g SiO2 카트리지에 직접적으로 옮기고, 플래시 크로마토그래피로 정제하였다(ISCO, 에틸아세테이트/헥산 용리액 사용). 각각의 개별 화합물에 대한 해당 분해를 모으고 감압하에 농축하여 6'-브로모-4-플루오로스파이로[사이클로헥스[3]엔-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (14 mg, 0.048 mmol)을 백색 고체로 얻고, 6'-브로모-4,4-디플루오로스파이로[사이클로헥스-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온(37 mg, 0.118 mmol)을 백색 고체로 얻었다.

[0575] M+H = 294.9 및 296.9 (비닐플루오라이드)

[0576] M+H = 314.9 및 316.9 (제미날 디플루오라이드)

[0577] 6'-브로모-4-플루오로스파이로[사이클로헥스[3]엔-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온

[0578] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.00 (d, J_{A,B} = 17.2 Hz, 1H) 2.90 (d, J_{A,B} = 17.2 Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.09-2.02 (m, 1H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.63-1.58 (m, 1H) ppm.

[0579] 6'-브로모-4,4-디플루오로스파이로[사이클로헥스-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온

[0580] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, J = 2.0 Hz), 7.70 (dd, J = 8.0 Hz, 2.0 Hz), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H) ppm.

[0582] 단계 2. 3-(4-플루오로-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥스[3]엔-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (RXN 2)의 제조

[0583] 20 mL 바이알에 6'-브로모-4-플루오로스파이로[사이클로헥스[3]엔-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (11 mg, 0.037 mmol), 3-시아노벤젠보론산 (7 mg, 0.048 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mg, 0.004 mmol) 및 세슘카보네이트 (30 mg,

0.092 mmol)를 넣었다. 이 고체 혼합물을 다이옥산/물 혼합물(1 mL, 각각 6:1의 비율). 상기 바이알을 막고, 95 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 때, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그로 여과하였다. 상기 플러그를 디클로로메탄 (1 mL) 및 물 (1 mL)로 린싱하였다. 상기 여액을 디클로로메탄 (2 mL) 및 물 (2 mL)로 희석하였다. 여액내 층들을 분리하였다. 수층을 디클로로메탄으로 2회(2 mL/each) 역추출하였다. 유기층을 모으고, 식염수로 세척하고, MgSO4로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 4g SiO₂ 카트리지, 에틸아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 3-(4-플루오로-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥스[3]엔-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴(15 mg, 0.047 mmol, quantitative)을 얻었다.

[0584] M+H = 318.0

[0585] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.95 (bs, 1H), 7.87 (bs, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 5.31-5.25 (m, 1H), 3.12 (d, J_{A,B} = 17.6 Hz, 1H), 3.03 (d, J_{A,B} = 17.6 Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.68-1.63 (m, 1H) ppm.

[0587] 3-(4,4-디플루오로-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (RXN 3)의 제조

[0588] 20 mL 바이알에 6'-브로모-4,4-디플루오로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (35 mg, 0.111 mmol), 3-시아노벤젠보론산 (23 mg, 0.157 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (8 mg, 0.011 mmol) 및 세슘카보네이트 (91 mg, 0.279 mmol)를 넣었다. 이 고체 혼합물을 다이옥산/물 혼합물(1.1 mL, 각 6:1의 비)에 녹였다. 상기 바이알을 막고, 90 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이때, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그로 여과하였다. 상기 플러그를 디클로로메탄 (5 mL) 및 물 (5 mL)로 린싱하였다. 여액 내 층들을 분리하였다. 수층을 디클로로메탄으로 2회(3 mL/each) 역추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO4로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고 감압하에 농축하여 3-(4,4-디플루오로-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (30 mg, 0.089 mmol, 80% yield)을 백색 고체로 얻었다.

[0589] M+H = 338.0

[0590] ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.84-7.80 (m, 2H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.64 (m, 2H) ppm.

[0592] 단계 3. 화합물 34의 제조

[0593] 20 mL 바이알에 3-(4-플루오로-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥스[3]엔-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (15 mg, 0.047 mmol)을 넣고, 이를 톨루엔 (2 mL)로 공비하였다. 디클로로메탄 (3 mL)을 첨가하고, 이후 TiCl₄ (94 mL, 0.094 mmol, 1M in DCM)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이 때, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (34 mL, 0.151 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 얼음물 (5 mL)로 정지시켰다. 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (3 mL/each)으로 역추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO4로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하고, 톨루엔 (2 mL)으로 공비하였다. 별도의 열건조 4 mL 바이알에 MeNH(OH)·HCl (4.3 mg, 0.051 mmol)를 넣고, 이를 MeOH (2 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 NaOMe (11 mL, 25% in MeOH)를 넣고, 상기 용액을 상온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 용액을 시린지로 위에서 제조된 시아노이민에 옮기고 상온에서 밤새(약 14시간) 교반하였다. 이후, 반응혼합물을 감압하에 농축하고, 미정제 물질을 HPLC (Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 5-90% CH₃CN/H₂O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 농축하여 최종 생성물(0.78 mg, 0.002 mmol, 4% yield)을 얻었다.

[0594] M+H = 389.0

[0595] ¹H NMR = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.02 (m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 5.28-5.16 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.07 (d, J_{A,B} = 16.4 Hz, 1H),

2.93 (d, $J_{A,B} = 16.4$ Hz, 1H), 2.57-2.32 (m, 3H), 2.10-1.81 (m, 3H) ppm.

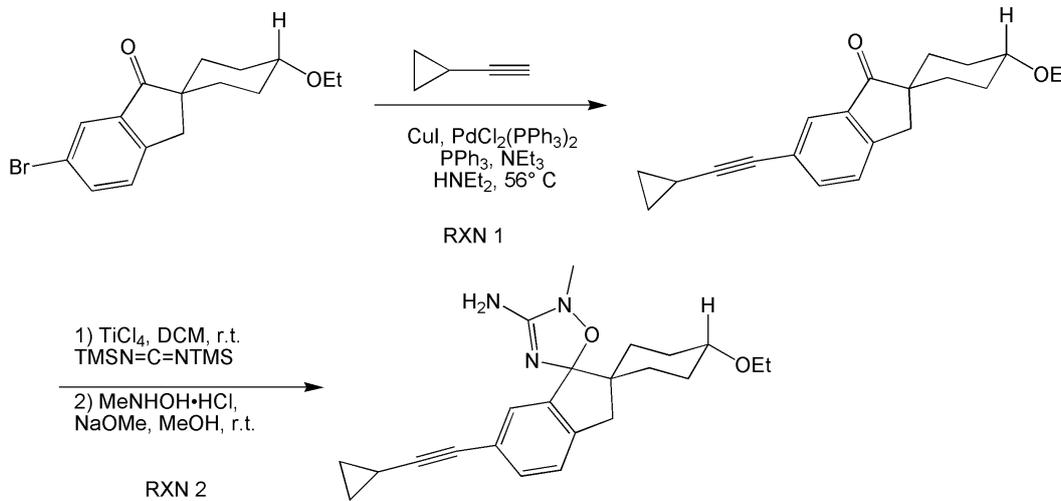
[0597] 화합물 44 (RXN 5)의 제조

[0598] 20 mL 바이알에 3-(4,4-디플루오로-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (30 mg, 0.089 mmol)을 넣고, 이를 톨루엔 (2 mL)으로 공비시켰다. 디클로로메탄 (3 mL)을 첨가하고, 이후 $TiCl_4$ (178 mL, 0.178 mmol, 1M in DCM)을 넣었다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반시켰다. 이때, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (64 mL, 0.285 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 얼음물 (5 mL)로 정지시키고, 디클로로메탄 (3 mL)으로 희석시켰다. 두층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (3 mL/each)으로 역추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척하고, $MgSO_4$ 로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하고, 톨루엔 (2 mL)으로 공비하였다. 별도의 열건조 4 mL 바이알에 $MeNH(OH) \cdot HCl$ (8 mg, 0.096 mmol)을 넣고 이를 MeOH (2.5 mL)에 녹였다. 이 용액에 NaOMe (20 mL, 25% in MeOH)를 첨가하고, 상기 용액을 5분 동안 상온에서 교반하였다. 이 용액을 시린지로 위에서 제조한 시아노이민으로 옮기고, 상온에서 밤새(약 14시간) 교반하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 미정제 물질을 HPLC (Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 10-90% CH_3CN/H_2O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 농축하였다. 얼음으로 차게 한 생성물(glace product)을 동결건조하여 최종생성물(3.01 mg, 0.007 mmol, 8% yield)을 얻었다.

[0599] M+H = 409.0

[0600] 1H NMR = (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.01 (bs, 1H), 7.96-7.94 (m, 1H), 7.79-7.76 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.14 (d, $J_{A,B} = 16.0$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J_{A,B} = 16.0$ Hz, 1H), 2.13-2.07 (m, 3H), 2.00-1.76 (m, 4H), 1.52 (m, 1H) ppm.

[0602] 실시예 14. 화합물 24의 제조



[0603]

[0605] 단계 1. 6'-(사이클로프로필에틸닐)-4-에톡시스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (RXN 1)의 제조

[0606] 25 mL 둥근바닥 플라스크에 6'-브로모-4-에톡시스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (200 mg, 0.621 mmol)을 넣고 이를 톨루엔 (5 mL/each)으로 2회공비하였다. 트리에틸아민 (3.0 mL) 및 디에틸아민 (0.8 mL)을 첨가하고, 이 용액을 1분 동안 질소 흐름으로 버블링하였다. 이후, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (22 mg, 0.031 mmol) 및 CuI (6 mg, 0.032 mmol)을 첨가하고, 다시 상기 용액을 1분 동안 질소 흐름으로 버블링 하였다. 이후, PPh_3 (16 mg, 0.061 mmol)를 첨가하고, 이어서 사이클로프로필아세틸렌(600 mL, excess)을 첨가하고, 다시 한 번 상기 용액을 1분 동안 질소 흐름으로 버블링하였다. 상기 플라스크를 격벽(septum)으로 막고, 56°C에서 밤새(약 14시간) 교반하였다. 이때, 감압하에 용매를 제거하고, 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 40g SiO_2 카트리지, 에틸아세이트/헥산 용리액 사용)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 6'-(사이클로프로필에틸닐)-4-에톡시스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (180 mg, 0.584 mmol, 94% yield)을 얻었다.

[0607] M+H = 309.0

[0608] $^1\text{H NMR}$ = (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.55 (quart., J = 7.2 Hz, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.11 (m, 2H), 1.75 (ddd, J = 13.6, 13.6, 2.8 Hz, 2H), 1.48-1.33 (m, 4H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.82-0.77 (m, 2H) ppm.

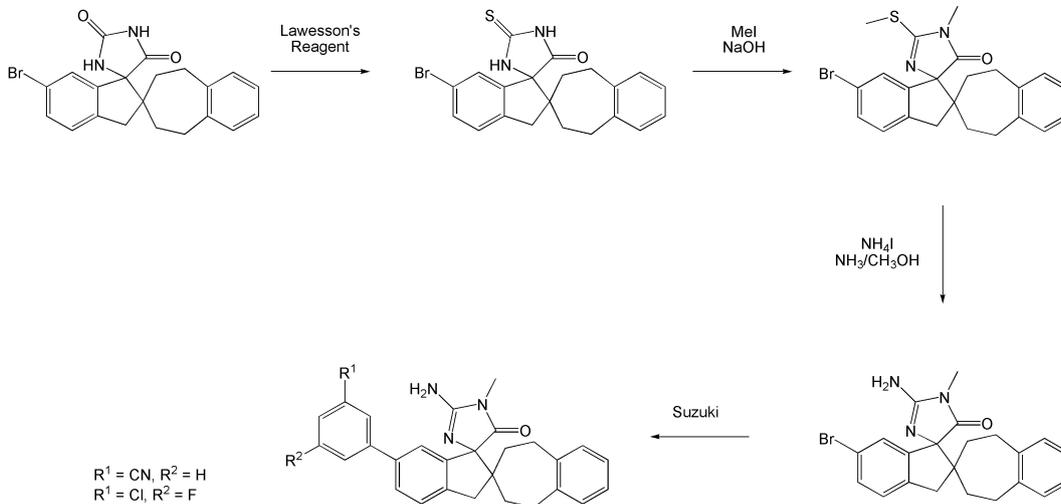
[0610] 단계 2. 화합물 24 (RXN 2)의 제조

[0611] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 6'-(사이클로프로필에티닐)-4-에톡시스파이로[사이클로hexan-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (180 mg, 0.584 mmol)을 넣고, 및 톨루엔으로 2회 (2 mL/each) 공비하였다. 디클로로메탄 (20 mL)을 첨가하고, TiCl_4 (1.17 mL, 1.17 mmol, 1M in DCM)를 이어서 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이때, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (420 mL, 1.87 mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 밤새(약 14시간) 교반하였다. 상기 용액을 얼음물 (20 mL)로 반응정지시켰다. 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (10 mL)으로 역추출하였다. 모은 유기층을 MgSO_4 로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하고, 톨루엔 (2 mL)으로 공비하였다. 별도의 열건조된 20 mL 바이알에 $\text{MeNH(OH)} \cdot \text{HCl}$ (54 mg, 0.647 mmol)를 넣고, 이를 MeOH (15 mL)에 녹였다. 이 용액에 NaOMe (118 mL, 25% in MeOH)를 넣고, 상기 용액을 상온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 용액을 시린지로 위에서 제조한 시아노이민으로 옮기고, 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 반응혼합물을 감압하에 농축하여 미정제된 물질을 HPLC (Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 10-90% MeOH/ H_2O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고 농축하였다. 농축된 생성물을 동결건조하여 최종생성물 (90 mg, 0.237 mmol, 41% yield)을 얻었다.

[0612] M+H = 380.1

[0613] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.41 (bs, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.99 (d, $J_{A,B}$ = 16.0 Hz, 1H), 2.93 (d, $J_{A,B}$ = 16.0 Hz, 1H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.51-1.34 (m, 4H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.75-0.71 (m, 2H) ppm.

[0615] 실시예 15. 화합물 26, 29 및 56의 제조



[0616]

[0618] 단계 1.

[0619] 10 mL 마이크로웨이브 시험관에 로슨 시약(Lawesson's reagent) (0.0745 g, 0.184 mmol), 히단토인(0.0758 g, 0.184 mmol), 및 1,4-다이옥산 (3 mL)을 장입하였다. 상기 시험관을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 30분 동안 110 °C에서, 30분 동안 140 °C에서 및 30분 동안 140 °C에서 3회 가열하였다. 이후, 상기 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 헥산/에틸아세테이트로 용리된 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 0.0339 g (43%)의 2-티오히단토인을 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.88 min in 3 min chromatography, m/z 427, 429 (MH^+).

[0621] 단계 2.

[0622] 10 mL 마이크로웨이브 시험관에 2-티오히단토인 (0.0339 g), MeOH (3 mL), 및 1 N NaOH (0.5 mL)을 장입하였다. 이후 상온에서 10분 동안 교반하고, MeI (0.5 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로

웨이브 반응기에서 60 °C에서 10분 동안 가열하고, 이후 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19×50 mm column, 10%→90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH 8 분 수행 및 이후 90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH 2 분 수행, 유속 20 mL/min)로 정제하여 0.0180 g (50%)의 3-메틸-2-(메틸티오)-3,5-디하이드로이미다졸-4-온을 얻었다. LC-MS $t_R = 2.17$ min in 3 min chromatography, m/z 455, 457 (MH⁺).

[0624] 단계 3. compound 56의 제조

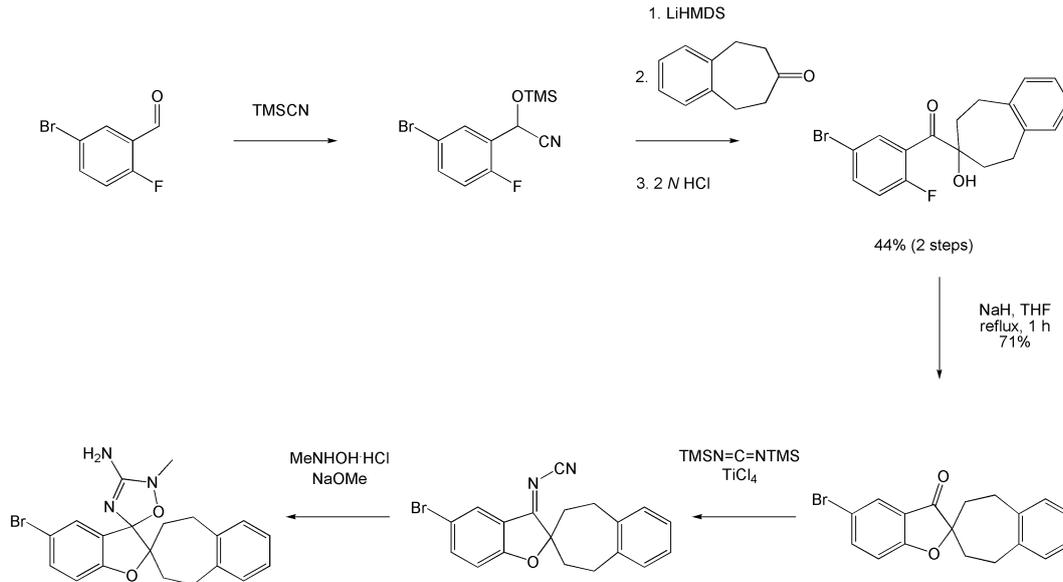
[0625] 10 mL 마이크로웨이브 시험관에 3-메틸-2-(메틸티오)-3,5-디하이드로이미다졸-4-온 (0.0180 g), NH₄I (0.600 g), 1,4-다이옥산 (1 mL), 및 7 M NH₃ 의 MeOH (4 mL)를 장입하였다. 상기 시험관을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 120 °C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19×50 mm column, 10%→90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH 8분 수행 및 이후 90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH 2분 수행, 유속 20 mL/min)로 정제하여 화합물 56의 TEA염을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.80$ min in 3 min chromatography, m/z 424, 426 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.46-6.89 (m, 7H), 5.62-5.56 (m, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.90-2.58 (m, 6H), 1.74-1.67 (m, 2H).

[0627] 단계 4. 화합물 26 및 29의 제조

[0628] 10 mL 마이크로웨이브 시험관에 화합물 56 (0.0040 g), 3-시아노페닐보론산 (0.0462 g), Cs₂CO₃ (0.2225 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.0142 g), 1,4-다이옥산 (4 mL), 및 H₂O (0.5 mL)를 장입하였다. 상기 시험관을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서, 110 °C 에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19×50 mm column, 10%→90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH 8분 수행 및 이후 90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH 2분 수행, 유속 20 mL/min)로 정제하여 화합물 29의 TEA 염을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.86$ min in 3 min chromatography, m/z 447 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.93-6.92 (m, 11H), 5.63-5.58 (m, 1H), 5.28-5.24 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.02-2.59 (m, 6H), 1.82-1.70 (m, 2H).

[0629] 10 mL 마이크로웨이브 시험관에 화합물 56 (0.0068 g), 3-클로로-5-플루오로페닐보론산 (0.0782 g), Cs₂CO₃ (0.2277 g), PdCl₂(PPh₃)₂ (0.0127 g), 1,4-다이옥산(4 mL), 및 H₂O (0.5 mL)을 장입하였다. 상기 시험관을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서, 110 °C에서 30분 동안 가열하였다. 상기 반응혼합물을 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19×50 mm column, 10%→90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH 8분 수행 및 이후 90% CH₃CN/H₂O, 0.1% CF₃COOH 2분 수행, 유속 20 mL/min)로 정제하여 화합물 26의 TEA 염을 얻었다. LC-MS $t_R = 2.27$ 분 in 3 min chromatography, m/z 474, 476 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.62-6.75 (m, 10H), 5.62-5.56 (m, 1H), 5.27-5.23 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.00-2.56 (m, 6H), 1.77-1.68 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -113.11 (m).

[0631] 실시예 16. 화합물 67의 제조



[0632] 단계 1. 2-(5-브로모-2-플루오로페닐)-2-(트리메틸실릴옥시)아세트니트릴

[0634] 5-브로모-2-플루오로벤즈알데히드 (2.1385 g, 10.53 mmol) 및 DMAP (0.0146 g, 0.12 mmol, 0.011 equiv)의 CH₃CN (20 mL) 용액에 TMSCN (1.4086 g, 14.20 mmol, 1.35 equiv)를 상온에서 질소 분위기에서 시린지로 적가 하였다. 4시간 후, 상기 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제 생성물을 직접적으로 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0635] 단계 2. (5-브로모-2-플루오로페닐)(7-하이드록시-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일)메타논의 제조

[0637] 위에서 얻어진 2-(5-브로모-2-플루오로페닐)-2-(트리메틸실릴옥시)아세트니트릴 (10.53 mmol)을 포함하는 THF (10 mL) 용액에 LiHMDS (1.0 M in THF, 11 mL, 11 mmol, 1.05 equiv)를 시린지를 통해 질소분위기에서 -78 °C에서 첨가하였다. 1.25 시간 후, 5,6,8,9-테트라하이드로-7H-벤조사이클로헥텐-7-온 (1.6550 g, 10.33 mmol, 0.98 equiv)을 포함하는 THF (16 mL) 용액에 캐놀라를 통해 적가하였다. 생성 혼합물을 16시간 동안 서서히 7 °C까지 승온시켰다. 상기 혼합물을 이후 2 N HCl (25 mL) 및 MeOH (75 mL)로 처리하였다. 생성된 용액을 22시간 동안 상온에서 세계 교반하고, 상기 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 2회 CH₂Cl₂로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하여 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피로, 헥산/에틸아세테이트로 용리시켜 1.6570 g (44% in two steps)의 (5-브로모-2-플루오로페닐)(7-하이드록시-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일)메타논을 고체로서 얻었다. LC-MS *t_R* = 2.02 min in 3 min chromatography, *m/z* 345, 347 (M-H₂O)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54-7.49 (m, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.01-6.97 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.64-2.59 (m, 2H), 2.00-1.88 (m, 4H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -113.01; ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.59, 157.47 (d, *J* = 249.2 Hz), 142.18, 134.95 (d, *J* = 8.4 Hz), 131.18 (d, *J* = 3.8 Hz), 128.93, 128.24 (d, *J* = 19.9 Hz), 126.40, 117.89 (d, *J* = 24.5 Hz), 116.81 (d, *J* = 3.1 Hz), 81.65, 35.21, 35.19, 29.25.

[0638] 단계 3. 5'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로-3'H-스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-벤조퓨란]-3'-온의 제조

[0640] (5-브로모-2-플루오로페닐)(7-하이드록시-6,7,8,9-테트라하이드로-5H-벤조[7]아놀렌-7-일)메타논 (1.3739 g, 3.78 mmol) 및 60% NaH (0.5900 g, 14.75 mmol)를 포함하는 THF (20 mL) 혼합물을 1시간 동안 100 °C에서 가열 하였다. 상기 반응 혼합물을 이후 얼음조로 냉각시키고, 2 N HCl (5 mL)로 반응을 정지시키고, 에틸아세테이트로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피로, 헥산/에틸아세테이트로 용리하여 0.9170 g (71%)의 5'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로-3'H-스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-벤조퓨란]-3'-온을 고체로 얻었다. LC-MS

$t_R = 2.31$ min in 3 min chromatography, m/z 343, 345 (MH^+); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79-7.78 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 7.11-7.09 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 4H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 201.53, 169.46, 141.50, 140.56, 128.93, 127.47, 126.62, 121.63, 115.61, 114.15, 92.58, 32.98, 29.67.

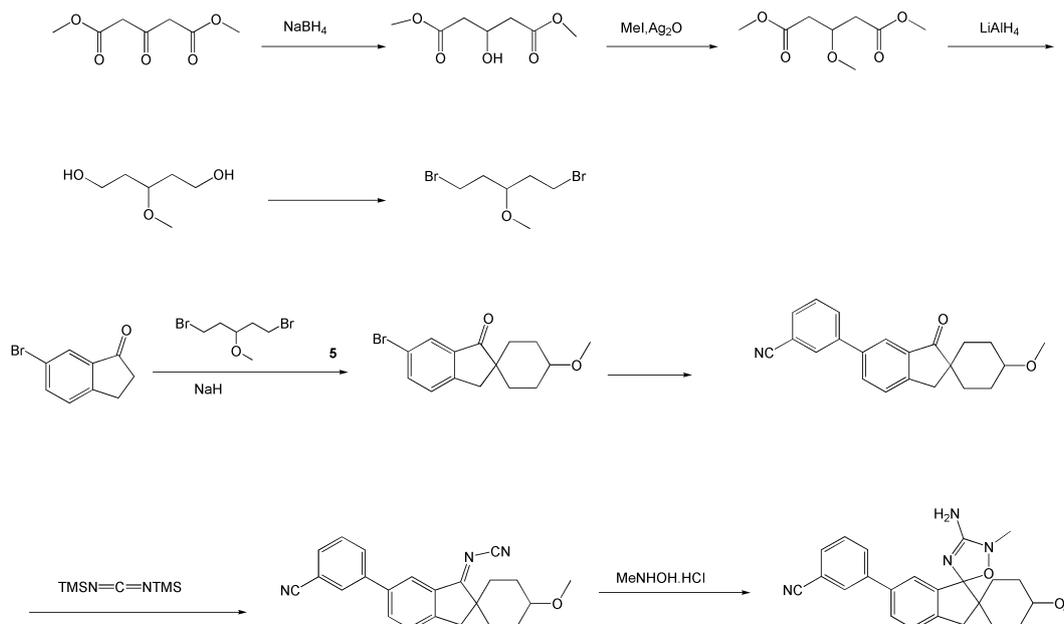
[0643] 단계 4. *N*-(5'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로-3'*H*-스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-벤조퓨란]-3'-일리덴)시아나미드

[0644] 5'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로-3'*H*-스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-벤조퓨란]-3'-온 (0.1660 g, 0.48 mmol) 을 포함하는 CH_2Cl_2 (5 mL)의 용액에 $TiCl_4$ (1.0 M in CH_2Cl_2 , 1.0 mL, 1.0 mmol)를 상온에서 적가하였다. 상기 반응 혼합물은 수분 내에 오렌지 침전으로 변하였다. 1시간 후에, 1,3-비스(트리메틸실릴)카보디이미드 (0.30 mL, 1.32 mmol)를 시린지로 첨가하였다. 침전이 사라지고, 반응혼합물이 붉은 용액으로 변하였다. 상기 혼합물을 15시간 동안 상온에서 교반하고, 얼음으로 반응을 정지시키고, CH_2Cl_2 로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조시켰다. 감압하에 용매를 제거한 후, 미정제 생성물을 직접적으로 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS $t_R = 2.27$ min in 3 min chromatography, m/z 367, 369 (MH^+).

[0646] 단계 5. 화합물 67의 제조

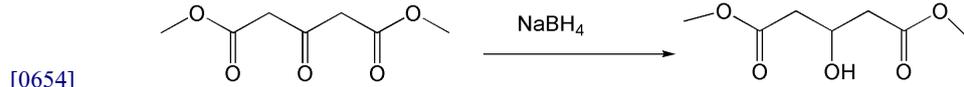
[0647] 위에서 얻은 *N*-(5'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로-3'*H*-스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-벤조퓨란]-3'-일리덴)시아나미드 (0.48 mmol)를 포함하는 EtOH (20 mL) 현탁액에 메틸하이드록시아민·HCl염 (0.0986 g, 1.18 mmol) 및 CH_3ONa (25 wt. % in MeOH, 0.25 mL, 1.10 mmol)를 포함하는 MeOH (10 mL) 혼합물을 첨가하였다. 16시간 후, 상기 반응 혼합물을 역상 HPLC(SunFire™ Prep C_{18} OBD™ 5mm 19×50 mm column, 10%→90% CH_3CN/H_2O , 0.1% CF_3COOH 8분 수행 및 이후 90% CH_3CN/H_2O , 0.1% CF_3COOH 2분 수행, 유속 20 mL/min)로 정제하여 화합물 67의 TFA염을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.43, 1.58$ min in 3 min chromatography, m/z 414, 416 (MH^+); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81-6.83 (m, 7H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.70-2.64 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.78-1.72 (m, 2H).

[0649] 실시예 17. 화합물 25의 제조

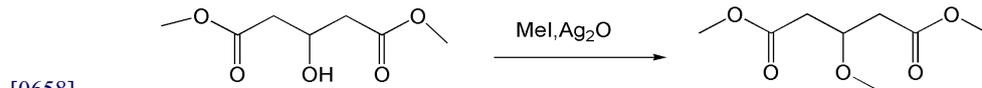


[0650]

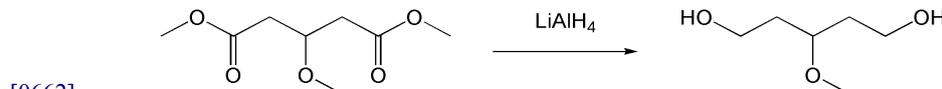
[0652] 실험 데이터:



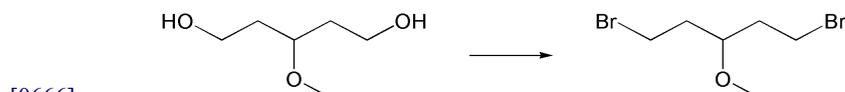
[0656] 디메틸 3-옥소펜탄디오에이트 (20 g, 115 mmol)을 포함하는 무수 MeOH (140 mL) 혼합물에 NaBH₄ (2.33 g, 63.18 mmol)을 소량으로 10분 동안 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하고, 농축하였다. 물 및 EtOAc를 첨가하고 유기층을 분리 및 건조하였다. 모든 유기층을 농축하여 미정제 생성물을 얻었고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 디메틸 3-하이드록시펜탄디오에이트 (9 g, 44%)를 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): 2.51 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.70 (m, 6H), 4.45 (m, 1H).



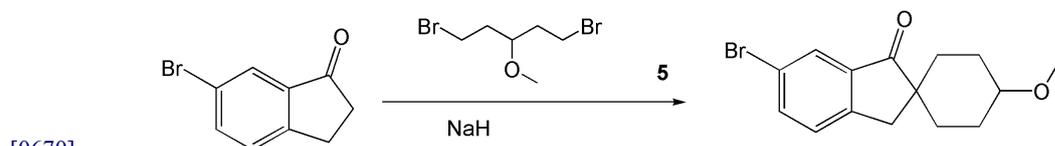
[0660] 디메틸 3-하이드록시펜탄디오에이트 (9 g, 51.1 mmol)를 포함하는 DMF (70 mL) 용액에 Ag₂O (35.5 g, 154.3 mmol) 및 요오드메탄 (48.2 g, 339.2 mmol)을 냉각하에 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 물로 세척하였다. 에테르를 첨가하고, 유기층을 건조시킨 후, 농축하여 미정제 생성물을 얻었고, 이를 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 디메틸 3-메톡시펜탄디오에이트 (8 g, 82%)를 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): 2.48 (m, 4H), 3.21 (m, 3H), 3.50 (m, 6H), 3.85 (s, 1H).



[0664] 교반시킨 LAH (1.77 g, 46.6 mmol)을 포함하는 THF (40 mL) 현탁액에 질소분위기 하에 0 °C로 냉각시키고, 디메틸 3-메톡시펜탄디오에이트 (3.7 g, 19.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 수성의 NaOH (1 N, 12 mL)를 0 °C에서 첨가하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 3회 EtOAc로 세척하였다. 여액을 건조시키고 농축하여 3-메톡시펜탄-1,5-디올 (1 g, 38%)을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): 1.75 (m, 4H), 2.62 (s, 2H), 3.37 (m, 3H), 3.6 (m, 2H), 3.7 (m, 4H).

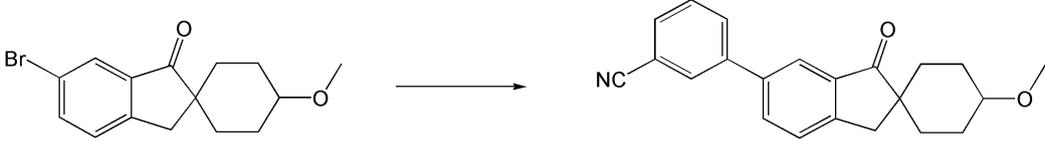


[0668] 3-메톡시펜탄-1,5-디올 (1 g, 7.46 mmol)을 포함하는 DCM (10 mL) 용액에 PPh₃ (5.77 g, 22.05 mmol) 및 CBr₄ (4.87 g, 14.7 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 0 °C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1,5-디브로모-3-메톡시펜탄 (1.2 g, 62%)을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): 2.0 (m, 4H), 3.3 (m, 3H), 3.37 (m, 4H), 3.5 (m, 1H), 3.7 (m, 4H).

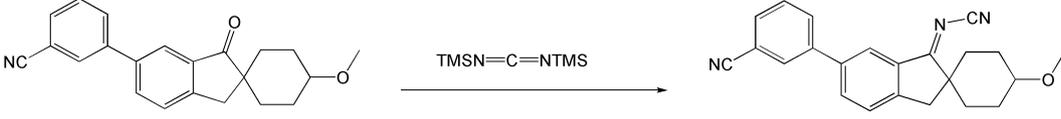


[0671] 단계 5. 6'-브로모-4-메톡시스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'*H*)-온

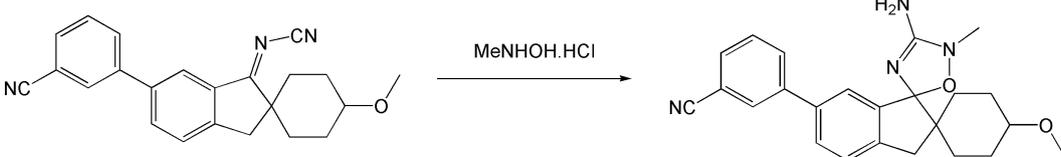
[0672] 6-브로모-2,3-디하이드로-1*H*-인덴-1-온 (1.037 g, 4.94 mmol) 및 1,5-디브로모-3-메톡시펜탄 (1.2 g, 4.94 mmol)을 포함하는 THF (16 mL) 혼합물에 NaH (237.12 mg, 60%, 9.88 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 환류하였다. 상기 혼합물을 물로 반응을 정지시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 유기층을 건조시키고 농축하여 잔사를 얻고, 이를 컬럼크로마토그래피를 수행하여 6'-브로모-4-메톡시스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'*H*)-온 (60 mg, 4%)을 얻었다.

[0674]  단계 6. 3-(4-메톡시-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴

[0676] 질소분위기에서 6'-브로모-4-메톡시스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'*H*)-온 (40 mg, 0.130 mmol) 및 3-시아노페닐보론산 (30.5 mg, 0.208 mmol)을 포함하는 Cs₂CO₃ (2 M, 0.247mL) 및 1,4-다이옥산 (1.2 mL) 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7.5 mg)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 6시간 동안 100 °C에서 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 유기층을 건조시키고, 농축하여 잔사를 얻고, 이를 TLC로 정제하여 3-(4-메톡시-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 (20 mg, 46%)을 얻었다.

[0678]  단계 7. (*E*)-*N*-(5'-(3-시아노페닐)-4-메톡시스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-3'(1'*H*)-일리덴)시아나미드

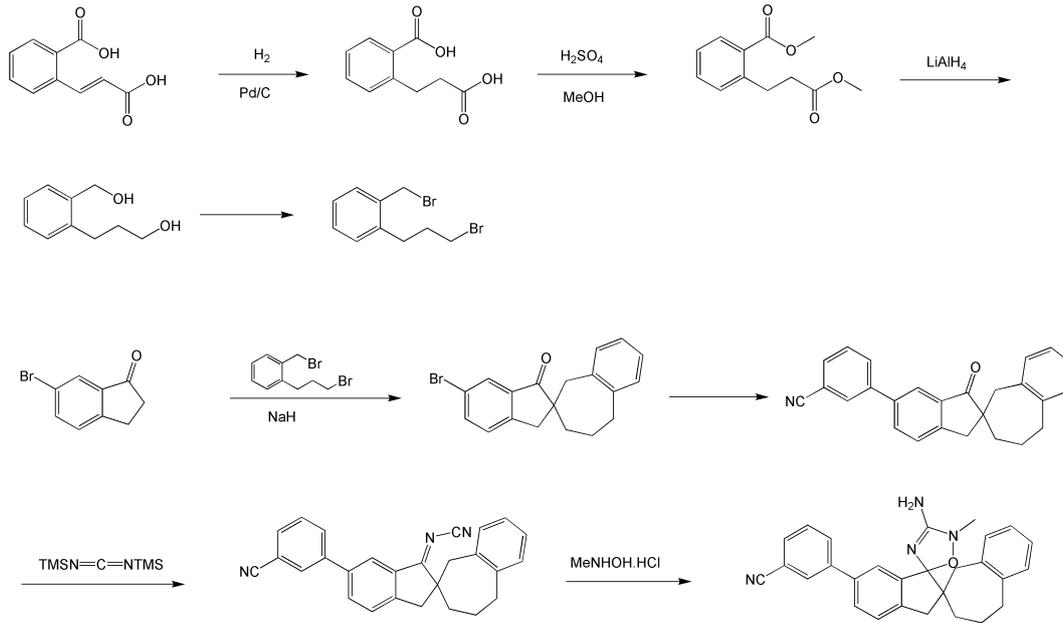
[0680] 3-(4-메톡시-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-6'-일) 벤조니트릴 (30 mg, 0.09 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (3 mL) 용액에 TiCl₄ (0.2 mL)를 첨가하였다. 5분 동안 마이크로웨이브, 50 °C에서 교반하였다. 이후, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (0.2 mL, 0.146 mmol)를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분 동안 60 °C에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 열음물로 반응을 정지시키고, DCM으로 추출하였다. 얻은 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축하여 (*E*)-*N*-(5'-(3-시아노페닐)-4-메톡시스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-3'(1'*H*)-일리덴)시아나미드 (30 mg, crude)을 얻었다.

[0681] 

[0682] 단계 8. **화합물 25**의 제조

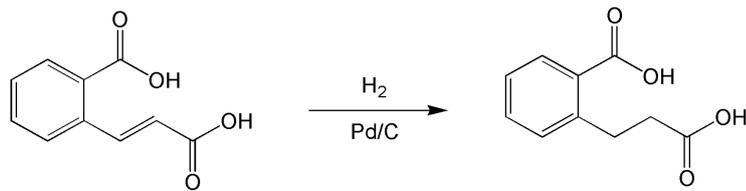
[0683] 메틸하이드록실아민 HCl염 (7 mg, 0.085 mmol)을 포함하는 무수 MeOH (1 mL) 용액에 NaOMe (25% in MeOH (Wt%), 0.017 mL)를 첨가하고, 이어서, (*E*)-*N*-(5'-(3-시아노페닐)-4-메톡시스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-3'(1'*H*)-일리덴)시아나미드 (30 mg, 0.085 mmol)를 첨가하였다. 15분 교반 후, 상기 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 DCM (5 mL)에 재용해시켰다. 상기 혼합물을 여과하고, 용매를 제거하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 25** (2.35 mg, 7%)를 얻었다. ¹H-NMR (MeOD): 1.37 (m, 4H), 1.77 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 3.45(m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.75 (m, 4H), 8.0 (m, 2H).

[0684] 실시예 18. 화합물 46의 제조



[0685]

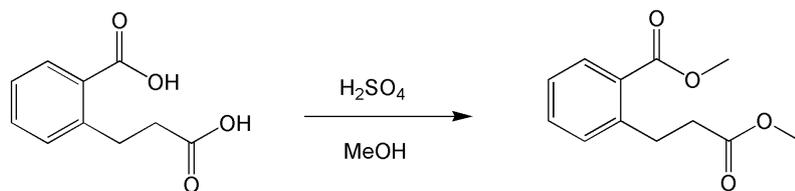
[0687] 실험데이터:



[0689]

[0690] 단계 1. 2-(2-카복시에틸)벤조산

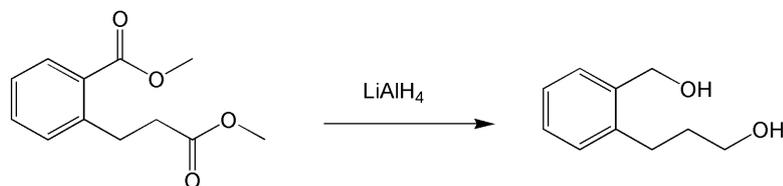
[0691] 2-(2-카복실비닐)벤조산 (5 g, 26 mmol)을 포함하는 MeOH (45 mL)의 혼합물을 상온에서 밤새 H₂ (10 psi)로 버블링하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 2-(2-카복시에틸)벤조산 (5.2 g, 100%)을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): 2.61 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.88 (m, 1H).



[0693]

[0694] 단계 2. 메틸 2-(3-메톡시-3-옥소프로필)벤조에이트

[0695] 농축 H₂SO₄ (1.7 mL)을 얼음냉각하에 2-(2-카복시에틸)벤조산 (5 g, 25.9 mmol)을 포함하는 MeOH (21 mL) 혼합물에 적가하였다. 상기 혼합물을 밤새 환류하였다. 상기 혼합물을 농축시키고, EtOAc를 첨가하였다. 유기층을 건조시키고, 농축하여 메틸 2-(3-메톡시-3-옥소프로필)벤조에이트 (5.75 g, 100%)을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): 2.67 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.92 (m, 1H).



[0697]

[0698] 단계 3. 3-(2-(하이드록시메틸)페닐)프로판-1-올

[0699] 질소 하에 교반시킨 LAH (1.89 g, 49.77 mmol)을 포함하는 Et₂O (40 mL) 용액을 0 °C로 냉각시키고 AlCl₃ (1.6 g, 11.8 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온으로 승온시키고 30분 동안 교반하였다. 메틸 2-(3-메톡시-3-옥소프로필)벤조에이트 (2 g, 9 mmol)을 포함하는 Et₂O 혼합물을 적가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 수성 NaOH (1 N, 12 mL)를 0 °C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 여과시키고, 덩어리를 EtOAc로 3회 세척하였다. 여액을 건조시키고 농축하여 3-(2-(하이드록시메틸)페닐)프로판-1-올(1.46 g, 98%)을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): 1.85 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.27 (m, 2H).

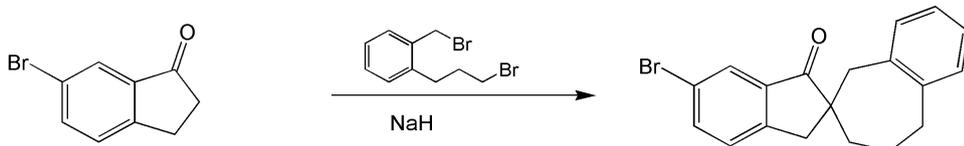
[0701]



[0702] 단계 4. 1-(브로모메틸)-2-(3-브로모프로필)벤젠

[0703] 3-(2-(하이드록시메틸)페닐)프로판-1-올 (1.46 g, 8.85 mmol)을 포함하는 DCM (40 mL) 용액에 PPh₃ (6.95 g, 26.5 mmol) 및 CBr₄ (5.86 g, 17.7 mmol)을 0 °C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 농축시켜 잔사를 얻고, 이를 컬럼크로마토그래피로 정제하여, 1-(브로모메틸)-2-(3-브로모프로필)벤젠 (2.27 g, 88 %)을 얻었다.

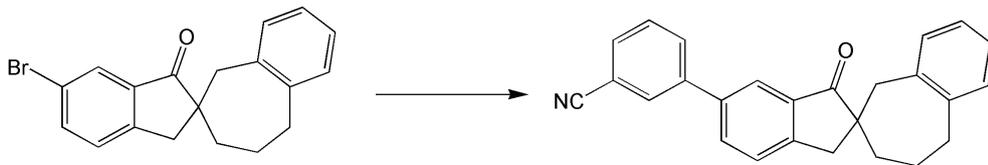
[0705]



[0706] 단계 5. 6'-브로모-5,7,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-6,2'-인덴]-1'(3'H)-온

[0707] 6-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온 (1.2 g, 5.71 mmol) 및 1-(브로모메틸)-2-(3-브로모프로필)벤젠 (1.66 g, 5.71 mmol)을 포함하는 THF (40 mL) 혼합물에 NaH (457 mg, 60%, 11.42 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 상기 혼합물을 물로 반응을 정지시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 농축시켜 잔사를 얻고, 이를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 6'-브로모-5,7,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-6,2'-인덴]-1'(3'H)-온(420 mg, 22%)을 얻었다.

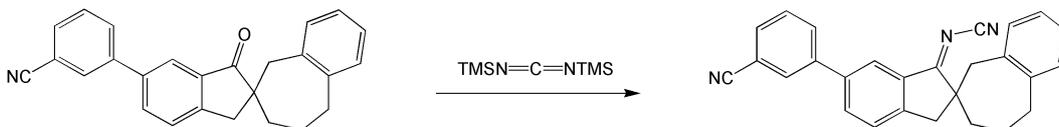
[0709]



[0710] 단계 6. 3-(1'-옥소-1',3',5,7,8,9-헥사하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-6,2'-인덴]-6'-일) 벤조니트릴

[0711] 6'-브로모-5,7,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-6,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (200 mg, 0.59 mmol) 및 3-시아노페닐보론산(130 mg, 0.885 mmol)을 포함하는 Cs₂CO₃ (2 M, 1 mL) 및 1,4-다이옥산 (4.2 mL) 용액에 질소 분위기에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 7시간 동안 100 °C에서 교반하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 유기층을 건조시키고, 농축하여 잔사를 얻고, 이를 TLC로 정제하여 3-(1'-옥소-1',3',5,7,8,9-헥사하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-6,2'-인덴]-6'-일) 벤조니트릴 (120 mg, 56%)을 얻었다.

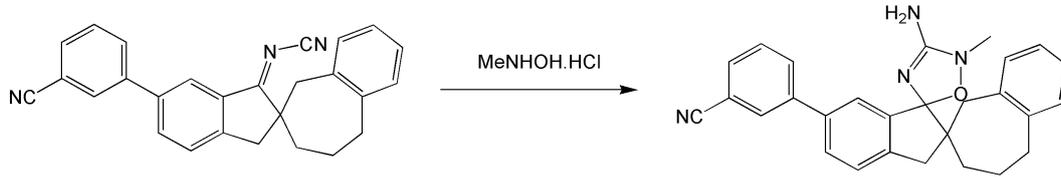
[0713]



[0714] 단계 7. N-(5'-(3-시아노페닐)-5,7,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-6,2'-인덴]-3'(1'H)-일리덴)시 아나미드

[0715] 3-(1'-옥소-1',3',5,7,8,9-헥사하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-6,2'-인덴]-6'-일) 벤조니트릴 (31 mg, 0.086

mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂(2mL) 용액에 TiCl₄ (66 mg)을 첨가하였다. 이를 마이크로웨이브에서 5분 동안 50 °C에서 교반하였다. 이후, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (112 mg, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 상기 생성된 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분 동안 60 °C에서 교반하였다. 반응혼합물에 얼음물을 붓고, DCM으로 추출하였다. 모순 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켜 *N*-(5'-(3-시아노페닐)-5,7,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-6,2'-인덴]-3'(1'*H*)-일리덴)시아나미드 (50 mg, crude)를 얻었다.



[0717]

[0718]

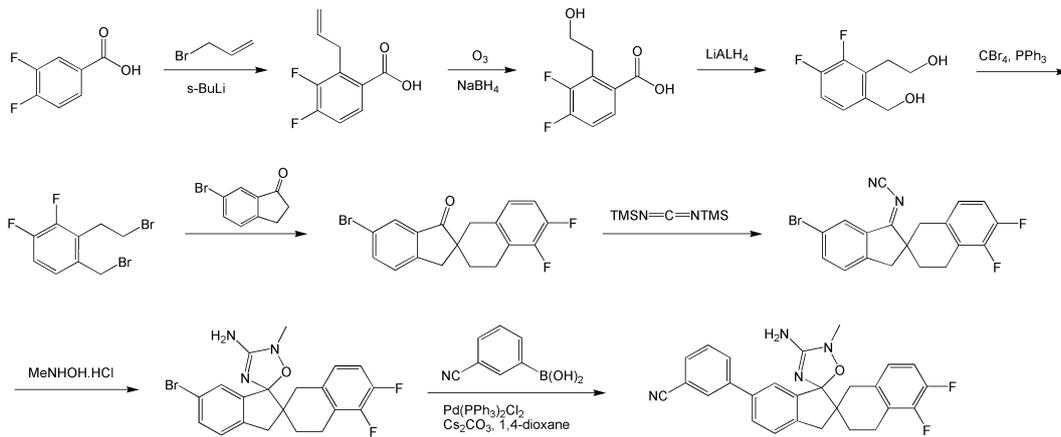
단계 8. **화합물 46**의 제조

[0719]

메틸하이드록실아민 HCl염 (13 mg, 0.13 mmol)을 포함하는 무수 MeOH (2 mL) 용액에 NaOMe (25% in MeOH (Wt.%), 5 drops)를 첨가하고, 이어서 *N*-(5'-(3-시아노페닐)-5,7,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-6,2'-인덴]-3'(1'*H*)-일리덴)시아나미드 (50 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 DCM (5 mL)에 재용해시켰다. 혼합물을 여과 및 농축하고, 상기 용매를 제거하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 46** (2.38 mg, 4%)을 얻었다. ¹H-NMR (MeOD): 1.41 (m, 1H), 1.72-2.23 (m, 3H), 2.46 (m, 2H), 2.81 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 6.62 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.62 (m, 4H), 7.92 (m, 2H).

[0721]

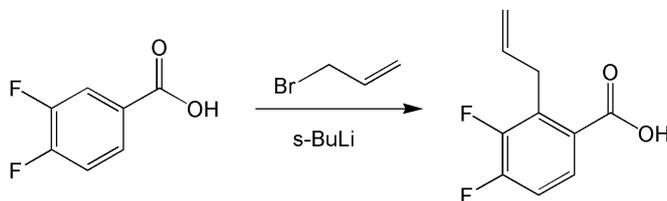
실시예 19. **화합물 48**의 제조



[0722]

[0724]

실험 데이터:



[0726]

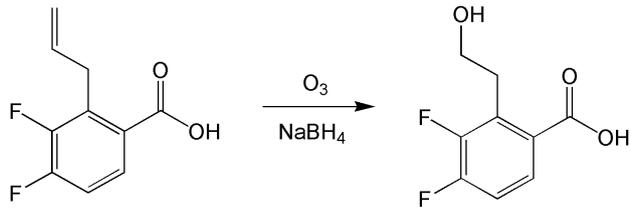
[0727]

단계 1. 2-알릴-3,4-디플루오로벤조산

[0728]

TMEDA (32.2 g, 0.278 mol)을 포함하는 건조 THF (150 mL) 용액에 s-BuLi (1.3 M, 0.278 mol, 214 mL)를 -78 °C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 이 온도에서 교반시키고, 이후 3,4-디플루오로벤조산 (20 g, 0.127 mol)의 THF (100 mL) 용액에 적가하였다. 1시간 동안 교반한 후, CuBr.DMS (3.9 g, 0.019 mol, 15% mol)을 첨가하고, 이어서 3-브로모프로프-1-엔 (46 g, 0.38 mol)을 포함하는 50 mL의 THF를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 승온하고, 물로 반응을 종료시켰다. 수층을 Et₂O로 세척하고, 4 N HCl로 산성화시켰다. 상기 혼합물을 Et₂O로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음 농축하여 2-

알릴-3,4-디플루오로벤조산 (22 g, 55%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.91 (d, 2H), 5.06 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.90 (m, 1H).



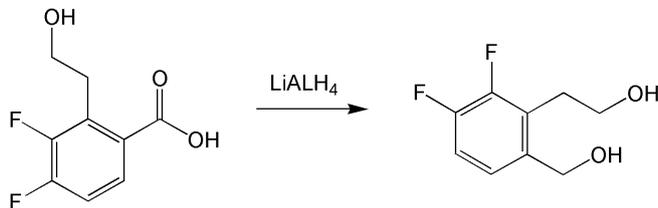
[0729]

[0730]

단계 2. 3,4-디플루오로-2-(2-하이드록시에틸)벤조산

[0731]

2-알릴-3,4-디플루오로벤조산 (13 g, 0.065 mol)을 포함하는 절대순수 CH_2Cl_2 (200 mL) 용액을 통해 -78°C 에서 상기 혼합물이 푸르게 변할 때까지 O_3 흐름으로 버블링하였다. 이후 NaBH_4 (7.25 g, 0.196 mol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 최종 혼합물을 밤새 상온에서 교반하였다. 상기 용액을 농축하였다. 물을 0°C 에서 첨가하고 상기 혼합물을 6 N HCl을 첨가하여 산성화하고, EtOAc로 추출하였다. 상기 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과한 다음 농축하여 3,4-디플루오로-2-(2-하이드록시에틸)벤조산 (8.2 g, crude)을 얻었다.



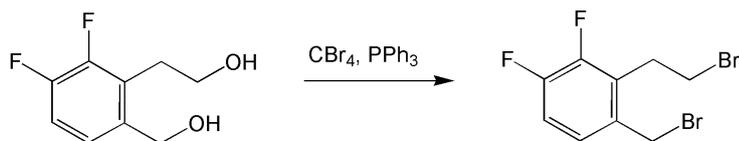
[0733]

[0734]

단계 3. 2-(2,3-디플루오로-6-(하이드록시메틸)페닐)에탄올

[0735]

LiAlH_4 (2.45 g, 0.065 mol)의 THF (30 mL) 용액에 3,4-디플루오로-2-(2-하이드록시에틸)벤조산 (8.7 g, 0.043 mol)의 THF (60 mL) 용액을 0°C 에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 상온에서 교반하였다. 상기 반응을 3 mL의 H_2O 로 정지시키고, 수성 NaOH 용액(3 mL, 10%)을 첨가하였다. 상기 용액을 여과하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 크로마토그래피로 정제하여 2-(2,3-디플루오로-6-(하이드록시메틸)페닐)에탄올 (2.5 g, 31%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 2.99 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.83 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 7.03 (m, 2H).



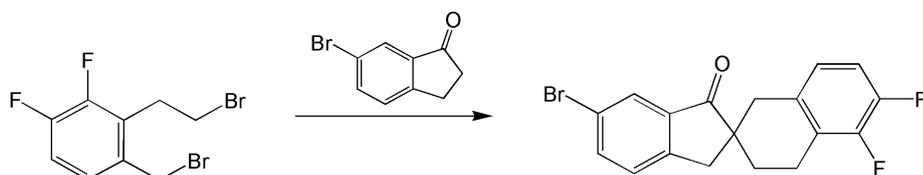
[0737]

[0738]

단계 4. 2-(2-브로모에틸)-1-(브로모메틸)-3,4-디플루오로벤젠

[0739]

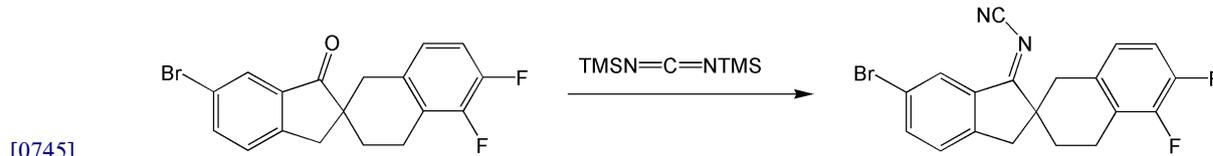
2-(2,3-디플루오로-6-(하이드록시메틸)페닐)에탄올 (2.5 g, 13.3 mmol) 및 CBr_4 (10.9 g, 33 mmol)을 포함하는 DCM (100 mL) 용액에 PPh_3 (8.65 g, 33 mmol) 일정량 0°C 에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 용액을 농축하였다. 상기 잔사를 Et_2O 에서 재용해시키고, 여과하였다. 상기 여액을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 크로마토그래피로 정제하여 2-(2-브로모에틸)-1-(브로모메틸)-3,4-디플루오로벤젠 (3.2 g, 77%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.37 (t, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.11 (m, 2H).



[0741]

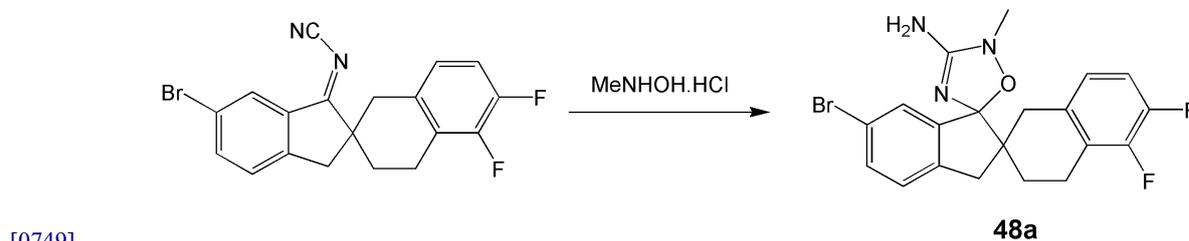
[0742] 단계 5. 6-브로모-5',6'-디플루오로-3',4'-디하이드로-1'*H*-스파이로[인텐-2,2'-나프탈렌]-1(3*H*)-온

[0743] 2-(2-브로모에틸)-1-(브로모메틸)-3,4-디플루오로벤젠 (3 g, 9.62 mmol) 및 6-브로모-2,3-디하이드로-1'*H*-인텐-1-온 (2.03 mg, 9.62 mmol)을 포함하는 THF (20 mL) 용액에 NaH (0.58 mg, 14.43 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 상기 반응을 냉각시키고, 얼음물로 종료하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음, 농축시켜 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC로 정제하여 6-브로모-5',6'-디플루오로-3',4'-디하이드로-1'*H*-스파이로[인텐-2,2'-나프탈렌]-1(3*H*)-온(1.6 g, 46%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃): 1.68 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.47 (d, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.89 (d, 1H), 3.07 (m, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.92 (s, 1H).



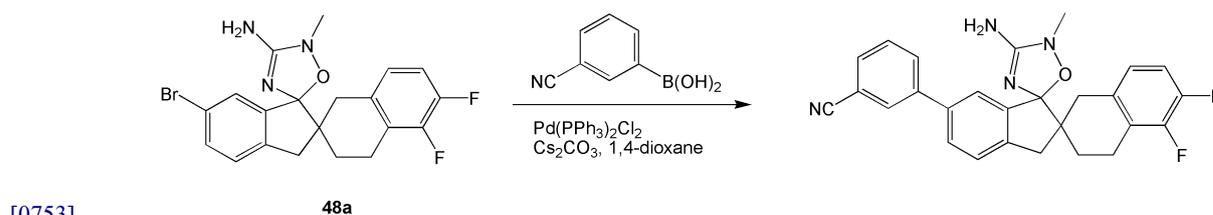
[0746] 단계 6. (*Z*)-*N*-(5-브로모-5',6'-디플루오로-3',4'-디하이드로-1'*H*-스파이로[인텐-2,2'-나프탈렌]-3(1*H*)-일리텐)시아나미드

[0747] 6-브로모-5',6'-디플루오로-3',4'-디하이드로-1'*H*-스파이로[인텐-2,2'-나프탈렌]-1(3*H*)-온 (150 mg, 0.41 mmol)을 포함하는 건조 CH₂Cl₂ (1 mL) 용액에 TiCl₄ (1 M 용액 in DCM, 0.124 mmol) 15분 이내에 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 이후, 이 혼합물에 비스-트리메틸실릴카보다이미드 (234 mg, 1.24 mmol)을 적가하였다. 생성 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 얼음물을 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음 농축하여 (*Z*)-*N*-(5-브로모-5',6'-디플루오로-3',4'-디하이드로-1'*H*-스파이로[인텐-2,2'-나프탈렌]-3(1*H*)-일리텐)시아나미드 (180 mg, crude)를 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.



[0750] 단계 7. 화합물 48a

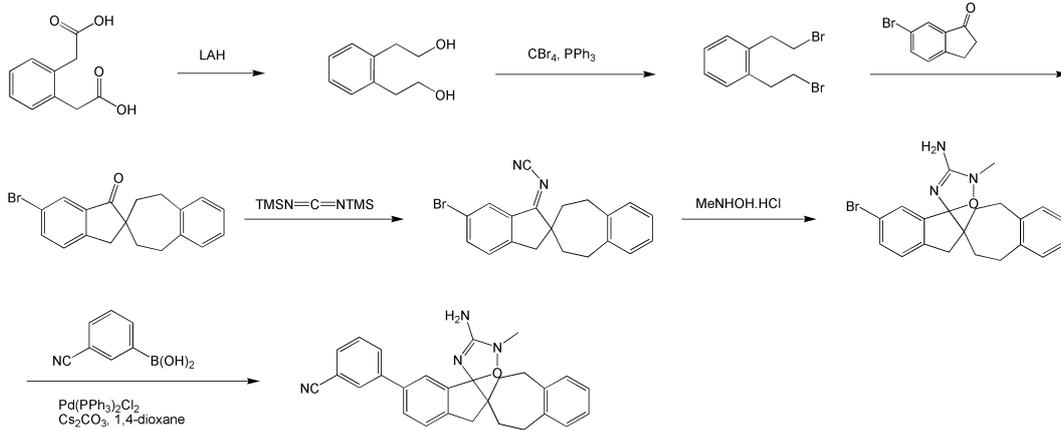
[0751] MeNHOH.HCl (39 mg, 0.47 mmol)을 포함하는 무수 MeOH (5 mL) 용액에 NaOMe (25 wt% in MeOH, 91 mg, 0.42 mmol)을 첨가하고, 이어서 (*Z*)-*N*-(5-브로모-5',6'-디플루오로-3',4'-디하이드로-1'*H*-스파이로[인텐-2,2'-나프탈렌]-3(1*H*)-일리텐)시아나미드 (180 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 CH₂Cl₂에서 재용해하고, 여과하였다. 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC로 정제하여 화합물 48a (50 mg, 24%)를 얻었다. ¹H NMR (MeOD): 1.72 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 2.32 (d, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.69 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 3.06 (d, 3H), 6.76 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.43 (m, 1H).



[0754] 단계 8. 화합물 48

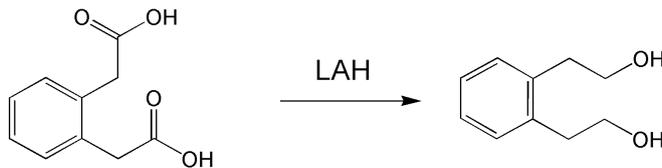
[0755] 10 mL의 플라스크에 들어있는 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg)를 질소하에서 화합물 48a (50 mg, 0.146 mmol)를 포함하는 1,4-다이옥산 (1 mL), Cs₂CO₃ (2 N, 0.2 mL) 및 3-시아노페닐보론산 (43 mg, 0.29 mmol)으로 연속적으로 처리하였다. 상기 혼합물을 20분 동안 질소 분위기의 마이크로웨이브에서 110 °C 아래로 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 **화합물 48** (6.73 mg, 10%)을 얻었다. ¹H NMR (MeOD): 1.48 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 2.51 (d, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.93-3.13 (m, 3H), 3.37 (m, 3H), 6.88 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.62-7.83 (m, 4H), 7.97 (m, 2H).

[0757] **실시예 20. 화합물 22의 제조**



[0758]

[0760] **실험 데이터:**

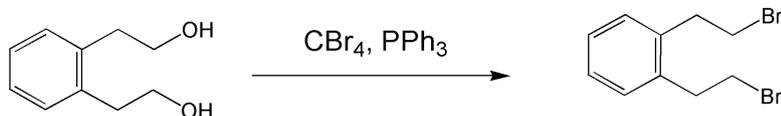


[0762]

[0763] 단계 1. 2,2'-(1,2-페닐렌)디에탄올

[0764] 2,2'-(1,2-페닐렌)디아세트산 (10 g, 51.5 mmol)의 THF (100 mL) 용액에 LAH를 포함하는 THF (90 mL)를 적가하고, 상기 혼합물을 18시간 동안 환류하였다. 상기 혼합물을 얼음조에 냉각시키고, 조심스럽게 물 (8 mL)을 적가한 후, 1 N NaOH (8 mL)를 첨가한 다음, 물이 첨가된 얼음조를 회색 침전이 백색으로 변할 때까지 서서히 교반하면서 제거하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 미정제 2,2'-(1,2-페닐렌)디에탄올 (8 g, 94%)을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): 2.02 (s, 3H), 2.97 (m, 4H), 3.83 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 4.24 (t, 1H), 7.19 (m, 4H).

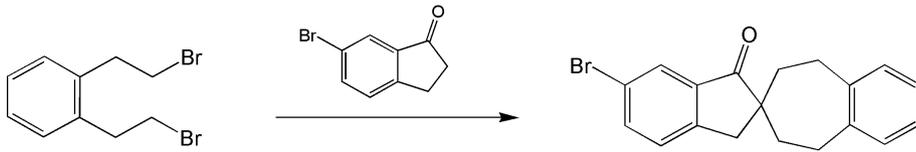
[0766]



[0767]

단계 2. 1,2-비스(2-브로모에틸)벤젠

[0768] 2,2'-(1,2-페닐렌)디에탄올 (5 g, 30.1 mmol), 퍼브로모메탄(24.7 g, 75.3 mmol)을 포함하는 DCM (200 mL) 용액에 트리페닐포스핀(19.73 g, 75.3 mmol)을 0 °C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고, Et₂O로 재용해시키고 여과한 다음, 유기층을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 1,2-비스(2-브로모에틸)-벤젠 (2.3 g, 26%)을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): 3.12 (t, 4H), 3.47 (t, 4H), 7.16 (m, 4H).



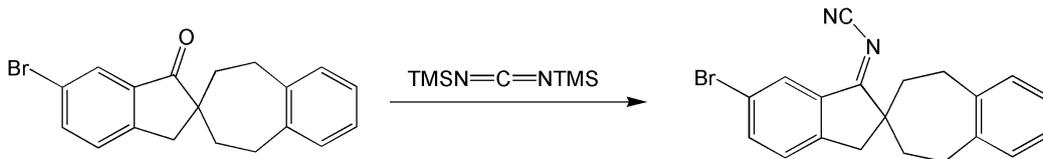
[0770]

[0771]

[0772]

단계 3. 6'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-인덴]-1'(3'*H*)-온

6-브로모-인단-1-온 (300 mg, 1.43 mmol), 1,2-비스(2-브로모에틸)-벤젠 (414.3 mg, 1.43 mmol)을 포함하는 THF (10 mL) 혼합물에 NaH (114 mg, 2.86 mmol)를 상온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 상온에서 환류하였다. 상기 혼합물을 물로 반응을 정지시키고, 농축한 다음 DCM으로 추출하고, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 농축하여 6'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-인덴]-1'(3'*H*)-온 (20 mg, 5%)을 얻었다.



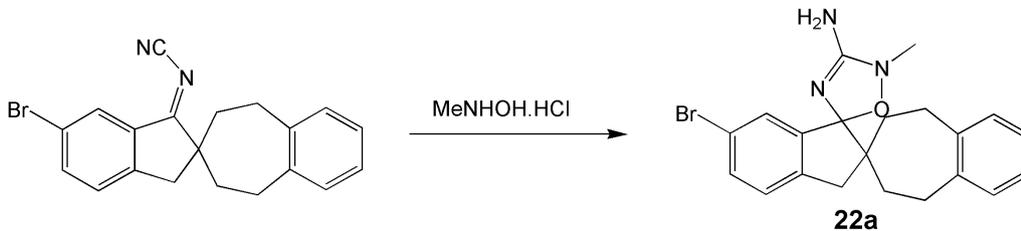
[0774]

[0775]

[0776]

단계 4. (*Z*)-*N*-(5'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-인덴]-3'(1'*H*)-일리덴)시아나미드

6'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-인덴]-1'(3'*H*)-온 (20 mg, 0.059 mmol)의 DCM (2 mL) 용액에 TiCl₄ (44.7 mg, 0.235 mmol)을 적가하고, 상기 혼합물을 20분 동안 마이크로웨이브에서 50 °C, Ar₂분위기에서 교반하고, *N,N'*-메탄디일리덴비스(1,1,1-트리메틸실란아민)(43.8 mg, 0.235 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 마이크로웨이브에서 60 °C, Ar₂ 분위기에서 교반하고, 동일한 조작을 1회 반복한 다음 얼음물(10 mL)을 부었다. 수층을 CH₂Cl₂으로 추출하고, 이를 유기층과 합쳤다. 유기층을 건조시키고, 농축하여 미정제 (*Z*)-*N*-(5'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-인덴]-3'(1'*H*)-일리덴)시아나미드 (20 mg, 4%)를 얻었다.



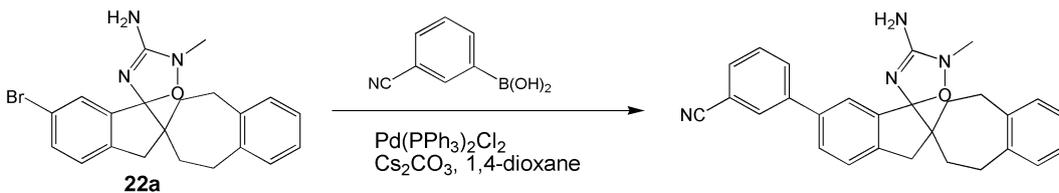
[0778]

[0779]

[0780]

단계 5. 화합물 22a

N-메틸-하이드록실아민 하이드로클로라이드 (4.59 mg, 0.055 mmol)의 MeOH (3 mL) 용액에 MeONa (0.02 mL, 25% (Wt.) in MeOH)를 첨가하고, (*Z*)-*N*-(5'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-인덴]-3'(1'*H*)-일리덴)시아나미드 (20 mg, 0.055 mmol)를 뒤이어 첨가하였다. 10분 동안 교반한 후, 상기 용매를 진공에서 제거하여 미정제 화합물 22a (20 mg)을 얻었다.



[0782]

[0783]

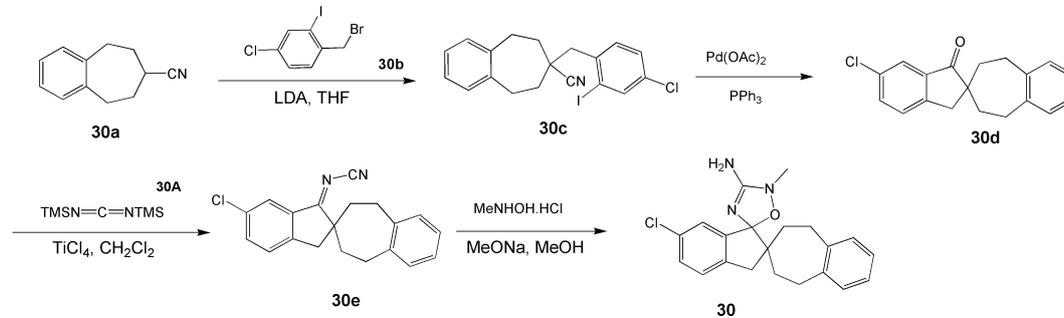
[0784]

단계 6. 화합물 22

Ar₂ 분위기하의 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg)를 포함하는 10 mL 관을 화합물 1 (20 mg, 0.049 mmol)을 포함하는 1,4-다이옥산 (1 mL), Cs₂CO₃ (2 N, 0.3 mL) 및 3-시아노페닐보론산 (14.4 mg, 0.097 mmol)으로 순차적으로 처리하였

다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 25분 동안 120℃에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC 및 분취 HPLC로 정제하여 순수한 **화합물 22** (1.12 mg, 5%)를 얻었다. ¹H-NMR (MeOD): 1.53 (t, 0.7H), 1.71 (m, 1H), 1.89 (m, 1.5H), 2.16 (m, 0.6H), 2.79 (m, 2H), 3.12 (m, 3H), 3.27 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 7.12 (m, 4H), 7.52 (d, 0.6H), 7.71 (m, 1.5H), 7.79 (m, 2H), 7.97 (m, 1H), 8.03 (m, 1H).

[0786] **실시예 21. 화합물 30의 제조**



[0787]

[0789] 단계 1: 화합물 30c의 제조

[0790] LDA (5.2 mL, 9.36 mmol, 1.8 M in THF)를 포함하는 THF (10 mL) 용액에 화합물 **30a** (800 mg, 4.68 mmol)을 포함하는 THF (15 mL) 용액을 -60℃에서 서서히 첨가하였다. 30분 동안 -60℃에서 교반하였다. 생성혼합물에 화합물 **30b** (1.38 g, 4.21 mmol)를 포함하는 THF (4 mL) 용액을 서서히 첨가하였다. 생성 혼합물을 1.5시간 동안 -60℃에서 교반하였다. 반응혼합물을 물 (10 mL)로 반응을 정지시켰다. 수층을 EtOAc (2×30 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **30c** (750 mg, yield 38%)를 노란색 고체로 얻었다.

[0791] ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.74 (s, 1H), 7.58-7.73 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.11 (m, 4H), 2.99-3.13 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 2H), 1.52-1.61 (m, 2H).

[0793] 단계 2: 화합물 30d의 제조

[0794] 100 mL 플라스크에 화합물 **30c** (0.75 g, 1.78 mmol), Pd(OAc)₂ (0.0523 g, 0.23 mmol), Ph₃P (0.136 g, 0.52 mmol), DMF (28 mL) 및 H₂O (3.13 mL)로 채웠다. 반응혼합물을 탈기한 후, 질소분위기 하에 Et₃N (0.216 g, 2.14 mmol)를 첨가하였다. 반응혼합물을 4시간 동안 130℃에서 교반하였다. 이후, 상기 반응혼합물을 상온에서 냉각시키고, 물 (10 mL)로 희석하였다. 상기 용액을 EtOAc (2×30 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하고 Na₂SO₄로 건조시킨 다음 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **30d** (30 mg, yield 8%)을 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.74 (s, 1H), 7.58-7.73 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (m, 4H), 3.16 (s, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.89 (br s, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H).

[0796] 단계 3: 화합물 30e의 제조

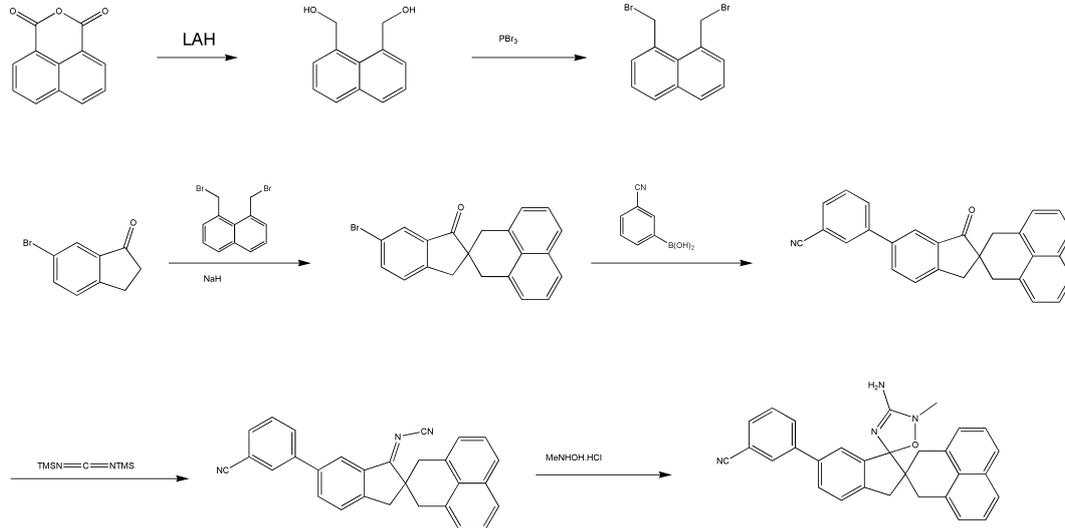
[0797] 화합물 **30d** (30 mg, 0.102 mmol)를 포함하는 CH₂Cl₂ (2mL) 용액에 TiCl₄ (0.408mL, 0.408 mmol)를 첨가하였다. 이를 6분 동안 50℃, 마이크로웨이브에서 교반하였다. 상기 반응혼합물에 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (0.05mL, 0.224 mmol)을 첨가하였다. 상기 생성혼합물을 마이크로웨이브에서 12분 동안 60℃에서 교반하였다. 반응 완결을 TLC로 확인하였다. 상기 반응혼합물을 얼음물(10 mL)로 반응을 정지시켰다. 상기 용액을 CH₂Cl₂ (2×15 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 (10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음 농축하여 화합물 **30e** (30 mg, 93% 미정제 수율)을 노란색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0799] 단계 4: 화합물 30의 제조

[0800] 메틸하이드록실아민 HCl염 (7.9 mg, 0.094 mmol)을 포함하는 무수 MeOH (2 mL) 용액에 NaOMe (10 wt%, 0.048 mL, 0.0846 mmol)을 포함하는 메탄올 용액을 첨가하고, 이어서 화합물 **30e** (30 mg, 0.094 mmol)을 첨가하였다.

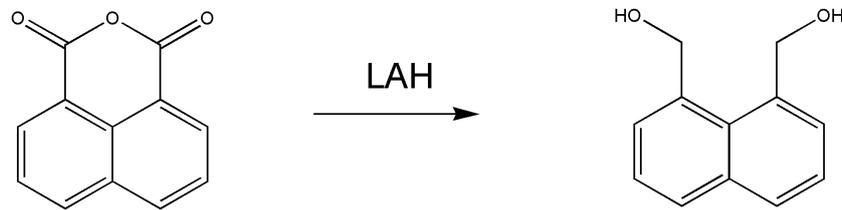
20분 교반 후, 상기 용매를 진공에서 제거하였다. 상기 잔사를 CH_2Cl_2 (20 mL)에 재용해시켰다. 상기 혼합물을 여과하고, 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 얻었으며, 이를 HPLC로 정제하여 화합물 **30** (4.9 mg, yield 14%)을 흰색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.017$ min and 1.078 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 368[M+H]⁺; ¹H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.63-7.77 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.10-7.14 (m, 4H) 3.32 (s, 3H), 2.97-3.12 (m, 3H), 2.77-2.84 (s, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H).

[0802] 실시예 22. 화합물 61의 제조



[0803]

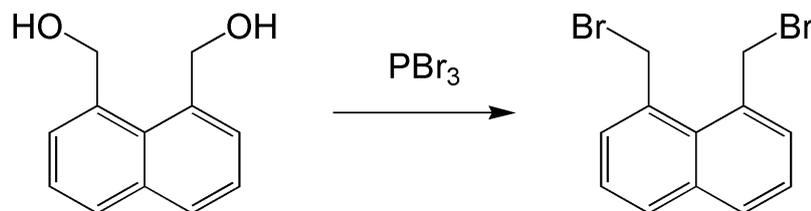
[0804] 실험데이터:



[0806]

[0807] 단계 1. (8-하이드록시메틸-나프탈렌-1-일)-메탄올

[0808] 벤조[de]이소크로멘-1,3-디온 (30 g, 0.15 mol)를 포함하는 무수 THF (300 mL)에 LAH (10 g, 0.38 mol)를 포함하는 무수 THF (200 mL) 용액을 적가하였다. 상기 생성되는 반응 혼합물을 3시간 동안 환류하고, 냉각시킨 다음 상온에서 밤새 방치하였다. 물 및 10% aq. NaOH를 적가하고, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 미정제 생성물을 얻었다. 이를 정제없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(1.15 g, crude). ¹H-NMR (CDCl_3): 5.06 (m, 4H), 5.23 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.82 (m, 2H).

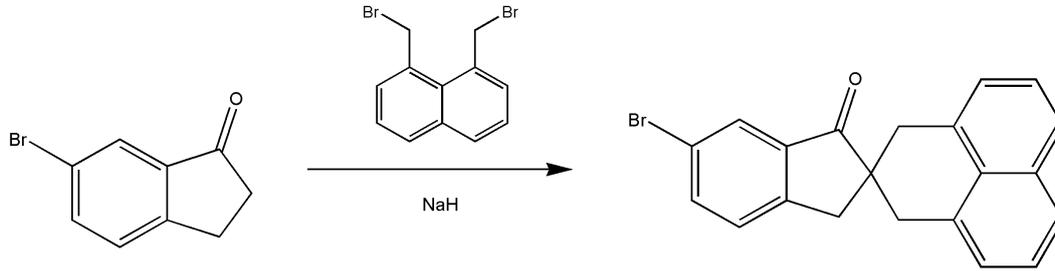


[0810]

[0811] 단계 2. 1,8-비스-브로모메틸-나프탈렌

[0812] A mixture of 나프탈렌-1,8-디일디메탄올 (1.15 g, 6 mmol) 및 CH_2Cl_2 (10 mL)의 혼합물을 기계적으로 교반하고, PBr_3 (1.2 mL)을 20분 동안 적가하였다. 첫번째 절반의 첨가하는 동안 상기 용액 자연스럽게 환류하였다. 밤새 상온에서 교반한 후, 20분 동안 교반하면서 물을 첨가하였고, 이는 다시 환류 및 다량의 HBr의 발생

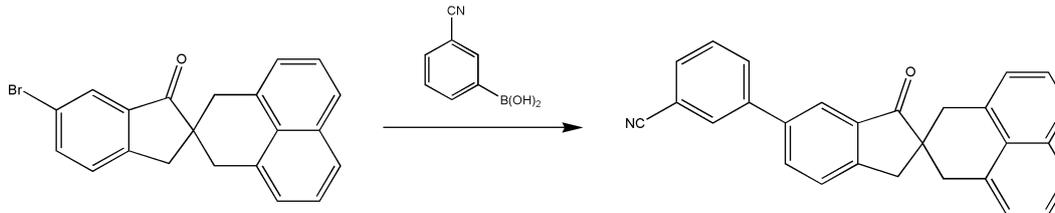
을 유발하였다. 추가 2시간 교반 후, 물을 첨가하고, 층들을 분리하여, 유기층을 물로 세척하였다. 유기층을 진공에서 증발시키고, 미정제 생성물을 얻었고, 이를 정제없이 직접 사용하였다(1.6 g, 84%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 5.30 (s, 4H), 7.44 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.87 (m, 2H).



[0814]

[0815] 단계 3. 6-브로모-1',3'-디하이드로스피로[인덴-2,2'-페날렌]-1(3H)-온

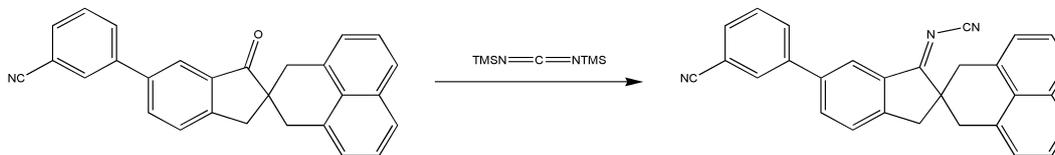
[0816] 6-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온 (400 mg, 1.9 mmol) 및 1,8-비스(브로모메틸)나프탈렌 (596 mg, 1.9 mmol)을 포함하는 THF (20 mL) 혼합물에 NaH (152 mg, 3.8 mmol)를 상온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하였다. 상기 혼합물을 물로 반응을 정지시키고, 농축한 다음 CH_2Cl_2 로 추출하고, 식염수로 세척한 후, Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축하여 6-브로모-1',3'-디하이드로스피로[인덴-2,2'-페날렌]-1(3H)-온 (386 mg, 56%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 2.79 (d, 2H), 3.50 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.92 (m, 1H).



[0818]

[0819] 단계 4. 3-(1-옥소-1',3,3'-테트라하이드로스피로[인덴-2,2'-페날렌]-6-일)벤조니트릴

[0820] 6-브로모-1',3'-디하이드로스피로[인덴-2,2'-페날렌]-1(3H)-온 (200 mg, 0.57 mmol) 및 3-시아노페닐보론산 (168 mg, 1.17 mmol)을 1,4-다이옥산 (5 mL)에 녹이고, Cs_2CO_3 (0.6 mL, 2 M)를 첨가하였다. 이후, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg) 질소하에 첨가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 마이크로웨이브하에 100 °C에서 가열하였다. 용매를 진공하에 제거하였다. 미정제 생성물을 분취 TLC로 정제하여 3-(1-옥소-1',3,3'-테트라하이드로스피로[인덴-2,2'-페날렌]-6-일)벤조니트릴 (130 mg, 60%)을 얻었다.

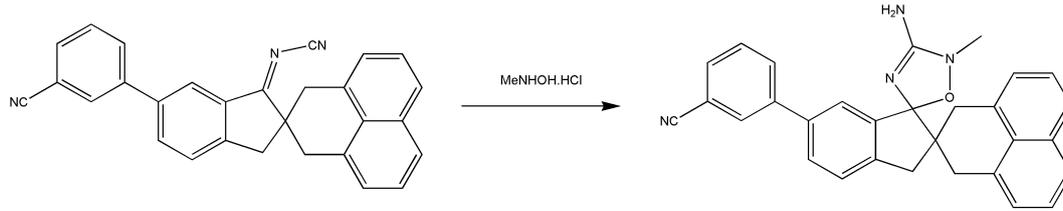


[0822]

[0823] 단계 5. (E)-N-(5-(3-시아노페닐)-1',3'-디하이드로스피로[인덴-2,2'-페날렌]-3(1H)-일리덴)시아나미드

[0824] 3-(1-옥소-1',3,3'-테트라하이드로스피로[인덴-2,2'-페날렌]-6-일)벤조니트릴(130 mg, 0.34 mmol)을 포함하는 DCM (2 mL) 용액에 TiCl_4 (257 mg, 1.35 mmol)를 첨가한 다음, 상기 혼합물을 마이크로웨이브하에서 5분 동안 50 °C에서 가열하였다. 이후, 상기 시약들을 첨가하고, 10분 동안 60 °C에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물에 물을 붓고, 이후 DCM으로 추출하였다. 상기 유기층을 식염수로 세척하고, 건조시킨 후 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이를 정제 없이 사용하였다(70 mg, crude).

[0825]



[0826]

[0827]

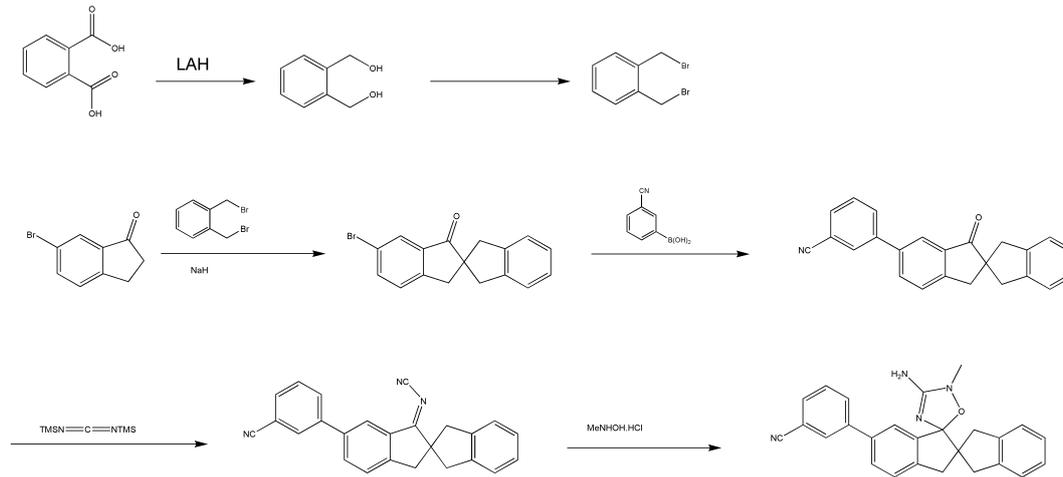
단계 6. 화합물 61

[0828]

MeNHOH.HCl을 포함하는 무수 MeOH 용액에 NaOMe (25% in MeOH)를 첨가하고, 이어서 (E)-N-(5-(3-시아노페닐)-1',3'-디하이드로스피로[인텐-2,2'-페날렌]-3(1H)-일리덴)시아나미드 (35 mg, 0.085 mmol)를 첨가하였다. 10분 교반 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 상기 잔사를 DCM으로 용해시켰다. 상기 혼합물을 여과하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 61** (1.02 mg, 3%)을 얻었다. ¹H-NMR (MeOD): 2.76 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.06 (s, 2H), 3.28 (m, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.98 (m, 1H)

[0830]

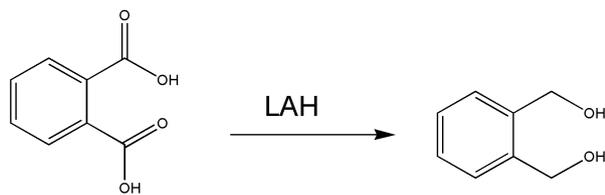
실시예 23. 화합물 40의 제조



[0831]

[0833]

실험 데이터:



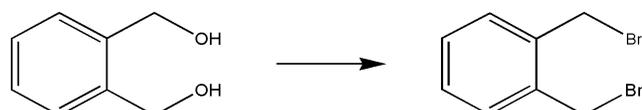
[0835]

[0836]

단계 1. 1,2-페닐렌디메탄올

[0837]

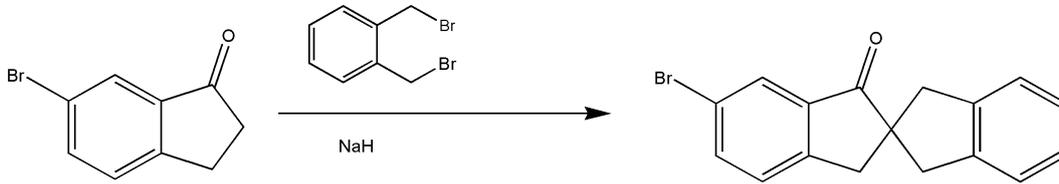
A solution of 프탈산(9 g, 0.05 mol)을 포함하는 무수 THF (200 mL) 용액에 LAH (7.6 g, 0.2 mol)를 포함하는 THF (250 mL)를 적가하고, 상기 혼합물을 18시간 동안 환류하였다. 상기 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, 주의하여 물을 적가한 다음 50% NaOH (150 mL)를 첨가하고, 이후 회색 침전이 백색으로 변할 때까지 물이 첨가된 얼음조를 서서히 교반하면서 제거하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 미정제 1,2-페닐렌디메탄올 (7 g, 92%)를 얻었다.



[0839]

[0840] 단계 2. 1,2-비스(브로모메틸)벤젠

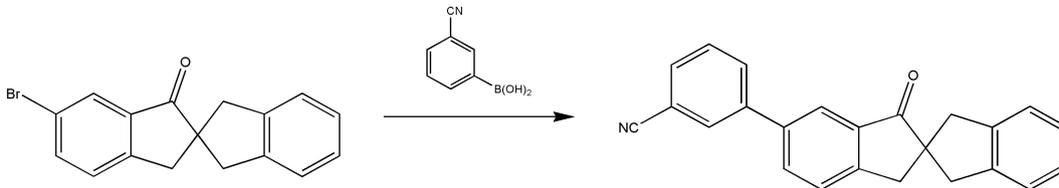
[0841] To a solution of 1,2-페닐렌디메탄올 (2.6 g, 17 mmol), 퍼브로모 메탄 (13.7 g, 41.8 mmol)을 포함하는 DCM (100 mL) 용액에 트리페닐포스핀(10.95 g, 41.8 mmol)을 0 °C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하고, Et₂O로 재용해시킨 다음 여과하여 유기층을 농축하고 미정제 1,2-비스(브로모메틸)벤젠 (4.2 g, 89%)를 얻었다.



[0843]

[0844] 단계 3. 6-브로모-1',3'-디하이드로-2,2'-스파이로비[인덴]-1(3H)-온

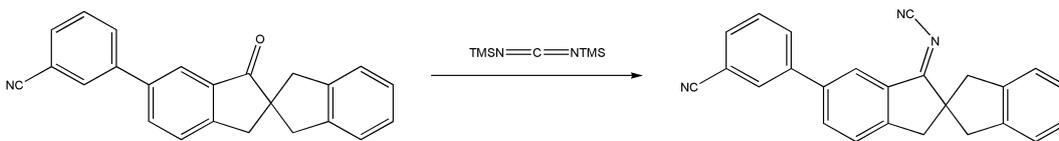
[0845] A mixture of 6-브로모-인단-1-온 (1.05 g, 5 mmol), 1,2-비스(브로모메틸)벤젠(1.31 g, 5 mmol)을 포함하는 THF (50 mL) 혼합물에 NaH (240 mg, 10 mmol)를 상온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 상기 혼합물을 물로 반응을 정지시키고, 농축한 다음 DCM으로 추출하고, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 농축하여 6-브로모-1',3'-디하이드로-2,2'-스파이로비[인덴]-1(3H)-온 (1.8 g, 33%)을 얻었다.



[0847]

[0848] 단계 4. 3-(1-옥소-1,1',3,3'-테트라하이드로-2,2'-스파이로비[인덴]-6-일)벤조니트릴

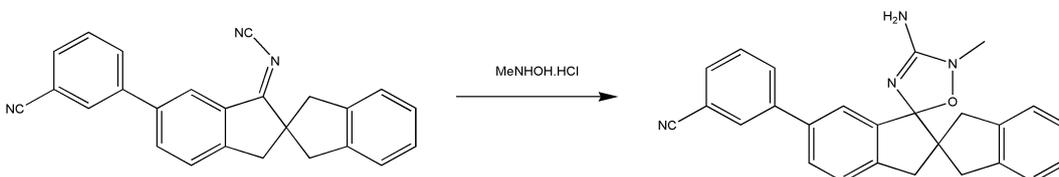
[0849] 6-브로모-1',3'-디하이드로-2,2'-스파이로비[인덴]-1(3H)-온 (314 mg, 1 mmol), 3-시아노페닐보론산 (294 g, 2 mmol)을 포함하는 [1,4]-다이옥산 (12 mL)에, Cs₂CO₃ (2 N, 3.2 mL)를 첨가하고, 이후 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg, 0.01 mmol)을 Ar₂ 분위기에서 첨가한 후, 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 5분 동안 100 °C에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 TLC로 정제하여 3-(1-옥소-1,1',3,3'-테트라하이드로-2,2'-스파이로비[인덴]-6-일)벤조니트릴 (34 mg, 10%)을 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): 3.00 (d, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.62 (d, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.67 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.96 (m, 2H), 8.02 (m, 1H), 8.11 (m, 1H).



[0851]

[0852] 단계 5. (Z)-N-(5-(3-시아노페닐)-1',3'-디하이드로-2,2'-스파이로비[인덴]-3(1H)-일리덴)시아나미드

[0853] 3-(1-옥소-1,1',3,3'-테트라하이드로-2,2'-스파이로비[인덴]-6-일)벤조니트릴 (34 mg, 0.1 mmol)을 포함하는 DCM (5 mL) 용액에 TiCl₄ (76 mg, 0.4 mmol)를 적가하고, 상기 혼합물을 5분 동안 마이크로웨이브에서 아르곤 분위기, 50 °C에서 교반한 다음, N,N'-메탄디일리텐비스(1,1,1-트리메틸실란아민) (74 mg, 0.4 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 마이크로웨이브에서 아르곤 분위기, 60 °C에서 교반하고, 얼음물(10 mL)을 부었다. 수층을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기층과 합쳤다. 유기층을 건조 및 농축하여 미정제 ((Z)-N-(5-(3-시아노페닐)-1',3'-디하이드로-2,2'-스파이로비[인덴]-3(1H)-일리덴)시아나미드 (36 mg, 99%)를 얻었다.

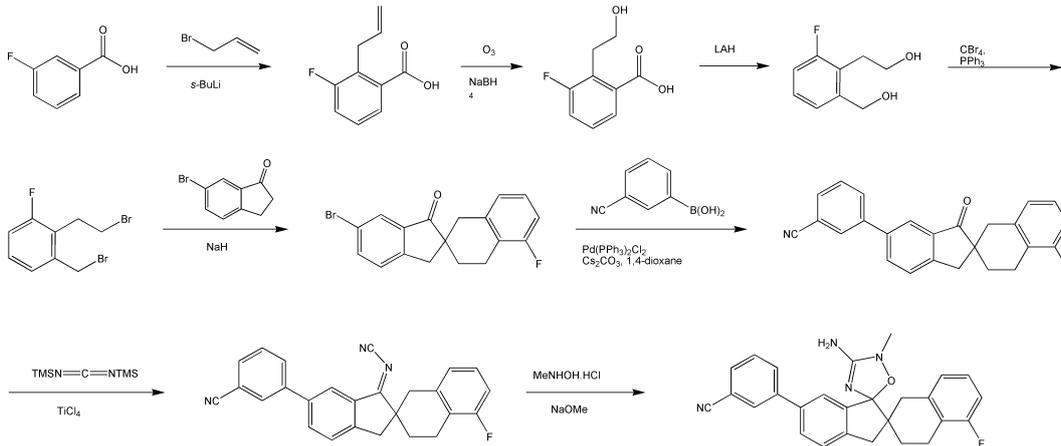


[0855]

[0856] 단계 10. 화합물 40

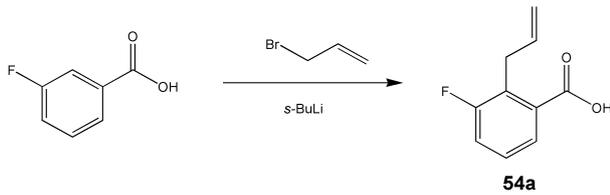
[0857] *N*-메틸-하이드록실아민 하이드로클로라이드 (11. mg, 0.134 mmol)를 포함하는 MeOH (5 mL) 용액에 MeONa (0.026 mL, 25% (Wt.) in MeOH)를 첨가하고, 이어서, (*Z*)-*N*-(5-(3-시아노페닐)-3',4'-디하이드로-1'*H*-스파이로[인덴-2,2'-나프탈렌]-3(1*H*)-일리덴)시아나미드 (50 mg, 0.13 mmol)를 첨가하였다. 10분 교반 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 분취 TLC로 정제하고, HPLC로 정제한 다음 화합물 40 (2.19 mg, 5%)을 얻었다. ¹H-NMR (MeOD): 2.79 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 3.02-3.19 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.48 (m, 1H), 7.17 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 8.02 (m, 2H).

[0859] 실시예 24. 화합물 54의 제조



[0860]

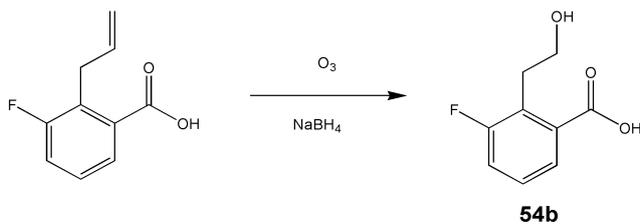
[0862] 실험 데이터:



[0864]

[0865] 화합물 54a의 제조

[0866] TMEDA (25.5 g, 0.22 mol)을 포함하는 건조THF (150 mL)에 *s*-BuLi (1.3 M, 0.22 mol, 169 mL)을 -78°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 0.5시간 동안 이 온도에서 교반하고, 3-플루오로벤조산 (14 g, 0.1 mol)을 포함하는 THF (50 mL) 용액을 적가하였다. 1시간 교반 후, CuBr/DMS (3.09 g, 0.015 mol, 15%mol)을 첨가하고, 이어서 3-브로모프로프-1-엔 (36 g, 0.3 mol)을 포함하는 50 mL THF를 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 상온까지 승온하고, 물로 반응을 정지시켰다. 수층을 Et₂O로 세척하고, 4 N HCl로 산성화시켰다. 상기 혼합물을 Et₂O로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음 여과하고, 농축하여 화합물 54a (14.2 g, 79%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.87 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.03 (m, 1H), 5.06 (d, 1H), 5.03 (s, 1H), 3.87 (d, 2H).

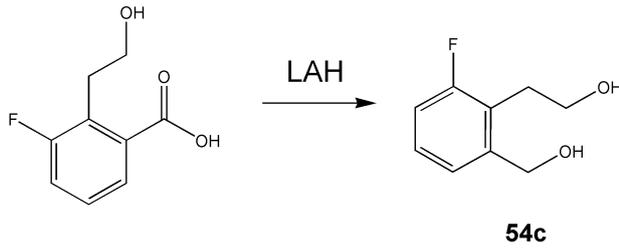


[0868]

[0869] 화합물 54b의 제조

[0870] 2-알릴-3-플루오로벤조산 (8.0 g, 0.044 mol)의 절대 메탄올 (50 mL) 용액을 -78°C에서 혼합물이 푸른색을 나타낼 때까지 오존 흐름으로 버블링시켰다. 오존화된 용액을 NaOH (0.066 mol, 2.64 g) 및 NaBH₄ (0.22 mol, 8.2

g)을 포함하는 50% 수성 에탄올 (50 mL) 냉각 용액에 적가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 농축하였다. 물을 0 °C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 6 N HCl로 산성화시킨 다음 EtOAc 로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음 여과하고, 농축하여 화합물 **54b** (6 g, crude)를 얻었다.



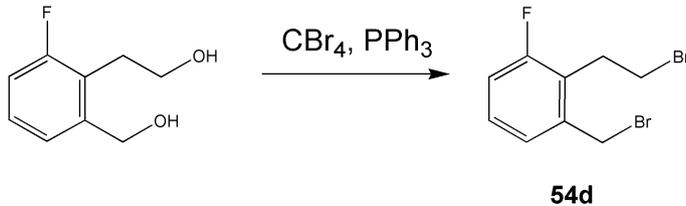
[0872]

[0873]

화합물 54c의 제조

[0874]

LiAlH₄ (2.76 g, 0.072 mol)을 포함하는 THF (50 mL) 용액에 3-플루오로-2-(2-하이드록시에틸)-벤조산 (6 g, 0.036 mol) THF (30 mL) 용액을 0°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 3 mL의 H₂O로 반응종결시킨 후, 3 mL의 10% 수성 NaOH 용액을 첨가하였다. 상기 용액을 여과하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 **54c** (2.5 g, 41%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.24 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.02 (m, 4H).



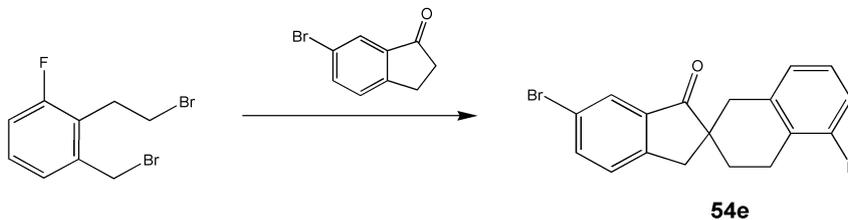
[0876]

[0877]

화합물 54d의 제조

[0878]

2-(2-플루오로-6-(하이드록시에틸)페닐)에탄올 (3 g, 17.5 mmol) 및 CBr₄ (14.4 g, 43.9 mmol)을 포함하는 DCM (10 mL) 용액에 PPh₃ (11.5 g, 43.9 mmol)를 0°C에서 일부 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 농축하였다. 잔사를 Et₂O에 용해하고, 여과하였다. 여액을 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **54d** (2.5 g, 48%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.23 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.33 (t, 2H).



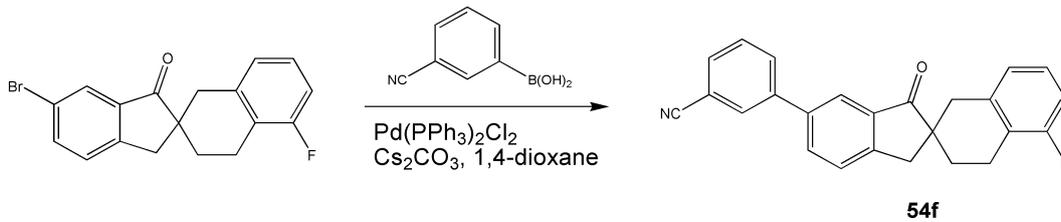
[0880]

[0881]

화합물 54e의 제조

[0882]

2-(2-브로모에틸)-1-(브로모메틸)-3-플루오로벤젠 (500 mg, 1.69 mmol) 및 6-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온 (356 mg, 1.69 mmol)을 포함하는 THF (20 mL) 용액에 NaH (102 mg, 2.54 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 호환류하였다. 상기 반응을 냉각시키고, 얼음물로 정지시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과한 다음 농축하고, 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 **54e** (210 mg, 36%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 2.95-3.13 (m, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.49 (d, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.71 (m, 1H).

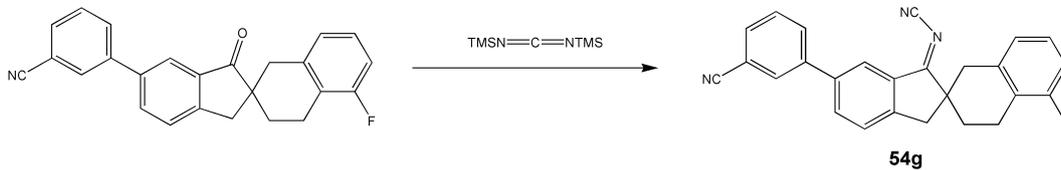


[0884]

[0885] **화합물 54f의 제조**

[0886]

질소하의 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg)을 포함하는 10 mL의 플라스크를 순차적으로 6-브로모-5'-플루오로-3',4'-디하이드로-1'*H*-스파이로[인텐-2,2'-나프탈렌]-1(3*H*)-온 (100 mg, 0.29 mmol)을 포함하는 1,4-다이옥산 (1 mL) 용액, Cs₂CO₃ (2 N, 0.3 mL), 및 3-시아노페닐보론산 (64 mg, 0.43 mmol)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 마이크로웨이브에서 질소하에 100°C에서 가열하고, 진공에서 농축한 다음 분취 TLC로 정제하여 화합물 **54f** (100 mg, 94%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.94 (s, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.82 (m, 2H), 3.11 (m, 3H), 2.88 (d, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.52 (d, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.73 (m, 1H).

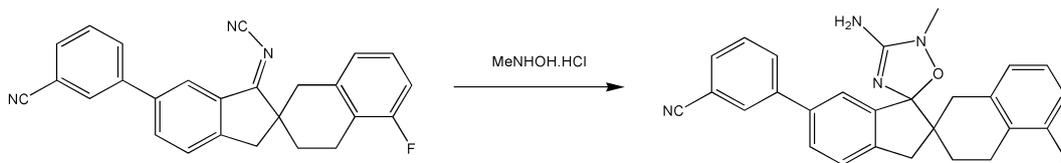


[0888]

[0889] **화합물 54g의 제조**

[0890]

3-(5'-플루오로-1-옥소-1,3,3',4'-테트라하이드로-1'*H*-스파이로[인텐-2,2'-나프탈렌]-6-일)벤조니트릴 (100 mg, 0.29 mmol)을 포함하는 건조 CH₂Cl₂ (1 mL) 용액에 TiCl₄ (1 M solution in DCM, 0.817 mmol)를 15분 이내에 적가하였다. 이 혼합물을 10분 동안 마이크로웨이브에서 50°C, 질소 분위기에서 가열하고, 비스-트리메틸실릴카보다이미드 (206 mg, 1.09 mmol)를 적가한 다음, 10분 동안 마이크로웨이브에서, 60°C, N₂ 분위기에서 가열한 다음, 얼음물을 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음 여과하고, 농축하여, 화합물 **54g** (105 mg, crude)를 얻고, 이를 정제없이 다음 단계에 사용하였다.



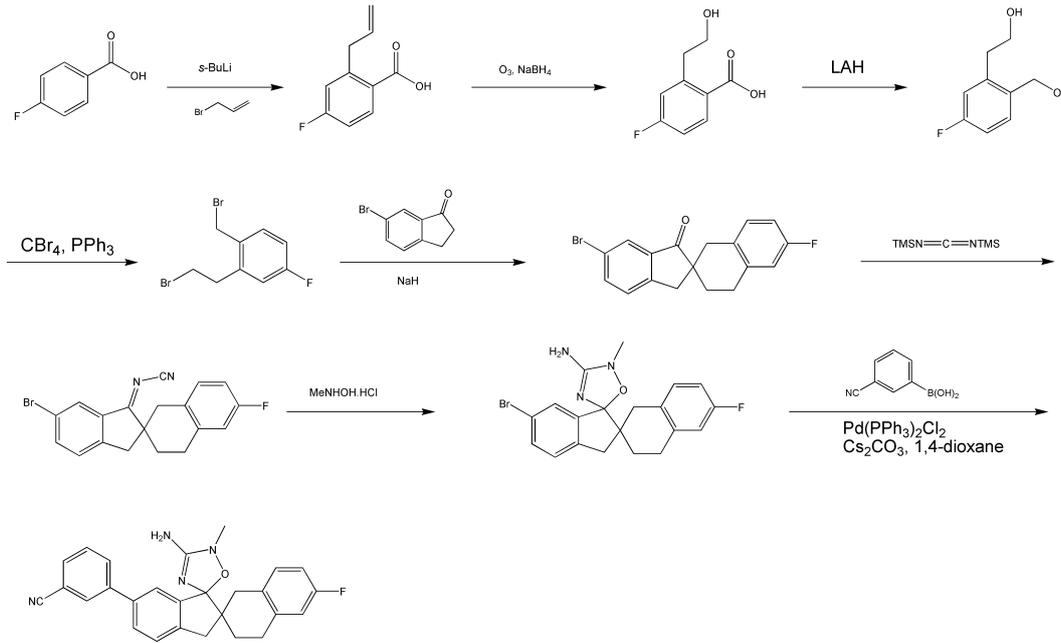
[0892]

[0893] **화합물 54의 제조**

[0894]

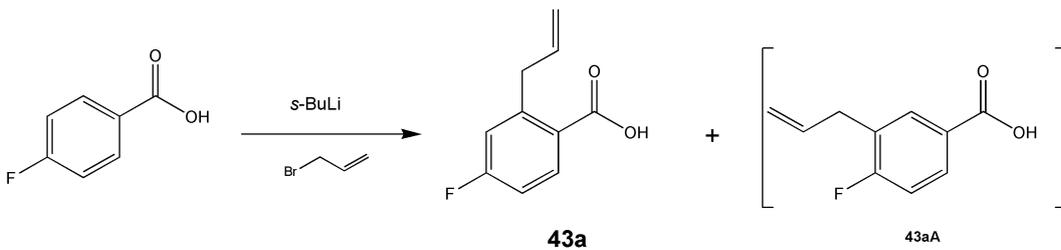
MeNH₂.HCl (22.5 mg, 0.269 mmol)를 포함하는 무수 MeOH (5 mL) 용액에 NaOMe (25 wt% in MeOH, 53 mg, 0.242 mmol) 및 (*Z*)-*N*-(5-(3-시아노페닐)-5'-플루오로-3',4'-디하이드로-1'*H*-스파이로[인텐-2,2'-나프탈렌]-3(1*H*)-일리덴)시아나미드 (105 mg, 0.269 mmol)를 첨가하였다. 20분 교반 후, 상기 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 여과 후, 여액을 농축하고, 잔사를 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 **화합물 54** (25 mg, 21%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 7.92-8.01 (m, 2H), 7.62-7.83 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.38 (d, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.48-2.84 (m, 3H), 1.89-2.23 (m, 2H); ESI MS: m/z 439 [M+H]⁺.

[0896] 실시예 25. 화합물 43의 제조



[0897]

[0899] 실험 데이터:

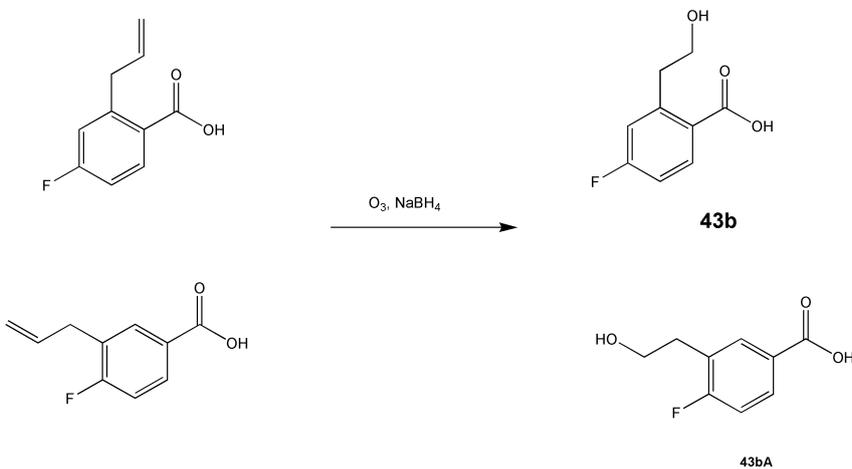


[0901]

[0902] 화합물 43a의 제조

[0903]

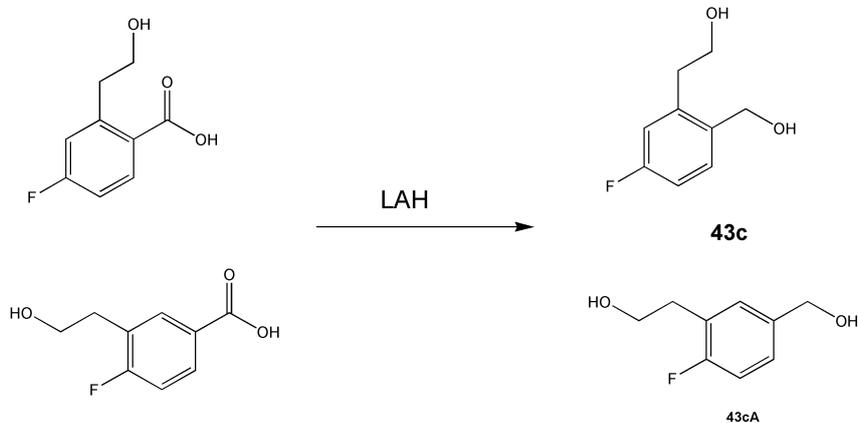
TMEDA (33 mL, 0.22 mol)를 포함하는 건조 THF (150 mL) 용액에 *s*-BuLi (1.3 M, 0.22 mol, 169 mL)을 -78°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 0.5 시간 동안 이 온도에서 교반하고, 4-플루오로벤조산 (14 g, 0.1 mol)을 포함하는 THF (50 mL) 용액을 적가하였다. 1시간 교반한 후, CuBr·DMS (3.09 g, 0.015 mol, 15%mol)를 첨가하고, 이어서 3-브로모프로프-1-엔 (36 g, 0.3 mol)을 포함하는 50 mL의 THF를 첨가하였다. 반응혼합물을 상온으로 승온시킨 후, 물로 반응을 종결하였다. 수층을 Et₂O로 세척하고, 4 N HCl로 산성화시킨 후 Et₂O로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 다음 여과하고, 농축하여 화합물 43a 및 화합물 43aA (10 g, 55%)의 혼합물을 얻었다.



[0905]

[0906] **화합물 43b의 제조**

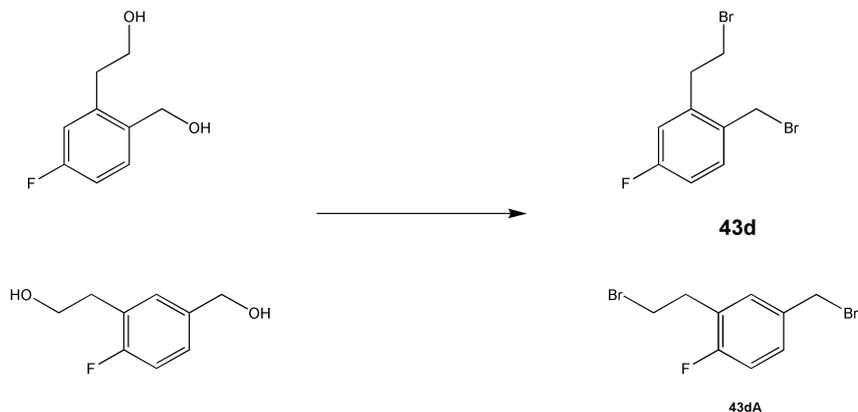
[0907] 2-알릴-4-플루오로-벤조산 (5.0 g, 27.6 mmol)을 포함하는 절대 순수 메탄올 (30 mL) 용액을 -78°C에서 상기 혼합물이 푸른색으로 변할 때까지 오존 흐름으로 버블링시켰다. NaBH₄ (3 g, 82.9 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 용액을 농축하고, 물을 0°C에서 첨가한 다음, 상기 혼합물을 6 N HCl을 첨가하여 산성화시켰다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음 여과 및 농축하여 화합물 43b 및 43bA (3.8 g, crude)의 혼합물을 얻었다.



[0909]

[0910] **화합물 43c의 제조**

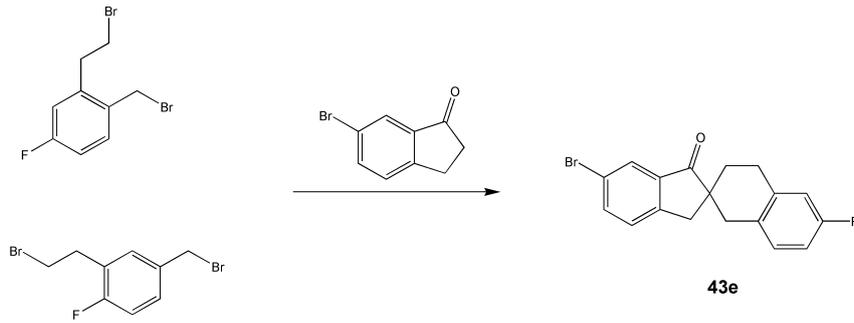
[0911] LiAlH₄ (1.2 g, 31 mmol)을 포함하는 THF (15 mL) 용액에 4-플루오로-2-(2-하이드록시-에틸)-벤조산 (3.8 g, 20.7 mmol)을 포함하는 THF (30 mL) 용액을 0°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 1.2 mL의 H₂O로 반응을 종료한 다음, 1.2 mL의 10% NaOH 수용액을 첨가하였다. 잔사를 여과하고, 여액을 농축한 다음 잔사를 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 43c 및 43cA (1.1 g, 31%)의 혼합물을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.21 (m, 0.5H), 7.12 (m, 1H), 6.94 (m, 0.5H), 6.84 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.81 (m, 1H).



[0913]

[0914] **화합물 43d의 제조**

[0915] 2-(5-플루오로-2-하이드록시메틸-페닐)-에탄올 (1.1 g, 6.5 mmol) 및 CBr₄ (5.3 g, 16.2 mmol)를 포함하는 DCM (30 mL) 용액에 PPh₃ (4.2 g, 16.2 mmol)을 0°C에서 일정량 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 농축하였다. 상기 잔사를 Et₂O에 용해하고 여과하였다. 여액을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 크로마토그래피로 정제하여, 화합물 43d 및 43dA (2.5 g, 48%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.36 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.04 (m, 0.5H), 6.98 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.58 (t, 1H), 3.29 (t, 2H), 3.20 (t, 1H).



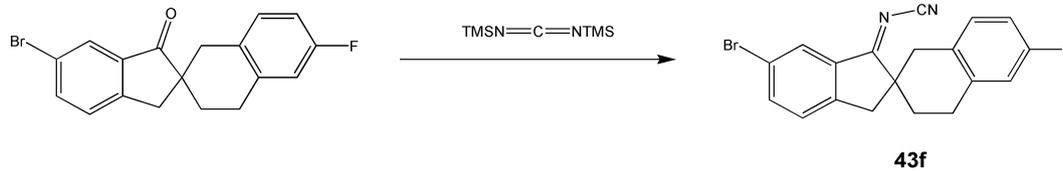
[0917]

[0918]

화합물 43e의 제조

[0919]

2-(2-브로모-에틸)-1-브로모메틸-4-플루오로-벤젠 (500 mg, 1.7 mmol) 및 6-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온 (360 mg, 1.7 mmol)을 포함하는 THF (60 mL) 용액에 NaH (102 mg, 2.6 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 1.5시간 동안 환류하였다. 상기 반응을 냉각시키고, 얼음물로 종결한 다음, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 다음 여과하고, 농축한 후, 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 **43e** (280 mg, 47%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.76 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.90 (m, 3H), 2.77 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.64 (m, 1H).



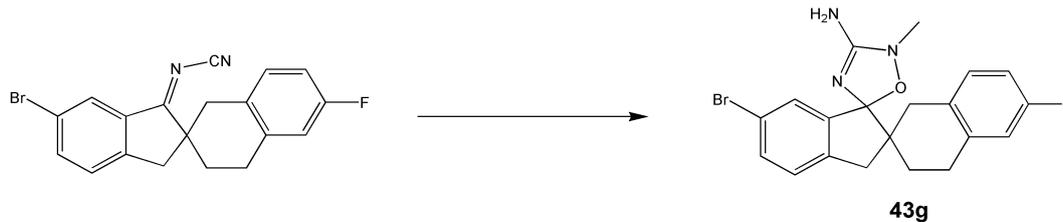
[0921]

[0922]

화합물 43f의 제조

[0923]

6-브로모-6'-플루오로-3',4'-디하이드로-1'H-스파이로[인덴-2,2'-나프탈렌]-1 (3H)-온 (100 mg, 0.29 mmol)을 포함하는 건조 CH₂Cl₂ (3 mL) 용액에 TiCl₄ (0.87 mL, 1 M solution in DCM, 0.87 mmol)를 15분 이내에 상온에서 적가하였다. 1시간 더 교반 한 후, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (220 mg, 1.16 mmol)을 적가하였다. 생성 혼합물을 밤새 교반한 후, 얼음물을 붓고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고 여과한 다음 농축하고, 화합물 **43f** (170 mg, crude)을 얻고, 이를 정제없이 다음 단계에 사용하였다.



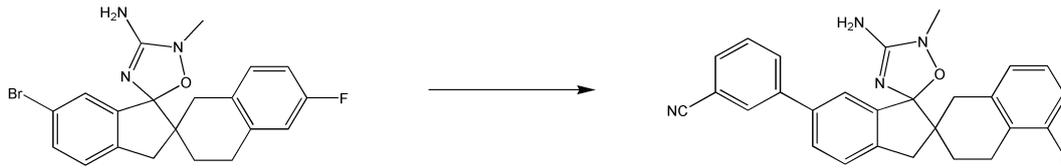
[0925]

[0926]

화합물 43g의 제조

[0927]

MeNH₂·HCl (19.5 mg, 0.23 mmol)를 포함하는 무수 MeOH (5 mL) 용액에 NaOMe (25 wt% in MeOH, 45 μl, 0.21 mmol) 및 (E)-N-(5-브로모-6'-플루오로-3',4'-디하이드로-1'H-스파이로[인덴-2,2'-나프탈렌]-3(1H)-일리덴)시 아나미드 (85 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 10분 동안 교반 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 CH₂Cl₂에 용해시켰다. 여과 후, 여액을 농축하고, 잔사를 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 **43g** (30 mg, 32%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CD₃OD): δ 7.92-8.01 (m, 2H), 7.62-7.83 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 3.38 (d, 3H), 3.28 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.48-2.84 (m, 3H), 1.89-2.23 (m, 2H).



43g

[0929]

[0930]

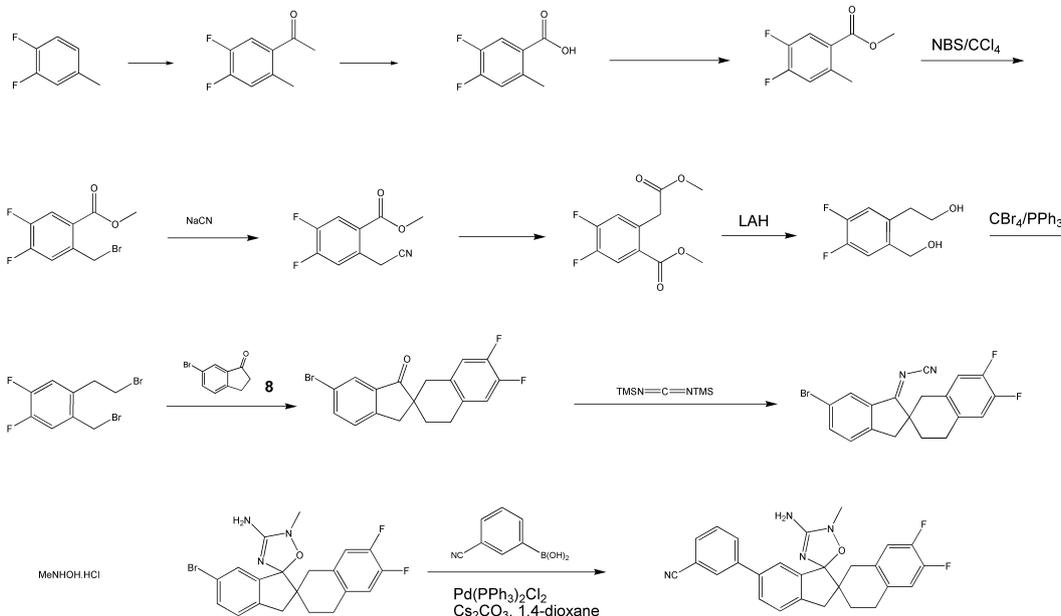
화합물 43의 제조

[0931]

Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg)를 포함하는 10 mL의 플라스크를 N₂ 분위기에서 순차적으로, 화합물 **43g** (30 mg, 0.07 mmol)를 포함하는 다이옥산 (1 mL) 용액, Cs₂CO₃ (2 N, 0.09 mL), 및 3-시아노페닐보론산 (18 mg, 0.12 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 100°C, N₂ 분위기에서 10분 동안 마이크로웨이브에서 가열하고, 농축한 다음 분취 TLC로 정제하여 화합물 **43** (4.69 mg, 15%)을 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.94 (m, 2H), 7.62-7.81 (m, 4H), 7.41 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.46 (m, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.67-2.81 (m, 2H), 2.45 (m, 0.5H), 2.12 (m, 0.5H), 2.00 (m, 1H), 1.84 (m, 1H); ESI MS: m/z 439 [M+H]⁺.

[0933]

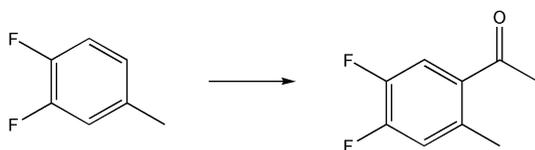
실시예 26. 화합물 33의 제조



[0934]

[0936]

실험 데이터:



33a

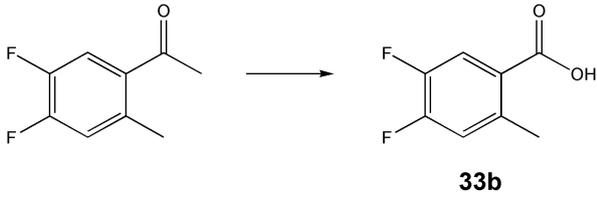
[0938]

[0939]

화합물 33a의 제조

[0940]

AlCl₃ (195 g, 1.48 mol)를 포함하는 디클로로에탄 (200 mL) 용액에 아세틸클로라이드 (103 g, 1.56 mol) 및 1,2-디플루오로-4-메틸벤젠 (100 g, 0.78 mol)을 얼음조에서 적가하였다. 첨가를 종료하고, 혼합물을 5시간 동안 상온에서 교반한 후, 얼음물을 첨가하고, DCM으로 추출한 다음, 5% HCl 수용액 및 NaHCO₃ 수용액으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 농축하여 미정제 화합물 **33a** (80 g, crude)을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz CD₃OD): δ 7.50 (m, 1H), 6.91 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H).

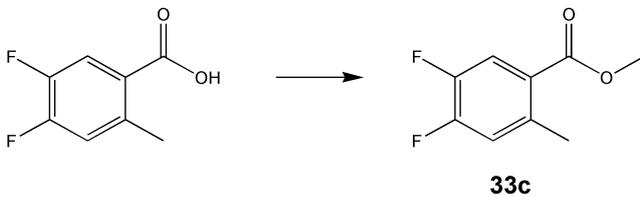


[0942]

[0943] **화합물 33b의 제조**

[0944]

1-(4,5-디플루오로-2-메틸페닐)에타논 (44 g, 256 mmol)을 포함하는 다이옥산(500 mL) 용액에 NaOCl (63%, 7.3 mmol)을 5°C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 얼음물에서 교반하였다. Na₂SO₃를 첨가하고, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하고, 20% HCl로 세척한 다음, Na₂SO₄로 건조시킨 후 여과하였다. 유기층을 농축하여 미정제 화합물 **33b** (40 g, 90%)을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz CD₃OD): δ 7.86 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

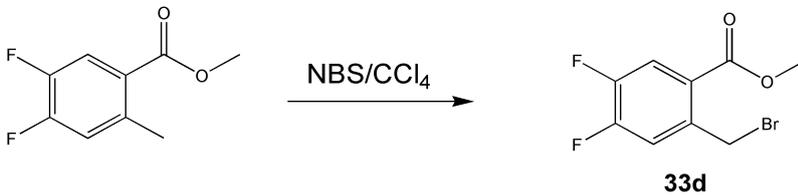


[0946]

[0947] **화합물 33c의 제조**

[0948]

4,5-디플루오로-2-메틸벤조산 (10 g, 0.1 mol)을 포함하는 MeOH (30 mL) 용액에 H₂SO₄ (5 mL)을 0°C에서 적가하고, 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 PH=8까지 NaHCO₃로 산성화시키고, 잔사를 EA로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 후 농축하여 화합물 **33c** (8.9 g, 82%)를 얻었다.

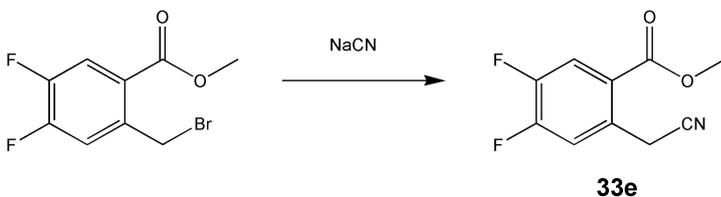


[0950]

[0951] **화합물 33d의 제조**

[0952]

메틸 4,5-디플루오로-2-메틸벤조에이트 (8.9 g, 48 mmol), NBS (9.35 g, 52.8 mmol) 및 AIBN (790 mg, 4.8 mmol)을 포함하는 CCl₄ (100 mL) 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하고, 여과하였다. 여액을 CHCl₃로 추출하고, NaHCO₃ 수용액 및 식염수로 세척한 다음 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 농축하여 화합물 **33d** (12.8 g, crude)을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz CD₃OD): δ 7.84 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).



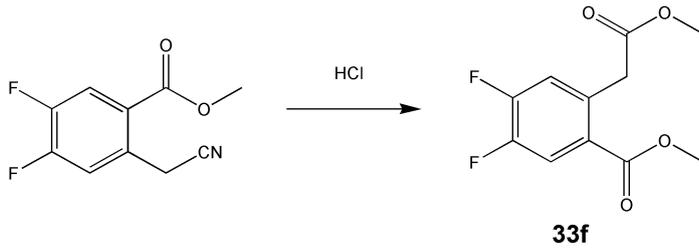
[0954]

[0955] **화합물 33e의 제조**

[0956]

메틸 2-(브로모메틸)-4,5-디플루오로벤조에이트 (12.8 g, 48 mmol)을 포함하는 MeOH (100 mL) 용액에 NaCN (4.2 N, 11.4 mL)을 적가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 50°C에서 교반하였다. 농축 후, 잔사를 EA에 용해시켰다. 용액을 물 및 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음 농축하여 화합물 **33e** (5 g, 50%)을 얻었다. ¹H-

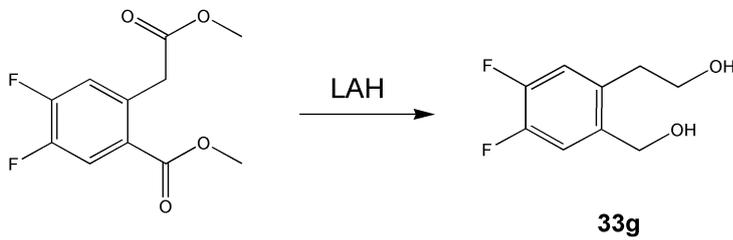
NMR (400 MHz CD₃OD): δ 7.95 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.91 (s, 3H).



[0958]

[0959] **화합물 33f의 제조**

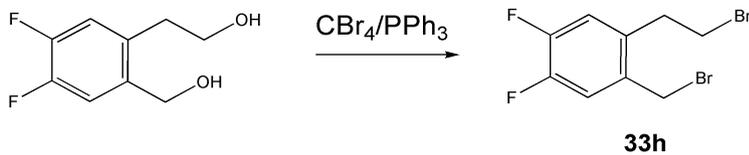
[0960] 메틸 2-(시아노메틸)-4,5-디플루오로벤조에이트 (5 g, 24 mmol)을 포함하는 H₂SO₄ (50 mL) 용액을 100°C, N₂ 분위기에서 밤새 교반하고, 65°C까지 냉각시킨 다음, MeOH (50 mL)를 첨가하고, 4시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고, PH 7-8 까지 NaHCO₃로 산중화시킨 다음 EA로 추출, 식염수로 세척, Na₂SO₄로 건조시킨 다음 농축하여 화합물 **33f** (5 g, 87%)을 얻었다.



[0962]

[0963] **화합물 33g의 제조**

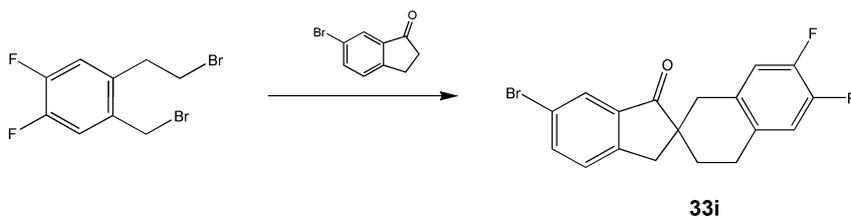
[0964] 2-(카복시메틸)-4,5-디플루오로벤조산 (5 g, 20 mmol)을 포함하는 에테르(250 mL) 용액에 LAH (3.04 g, 82 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 환류하였다. 상기 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, 조심스럽게 물(3 mL)을 첨가한 다음 이어서 2N NaOH (3 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 미정제 화합물 **33g** (3.5 g, 90%)을 얻었다.



[0966]

[0967] **화합물 33h의 제조**

[0968] 2-(4,5-디플루오로-2-(하이드록시메틸)페닐)에탄올 (3.5 g, 18.5 mmol) 및 테트라브로모메탄 (15 g, 46.3 mmol)을 포함하는 DCM (100 mL)에 트리페닐포스핀 (12 g, 46.3 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 농축 후, 잔사를 Et₂O에 용해시키고, 유기층을 농축하여 미정제 화합물 **33h** (2.3 g, 40%)을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz CD₃OD): δ 7.19 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.62 (t, 2H), 3.21 (t, 2H).

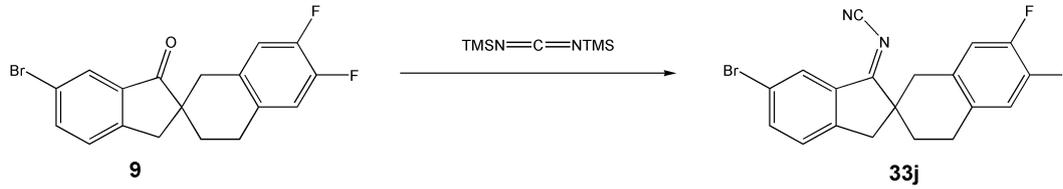


[0970]

[0971] **화합물 33i의 제조**

[0972] 6-브로모-인단-1-온 (1.6 g, 7.4 mmol), 1-(2-브로모에틸)-2-(브로모메틸)-4,5-디플루오로벤젠 (2.3 g, 7.4 mmol)의 혼합물을 포함하는 THF (50 mL)에 NaH (360 mg, 15 mmol)를 상온에서 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간

동안 환류하였다. 상기 혼합물을 물로 반응종료시키고, 농축한 다음 DCM으로 추출, 식염수로 세척, Na₂SO₄로 건조한 후 농축하여 화합물 **33i** (600 mg, 22%)을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz CD₃OD): δ 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.55 (m, 1H).



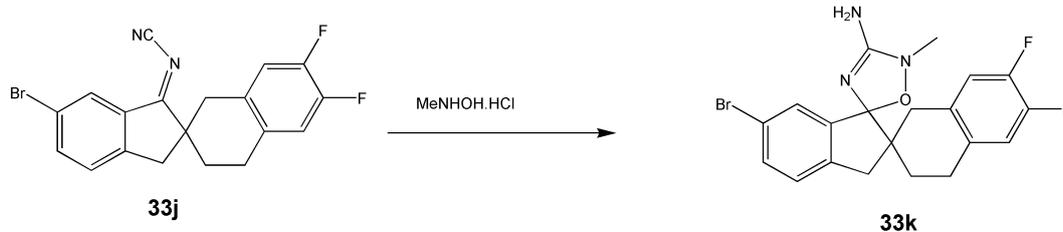
[0974]

[0975]

화합물 33j의 제조

[0976]

3-(6',7'-디플루오로-1-옥소-1,3,3',4'-테트라하이드로-1'H-스파이로[인텐-2,2'-나프탈렌]-6-일)벤조니트릴 (150 mg, 0.41 mmol)을 포함하는 DCM (2 mL) 용액에 TiCl₄ (151 mg, 0.83 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 마이크로웨이브에서 질소분위기, 50°C에서 교반하고, N,N'-메탄디리덴비스(1,1,1-트리메틸실란아민) (157 mg, 0.83 mmol)을 적가하였다. 10분 동안 마이크로웨이브에서 질소분위기, 60°C에서 교반하고, 혼합물에 얼음물(10 mL)을 부었다. 수층을 CH₂Cl₂로 추출하고, 유기층을 건조시키고 농축하여 미정제 화합물 **33j** (100 mg, 63%)을 얻었다.



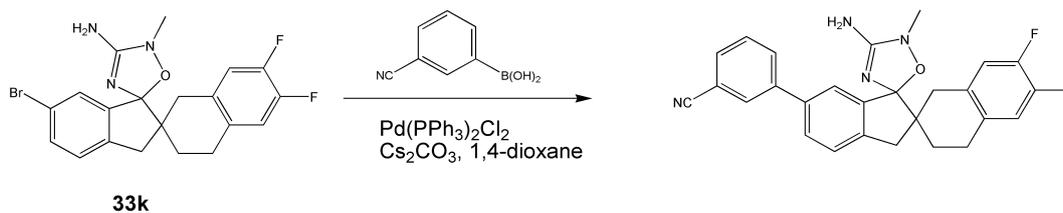
[0978]

[0979]

화합물 33k의 제조

[0980]

N-메틸-하이드록실아민 하이드로클로라이드 (19 mg, 0.23 mmol)을 포함하는 MeOH (5 mL) 용액에 MeONa (0.05 mL, 25% (Wt.) in MeOH) 및 화합물 **33j** (100 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 10분 교반 후, 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔사를 DCM에 용해시키고, 여과 및 농축 후, 미정제 생성물을 분취 TLC로 정제하여 화합물 **33k** (58 mg, 52%)을 얻었다.



[0982]

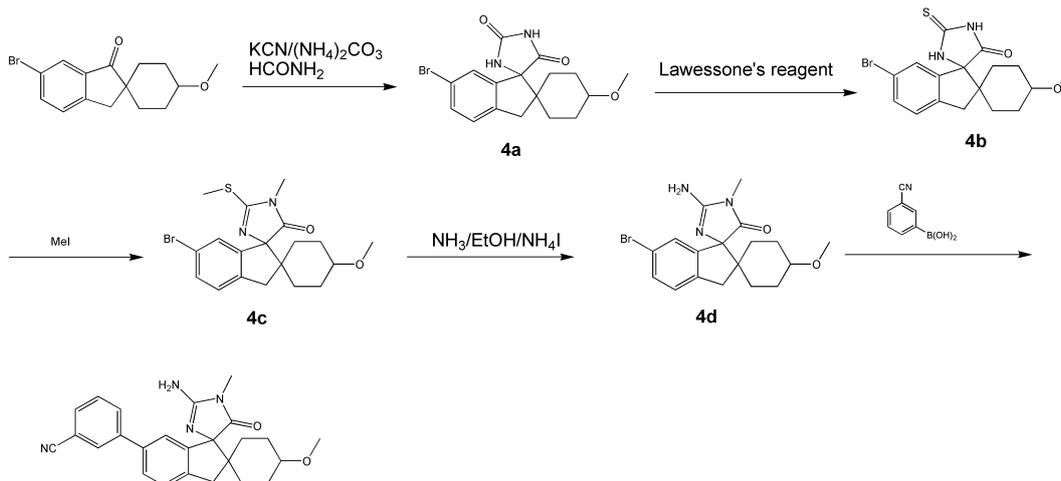
[0983]

화합물 33의 제조

[0984]

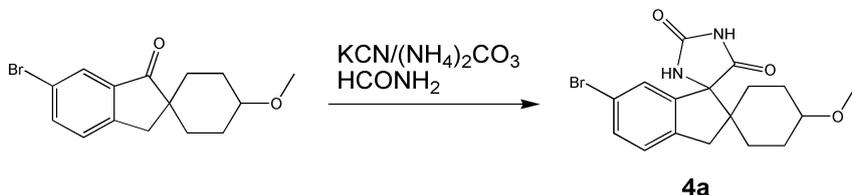
화합물 **33k** (58 mg, 0.13 mmol), 3-시아노페닐보론산 (39 mg, 0.26 mmol), Cs₂CO₃ (2 N, 0.5 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg, 0.01 mmol)를 포함하는 다이옥산 (2 mL) 혼합물을 30분 동안 Ar₂분위기에서 환류하였다. 진공에서 농축 후, 잔사를 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 **33** (2.53 mg, 4.15%)을 얻었다. ¹H-NMR (400 MHz CD₃OD): δ 7.98 (m, 2H), 7.63-7.82 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 6.89-7.12 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.68-2.87 (m, 1.7H), 2.44 (m, 0.6H), 1.75-2.16 (m, 2H); ESI MS: m/z 457 [M+H]⁺.

[0986] 실시예 27. 화합물 4의 제조



[0987]

[0989] 실험 데이터:



[0991]

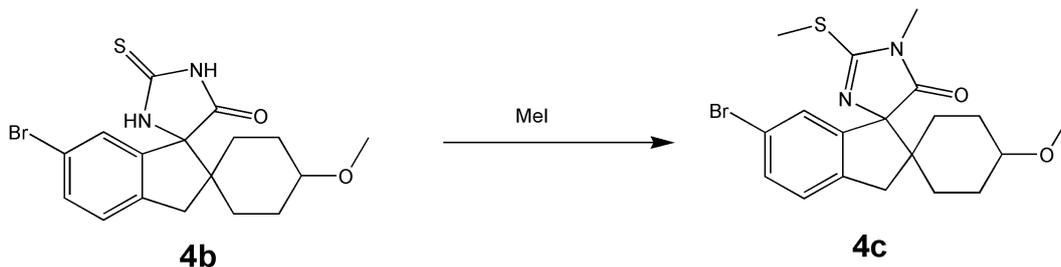
[0992] 화합물 4a의 제조

[0993] 스틸 클레이브(steel clave)를 6'-브로모-4-메톡시스피로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (500 mg, 1.62 mmol), KCN (211 mg, 3.25 mol), 및 (NH₄)₂CO₃ (1.67 g, 12.15 mol)로 채웠다. 폼아마이드(25 mL)를 상기 튜브를 완전하게 채울 때까지 첨가하였다. 상기 혼합물을 72시간 동안 80°C에서 가열하고, 냉각시킨 후, 물을 부었다. HCl 용액으로 산성화시킨 후, 혼합물을 여과하고, 고체를 에틸아세테이트에 용해시킨 다음, 물로 2회 세척하였다. 모은 유기층을 건조하고 여과하여 화합물 4a (500 mg, 81%)를 얻었고, 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.32 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 3.33 (m, 3H), 3.00 (m, 3H), 2.00 (m, 3H), 1.21-1.41 (m, 5H).

[0995]

[0996] 화합물 4b의 제조

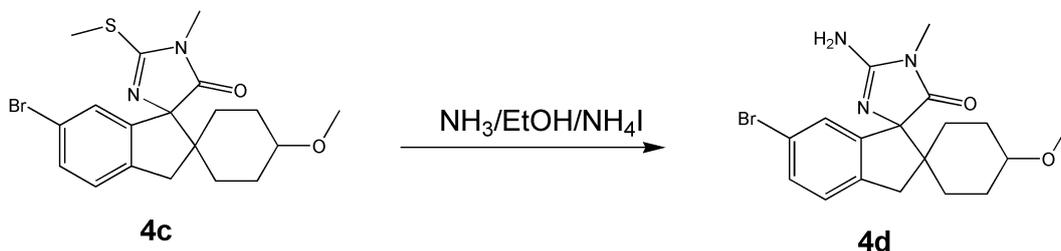
[0997] 화합물 4a (450 mg, 1.19 mmol) 및 로슨시약(481 mg, 1.19 mmol)을 포함하는 건조 1,4-다이옥산 (9 mL) 현탁액을 120°C에서 35분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 화합물 4b (220 mg, 47%)을 얻었다.



[0999]

[1000] **화합물 4c의 제조**

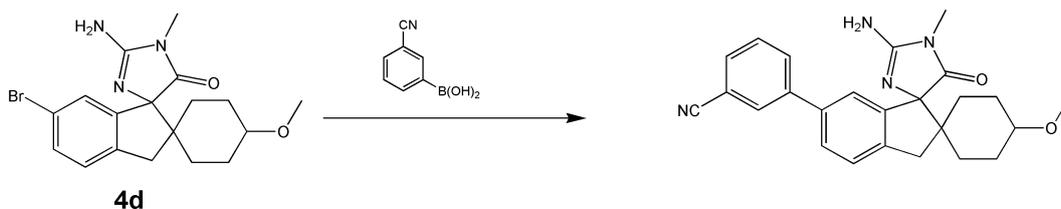
[1001] 화합물 **4b** (150 mg, 0.381 mmol)를 포함하는 MeOH (9 mL) 용액에 NaOH (1.143 mL, 0.6 N)를 첨가하였다. 5분 교반 후, MeI (0.27 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 15분 동안 마이크로웨이브에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 **4c** (50 mg, 31%)를 얻었다.



[1003]

[1004] **화합물 4d의 제조**

[1005] 화합물 **4c** (70 mg, 0.166 mmol), NH_4I (60 mg, 0.415 mmol)을 포함하는 NH_3/EtOH (6 mL, 5 N) 용액을 120°C에서 마이크로웨이브 반응기 내의 CEM 튜브에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔사를 DCM에서 용해시키고, 여과한 다음 여액을 진공에서 농축하여 화합물 **4d** (20 mg, 31%)를 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7.42 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 3.33 (m, 3H), 3.20 (m, 3H), 3.01 (m, 3H), 2.00 (m, 3H), 1.51-1.70 (m, 3H), 1.32 (m, 2H).

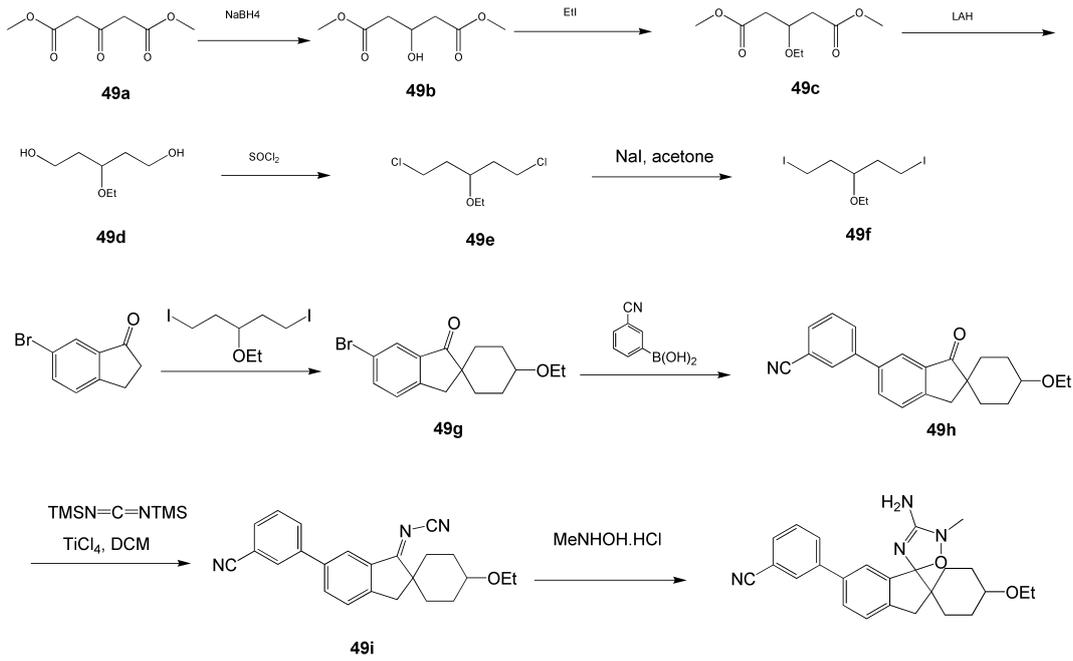


[1007]

[1008] **화합물 4의 제조**

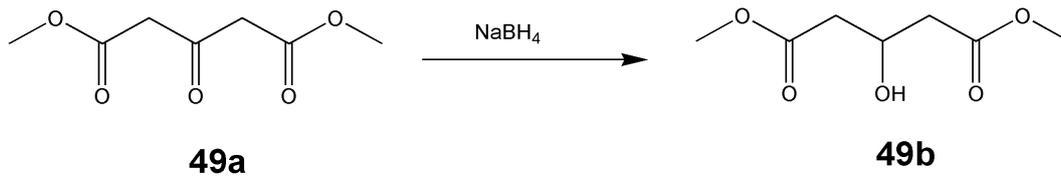
[1009] 화합물 **4d** (20 mg, 0.051 mmol), 3-시아노페닐보론산 (15 mg, 0.102 mmol), Cs_2CO_3 (2 M, 0.30 mL) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg)를 포함하는 1,4-다이옥산 (1 mL) 혼합물을 질소 분위기, 120°C에서 35분 동안 마이크로웨이브에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 **4** (2.81 mg, 13%)를 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 7.00(m, 2H), 7.61-7.71 (m, 4H), 7.50 (m, 1H), 3.33-3.41(m, 4H), 3.25 (m, 3H), 3.21(m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.30 (m, 3H); ESI MS: $m/z = 415$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1011] 실시예 28. 화합물 49의 제조



[1012]

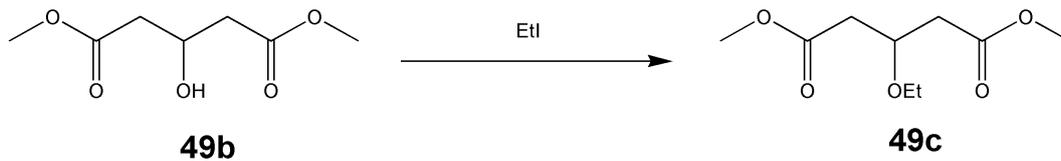
[1014] 실험 데이터:



[1016]

[1017] 화합물 49b의 제조

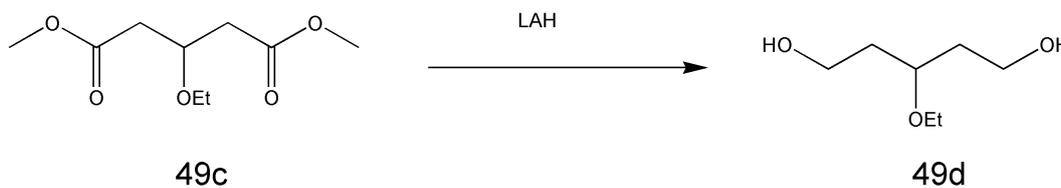
[1018] 디메틸 화합물 49a (240 g, 1.37mol)을 포함하는 무수 MeOH (1000 mL)에 NaBH₄ (28 g, 0.73 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 상기 온도를 상온으로 승온시키고, 혼합물을 이 온도에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 미정제 생성물을 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 화합물 49b (150 g, 60%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 4.55-4.96 (m, 1H), 3.70-3.74 (s, 6H), 2.60-2.55 (m, 4H).



[1020]

[1021] 화합물 49c의 제조

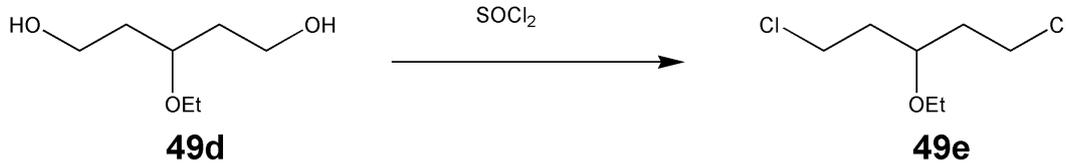
[1022] 디메틸 화합물 49b (20 g, 106 mmol), Ag₂O (40 g, 169 mmol) 및 EtI (40 g, 254 mmol)를 포함하는 MeCN (15 mL) 용액을 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 여과한 후, 진공에서 농축하고, 실리카겔 컬럼으로 정제하여 화합물 49c (20.6 g, 30%)를 얻었다.



[1024]

[1025] 화합물 49d의 제조

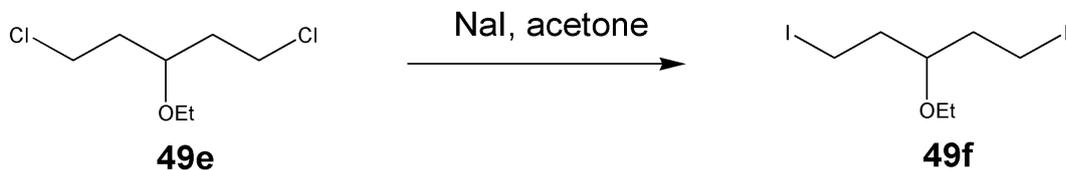
[1026] LAH (13.7 g, 404 mmol)를 포함하는 무수 THF (150 mL) 용액에 디메틸 화합물 **49c** (20.6 g, 101 mmol)을 포함하는 무수 THF (50 mL) 용액을 N₂ 분위기, 0°C에서 첨가하였다. 상기 온도를 상온으로 올리고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 2 N NaOH (100mL)를 적가하고, 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (100mL×3)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 진공에서 농축하여 화합물 **49d** (10.6 g, 71%)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 3.71-3.82 (m, 4H), 3.52-3.60 (m, 2H), 2.11-2.21 (s, 1H), 1.69-1.75 (m, 4H), 1.11-1.22 (m, 3H).



[1028]

[1029] **화합물 49e의 제조**

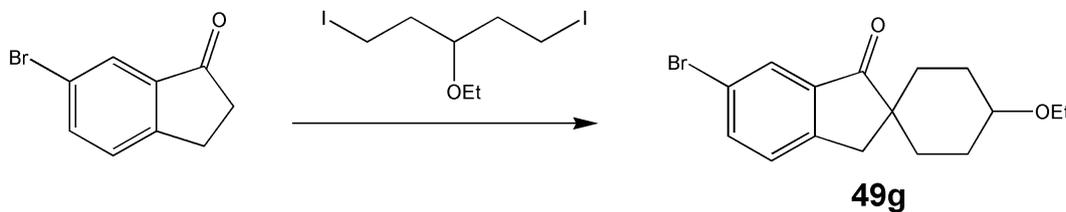
[1030] 화합물 **49d** (10.6 g, 71.6 mmol)을 포함하는 DCM (6 mL) 용액에 SOCl₂ (34.1 g, 296.4 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 환류하고, 용매를 진공에서 제거하여 화합물 **49e** (13 g, 100%)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 3.39-3.65 (m, 6H), 1.70-1.95 (m, 4H), 1.05-1.12 (m, 3H).



[1032]

[1033] **화합물 49f의 제조**

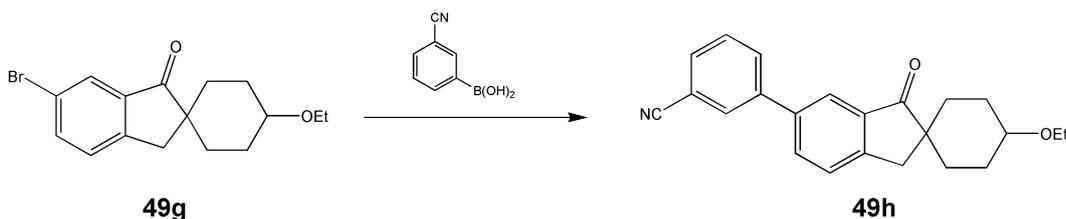
[1034] 화합물 **49e** (13 g, 70.6 mmol) 및 NaI (42.3 g, 282.4 mmol)를 포함하는 아세톤(130 mL) 용액을 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 농축하여 화합물 **49f** (crude 28 g)를 얻고, 이를 직접 다음 단계에 사용하였다.



[1036]

[1037] **화합물 49g의 제조**

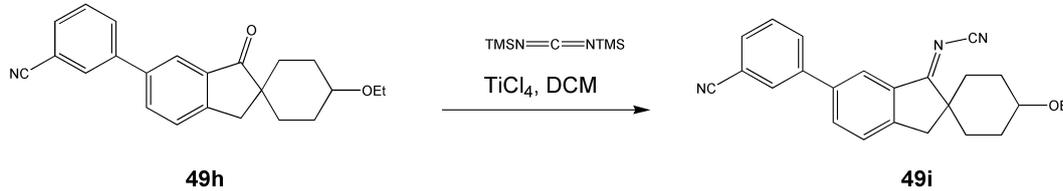
[1038] 6-브로모-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온 (3.5 g, 16.7 mmol)을 포함하는 DMF (15 mL)에 NaH (1.2 g, 50.1 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 15분 교반 후, 상기 혼합물에 3-에톡시-1,5-디아이오도펜탄 (8.8 g, 16.7 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 상온에서 밤새 교반하였다. 물 (100 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (150 mL×3)로 추출하였다. 유기층을 물 (50 mL×2)로 세척하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시킨 후, 진공에서 농축하고, 실리카겔 컬럼으로 정제하여 화합물 **49g** (700 mg, 10%)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.78-7.82 (s, 1H), 7.55-7.67 (t, 1H), 7.25-7.29 (d, 1H), 3.50-3.55 (s, 1H), 3.35-3.40 (m, 2H), 2.85-2.95 (s, 2H), 1.89-2.15 (m, 4H).



[1040]

[1041] **화합물 49h의 제조**

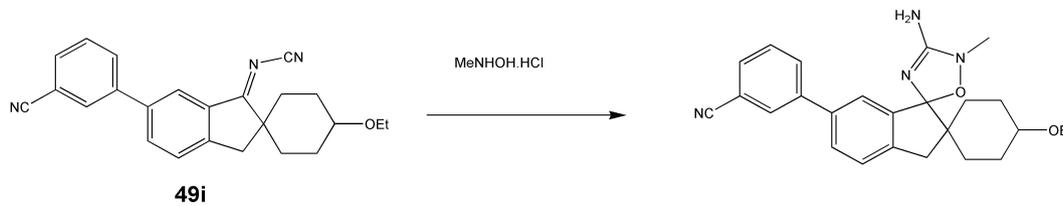
[1042] 화합물 **49g** (120 mg, 0.37 mmol), 3,5-디시아노페닐보론산 (110 mg, 0.75 mmol), Cs₂CO₃ (0.5 mL) 및 Pd(dppf)Cl₂ (25 mg)를 포함하는 1,4-다이옥산 (2 mL) 혼합물을 110°C에서 20분 동안 가열하였다. 분리한 유기층을 진공에서 농축하고, 분취 TLC에서 정제하여 화합물 **49h** (108 mg, 84%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.50-7.95 (m, 7H), 3.50-3.55 (1, H), 3.39-3.45 (m, 2H), 2.85-2.95 (s, 2H), 1.90-2.20 (m, 4H).



[1044]

[1045] **화합물 49i의 제조**

[1046] 화합물 **49h** (100 mg, 0.3 mmol)을 포함하는 무수 DCM (2 mL) 용액에 TiCl₄ (0.6 mL, 1mol/L)를 15분 이내에 상온에서 적가하였다. 상기 혼합물을 1시가 동안 교반하고, *N,N'*-메탄디일리텐비스(1,1,1-트리메틸실란아민) (123 mg, 0.6 mmol)를 첨가하고, 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 에틸아세테이트 (2 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 여과한 다음 분취 TLC로 정제하여 화합물 **49i** (90 mg, 84%)을 얻었다.

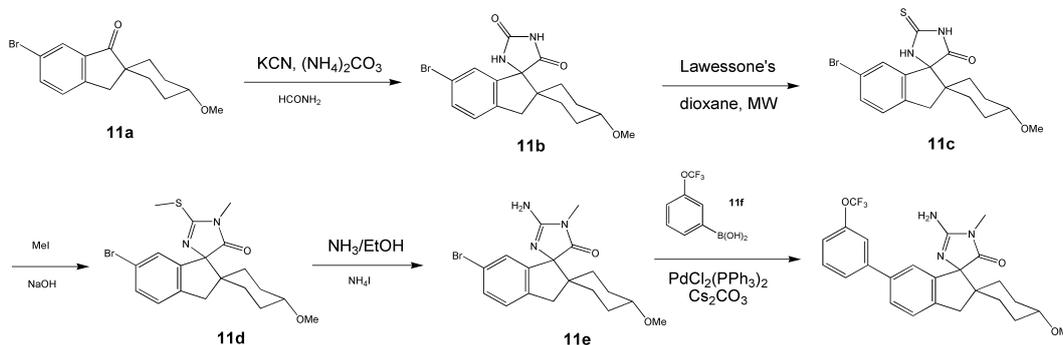


[1048]

[1049] **화합물 49의 제조**

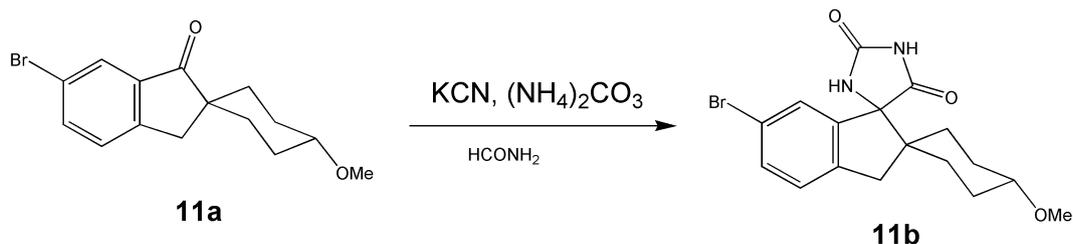
[1050] MeNHOH.HCl (19 mg 0.23 mmol)를 포함하는 무수 MeOH (1ml)에 NaOMe (0.21 mmol) 및 화합물 **49i** (84 mg, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 5분 동안 교반하고, 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 **49** (2.52 mg, 3%)를 얻었다. ¹H NMR (400MHz CD₃OD): δ 7.91-8.15 (m, 2H), 7.62-7.80 (m, 4H), 7.42-7.48 (m, 1H), 3.60-3.63 (s, 1H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.30-3.35 (s, 3H), 1.40-2.25 (m, 7H); ESI MS: m/z=417 [M+H]⁺.

[1052] **실시예 29. 화합물 11의 제조**



[1053]

[1055] 실험 데이터:

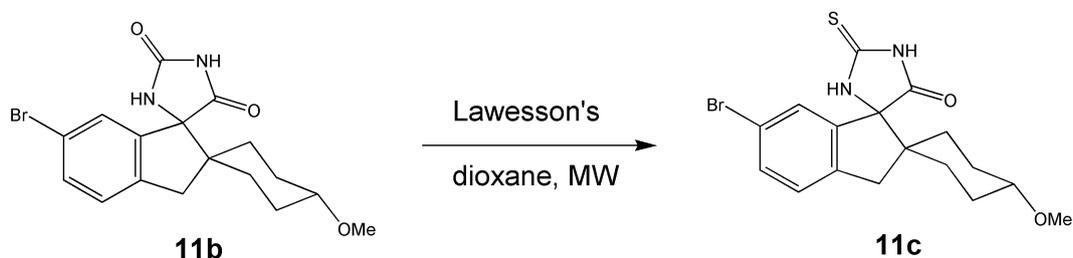


[1057]

[1058] 스틸클레이브에 화합물 **11a** (700 mg, 2.27 mmol), KCN (294 mg, 4.53 mmol), 및 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1.63 g, 16.98 mmol)을 채웠다. 포름아마이드 (25 mL)를 상기 튜브에 완전히 채웠다. 혼합물을 80°C에서 72시간 동안 가열한 후, 냉각한 다음 얼음물을 부었다. 농축 HCl 용액(30 mL)으로 산성화시키고, 혼합물을 여과하였다. 고체를 에틸아세테이트 (600 mL)에 용해시키고, 물(2×50 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 농축하여 화합물 **11b** (550 mg, yield 61%)을 백색 고체로 얻고, 이를 정제없이 다음 단계에 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 300MHz): δ 7.80 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.33 (m, 3H), 3.05-3.21 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 1.91-2.26 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.33 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 0.80 (m, 1H).

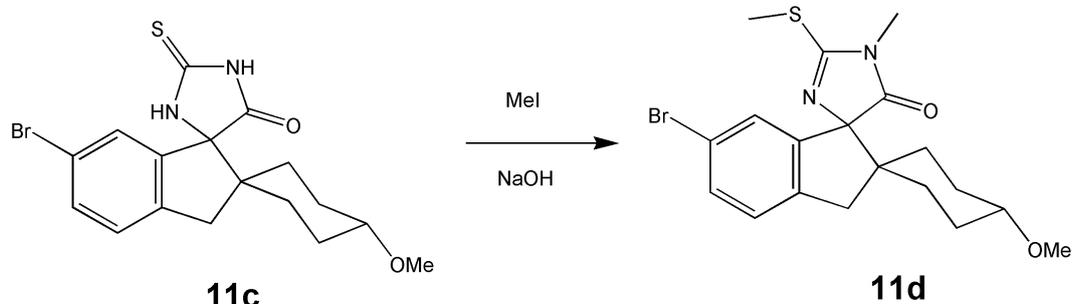
[1060]

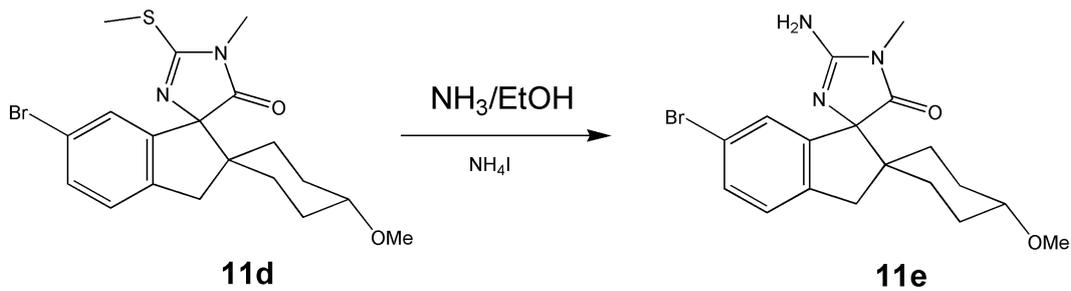
[1061] 화합물 **11b** (1 g, 2.64 mmol) 및 로슨 시약(1.68 g, 2.64 mmol)을 포함하는 건조 1,4-다이옥산 (18 mL) 현탁액을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120°C, 35분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 컬럼(석유에테르/EA=8/1-5/1)으로 정제하여 화합물 **11c**를 노란색 고체로 얻었다(390 mg, yield 37%).



[1063]

[1064] 화합물 **11c** (200 mg, 0.51 mmol)를 포함하는 MeOH (20 mL) 용액에 NaOH 용액 (1.5 mL, 0.6 N)을 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 혼합물에 MeI (0.36 mL)를 첨가하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 추가 10분 동안 상온에서, 15분 동안 60°C에서 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 분취 TLC(petroleum ether/EA=5/1)로 정제하여 화합물 **11d** (80 mg, yield 37%)를 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 300MHz): δ 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.13-2.92 (m, 6H), 2.61 (s, 3H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.69 (t, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.39-1.26 (m, 3H), 1.08 (m, 1H).

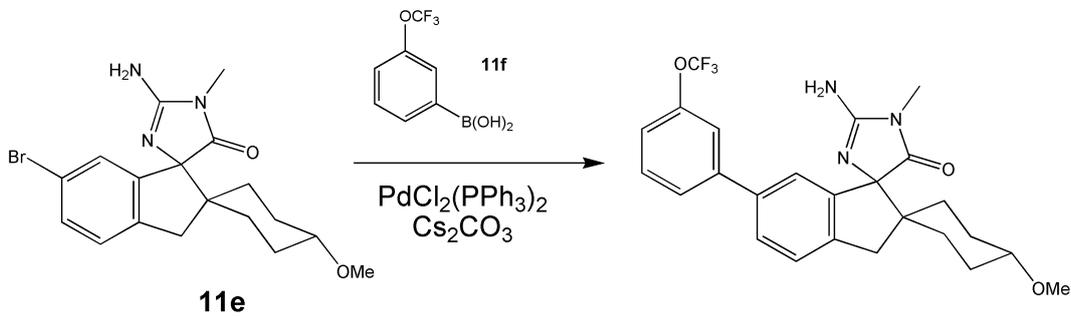




[1066]

[1067]

화합물 **11d** (45 mg, 0.107 mmol) 및 NH_4I (78 mg, 0.535 mmol)를 포함하는 NH_3/EtOH (5 mL, 5 N) 용액을 120°C , CEM 마이크로웨이브 반응기 내에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 CH_2Cl_2 에서 용해시켰다. 여과 후, 여액을 진공에서 농축하여 화합물 **11e** (25 mg, 60%)를 백색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 400MHz): δ 7.51 (d, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.39 (m, 5H), 3.15 (4, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.11 (m, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.42 (m, 3H).



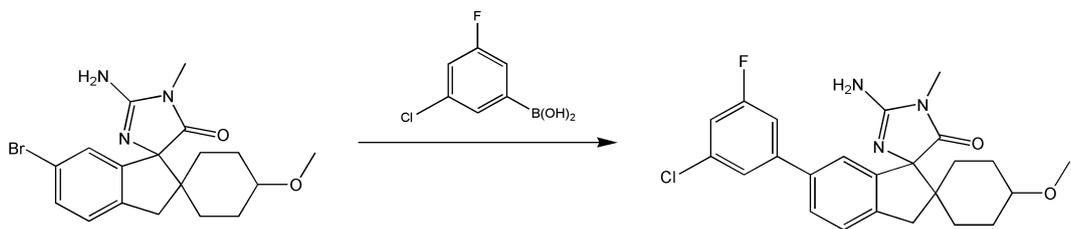
[1069]

[1070]

10 mL 플라스크를 화합물 **11e** (20 mg, 0.051 mmol)을 포함하는 1,4-다이옥산 (1 mL) 용액, Cs_2CO_3 용액 (2 N, 0.1 mL), 3-(트리플루오로메톡시)페닐보론산 (21 mg, 0.102 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg)로 질소분위기에서 채웠다. 혼합물을 120°C , CEM 마이크로웨이브 반응기 내에서 15분 동안 가열하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}=10/1$) 및 HPLC로 정제하고 화합물 **11** (2.25 mg, yield 9%)을 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz): δ 7.66 (m, 2H), 7.54 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.29-3.11 (m, 6H), 2.09 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.54-1.31 (m, 5H); ESI MS: m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1072]

실시예 30. 화합물 14의 제조



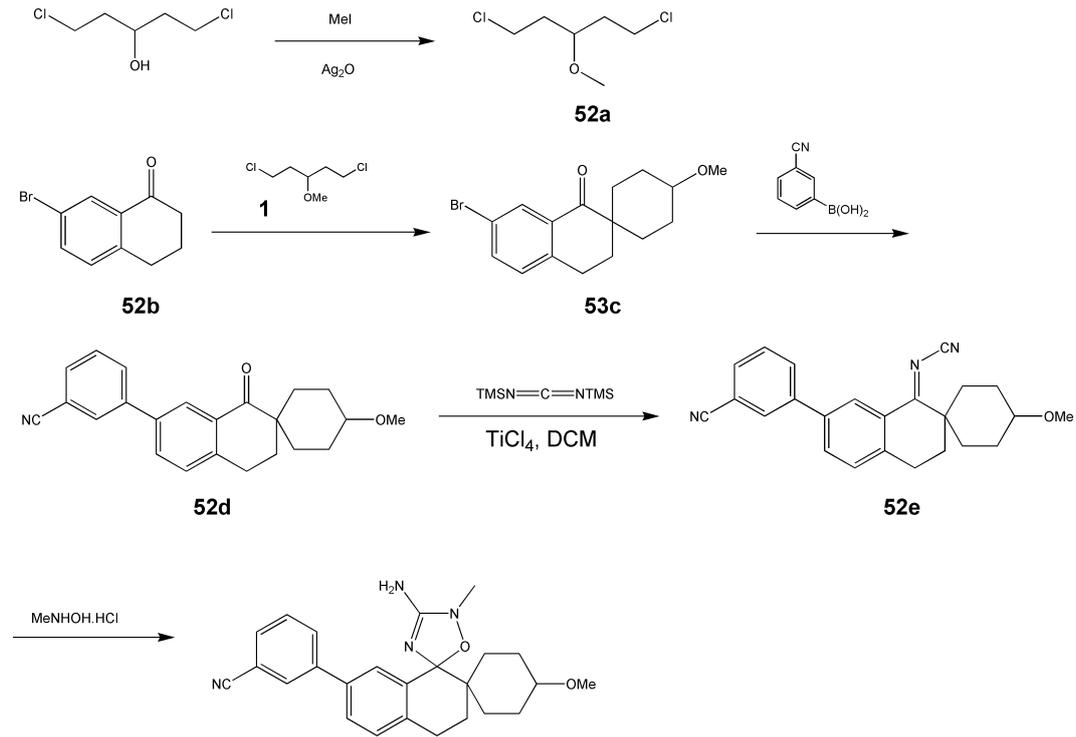
[1073]

[1074]

실시예 27에 기재되어 있는 화합물 **4**와 같은 방법을 이용하여, 화합물 **14** (3.5 mg, yield 13%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400MHz): δ 7.68 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.32-3.14 (m, 6H), 2.21 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.53-1.26 (m, 5H); ESI MS: $m/z=441$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1076]

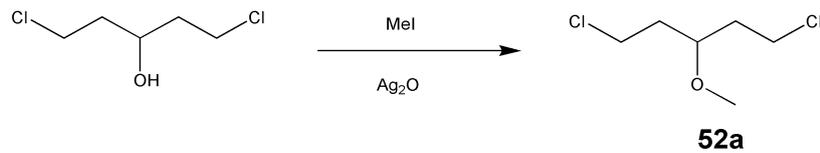
실시예 31. 화합물 52의 제조



[1077]

[1079]

실험 데이터:



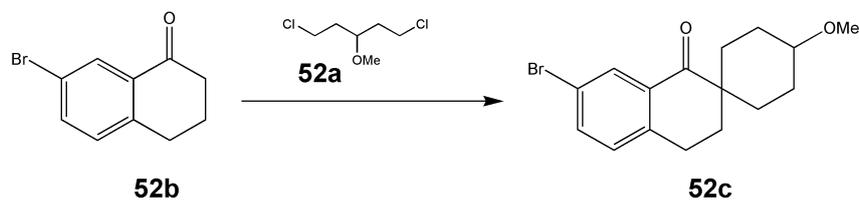
[1081]

[1082]

화합물 52a의 제조

[1083]

MeI (4.46 mL, 71.6 mmol)를 1,5-디클로로펜탄-3-올 (1.9 g, 12.2 mmol) 및 Ag₂O (7.5 g, 32.3 mmol)를 포함하는 DMF (25 mL) 용액에 20-30°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고 여과하였다. 여액을 Et₂O로 3회 추출하고, 모은 유기층을 물로 세척, 건조 및 농축하여 미정제 화합물 52a (1.3 g, 63%)를 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



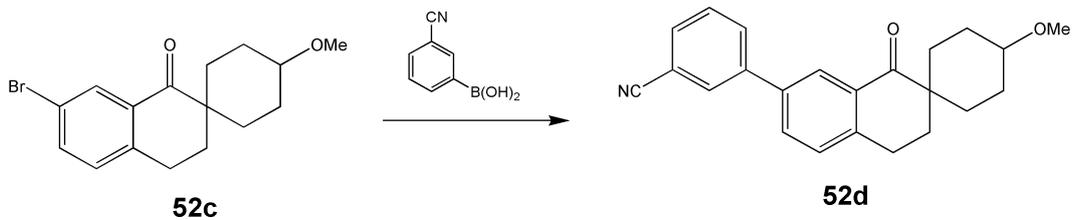
[1085]

[1086]

화합물 52c의 제조

[1087]

화합물 52b (336 mg, 1.5 mmol)를 포함하는 DMF 용액에 NaH (150 mg, 60%, 3.75 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 화합물 52a (510 mg, 3 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음물로 반응종료시키고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 농축하고, 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 52c (50 mg, 10%)를 얻었다.



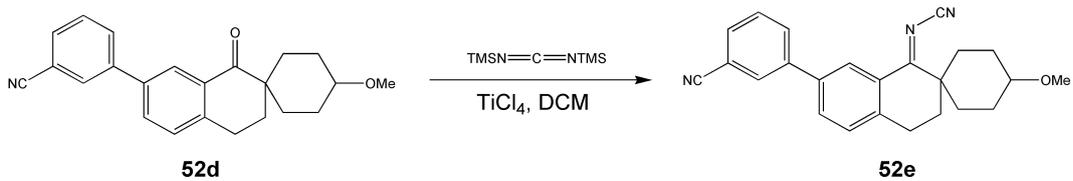
[1089]

[1090]

화합물 52d의 제조

[1091]

화합물 **52c** (34 mg, 0.23 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2 M, 0.8 mL)의 1,4-다이옥산 (1.5 mL) 용액에 질소분위기에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (15 mg)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 100°C에서 6시간 동안 교반하였다. 상온으로 냉각 후, 유기층을 건조시키고 농축하였다. 잔사를 TLC로 정제하여 화합물 **52d** (25 mg, 47%)를 얻었다.



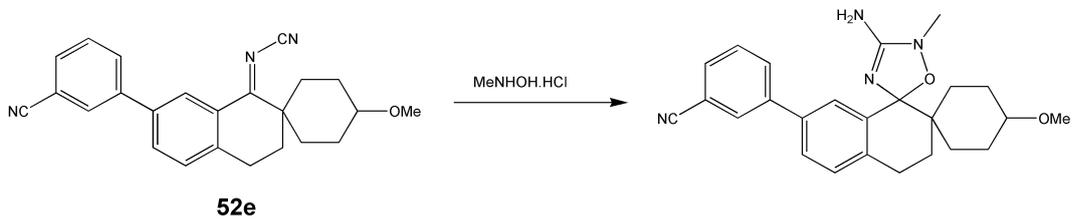
[1093]

[1094]

화합물 52e의 제조

[1095]

화합물 **52d** (25 mg, 0.07 mmol)를 포함하는 CH₂Cl₂ (1.5 mL) 용액에 TiCl₄ (28 mg)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C, 마이크로웨이브 반응기 내에서 6분 동안 교반하고, 및 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (30 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60°C, 마이크로웨이브 반응기 내에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 얼음물을 붓고, DCM을 추출하였다. 모은 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음 여액을 농축하여 미정제 화합물 **52e** (30 mg, 116% crude)을 얻었다.



[1097]

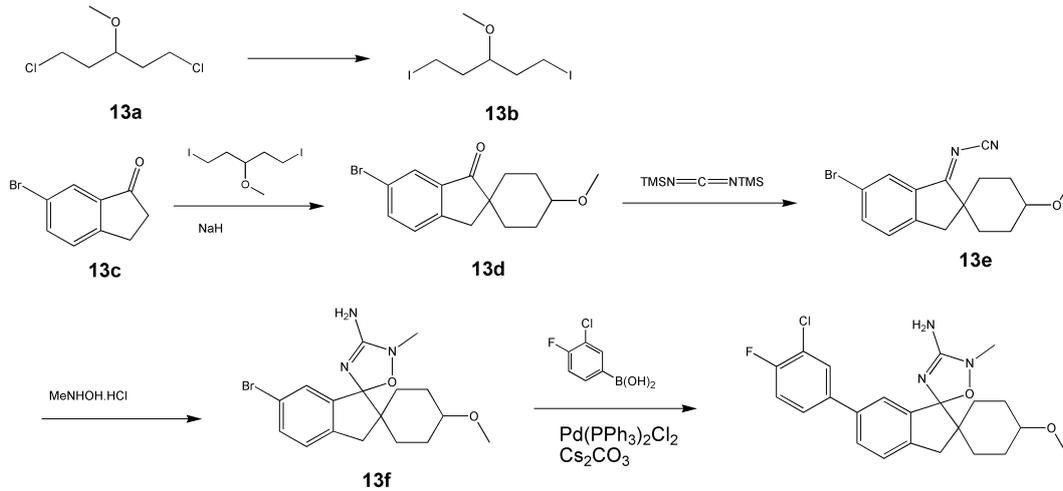
[1098]

화합물 52의 제조

[1099]

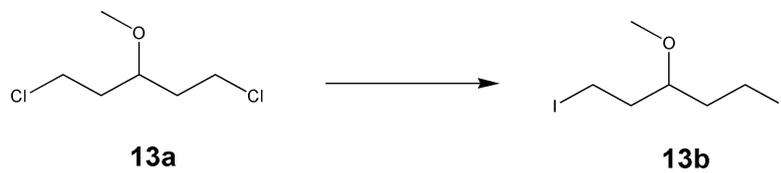
메틸하이드록실아민 HCl염 (7 mg, 0.08 mmol)의 무수 MeOH (1 mL) 용액에 NaOMe (25% in MeOH, 6 drops) 및 화합물 **52e** (30 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 6분 동안 교반 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **52** (1.07 mg, 3%)를 얻었다. ¹H-NMR (400MHz CD₃OD): δ 7.95 (m, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 3.45 (d, 6H), 2.92 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.52 (m, 3H), 1.43 (m, 1H), 1.35 (m, 1H); ESI MS: m/z=417 [M+H]⁺.

[1101] 실시예 32. 화합물 13의 제조



[1102]

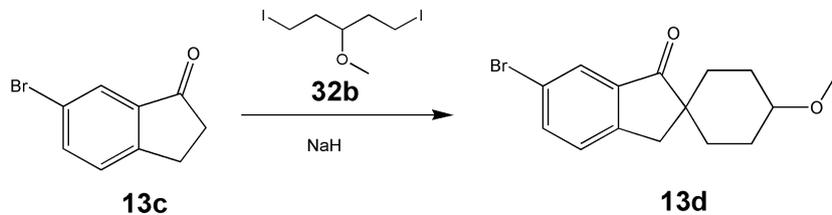
[1104] 실험 데이터:



[1106]

[1107] 화합물 13b의 제조

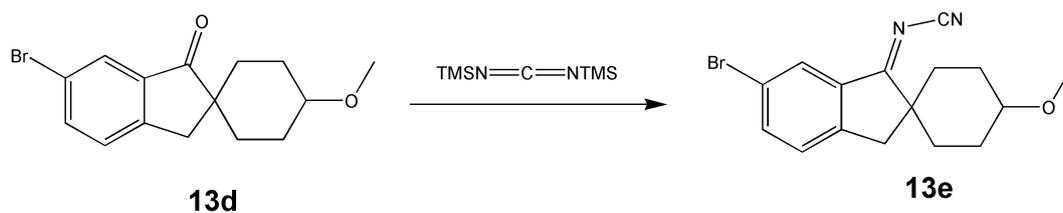
[1108] 화합물 13a (5 g, 29.4 mmol)의 아세톤 (62.5 mL) 용액에 소듐 아이오다이드(17.64 g, 117.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류하고, 여과한 다음 여액을 농축하고, 잔사를 DCM(100 mL)에 용해시켰다. 여과 후, 여액을 농축하여 화합물 13b (9.6 g, 93%)을 얻었다. ¹H-NMR (400 Hz CDCl₃): δ 3.39 (m, 3H), 3.22-3.30 (m, 5H), 1.95-2.00 (m, 4H).



[1110]

[1111] 화합물 13d의 제조

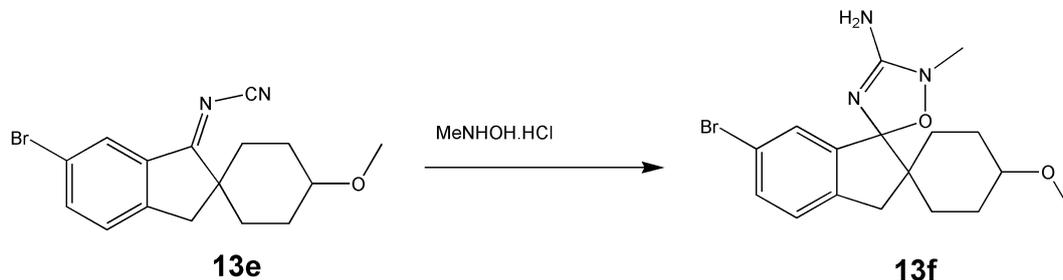
[1112] 화합물 13c(4.75 g, 22.6 mmol) 및 화합물 13b (9.6 g, 27.1 mmol)을 포함하는 DMF (80 mL) 용액에 NaH (2.71 g, 60%, 67.8 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하고, 물로 반응을 종료한 후, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조, 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 13d (900 mg, 12%)를 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃): δ 7.80 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.34(m, 3H), 3.22 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 2H).



[1114]

[1115] 화합물 13e의 제조

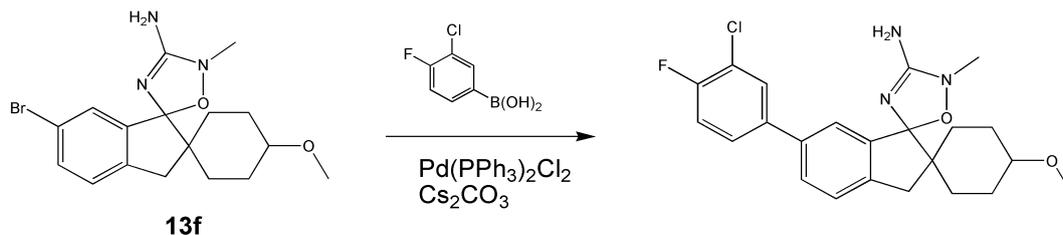
[1116] 화합물 **13d** (700 mg, 2.27 mmol)의 CH₂Cl₂ (18mL) 용액에 TiCl₄ (4.55 mL, 4.55 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하고, 비스-트리메틸실릴카보다이미드 (1.12 mL, 5.00 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 밤새 교반하고, 얼음물을 부은 다음 DCM으로 추출하였다. 모은 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축시켜 미정제 화합물 **13e** (700 mg, 93%)을 얻었다.



[1118]

[1119] **화합물 13f의 제조**

[1120] 메틸하이드록실아민 HCl염 (177 mg, 2.11 mmol)의 무수 MeOH 35 mL 용액에 NaOMe (10% in MeOH, 1.05 mL) 및 화합물 **13e** (700 mg, 2.11 mmol)을 첨가하였다. 25분 교반 후, 용매를 제거하고, 잔사를 DCM (50 mL)에서 소모하고, 침전을 걸러냈다. 용매를 제거하고, 잔사를 TLC로 정제하여 화합물 **13f** (1 g, 125% crude)을 얻었다. ¹H-NMR (400 Hz CDCl₃): δ 7.45 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.00 (m, 3H), 2.70-2.88 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.45-1.62 (m, 3H), 1.35 (m, 2H).



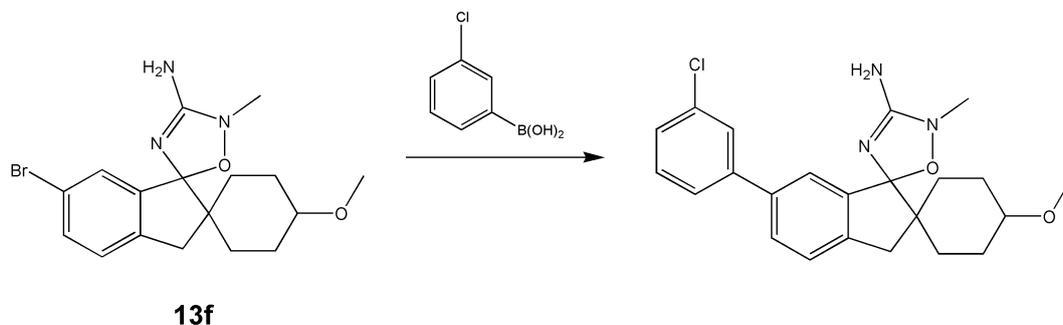
[1122]

[1123] **화합물 13의 제조**

[1124] 화합물 **13f** (20mg, 0.053 mmol), 3-클로로-4-플루오로페닐보론산 (14 mg, 0.08 mmol), Cs₂CO₃ (2 M, 0.300 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg)의 혼합물을 포함하는 1,4-다이옥산 (1 mL)에 아르곤 분위기, 마이크로웨이브 반응기 내에서 120°C, 18분 동안 교반하였다. 반응혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 **13** (2.67 mg, 12%)을 얻었다. ¹H-NMR (400 Hz CD₃OD): δ 7.90-8.00 (m, 0.3H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 6H), 3.30-3.35 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.64-1.95 (m, 3H), 1.30-1.55 (m, 3H); ESI MS: m/z=430 [M+H]⁺.

[1126]

실시예 33. 화합물 5의 제조

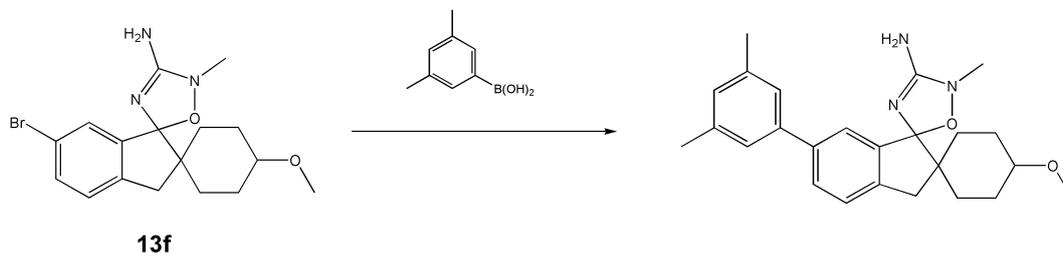


[1127]

[1128] 실시예 32에서 기재된 **화합물 13** 과 동일한 방법을 이용하여 화합물 **5** (1.79 mg, 8%)를 얻었다. ¹H NMR (400 Hz CD₃OD): δ 7.90-8.00 (m, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.50-7.65 (m, 4H), 7.35-7.50 (m, 1H), 3.35-3.45 (m,

6H), 3.15-3.30 (m, 2H), 3.00-3.10 (d, 1H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.60-1.90 (m, 3H), 1.35-1.55 (m, 3H); ESI MS: m/z=412 [M+H]⁺.

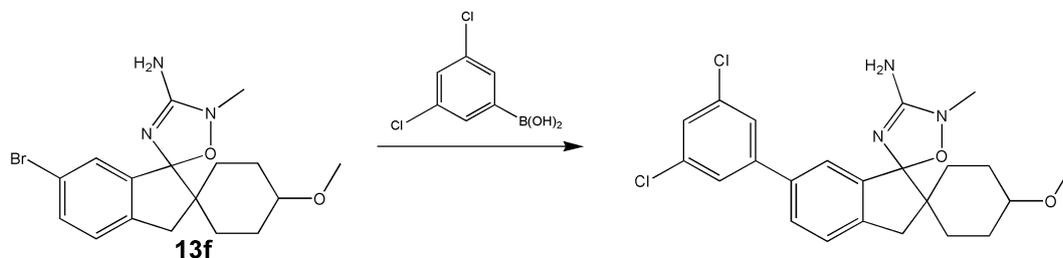
[1130] 실시예 34. 화합물 19의 제조



[1131]

[1132] 실시예 32에 기재된 화합물 13 과 동일한 방법을 이용하여 화합물 19 (2.16 mg, 10%)를 얻었다. ¹H-NMR (400 Hz CD₃OD): δ 7.90-8.00 (m, 1H), 7.60-7.75 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 6.95-7.05 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 6H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.30-2.45 (d, 6H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.64-1.95 (m, 3H), 1.30-1.55 (m, 3H); ESI MS: m/z=406 [M+H]⁺.

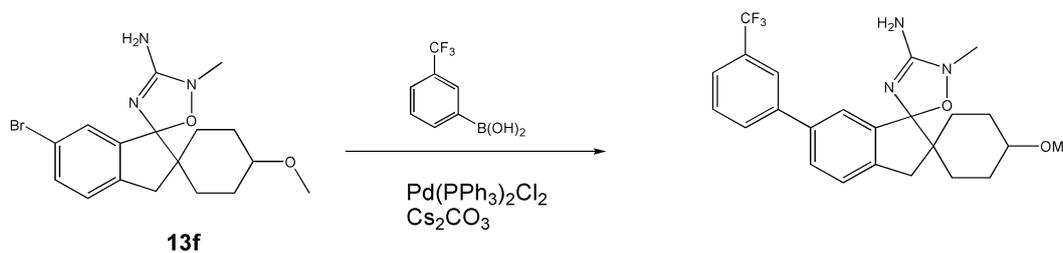
[1134] 실시예 35. 화합물 6의 제조



[1135]

[1136] 실시예 32에 기재된 화합물 13 과 동일한 방법을 이용하여 화합물 6 (1.82 mg, 8%)을 얻었다. ¹H-NMR (400 Hz CD₃OD): δ 7.65-7.75 (m, 2H), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 6H), 3.15-3.25 (m, 2H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.64-1.95 (m, 3H), 1.30-1.55 (m, 3H); ESI MS: m/z=446 [M+H]⁺.

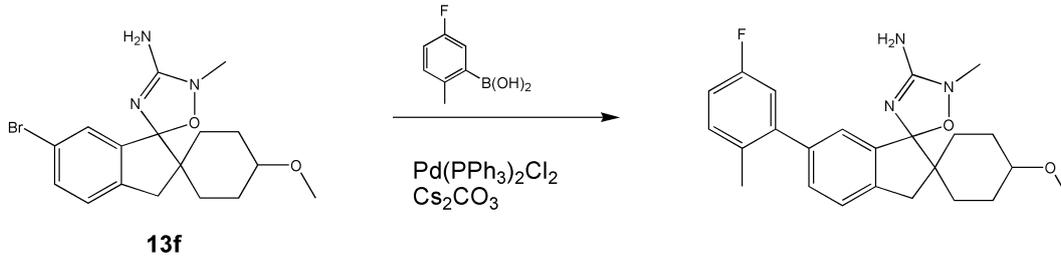
[1138] 실시예 36. 화합물 20의 제조



[1139]

[1140] 실시예 32에 기재된 화합물 13 과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 20 (2.06 mg, 10%)을 얻었다. ¹H-NMR (400 Hz CD₃OD): δ 7.80-8.00 (m, 2H), 7.60-7.80 (m, 4H), 7.40-7.50 (m, 1H), 3.35-3.45 (m, 6H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.64-1.95 (m, 3H), 1.30-1.55 (m, 3H); ESI MS: m/z=446 [M+H]⁺.

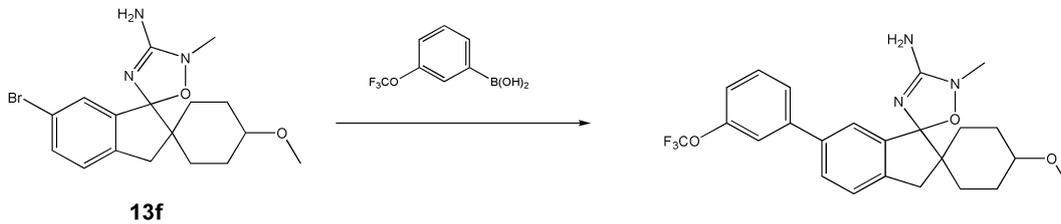
[1142] 실시예 36a. 화합물 32의 제조



[1143]

[1144] 실시예 35에 기재된 **화합물 13** 과 동일한 방법을 이용하여 화합물 32 (9.28 mg, 42%)를 얻었다. ¹H-NMR (400 Hz CD₃OD): δ 7.60-7.70 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 1H), 6.85-7.05 (m, 2H), 3.23-3.45 (m, 6H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 4.3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.64-1.95 (m, 3H), 1.30-1.55 (m, 3H); ESI MS: m/z=410 [M+H]⁺.

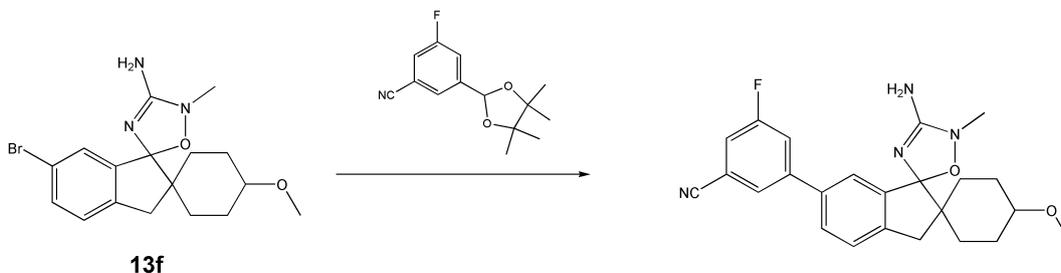
[1146] 실시예 37. 화합물 9의 제조



[1147]

[1148] 실시예 32에 기재된 **화합물 13** 과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 9 (2.46 mg, 10%)를 얻었다. ¹H-NMR (400 Hz CD₃OD): δ 7.65-8.00 (m, 1H), 7.50-7.65 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.20-7.40 (m, 1H), 3.23-3.45 (m, 6H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.10-2.18 (m, 4.3H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.64-1.95 (m, 3H), 1.30-1.55 (m, 3H); ESI MS: m/z=462 [M+H]⁺.

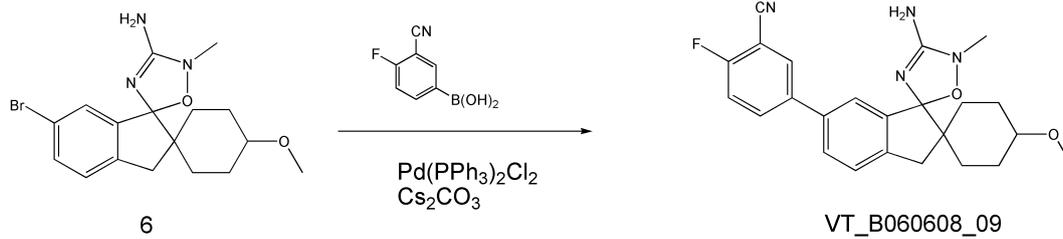
[1150] 실시예 38. 화합물 8의 제조



[1151]

[1152] 화합물 **13f** (20 mg, 0.053 mmol), 3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3-dioxolan-2-일) 벤조니트릴 (20 mg, 0.08 mmol), Cs₂CO₃ (2 M, 0.300 mL), 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg)을 포함하는 1,4-다이옥산 (1 mL) 혼합물을 Ar₂ 분위기에서, 100°C, 90분 동안 교반하였다. 상기 반응혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 **8** (1.85 mg, 8%)을 얻었다. ¹H-NMR (400 Hz CD₃OD): δ 7.85-8.00 (m, 1H), 7.70-7.85 (m, 3H), 7.50-7.65 (m, 1H), 7.40-7.50 (m, 1H), 3.23-3.45 (m, 6H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.64-1.95 (m, 2H), 1.30-1.55 (m, 4H); ESI MS: m/z=421 [M+H]⁺.

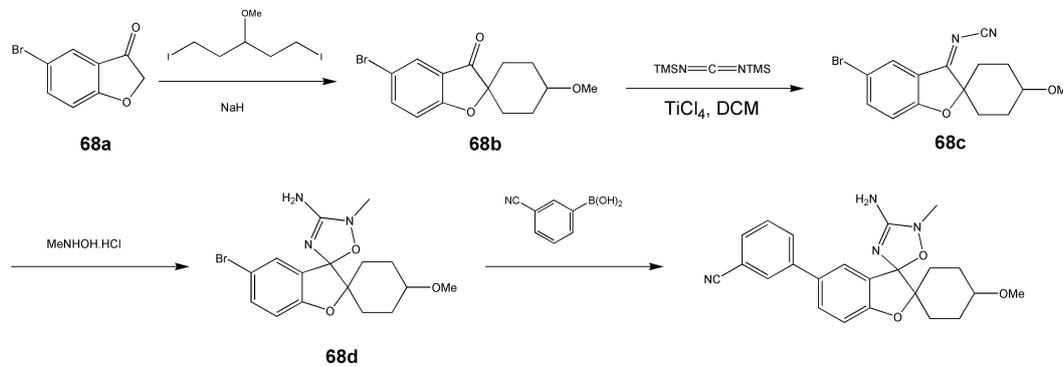
[1154] 실시예 39. 화합물 12의 제조



[1155]

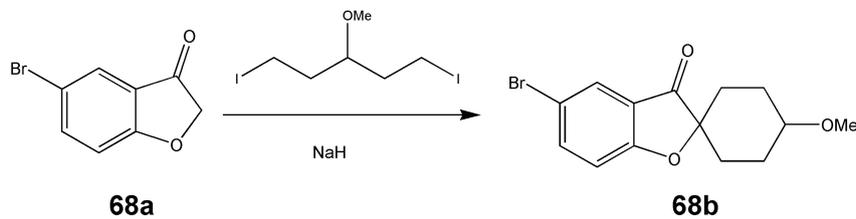
[1156] 실시예 35에 기재된 **화합물 13** 과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 **12** (2.73 mg, 12%)를 얻었다. ¹H-NMR (400 Hz CD₃OD): δ 7.90-8.10 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 2H), 3.23-3.45 (m, 6H), 3.15-3.25 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.64-1.95 (m, 3H), 1.30-1.55 (m, 3H); ESI MS: m/z=421 [M+H]⁺.

[1158] 실시예 40. 화합물 68의 제조



[1159]

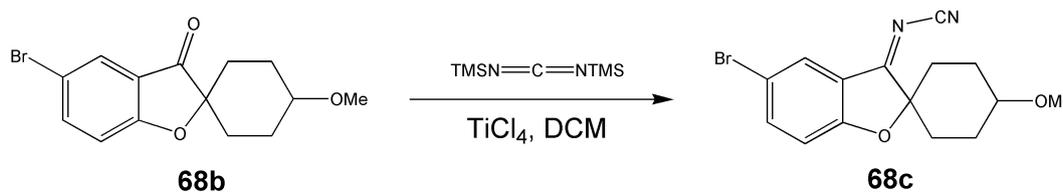
[1161] 실험 데이터:



[1163]

[1164] 화합물 68b의 제조

[1165] NaH (5.4 g, 0.135 mol)를 포함하는 건조 THF (150 mL)에 화합물 **68a** (9.48 g, 0.045mol)을 포함하는 THF (20 mL) 용액을 -30℃에서 적가하였다. 상기 혼합물을 -30℃, 0.5시간 동안 교반하고, 1,5-디아이오도-3-메톡시펜탄 (15.8 g, 0.045 mol)을 적가하고, 상기 혼합물을 대기 온도에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 **68b** (220 mg, 2%)을 얻었다.

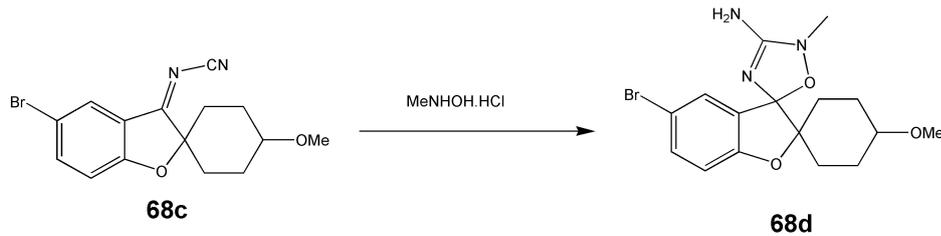


[1167]

[1168] 화합물 68c의 제조

[1169] 화합물 **68b** (100mg, 0.32mmol)의 DCM (10 ml) 용액에 TiCl₄ (0.8 mL, 0.8 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하고, (TMSN)₂C (150 mg, 0.8 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 대기 온도에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 반응을 종료하고, DCM으로 추출, Na₂SO₄로 건조한 다음 진공에서 농축하여 화합

물 **68c** (96 mg, 95%)을 얻었다.



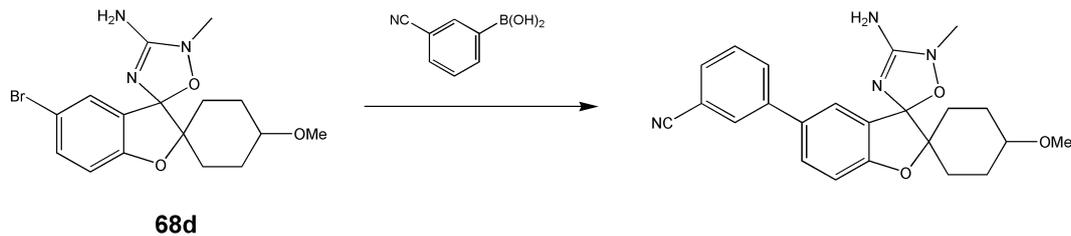
[1171]

[1172]

화합물 68d의 제조

[1173]

MeNHOH.HCl (24 mg, 0.284mmol)의 무수 MeOH (10 ml) 용액에 NaOMe (138 mg) 및 화합물 **68c** (95 mg, 0.284 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 대기 온도에서 1시간 동안 교반하고, 물로 반응종료하고, DCM으로 추출, 진공에서 농축하여 다른 정제 없이 화합물 **68d** (60 mg, 50%)을 얻었다.



[1175]

[1176]

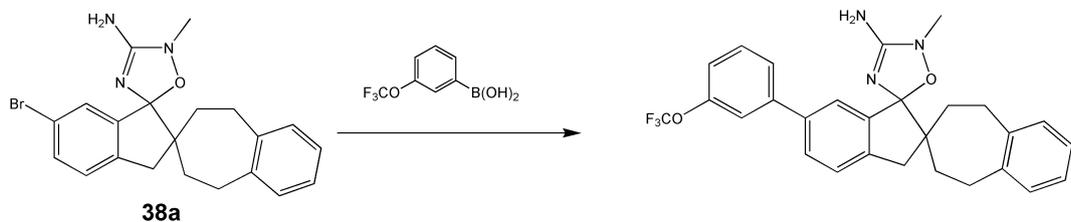
화합물 68의 제조

[1177]

실시예 35에 기재된 **화합물 13**과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 **68** (2.11 mg, 3%)을 얻었다. ¹H-NMR (400 Hz CD₃OD): δ 8.00-8.10 (m, 1H), 7.85-8.00 (m, 2H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 6H), 2.10-2.25 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 2H); ESI MS: m/z=405 [M+H]⁺.

[1179]

실시예 41. 화합물 38의 제조

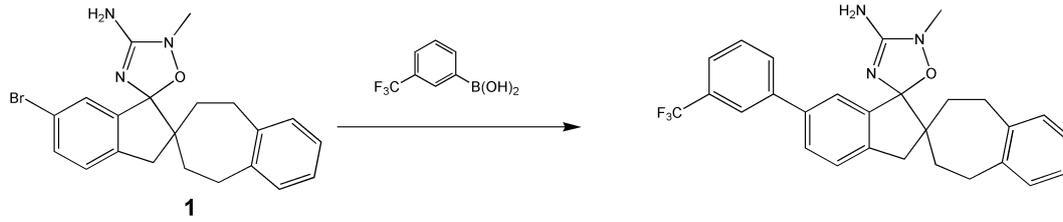


[1180]

[1181]

Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg, 0.014 mmol), Cs₂CO₃ (2 N, 0.3 mL) 및 3-(트리플루오로메톡시)페닐보론산 (15 mg, 0.073 mmol)을 아르곤 분위기, 10 mL 시험관 내의 화합물 **1** (15 mg, 0.036 mmol)을 포함하는 1,4-다이옥산 (2 mL) 용액에 첨가하였다. 상기 혼합물을 120°C, 마이크로웨이브 반응기에서 20분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 **38** (4.59 mg, 28%)을 얻었다. ¹H NMR (400 Hz CD₃OD): δ 7.95-8.05 (m, 0.4H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 0.6H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.25-7.40 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 3H), 2.95-3.20 (m, 2H), 2.65-2.90 (m, 2H), 1.75-2.20 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 2H); ESI MS: m/z=494 [M+H]⁺.

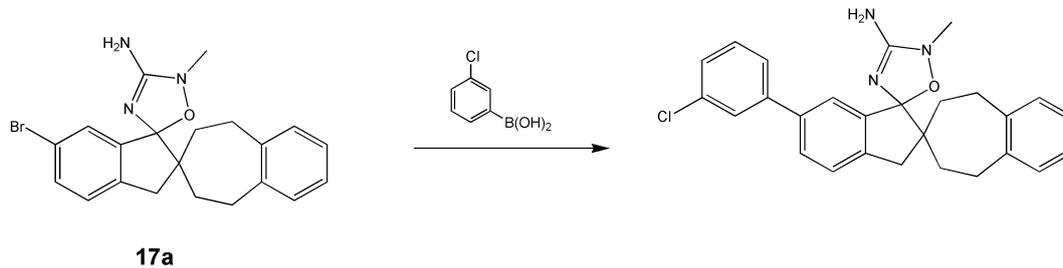
[1183] 실시예 42. 화합물 39의 제조



[1184]

[1185] 실시예 41에 기재된 **화합물 38**과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 **39** (1.40 mg, 27%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 Hz CD_3OD): δ 7.95–8.05 (m, 0.4H), 7.75–7.90 (m, 2H), 7.60–7.75 (m, 4H), 7.40–7.50 (m, 0.6H), 7.05–7.15 (m, 4H), 3.30–3.50 (m, 2H), 3.15–3.25 (m, 3H), 2.95–3.15 (m, 2H), 2.65–2.85 (m, 2H), 1.75–2.20 (m, 2H), 1.40–1.70 (m, 2H); ESI MS: $m/z=478$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1187] 실시예 43. 화합물 17의 제조

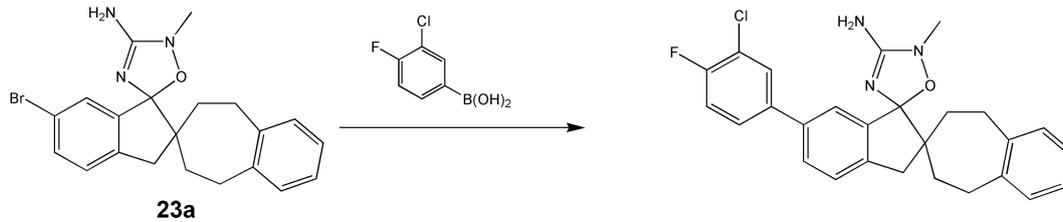


[1188]

[1189] 실시예 41에 기재된 **화합물 38**과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 **17** (2.78 mg, 8%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 Hz CD_3OD): δ 7.70–8.00 (m, 2H), 7.50–7.70 (m, 2H), 7.35–7.50 (m, 3H), 7.05–7.15 (m, 4H), 3.40–3.50 (m, 2H), 3.20–3.30 (m, 3H), 2.95–3.20 (m, 2H), 2.65–2.85 (m, 2H), 1.75–2.20 (m, 2.5H), 1.45–1.70 (m, 1.6H); ESI MS: $m/z=444$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1190] 대안적으로, 화합물 **17a** (105 mg, 0.255 mmol) 및 화합물 1A (60 mg, 0.384 mmol)를 포함하는 다이옥산 (5 mL) 용액, 및 Cs_2CO_3 수용액(2 M, 1.8 mL)을 상기 반응 혼합물을 통해 5분 동안 질소 흐름 버블링시켜 탈산화시켰다. 이후 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (18 mg)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 위치시키고, 120 °C, 15분 동안 방사선 조사하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 짧은 셀라이트 패드로 여과하였다. 상기 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 17 (48.2 mg, 42%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.178, 1.241$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.62–7.90 (m, 2H), 7.47–7.55 (m, 2H), 7.27–7.45 (m, 3H), 7.00–7.27 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.90–3.10 (m, 3H), 2.61–2.75 (m, 2H), 1.77–2.08 (m, 3H), 1.41–1.84 (m, 2H).

[1192] 실시예 44. 화합물 23의 제조

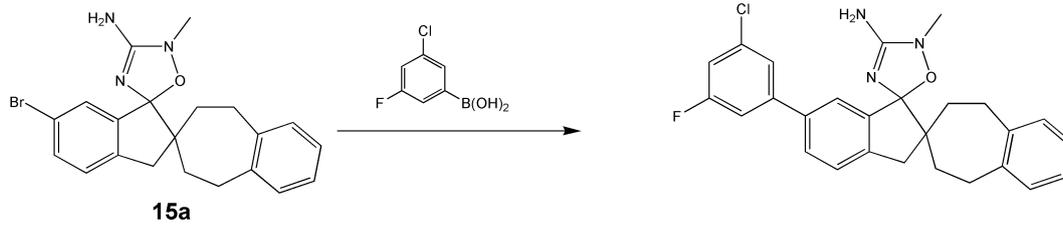


[1193]

[1194] 실시예 41에 기재된 **화합물 38**과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 **23** (1.57 mg, 10%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 Hz CD_3OD): δ 7.90–8.00 (m, 0.4H), 7.65–7.80 (m, 2H), 7.45–7.60 (m, 1.6H), 7.30–7.40 (m, 1H), 7.05–7.15 (m, 4H), 3.40–3.50 (m, 2H), 3.20–3.30 (m, 3H), 2.95–3.20 (m, 2H), 2.65–2.85 (m, 2H), 1.80–2.20 (m,

2H), 1.45-1.75 (m, 2H); ESI MS: $m/z=462$ $[M+H]^+$.

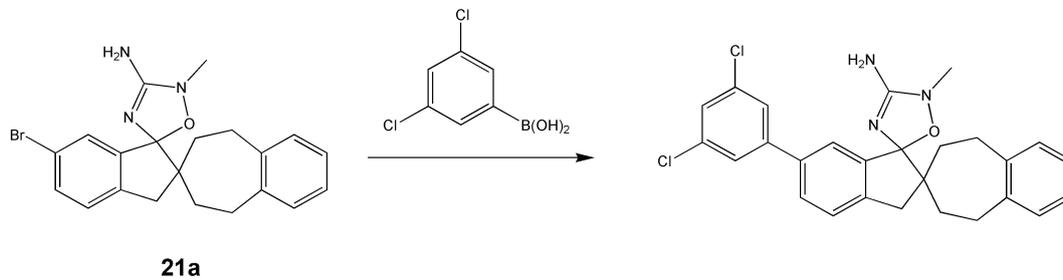
[1196] 실시예 45. 화합물 15의 제조



[1197]

[1198] 실시예 41에 기재된 화합물 38과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 15 (1.51 mg, 10%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 Hz CD_3OD): δ 7.90-8.00 (m, 0.3H), 7.70-7.80 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 1.6H), 7.20-7.40 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 3H), 2.95-3.20 (m, 2H), 2.65-2.85 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 2H); ESI MS: $m/z=462$ $[M+H]^+$.

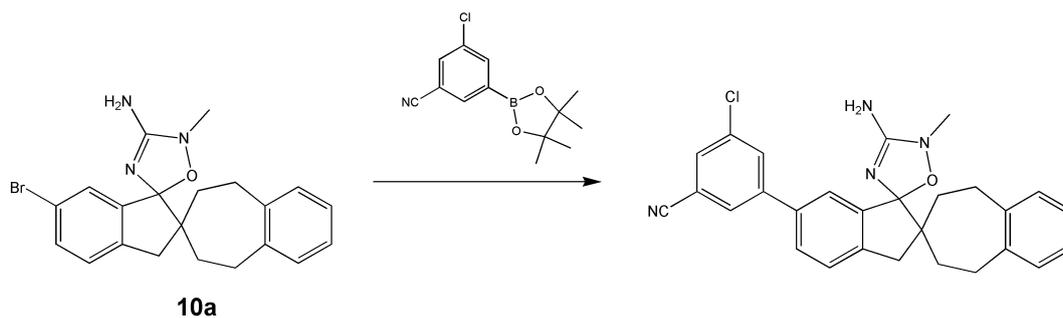
[1200] 실시예 46. 화합물 21의 제조



[1201]

[1202] 실시예 41에 기재된 화합물 38과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 21 (1.51 mg, 10%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 Hz CD_3OD): δ 7.90-8.00 (m, 0.3H), 7.70-7.80 (m, 1.7H), 7.55-7.65 (s, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 4H), 2.95-3.20 (m, 2H), 2.65-2.85 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 2H); ESI MS: $m/z=478$ $[M+H]^+$.

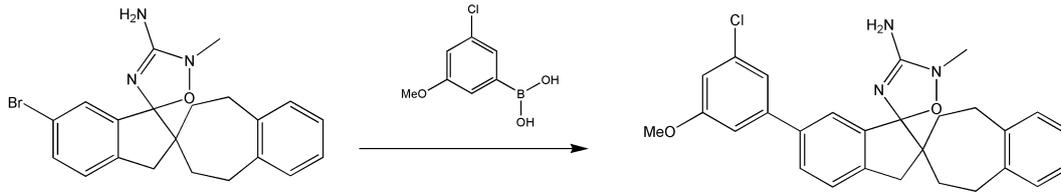
[1204] 실시예 47. 화합물 10의 제조



[1205]

[1206] 화합물 10a (20mg, 0.049 mmol), 3-클로로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴 (19.20 mg, 0.073 mmol), Cs_2CO_3 (2 M, 0.300 mL) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5 mg)을 포함하는 1,4-다이옥산 (1 mL) 혼합물을 Ar_2 분위기에서, 120°C , 마이크로웨이브 반응기 내에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 10 (2.10 mg, 9%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 Hz CD_3OD): δ 7.90-8.00 (m, 0.3H), 7.85-8.10 (m, 2.6H), 7.75-7.85 (m, 2H), 7.45-7.55 (m, 0.7H), 7.05-7.15 (m, 4H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 3H), 2.95-3.20 (m, 2H), 2.65-2.85 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 2H); ESI MS: $m/z=469$ $[M+H]^+$.

[1208] 실시예 48. 화합물 27의 제조

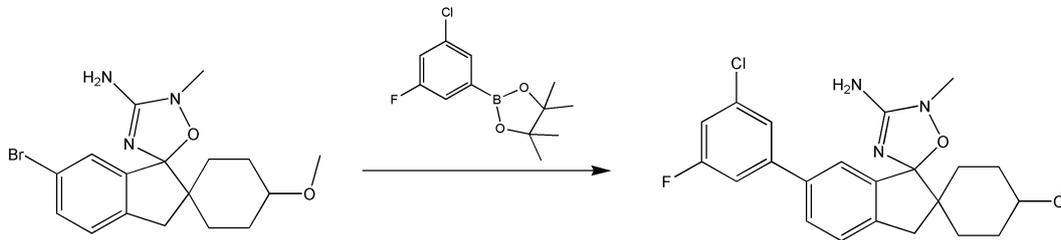


27a

[1209]

[1210] 실시예 41에 기재된 화합물 38과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 27 (1.08 mg, 3%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 Hz CD_3OD): δ 7.85-7.95 (m, 0.5H), 7.55-7.75 (m, 2H), 7.35-7.45 (m, 0.6H), 6.85-7.20 (m, 7H), 3.75-3.80 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 3H), 2.95-3.20 (m, 2H), 2.65-2.85 (m, 2H), 1.80-2.20 (m, 2H), 1.50-1.75 (m, 2H); ESI MS: $m/z=474$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1212] 실시예 49. 화합물 1의 제조

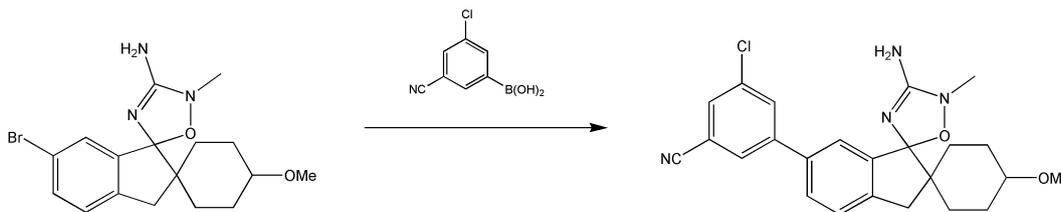


1a

[1213]

[1214] 실시예 47에 기재된 화합물 10과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 1 (2.8 mg, 14%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 Hz CD_3OD): δ 7.85-7.95 (m, 0.3H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.20-7.55 (m, 3.5H), 3.30-3.40 (m, 6H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 3H), 2.95-3.10 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.65-1.95 (m, 2H), 1.30-1.60 (m, 4H); ESI MS: $m/z=430$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1216] 실시예 50. 화합물 2의 제조

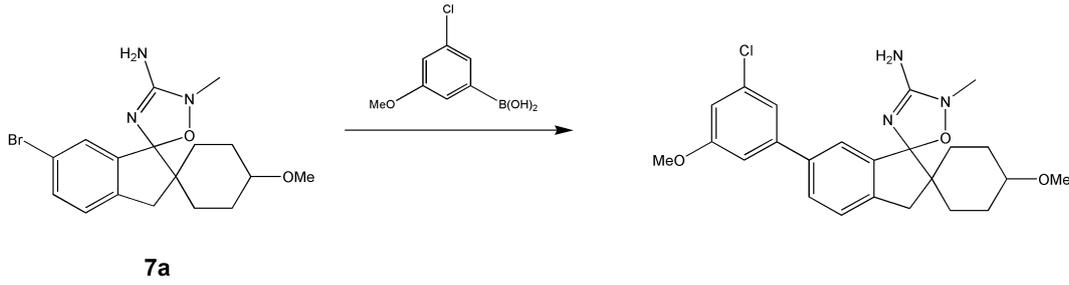


2a

[1217]

[1218] 실시예 41에 기재된 화합물 38과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 2 (2.8 mg, 14%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 Hz CD_3OD): δ 7.85-7.95 (m, 0.3H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.20-7.55 (m, 3.5H), 3.30-3.40 (m, 6H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.20-3.30 (m, 3H), 2.95-3.10 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 2H), 1.65-1.95 (m, 2H), 1.30-1.60 (m, 4H); ESI MS: $m/z=430$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

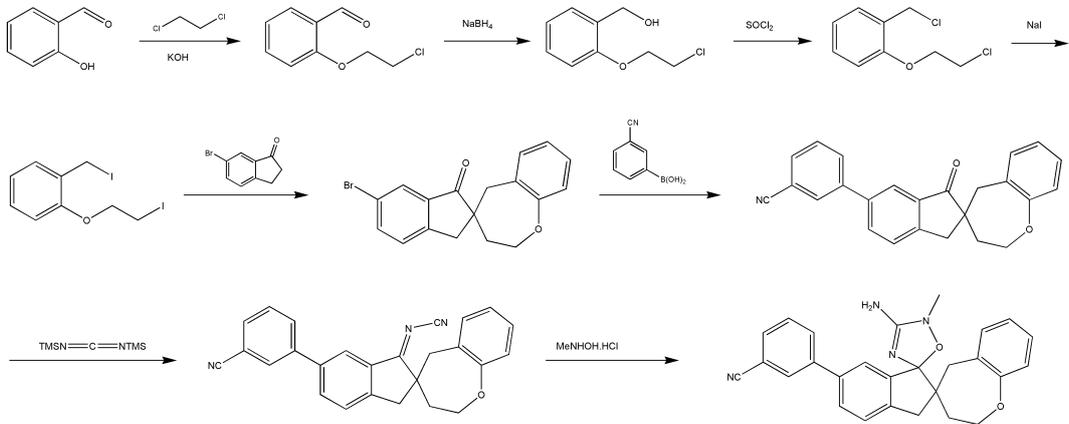
[1220] 실시예 51. 화합물 7의 제조



[1221]

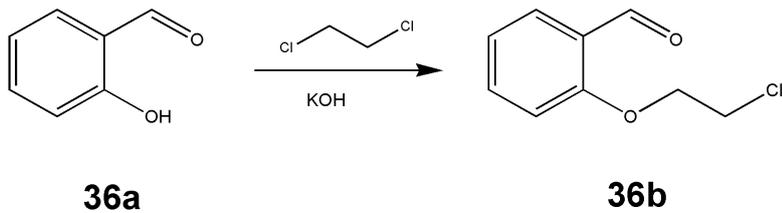
[1222] 실시예 41에 기재된 **화합물 38**과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 **7** (1.23 mg, 4.1%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 Hz CD_3OD): δ 7.90–8.00 (m, 0.5H), 7.65–7.75 (m, 2H), 7.35–7.45 (m, 0.6H), 7.10–7.20 (m, 1H), 6.95–7.05 (m, 2H), 3.80–3.90 (s, 3H), 3.30–3.45 (m, 6H), 3.00–3.25 (m, 3H), 2.00–2.20 (m, 2H), 1.65–1.95 (m, 3H), 1.35–1.55 (m, 3H); ESI MS: $m/z=442$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1224] 실시예 52. 화합물 36의 제조



[1225]

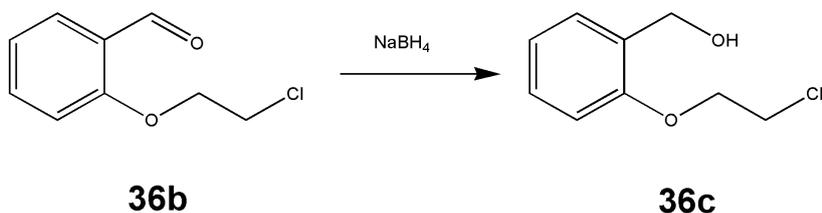
[1227] 실험 데이터:



[1229]

[1230] 화합물 36b의 제조

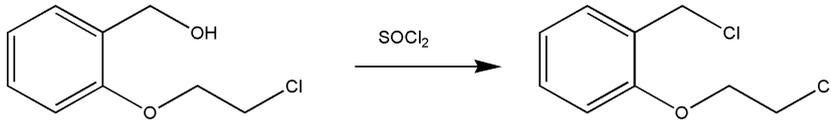
[1231] 화합물 **36a** (50 g, 410 mmol), 1,2-디클로로에탄 (50 mL), 및 KOH (25 g, 445 mmol)를 포함하는 H_2O (50 mL) 혼합물을 3일 동안 환류하였다. 유기층을 분리하고, CH_2Cl_2 로 희석하고, NaOH 수용액 및 물로 세척하고, 농축하여 화합물 **36b** (47 g, 63%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ 7.82 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.87 (t, 2H).



[1233]

[1234] **화합물 36c의 제조**

[1235] **화합물 36b** (10 mg, 54.3 mmol)의 MeOH (50 mL) 용액에 NaBH₄ (3.0 g, 81.5 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하고, 농축하였다. 물 (100 mL)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 EtOAc (100 mL×3)로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척, Na₂SO₄로 건조한 후 여과하고 농축하여 화합물 **36c** (10 g, 99%)를 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7.28 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.69 (m, 2H), 4.38 (t, 2H), 3.83 (t, 2H).



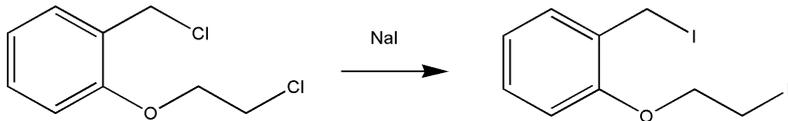
36c

36d

[1237]

[1238] **화합물 36d의 제조**

[1239] 화합물 **36c** (10 g, 53.7 mmol)의 DCM (30 mL) 용액에 SOCl₂ (51g, 430 mmol)를 0℃에서 적가하고, 상기 반응 혼합물을 밤새 환류하였다. 상기 용액을 농축하고 잔사를 NH₄OH로 희석한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 건조, 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **36d** (3.8 g, 35%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.73 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.06 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.33 (t, 2H), 3.89 (t, 2H).



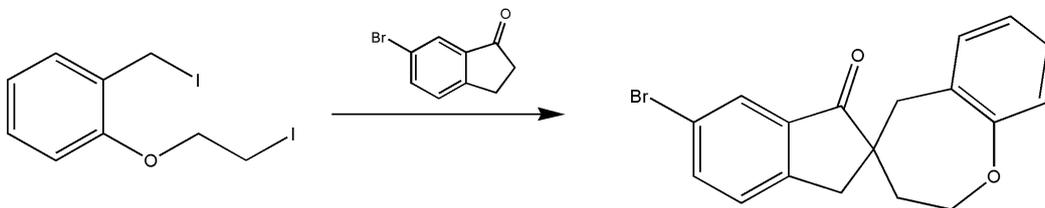
36d

36e

[1241]

[1242] **화합물 36e의 제조**

[1243] **화합물 36d** (1 g, 4.88 mmol)의 프로판-2-온 (25 mL) 용액에 NaI (2.2 g, 14.63 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 환류하였다. 상기 혼합물을 여과하고 농축하였다. 잔사를 EtOAc (50 mL)에 용해시키고, 용액을 물(30 mL)로 세척하였다. 유기층을 건조, 농축하여 화합물 **36e** (1.5 g, 79%)를 얻었다. ¹H NMR (400 MHz CDCl₃): δ 7.34 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.92 (t, 2H).



36e

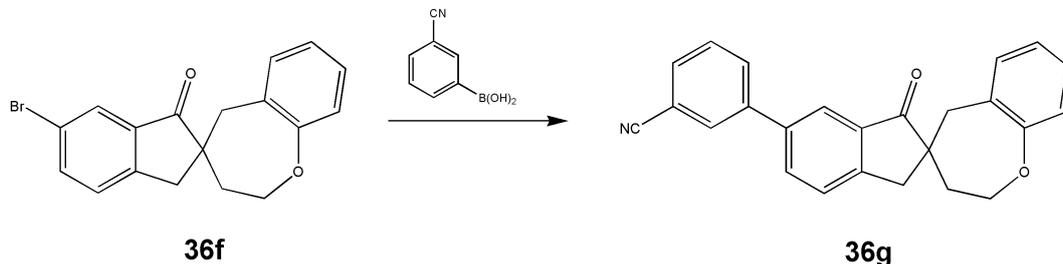
36f

[1245]

[1246] **화합물 36f의 제조**

[1247] 6-브로모-인단-1-온 (500 mg, 2.37 mmol)의 DMF (15 mL) 용액에 NaH (190 mg, 4.74 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 30분 교반 후, 화합물 **36e** (919 mg, 2.37 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 교반하였다. 상기 반응물을 물로 종료하고, TBME로 추출하였다. 유기층을 물, 식염수로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과하고, 농축하였다. 잔사를

분취 TLC로 정제하여 화합물 **36f** (145 mg 18%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ 7.88 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.01 (d, 4H), 6.88 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.38 (d, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.68-2.92 (m, 3H), 2.51 (t, 1H), 2.36 (d, 1H), 1.61 (d, 1H).



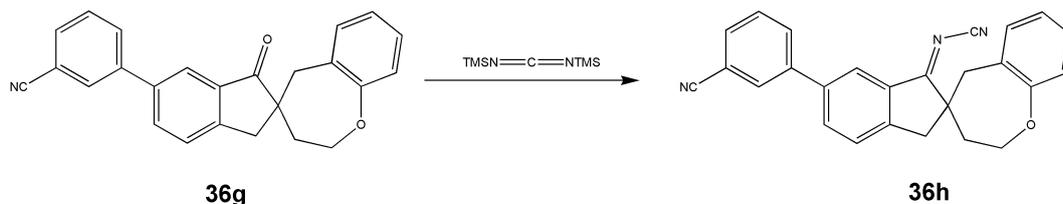
[1249]

[1250]

화합물 36g의 제조

[1251]

질소분위기에서 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg)를 포함하는 10 mL의 플라스크를 순차적으로, 화합물 **36f** (105 mg, 0.305 mmol)을 포함하는 1,4-다이옥산 (2 mL) 용액, Cs_2CO_3 용액 (2 N, 0.3 mL), 및 3-시아노페닐보론산 (90 mg, 0.61 mmol)으로 처리하였다. 상기 혼합물을 질소분위기, 100°C, 마이크로웨이브에서 10분 동안 가열하였다. 유기층을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 **36g** (98 mg, 96%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz CDCl_3): δ 7.95 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.63 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 6.98 (m, 4H), 4.48 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.43 (d, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.53 (t, 1H), 2.41 (d, 1H).



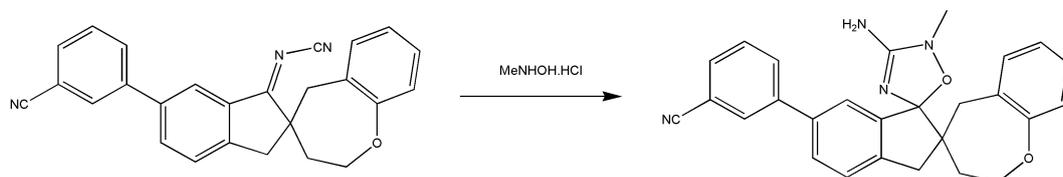
[1253]

[1254]

화합물 36h의 제조

[1255]

화합물 **36g** (70 mg, 0.19 mmol)을 포함하는 건조 CH_2Cl_2 (3 mL) 용액에 TiCl_4 (1 M solution in DCM, 0.38 mL)을 상온에서 15분 이내에 적가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (109 mg, 0.58 mmol)을 적가하고, 밤새 교반한 다음 얼음물을 붓고, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척, Na_2SO_4 로 건조한 후, 여과 및 농축하여 화합물 **36h**(80 mg, crude)을 얻고, 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.



[1257]

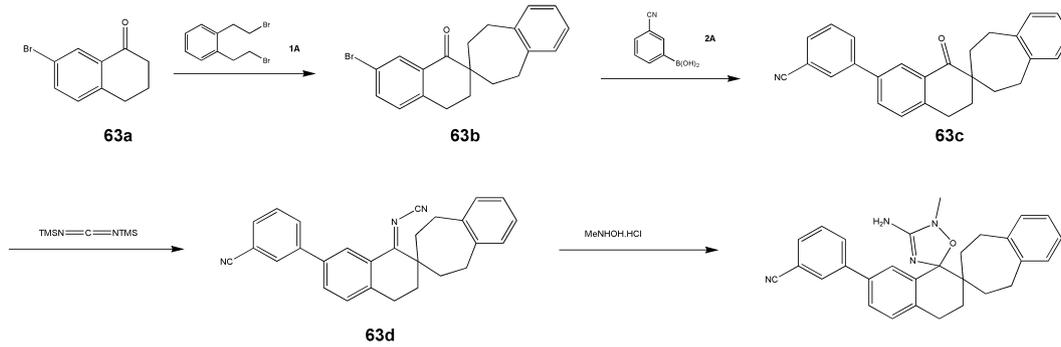
[1258]

화합물 36의 제조

[1259]

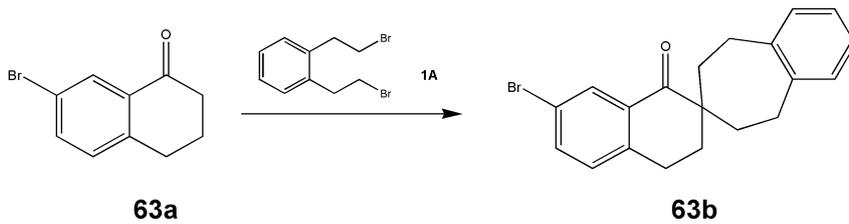
MeNHOH.HCl (17 mg, 0.206 mmol)의 무수 MeOH (3 mL) 용액에 NaOMe (10% in MeOH, 100 mg, 0.185 mmol) 및 화합물 **36h** (80 mg, 0.206 mmol)을 상온에서 첨가하였다. 10분 교반 후, 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 CH_2Cl_2 에 용해시켰다. 여과 후, 여액을 농축하고, 잔사를 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 **36** (5.08 mg, 6%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz CD_3OD): δ 8.02 (m, 2H), 7.52-7.93 (m, 4H), 7.38 (m, 1H), 7.21(m, 1H), 7.03 (m, 3H), 4.48 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.48 (m, 3H), 3.19 (m, 2H), 2.52-2.78 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 1.73-2.11 (m, 1H); ESI MS: m/z 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1261] 실시예 53. 화합물 63의 제조



[1262]

[1264] 실험 데이터:



[1266]

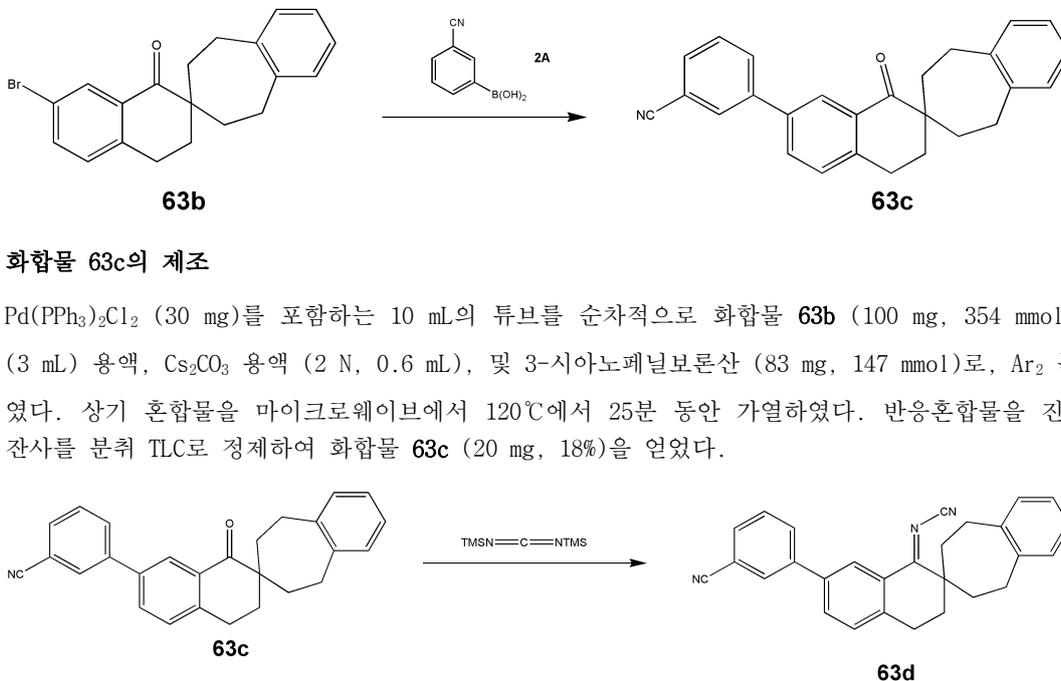
[1267] 화합물 63b의 제조

[1268] 화합물 63a (1 g, 4.46 mmol)을 포함하는 DMF (20 mL) 용액에 NaH (393 mg, 9.81 mmol)를 얼음조에서 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하고, 화합물 1A를 적가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 물로 종료한 다음 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 다음 농축하여 화합물 63b (100 mg, 5%)을 얻었다.

[1270]

[1271] 화합물 63c의 제조

[1272] Pd(PPh₃)₂Cl₂ (30 mg)를 포함하는 10 mL의 튜브를 순차적으로 화합물 63b (100 mg, 354 μmol)의 1,4-다이옥산 (3 mL) 용액, Cs₂CO₃ 용액 (2 N, 0.6 mL), 및 3-시아노페닐보론산 (83 mg, 147 μmol)로, Ar₂ 분위기에서 처리하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 120°C에서 25분 동안 가열하였다. 반응혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 63c (20 mg, 18%)을 얻었다.

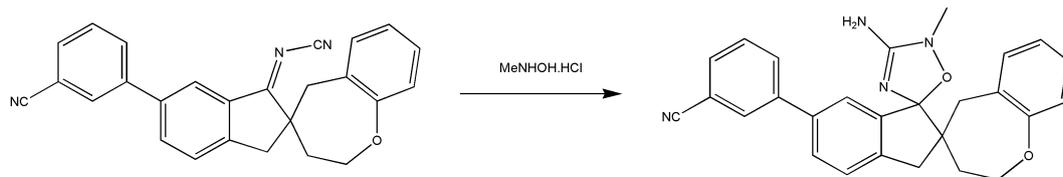


[1274]

[1275] 화합물 63d의 제조

[1276] 화합물 63c (20 mg, 0.053 mmol)의 CH₂Cl₂(3 mL) 용액에 TiCl₄ (39.5 mg, 0.2 mmol)를 적가하고, 상기 혼합물을 20분 동안 마이크로웨이브에서 아르곤 분위기, 50°C에서 교반하고, N,N'-메탄디일리텐비스(1,1,1-트리메틸실란아민) (18 mg, 0.096 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 마이크로웨이브 내, 60°C, 아르곤 분위기에서 교반하고, 얼음물 (10 mL)을 부었다. 수층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 유기층을 건조하고, 농축하여 미정제 화

합물 63d (20 mg)을 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

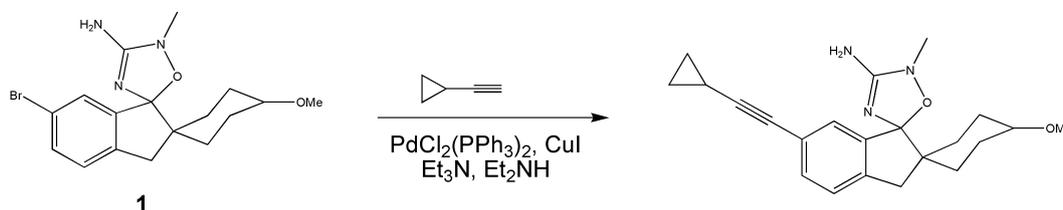


[1278]

[1279] **화합물 63의 제조**

[1280] *N*-메틸-하이드록실아민 하이드로클로라이드 (4.2 mg, 0.05 mmol)의 MeOH (5 mL) 용액에 MeONa (2.43 mg, 25% in MeOH) 및 (*E*)-*N*-(7'-(3-시아노페닐)-3',4',5,6,8,9-헥사하이드로-1'*H*-스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-나프탈렌]-1'-일리덴)시아나미드 (20 mg, 0.053 mmol)를 첨가하였다. 10분 교반 후, 상기 용매를 진공에서 제거하고, 미정제 화합물을 얻고, 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 63 (0.41 mg, 2%)을 얻었다. ¹H-NMR (CD₃OD 400 MHz): 7.92 (t, 2H), 7.60-7.74 (m, 4H), 7.41 (t, 1H), 7.09 (m, 4H), 3.33 (d, 3H), 3.12 (m, 2H), 3.00 (t, 2H), 2.69 (d, 2H), 2.32 (t, 2H), 1.58 (t, 2H), 1.47 (d, 2H); ESI MS: m/z 449 [M+H]⁺.

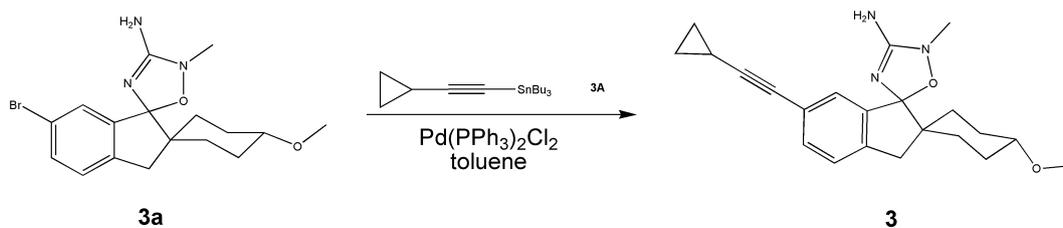
[1282] **실시예 54. 화합물 3의 제조**



[1283]

[1284] 실시예 56에 기재된 화합물 76a과 동일한 방법을 이용하여, 화합물 3 (4.5 mg, 12%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H-NMR (400MHz CD₃OD): δ 7.59 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 3.31 (m, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.72 (m, 3H), 1.46 (m, 4H), 0.91 (m, 2H), 0.76 (m, 2H); ESI MS: 366 [M+H]⁺.

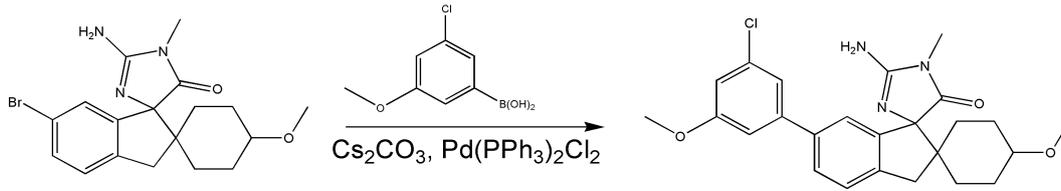
[1285] 대안적으로, 화합물 3은 하기의 반응에 따라 제조될 수 있다.



[1286]

[1287] 화합물 3a (300 mg, 0.789 mmol) 및 화합물 3A (560 mg, 1.58 mmol)을 포함하는 톨루엔 (20 mL) 용액을 5분 동안 반응 혼합물에 질소 흐름으로 버블링하여 탈산소화하였다. 이후, PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg)를 첨가하였다. 반응 비알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기 내에 넣고, 130 °C에서 30분 동안 방사선을 조사하였다. 상온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 CsF 수용액 (4.0 M, 50 mL)으로 분배하고, 수층을 EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조한 다음 여과하고, 진공에서 농축하여 하였다. 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 3 (93 mg, 31%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_r = 1.084 min and 1.143 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 366.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.22-7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.13-7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.78-2.88 (q, *J* = 16.0 Hz, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.99-2.06 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 2H), 1.27-1.37 (m, 2H), 0.86-0.92 (m, 2H), 0.70-0.75 (m, 2H).

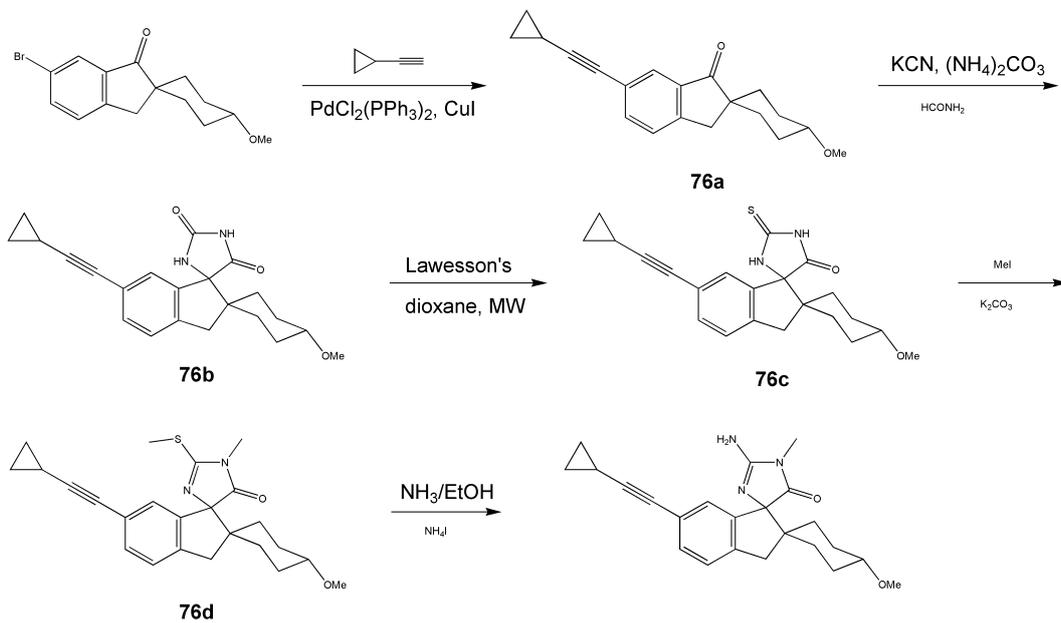
[1289] 실시예 55. 화합물 16의 제조



[1290]

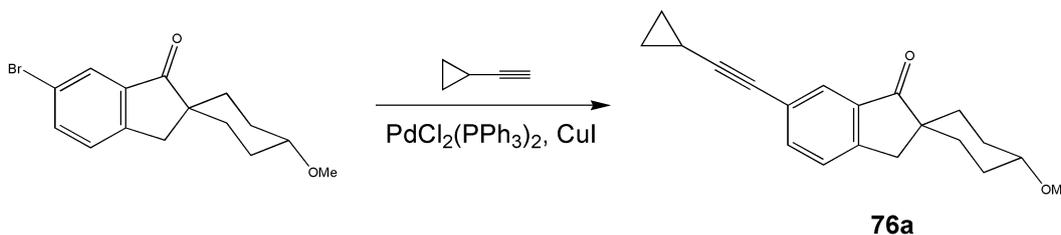
[1291] 실시예 27의 화합물 4에서와 같은 방법을 이용하여, 화합물 16 (2.3 mg, yield 8%)을 얻었다. ¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz): δ 7.53 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.12 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.26 (m, 3H), 3.05-3.12 (m, 6H), 1.88-2.06 (m, 2H), 1.76 (d, 1H), 1.38 (m, 3H), 1.22 (m, 2H); ESI MS: m/z 454 [M+H]⁺.

[1293] 실시예 56. 화합물 76의 제조



[1294]

[1296] 화합물 76a의 제조방법

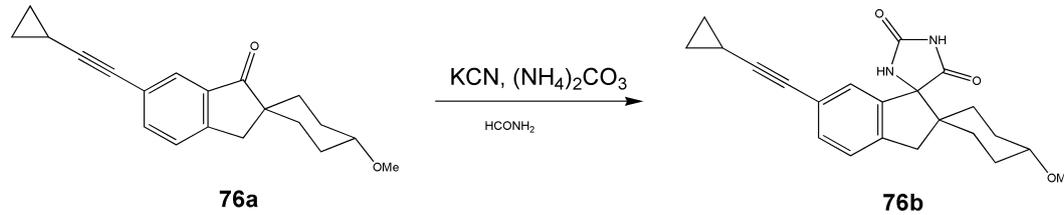


[1297]

[1298] 콘덴서가 구비된 건조 3목 둥근바닥 플라스크에 6'-브로모-4-메톡시스파이로[사이클로hex산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (1.8 g, 5.8 mmol), TEA (30 mL) 및 DEA (6 mL)를 질소 분위기에서 채웠다. 이 용액에 CuI (60 mg, 0.3 mmol), 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (210 mg, 0.3 mmol)을 넣었다. 다시 한 번 탈기하고, 사이클로프로필 아세틸렌 (3 mL, excess)을 첨가하고, 혼합물을 50°C (오일조)에서 15시간 동안 교반하였다. 증발 후, 잔사를 EtOAc (50 mL) 및 물 (30 mL)로 분배하고, 수층을 EtOAc (2×30 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수 (30 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조한 후, 감압농축하고, 미정제 생성물을 헥산 내 5%~20% EtOAc로 용출시키면서 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 화합물 76a (1.55 g, 87% purity)을 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 순수 화합물 1 (0.88 g, 51%)을 백색고체로 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.52 (s,

1H), 1.38 (m, 5H), 0.82 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

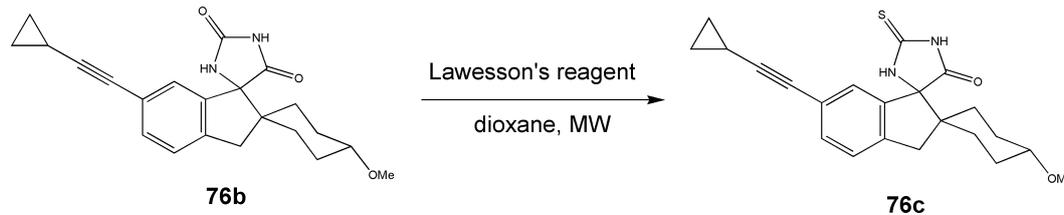
[1300] 화합물 76b의 제조방법



[1301]

[1302] 스틸 클레이브에 6'-(사이클로프로필에티닐)-4-메톡시스파이로 [사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (600 mg, 2.04 mmol), KCN (266 mg, 4.08 mmol), 및 (NH₄)₂CO₃ (689 mg, 15.29 mmol) 혼합물을 채웠다. 폼아마이드 (20 mL)를 튜브에 완전히 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 100℃에서 가열하고, 반응 혼합물을 냉각한 후, 얼음을 첨가하였다. HCl 수용액 (20 mL)으로 산성화시킨 다음, 상기 혼합물을 여과하여 고체를 얻고, 이를 에틸아세테이트 (600 mL)에 용해시킨 다음 물(150 mL×2)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조한 후, 농축하여 화합물 76b (660 mg, 80%)을 백색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ¹H-NMR (CDCl₃ 400MHz): δ 7.59 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.92-3.11 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.32-1.38 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 0.73 (m, 2H).

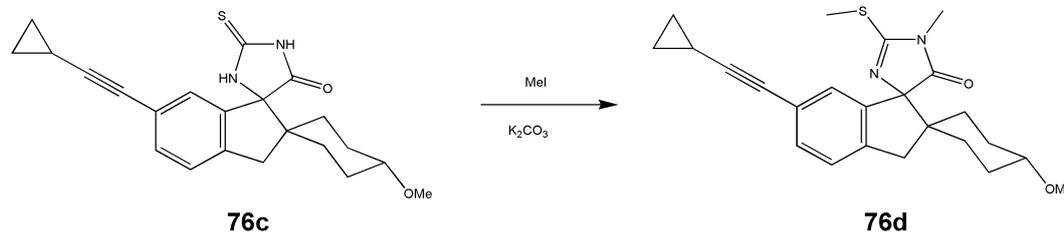
[1304] 화합물 76c의 제조방법



[1305]

[1306] 화합물 76b (660 mg, 1.81 mmol) 및 로슨 시약 (730 mg, 1.81 mmol)을 포함하는 건조 1,4-다이옥산 (60 mL) 현탁액을 120℃에서 35분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 PE/EA=5/1로 용출시켜 실리카겔 컬럼크로마토그래피를 수행하여 정제하여 화합물 76c을 노란색 고체로 얻었다(330 mg, 47%). ¹H-NMR (CDCl₃ 400MHz): δ 7.96 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 2H), 6.92 (m, 1H), 3.63-3.79 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.92-3.11 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.35 (m, 5H), 1.26 (m, 1H), 0.81 (m, 2H), 0.72 (m, 2H).

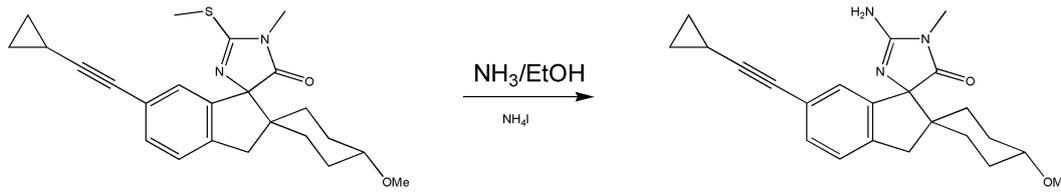
[1308] 2. 화합물 76d의 제조방법



[1309]

[1310] 화합물 76c (300 mg, 0.786 mmol)을 포함하는 CH₃CN (30 mL) 용액에 K₂CO₃ (434 mg, 3.14 mmol)를 첨가하였다. 5분 교반 후, MeI (462 mg, 3.14 mmol)를 첨가하고, 상기 반응혼합물을 마이크로웨이브에서 10 분 동안 60℃에서 가열한 다음, 10분 동안 100℃에서 더 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (PE/EA=5/1)로 정제하여 화합물 76d (150 mg, 47%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃ 400MHz): δ 7.18 (m, 1H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.98-3.04 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.78-1.92 (m, 3H), 1.65 (t, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.22-1.36 (m, 3H), 1.08 (m, 1H), 0.74 (m, 2H), 0.67 (m, 2H).

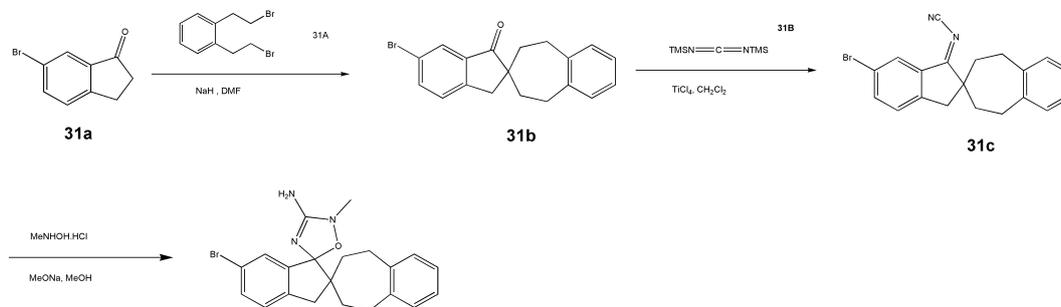
[1311] 3. 화합물 76의 제조방법



[1312]

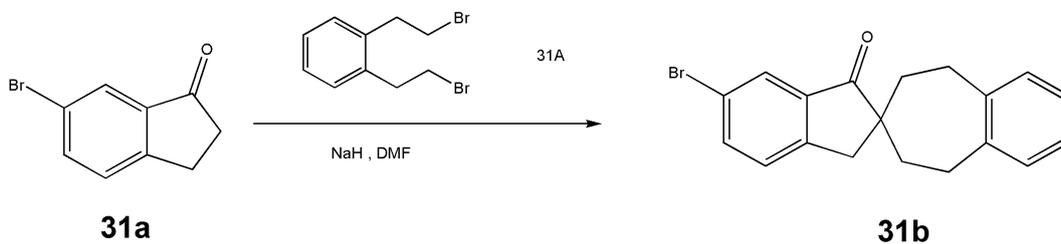
[1313] 화합물 76d (150 mg, 0.37 mmol), NH₄I (531 mg, 3.7 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (15 mL, 5 N) 용액을 120°C, CEM 마이크로웨이브 반응기 내에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (DCM/MeOH=10/1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 76 (92 mg, 66%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H-NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.19 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.2.98-3.12 (m, 6H), 1.91-2.04 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.21-1.43 (m, 5H), 0.82 (m, 2H), 0.68 (m, 2H); ESI MS: m/z 378 [M+H]⁺.

[1315] 실시예 57. 화합물 31의 제조



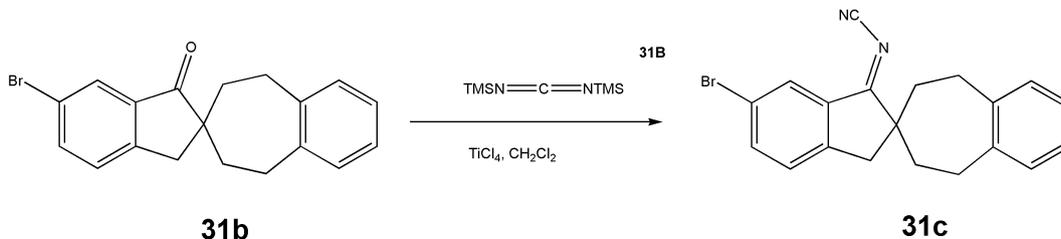
[1316]

[1318] 실험 데이터:



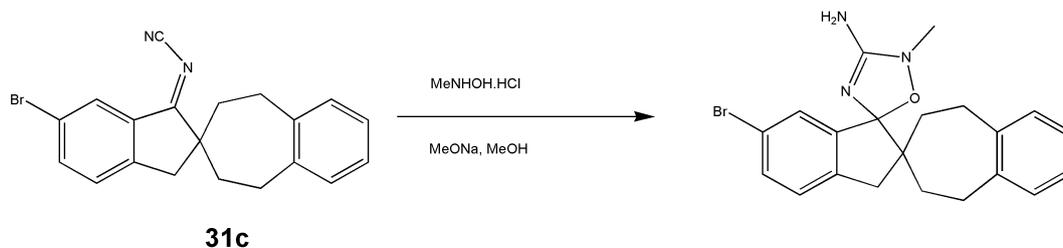
[1320]

[1321] 화합물 31a (2.17 g, 10.35 mmol) 및 화합물 31A (6 g, 20.7 mmol)의 혼합물을 포함하는 DMF (17.5 mL)에 NaH (910 mg, 60%, 22.75 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 물 (5 mL)로 반응을 종료시킨 다음, EtOAc (3×50 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조, 농축하였다. 잔사를 컬럼크로마토그래피로 정제하여 화합물 31b (250 mg, yield 7%)를 노란색 고체로 얻었다.



[1323]

[1324] 화합물 31b (200 mg, 0.59 mmol)를 포함하는 CH₂Cl₂ (26 mL) 용액에 TiCl₄ (2.35 mL, 2.35 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하고, 화합물 31B (245.7 mg, 1.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 얼음물(5 mL)를 부은 다음, CH₂Cl₂ (2×20 mL)로 추출하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조한 후, 여과 및 농축하여 화합물 31c (200 mg, crude)을 노란색 고체로 얻었다.



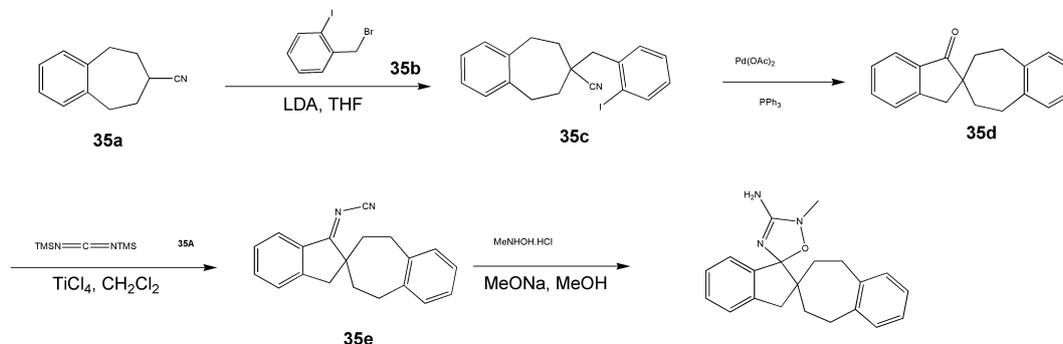
[1326]

[1327]

메틸하이드록실아민 HCl염 (11.5 mg, 0.137mmol)을 포함하는 무수 MeOH (2.5 mL)에 NaOMe (10% in MeOH, 0.07 mL) 및 화합물 **31c** (50 mg, 0.137 mmol)를 첨가하였다. 20분 동안 교반 후, 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 CH₂Cl₂ (10 mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 여과, 농축하고, 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 **31** (4.99 mg, yield 9%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H-NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.60-7.87 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 4H), 3.32 (m, 3H), 2.97-3.11(m, 3H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.05-2.10 (m, 1H), 1.67-1.70 (m, 1H), 1.47-1.68 (m, 3H); ESI MS: *m/z* 412 [M+H]⁺.

[1329]

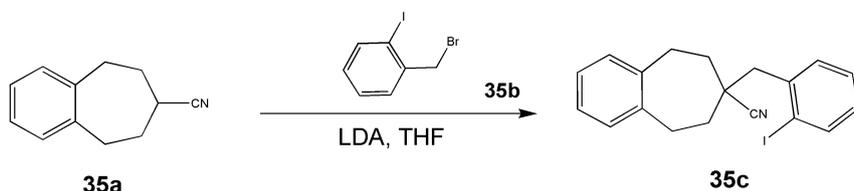
실시예 58. 화합물 35의 제조



[1330]

[1332]

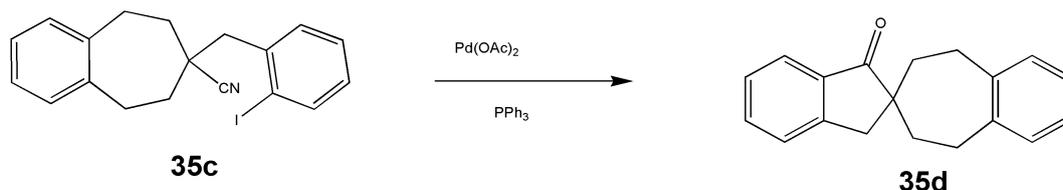
실험 데이터:



[1334]

[1335]

LDA (6.5 mL, 11.7 mmol, 1.8M in THF)을 포함하는 THF (12.5mL) 용액에 화합물 **35a** (1 g, 5.85 mmol)를 포함하는 THF (6mL) 용액을 서서히 -60°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 -60°C에서 30분 동안 교반하고, 화합물 **35b** (1.55 g, 5.26 mmol)를 포함하는 THF (5mL)를 천천히 첨가하였다. 생성된 혼합물을 1.5시간 동안 -60°C에서 교반하고, 물 (10 mL)로 반응종료하고, EtOAc (2×30 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(20 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조한 후, 농축하고, 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **35c** (1.85 g, yield 82%)를 노란색 고체로 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.81 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.26-7.49 (m, 1H), 7.19 (m, 4H), 6.92 (m, 1H), 2.99-3.13 (m, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.04-2.10 (m, 2H), 1.52-1.61 (m, 2H).

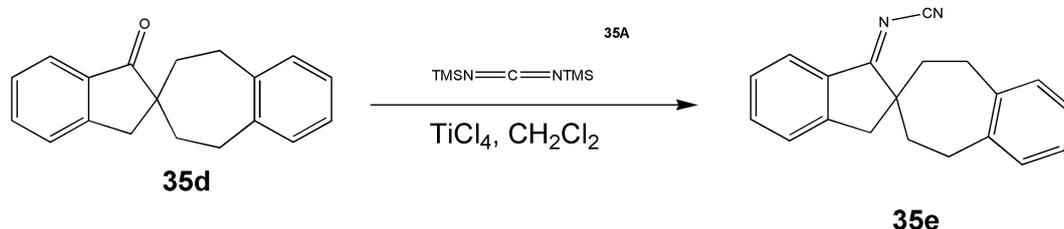


[1337]

[1338]

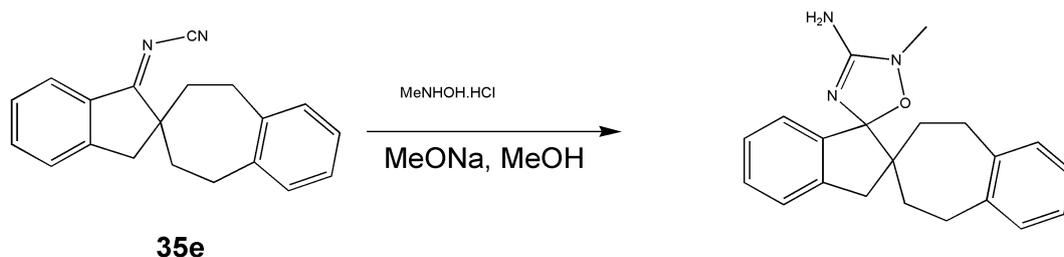
100 mL 플라스크에 화합물 **35c** (1.85 g, 4.77 mmol), Pd(OAc)₂ (0.140 g, 0.62 mmol), Ph₃P (0.363 g, 1.38 mmol), DMF (75 mL) 및 H₂O (8.33 mL)를 장입하였다. 생성 혼합물을 탈기하고, Et₃N (0.578 g, 5.72 mmol)을 질

소분위기에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 4시간 동안 교반하고, 상온으로 냉각시키고, 물 (20 mL)로 희석시킨 다음 EtOAc (2×40 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 후, 농축하고 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **35d** (650 mg, yield 52%)를 백색고체로 얻었다. ¹H-NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.74 (m, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.58-7.73 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 4H), 3.15 (s, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 2.80 (br s, 2H), 1.79-1.86 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H).



[1340]

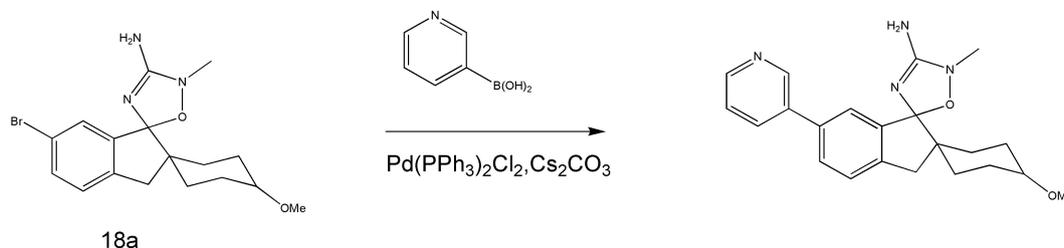
[1341] 화합물 **35d** (100 mg, 0.38 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (7mL) 용액에 TiCl₄ (1.53mL, 1.53 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분 동안 50℃에서 교반하고, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (0.187mL, 0.836 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 12분 동안 마이크로 웨이브 내 60℃에서 교반하고, TLC로 반응이 종료되었음을 확인한 후, 상기 혼합물에 얼음물 (20 mL)을 부었다. 상기 용액을 CH₂Cl₂ (2×30 mL)으로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 다음 농축하여 화합물 **35e** (100 mg, yield 93%)를 노란색 고체로 얻었으며, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.



[1343]

[1344] 메틸하이드록실아민 HCl염 (14.5 mg, 0.175 mmol)을 포함하는 무수 MeOH (3 mL) 용액에 NaOMe (10% in MeOH, 0.090 mL, 0.157 mmol) 및 화합물 **35e** (50 mg, 0.175 mmol)를 첨가하였다. 25분 교반 후, 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 CH₂Cl₂ (20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거한 다음 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 **35** (3.4 mg, yield 6%)를 백색고체로 얻었다. ¹H-NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.51-7.77 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 4H) 3.34 (s, 3H), 2.97-3.12 (m, 3H), 2.73-2.85 (s, 2H), 2.09-2.67 (m, 3H), 1.66-1.69 (m, 1H), 1.49-1.56 (m, 1H); ESI MS: 515 [M+H]⁺.

[1346] 실시예 59. 화합물 18의 제조

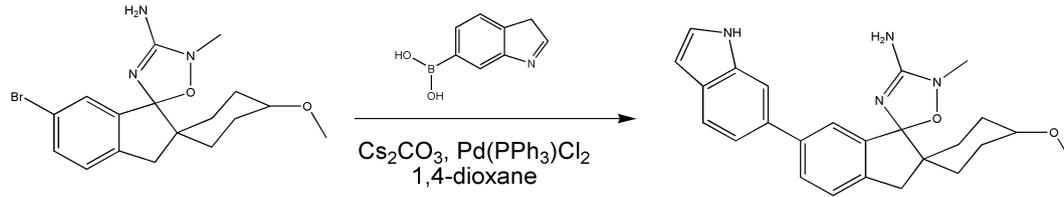


[1347]

[1348] 질소분위기 하에, 화합물 **18a** (25 mg, 0.065 mmol)를 포함하는 1,4-다이옥산(2 mL) 용액에 3-피리디닐보론산 (12 mg, 0.098 mmol), Cs₂CO₃ (2N, 0.5 mL), 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂(4.3 mg, 0.00065 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서, 120℃에서 15분 동안 교반하고, TLC로 반응 종결을 확인한 다음, 상기 반응혼합물을 농축하고, 분취 TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 **18** (5 mg, 20%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H-NMR: δ 7.78 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.15 (s, 3H),

2.94 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.32-1.49 (m, 4H); ESI MS: 379 [M+H]⁺.

[1350] 실시예 60. 화합물 37의 제조



[1351]

[1352] 실시예 59에 기재된 화합물 18과 동일한 합성방법을 이용하여, 화합물 37 (3.9 mg, yield 11%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H-NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.71-7.92 (m, 1H), 7.30-7.69 (m, 4H), 7.11-7.29 (m, 2H), 3.25-3.36 (m, 6H), 3.11-3.15 (m, 2H), 2.88-2.90 (d, 1H), 1.95-2.15 (m, 2H), 1.57-1.85 (m, 3H), 1.26-1.50 (m, 3H); ESI MS: 417 [M+H]⁺.

[1353] 실시예 1-60에 나타난 특정 입체화학을 분광학 데이터 및/또는 컴퓨터 모델링 연구에 근거하여 결정하였다.

[1355] 실시예 61-409 및 411-433에 대한 LCMS 방법:

[1356] LCMS 크로마토그래피 방법: (2분)

[1357] 컬럼: Welch Xtimate C18 2.1*30 mm, 3 μm

이동상 (Mobile Phase)	A 4L H ₂ O (1.5 mL TFA)		
	B 4L MeCN (0.75 mL TFA)		
	시간(min)	A%	B%
	0	90	10
	1.5	20	80
유속 (Flow Rate)	1.2 mL/min		
파장(Wavelength)	UV220		
오븐 온도(Oven Tem.)	50 °C		
MS	ESI		

[1358]

[1360] LCMS 크로마토그래피 방법: (3분)

[1361] 컬럼: Welch Xtimate C18 2.1*30 mm, 3 μm

이동상 (Mobile Phase)	A 4L H ₂ O (1.5 mL TFA)		
	B 4L MeCN (0.75 mL TFA)		
	시간(min)	A%	B%
	0	90	10
	1.35	20	80
	2.25	20	80
유속 (Flow Rate)	0.8 mL/min		
파장(Wavelength)	UV220		
오븐 온도(Oven Tem.)	50 °C		
MS	ESI		

[1362]

[1364] LCMS 크로마토그래피 방법: (7분)

[1365]

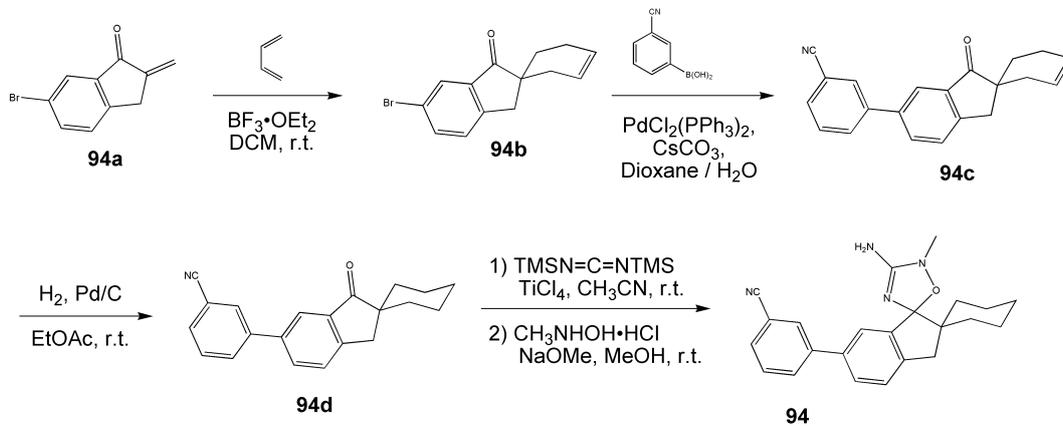
컬럼: Welch Xtimate C18 2.1*30 mm, 3 μm

이동상 (Mobile Phase)	A 4L H ₂ O (1.5 mL TFA)		
	B 4L MeCN (0.75 mL TFA)		
	시간 (min)	A%	B%
	0	90	10
	6	20	80
	6.5	20	80
	6.51	90	10
	7	90	10
유속 (Flow Rate)	0.8 mL/min		
파장(Wavelength)	UV220		
오븐 온도(Oven Tem.)	50 °C		
MS	ESI		

[1366]

[1368]

실시예 61: 화합물 94의 제조



[1369]

[1371]

단계 1: 6'-브로모스피로[사이클로헥스[3]엔-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (94b)의 제조

[1372]

열건조된 50 mL 둥근바닥 플라스크에 6-브로모-2-메틸렌-2,3-디하이드로-1H-인덴-1-온 (500 mg, 2.252 mmol)을 넣고, 이를 디클로로메탄 (7.5 mL)에 녹였다. 이 용액에 1,3-부타디엔(과량)을 넣고 버블링시켰다. 5분 동안 교반 후, BF₃·OEt₂ (414 mL, 3.377 mmol)를 여전히 버블링하고 있는 상기 1,3-부타디엔(초당 2-3 방울; 2분 동안)에 서서히 첨가하였다. 2분 교반 후, 상기 반응을 포화 NaHCO₃ 수용액(10 mL)으로 종료하고, DCM (10 mL)으로 희석하였다. 상들을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (10 mL)으로 역추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조한 후, 여과하고 감압농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피로 (ISCO, 40g SiO₂ 카트리지, 에틸아세테이트/헥산 용리액)으로 정제하였다. 해당 분획을 모으고 감압 농축하여 6'-브로모스피로[사이클로헥스[3]엔-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온(317 mg, 1.149 mmol, 51% yield)을 얻었다. M+H = 276.9, 278.9 (bromine ion effect). ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81-5.72 (m, 2H), 2.98 (d, J_{A,B} = 17.6 Hz, 1H), 2.86 (d, J_{A,B} = 17.2 Hz, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.28-2.16 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 1.51-1.46 (m, 1H).

[1374]

단계 2: 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스피로[사이클로헥스[3]엔-1,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 (94c)의 제조

[1375]

20 mL 바이알에 6'-브로모스피로[사이클로헥스[3]엔-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (155 mg, 0.562 mmol), 3-시아노벤젠보론산 (107 mg, 0.728 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (39 mg, 0.056 mmol) 및 세슘카보네이트 (457 mg, 1.403 mmol)를 넣었다. 이 고체 혼합물을 다이옥산/물 혼합물(5.6 mL, 각각 6:1 비율)에 녹였다. 상기 반응 바이알을 밀봉하고, 1시간 동안 90°C에서 교반하였다. 이때, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해 여과시켰다. 상기 플러그를 디클로로메탄 (15 mL) 및 물 (15 mL)로 세척하였다. 여과된 용액 내의 상들을 분리하였다. 수층을 디클로로메탄 (5 mL)으로 역추출하였다. 모든 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음, 감압하에 농축하였다. 미정제

물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 40g SiO₂ 카트리지, 에틸아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 감압농축하여 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴을 얻었다(125 mg, 0.418 mmol, 74% 수율). M+H = 299.9 ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.83-7.78 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 5.83-5.75 (m, 2H), 3.10 (d, J_{A,B} = 17.6 Hz, 1H), 2.97 (d, J_{A,B} = 17.6 Hz, 1H), 2.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.25-2.20 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.84-1.79 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H)

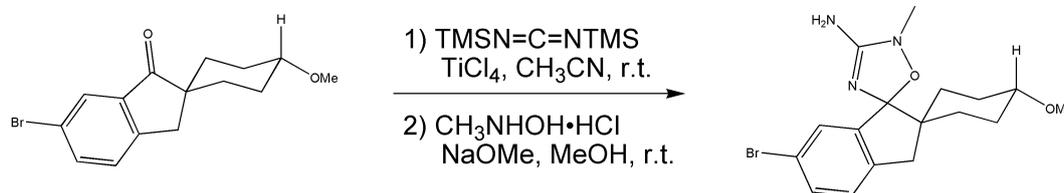
[1377] 단계 3: 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (94d)의 제조

[1378] 100 mL 둥근바닥 플라스크에 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴(52 mg, 0.174 mmol)을 넣고, 이를 에틸아세테이트 (5 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 펠만 촉매(10 mg, Pd/C)를 첨가하였다. 3방향 어댑터를 연결하고, 이 중 하나의 라인을 수소가 채워진 풍선에 연결시켰다. 상기 시스템을 H₂로 흘려주고, 진공하에 3회 배출하였다. 상온에서 1시간 동안 교반한 후, 출발물질인 알켄을 소비하였다. 상기 반응을 셀라이트 케이크로 여과하고, 상기 케이크를 에틸아세테이트 (5 mL)로 세척하였다. 여과액을 농축하여 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴을 얻었고(49 mg, 0.163 mmol, 94% yield), 다음 반응을 위해 그대로 사용하였다. M+H = 302.1. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.94 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.77-1.71 (m, 3H), 1.50-1.36 (m, 5H).

[1380] 단계 4: 화합물 94의 제조

[1381] 20 mL 바이알에 3-(1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (49 mg, 0.163 mmol)을 넣고 톨루엔 (2 mL)과 공비하였다. 디클로로메탄 (3 mL)을 첨가한 후, TiCl₄ (326 mL, 0.326 mmol, 1M in DCM)을 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이때, 비스-트리메틸실릴 카보다이미드(117 mL, 0.521 mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 상온에서 밤새(~14 시간) 교반하였다. 상기 반응을 얼음물 (5 mL)로 종료하였다. 상기 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (3 mL/each)으로 2회 역추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하고, 톨루엔 (2 mL)으로 공비하였다. 별도의 열 건조된 4 mL 바이알에 MeNH(OH)·HCl (15 mg, 0.180 mmol)을 넣고, MeOH (3 mL)에서 녹였다. 이 용액에 NaOMe (35 mL, 25% in MeOH)를 넣고, 상기 용액을 상온에서 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 시린지를 이용하여 위에서 준비된 시아노이민에 옮기고, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 반응혼합물을 감압하에 농축하고, 미정제 물질을 HPLC (Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 10-90% MeOH/H₂O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 농축하였다. 얻은 오일을 동결건조하여 최종생성물(1.65 mg, 0.004 mmol, 2% yield)을 백색고체로 얻었다. M+H = 373.1. ¹H NMR = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.01-7.90 (m, 2H), 7.80-7.62 (m, 4H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.09-2.96 (m, 2H), 1.83-1.42 (m, 10 H).

[1383] 실시예 62: 화합물 95의 제조



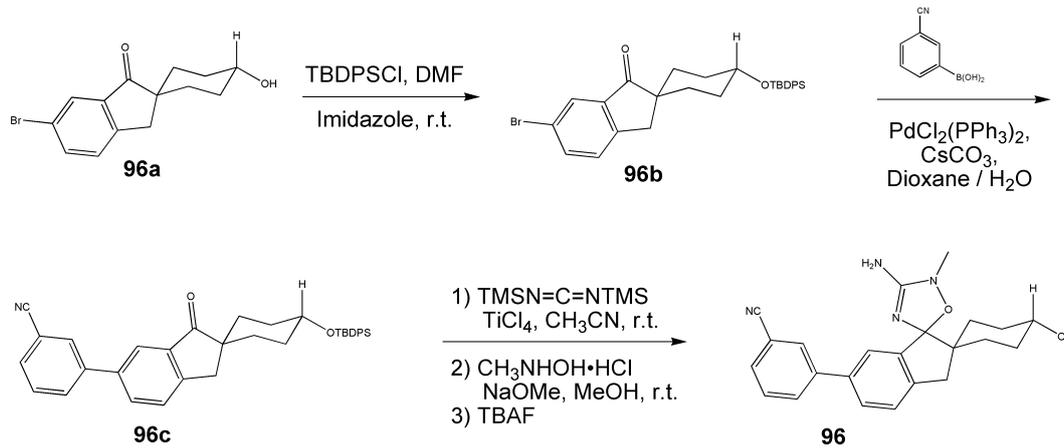
95

[1384]

[1385] 4 mL 바이알에 6'-브로모-4-메톡시스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (26 mg, 0.084 mmol)을 넣고, 톨루엔으로 2회 (1 mL/회) 공비하였다. 디클로로메탄 (3 mL)을 첨가한 후, TiCl₄ (177 mL, 0.177 mmol, 1M in DCM)을 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 비스-트리메틸실릴 카보다이미드 (61 mL, 0.272 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 얼음물 (5 mL)로 종료하고, DCM (5 mL)으로 희석하였다. 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (3 mL/회)으로 2회 역추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조한 후, 여과하고, 감압하에 농축한 다음 톨루엔 (2 mL)으로 공

비하였다. 별도의 열건조된 4 mL 바이알에 MeNH(OH)·HCl (8 mg, 0.096 mmol)를 넣고, MeOH (2 mL)에 녹였다. 이 용액에 NaOMe (22 mL, 25% in MeOH)를 첨가하고, 상기 용액을 상온에서 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 시린지로 위에서 준비된 시아노이민으로 옮기고, 상온에서 1시간 동안 교반한 다음 감압하에 농축하고, 미정제 물질을 HPLC (Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 10-90% MeOH/H₂O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 농축하였다. 얻어진 오일을 동결건조시켜 최종 생성물(1.05 mg, 0.003 mmol, 3% yield)을 백색 고체로 얻었다. M+H = 381.9. ¹H NMR = (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.64-7.54 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 2H), 1.73-1.33 (m, 6H).

[1387] 실시예 63: 화합물 96의 제조



[1388]

[1390] 단계 1: 6'-브로모-4-(tert-부틸디페닐실틸옥시)스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (96b)의 제조

[1391] 4 mL 바이알에 6'-브로모-4-하이드록시스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (41 mg, 0.139 mmol)을 넣고, 이를 톨루엔(1 mL /각각)으로 2회 공비하였다. 고체를 DMF (1.5 mL)에 녹였다. 이 용액에 TBDPS-Cl (40 mL, 0.154 mmol)를 첨가하고, 이어서 이미다졸 (24 mg, 0.353 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응을 상온에서 밤새 (~14 시간) 교반하였다. 상기 반응을 물(1 mL)로 종료하고, 디에틸에테르(1 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수층을 디에틸에테르로 2회(2 mL/회) 역추출하였다. 모은 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 후, 여과하고 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 감압하에 농축하여, 6'-브로모-4-(tert-부틸디페닐실틸옥시)스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (58 mg, 0.109 mmol, 78% yield)을 얻었다. M+H = 이온화되지 않음. ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.83 (d, J = 1.6 Hz 1H), 7.69-7.66 (m, 5H), 7.45-7.32 (m, 7H), 3.73 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 4H), 1.37 (m, 2H), 1.08 (s, 9H).

[1393] 단계 2: 4-(tert-부틸디페닐실틸옥시)-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-6'-일)벤조트립틸 (96c)의 제조

[1394] 50 mL 둥근바닥 플라스크에 6'-브로모-4-(tert-부틸디페닐실틸옥시)스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (58 mg, 0.109 mmol), 3-시아노벤젠보론산 (21 mg, 0.143 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (8 mg, 0.011 mmol) 및 세슘 카보네이트 (89 mg, 0.273 mmol)를 넣었다. 상기 고체 혼합물을 다이옥산/물 혼합물(1.1 mL, 각각 6:1 비율)에 녹였다. 상기 플라스크를 밀봉하고, 90°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이때, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그로 여과하였다. 상기 플러그를 디클로로메탄 (5 mL) 및 물 (5 mL)로 세척하였다. 여액 내 층들을 분리하였다. 수층을 디클로로메탄으로 2회(2 mL/회)로 역추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척하고, MgSO₄로 건조한 다음, 여과하고 감압 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고 감압하에 농축하여 4-(tert-부틸디페닐실틸옥시)-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-6'-일)벤조트립틸 (24 mg, 0.043 mmol, 39% yield)을 얻었다.

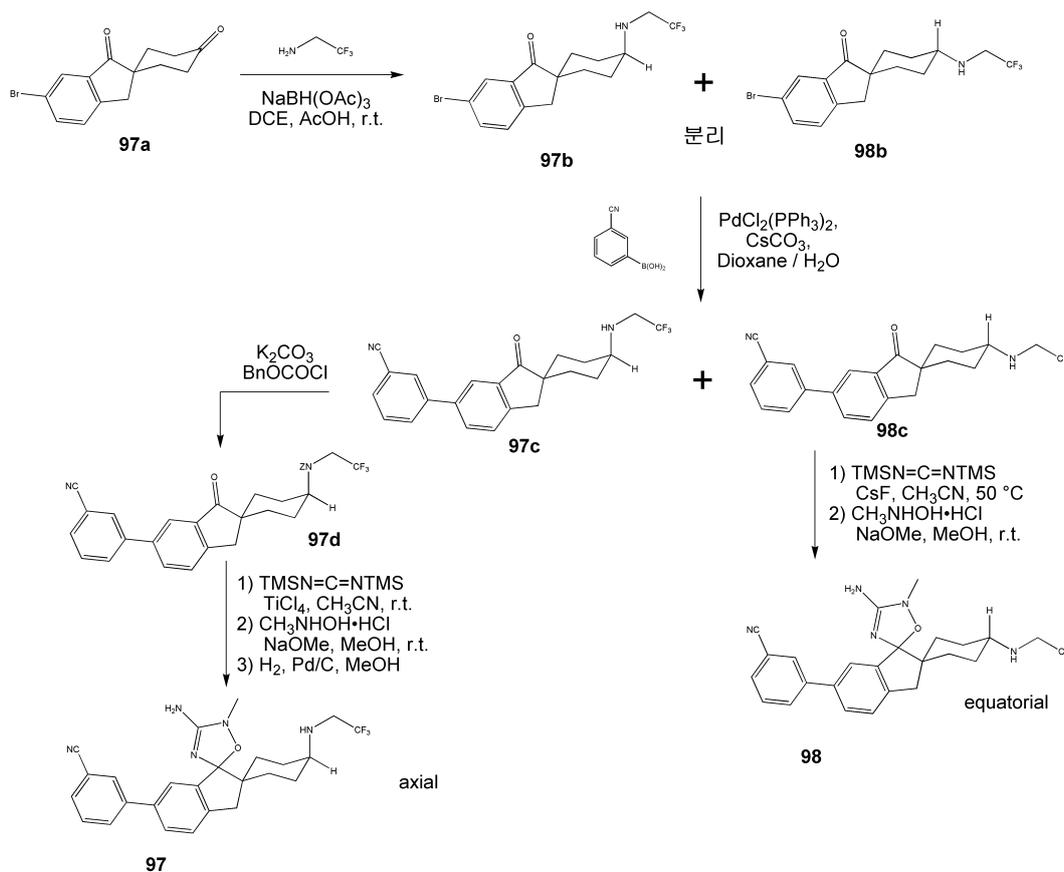
[1395] M+H = 556.0. ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90-7.78 (m, 4H), 7.71-7.64 (m, 5H), 7.58-7.54 (m, 2H),

7.46-7.36 (m, 5H), 3.75 (m, 1H), 3.10 (s, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.67-1.51 (m, 4H), 1.41 (m, 2H), 1.08 (s, 9H).

[1397] 단계 3: 화합물 96의 제조

[1398] 20 mL 바이알에 4-(tert-부틸디페닐실릴옥시)-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 (24 mg, 0.043 mmol)을 넣고, 이를 톨루엔으로 2회(1 mL/회) 공비하였다. 디클로로메탄 (2 mL)을 첨가한 다음 $TiCl_4$ (86 mL, 0.086 mmol, 1M in DCM)을 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이때 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (31 mL, 0.138 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응을 얼음물 (5 mL)로 종료하고, DCM (5 mL)으로 희석하였다. 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (5 mL)으로 역추출하였다. 모은 유기층을 $MgSO_4$ 로 건조하고, 여과한 다음 감압농축하고, 톨루엔 (2 mL)으로 공비하였다. 별도의 열건조된 4 mL 바이알에 $MeNH(OH) \cdot HCl$ (4 mg, 0.048 mmol)를 넣고, MeOH (2 mL)에서 녹였다. 이 용액에 NaOMe (10 mL, 25% in MeOH)를 첨가하고, 상기 용액을 상온에서 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 시린지로 위에서 준비한 시아노이민에 옮기고, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 용매를 감압하에 제거하였다. TBAF (1 mL의 1M THF 용액)을 첨가하고, 상기 반응을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 미정제 물질을 HPLC (Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 10-90% MeOH/ H_2O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 농축하였다. 얻은 물질을 동결건조하여, 최종 생성물(2.1 mg, 0.005 mmol, 12% yield)을 백색 고체로 얻었다. $M+H = 389.0$. 1H NMR = (CD_3OD , 400 MHz) δ 8.01-7.90 (m, 2H), 7.77-7.62 (m, 4H), 7.47 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.04 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 2H), 1.61-1.44 (m, 4H).

[1400] 실시예 64: 화합물 97 및 98의 제조



[1401]

[1403] 단계 1: 화합물 97b 및 98b의 제조

[1404] 25 mL의 둥근바닥 플라스크에 6'-브로모스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1',4(3'H)-디온 (501 mg, 1.716 mmol)을 넣고, 이를 디클로로메탄 (5.7 mL)에 녹였다. 이 용액에 트리플루오로 에틸아민 (162 mL, 2.059 mmol), AcOH (124 mL, 2.059 mmol), 및 $NaBH(OAc)_3$ (582 mg, 2.746 mmol)를 넣었다. 상기 반응을 상온에서 교

반하였다. 상기 반응이 완료되면, 포화 NaHCO_3 (aq) (20 mL)로 반응을 종료하고, 에틸아세테이트 (20 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수층을 에틸아세테이트로 2회 (5 mL/회)로 역추출하였다. 모은 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 다음 감압 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 40g SiO_2 카트리지, 에틸아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 마지막으로, 두 개의 이성질체를 얻고, 이들의 해당분획을 별도로 모은 다음 감압하에 농축하여 6'-브로모-4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (axial, **97b**) (420 mg, 1.120 mmol) 및 6'-브로모-4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (equatorial, **98b**) (108 mg, 0.288 mmol) (82% yield)을 얻었다. 화합물 **97b**: $M+H = 375.9$, $^1\text{H NMR} = (\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 7.85 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.0, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.21 (q, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.75-1.68 (m, 2H), 1.38-1.29 (m, 2H). 화합물 **98b**: $M+H = 375.8$, $^1\text{H NMR} = (\text{CDCl}_3, 400 \text{ MHz}) \delta$ 7.86 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.0, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 3.24 (q, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.81-1.74 (ddd, $J = 14.0, 14.0, 3.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.31-1.21 (m, 2H).

[1406] 단계 2: 화합물 97c 및 98c의 제조

[1407] 마이크로웨이브 바이알에 6'-브로모-4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (axial) (50 mg, 0.133 mmol), 3-시아노벤젠보론산 (25 mg, 0.170 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 mg, 0.007 mmol) 및 세슘카보네이트 (109 mg, 0.335 mmol)를 넣었다. 이 고체 혼합물을 다이옥산/물 혼합물(1.5 mL, 각각 6:1 비율)에 녹였다. 상기 바이알을 밀봉하고, 마이크로웨이브에서 110°C , 10분 동안 가열하였다. 이때, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그로 여과하였다. 상기 플러그를 디클로로메탄 (5 mL) 및 물 (5 mL)로 세척하였다. 여액 내 두 층을 분리하였다. 수층을 디클로로메탄 (2 mL)으로 역추출하였다. 모은 유기층을 MgSO_4 로 건조하고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO_2 카트리지, 에틸아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 1'-옥소-4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 (axial, **97c**) (50 mg, 0.126 mmol, 74% yield)를 얻었다. $M+H = 399.0$

[1408] 20 mL 바이알에 6'-브로모-4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (axial) (43 mg, 0.115 mmol), 3-시아노벤젠보론산 (22 mg, 0.150 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 mg, 0.006 mmol) 및 세슘카보네이트 (93 mg, 0.285 mmol)를 넣었다. 이 고체 혼합물을 다이옥산/물 혼합물(1.2 mL, 각각 6:1 비율)에 녹였다. 상기 바이알을 밀봉하고, 1시간 동안 95°C 에서 교반하였다. 이때, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그로 여과하였다. 플러그를 디클로로메탄 (10 mL) 및 물 (10 mL)로 세척하였다. 여과액 내 층들을 분리하였다. 수층을 디클로로메탄으로 2회(3 mL/회)로 역추출하였다. 모은 유기층을 MgSO_4 로 건조하고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO_2 카트리지, 에틸아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 감압하에 농축하여, 1'-옥소-4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 (equatorial, **98c**) (48 mg, 0.121 mmol, quantitative)로 얻었다. $M+H = 399.0$

[1410] 단계 3: 벤질 6'-(3-시아노페닐)-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-4-일(2,2,2-트리플루오로에틸)카바메이트 (axial) (97d)의 제조

[1411] 별도의 두 개의 4 mL 바이알에 1'-옥소-4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 (axial) (25 mg/개(each), 0.063 mmol/개(each))을 첨가하였다. 바이알 #1에 NaOH (100 mg의 크러치 펠렛(cruch pellet), 과량), DCM (1 mL) 및 H_2O (1 mL)을 넣었다. 바이알 #2에 K_2CO_3 (270 mgs, 과량), DCM (1 mL) 및 H_2O (1 mL)을 넣었다. 각 바이알에 벤질클로로포르메이트(50 mL, 1.5 당량)을 넣고, 이들을 상온에서 밤새(~14 시간) 교반하였다. 이때, 양 반응이 완료되었다. K_2CO_3 가 NaOH 보다 더 맑았다(LC/MS로 판정). 상기 반응물을 모으고, H_2O (5 mL) 및 DCM (5 mL)으로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (5 mL)으로 역추출하였다. 모은 유기층을 MgSO_4 로 건조하고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피(ISCO, 12g SiO_2 카트리지, 에틸아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다.

해당 분획을 모으고, 감압농축하여 벤질 6'-(3-시아노페닐)-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-4-일(2,2,2-트리플루오로에틸)카바메이트 (axial, **97d**) (50 mg, 0.094 mmol, 75% yield)를 얻었다. MH = 533.0, $^1\text{H NMR}$ (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86-7.75 (m, 4H), 7.66-7.48 (m, 3H), 7.36-7.31 (m, 5H), 5.18 (bs, 2H), 4.19 (bs, 1H), 3.96 (bs, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.31 (m, 2H), 1.94 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.65 (d, J = 10.4 Hz, 2H).

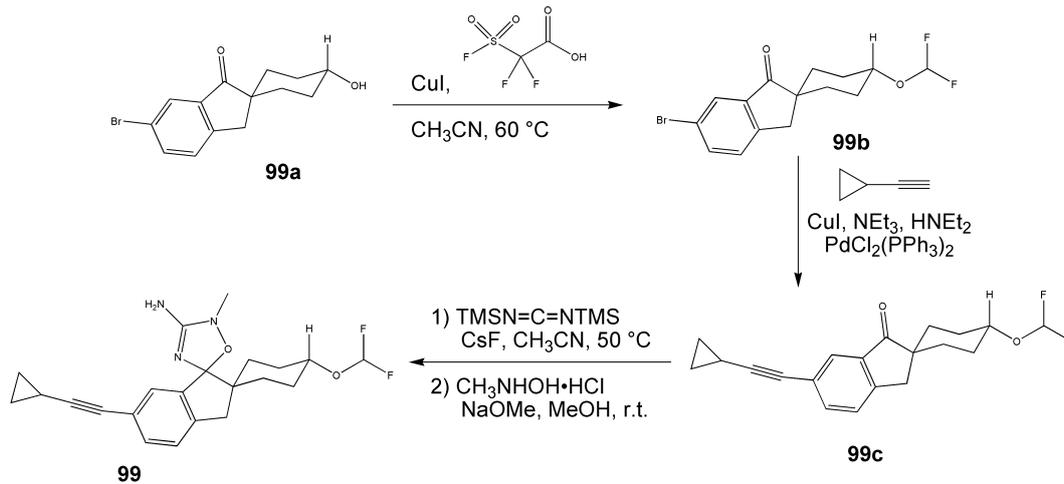
[1413] 단계 4: 화합물 97의 제조

[1414] 20 mL 바이알에 벤질 6'-(3-시아노페닐)-1'-옥소-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-4-일(2,2,2-트리플루오로에틸)카바메이트 (axial) (50 mg, 0.094 mmol)를 넣고, 이를 톨루엔으로 2회(2 mL/회) 공비하였다. 디클로로메탄 (3 mL)을 첨가하고, 이어서 TiCl₄ (188 mL, 0.188 mmol, 1M in DCM)를 첨가하였다. 상기 반응혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 이때, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (68 mL, 0.303 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 상온에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응을 얼음물 (7 mL)로 종료하고, DCM (7 mL)으로 희석하였다. 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 2회(3 mL/회) 역추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음 감압하에 농축하고, 톨루엔 (1 mL)으로 공비하였다. 별도의 열건조된 4 mL 바이알에 MeNH(OH)·HCl (9 mg, 0.108 mmol)를 넣고 이를 MeOH (3 mL)에서 녹였다. 이 용액에 NaOMe (24 mL, 25% in MeOH)를 넣고, 이 용액을 상온에서 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 시린지로 위에서 준비한 시아노이민으로 옮기고, 20분 동안 상온에서 교반하였다. 이때, 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제 생성물을 MeOH (2 mL)에 녹이고, Pd/C (< 1 mg)를 첨가하였다. 수소로 채워진 풍선을 플라스크에 부착시키고, 상기 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 직접적으로 HPLC (Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 10-90% MeOH/H₂O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 농축하여 최종생성물(0.5 mg, 0.001 mmol, 11% yield)을 얻었다. MH = 470.1; $^1\text{H NMR}$ (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.00-7.89 (m, 2H), 7.80-7.62 (m, 4H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.06-2.90 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 4H), 1.78 (m, 2H) ppm.

[1416] 단계 4: 화합물 98의 제조

[1417] 20 mL 바이알에 1'-옥소-4-(2,2,2-트리플루오로에틸아미노)-1',3'-디하이드로스파이로[사이클로헥산-1,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (equatorial) (48 mg, 0.121 mmol)을 넣고, 이를 아세토니트릴로 2회(2 mL/회) 공비하였다. 아세토니트릴 (2.5 mL)을 첨가하였다. 이 용액에 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (111 mL, 0.494 mmol)를 첨가하고, 이어서 세슘플루오라이드(75 mg, 0.494 mmol)를 첨가하였다. 상기 바이알을 꼭 밀봉하고, 밤새(~14 시간) 50°C에서 가열하였다. 상기 반응을 물 (5 mL)로 종료하고, DCM (10 mL)으로 희석하였다. 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 2회 (3 mL/회) 역추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄로 건조하고 여과한 다음, 감압하에 농축하고, 톨루엔 (2 mL)으로 공비하였다. 별도의 열 건조된 4 mL 바이알에 MeNH(OH)·HCl (11 mg, 0.132 mmol)을 넣고, MeOH (2 mL)에서 녹였다. 이 용액에 NaOMe (20 mL, 25% in MeOH)를 넣고, 상기 용액을 상온에서 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 시린지로, 앞에서 준비한 시아노이민으로 옮기고, 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이때, 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제 생성물을 MeOH (2 mL)에 녹이고, 이 용액을 여과하고, HPLC (Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 10-90% MeOH/H₂O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 감압하에 농축하였다. 얻은 물질을 동결건조하여 최종생성물(1.4 mg, 0.003 mmol, 2% yield)을 백색 솜털 모양의 고체로 얻었다. MH = 470.1, $^1\text{H NMR}$ = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.03-7.90 (m, 2H), 7.80-7.62 (m, 4H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H).

[1419] 실시예 65: 화합물 99의 제조



[1420]

[1421] 단계 1: 6'-브로모-4-(디플루오로메톡시)스파이로[시클로hex산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (99b)의 제조

[1422] 둥근바닥플라스크에 6'-브로모-4-히드록시스파이로[시클로hex산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (368 mg, 1.252 mmol)을 넣고, 이를 아세트니트릴 (2 mL / each)로 2회 공비하였다. CuI (24 mg, 0.126 mmol)를 넣은 후, 아세트니트릴 (2.5 mL)을 첨가하였다. 이 용액을 30초 동안 질소 흐름하에서 퍼지하였다. 상기 용액을 질소분위기 하에서 60 °C에서 가열하였다. 60 °C에서 5분 방치 후, FSO₂CF₂CO₂H (136 μL, 1.316 mmol)를 적가하였다. 1시간 후, 상기 반응을 H₂O (10 mL)로 종료하고, 디에틸에테르 (10 mL)로 희석하였다. 층들을 분리하고, 수층을 디에틸에테르 (5 mL)로 역추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 미정제물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO, 40g SiO₂ 카트리지, 에틸아세테이트/헥산 용리액)로 정제하였다. 해당 분획들을 모으고 감압하에 농축하여 벤질 6'-브로모-4-(디플루오로메톡시)스파이로[시클로hex산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (137 mg, 0.398 mmol, 32% yield)을 얻었다.

[1423] M+H = 344.9, ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.26 (t, J = 75.2 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 4H).

[1425] 단계 2: 6'-(시클로프로필에티닐)-4-(디플루오로메톡시)스파이로[시클로hex산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (99c)의 제조

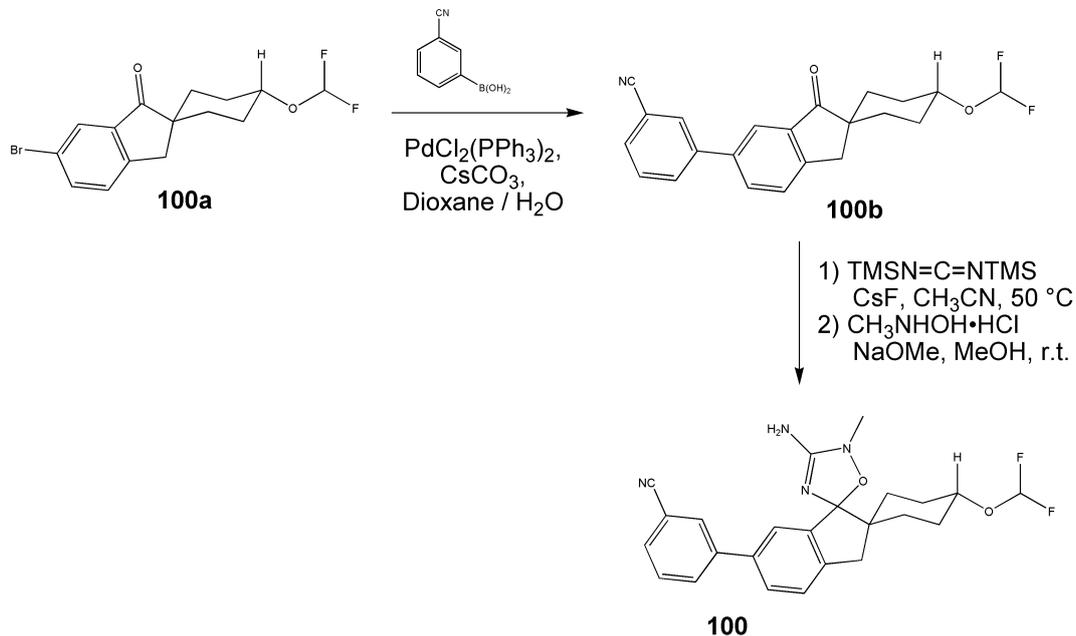
[1426] 20 mL 바이알에 6'-브로모-4-(디플루오로메톡시)스파이로[시클로hex산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (51 mg, 0.148 mmol)을 넣고, 톨루엔 (2 mL / each)으로 2회 공비하였다. 트리에틸아민 (1.5 mL) 및 디에틸아민 (0.4 mL)을 첨가하고, 이 용액을 1분 동안 질소 흐름으로 버블링시켰다. 이후, PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg, 0.007 mmol) 및 CuI (1.5 mg, 0.008 mmol)를 첨가하고, 다시 상기 용액을 1분 동안 질소 흐름으로 버블링시켰다. 이후, PPh₃ (4 mg, 0.015 mmol)를 첨가하고, 이어서 시클로프로필 아세틸렌 (300 μL, 과량, 70% 톨루엔 용액)을 첨가한 다음, 다시 한 번 1분 동안 질소 흐름으로 버블링시켰다. 상기 바이알을 밀봉하고, 밤새 (~14시간) 56°C에서 교반하였다. 이때, 용매를 감압하에 제거하고, 미정제물을 플래시 크로마토그래피 (ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸아세테이트 / 헥산 용리액 사용)로 정제하였다. 해당 분획들을 모으고, 감압하에 농축하여 6'-(시클로프로필에티닐)-4-(디플루오로메톡시)스파이로[시클로hex산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (44 mg, 0.133 mmol, 90% yield)을 회색 고체(off-white solid)로 얻었다. M+H = 331.0, ¹H NMR = (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 75.6 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.64 - 1.41 (m, 5H), 0.89-0.77 (m, 4H).

[1428] 단계 3: 화합물 99의 제조

[1429] 20 mL 바이알에 6'-(시클로프로필에티닐)-4-(디플루오로메톡시)스파이로[시클로hex산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (44 mg, 0.133 mmol)을 넣고, 이를 아세트니트릴로 2회(2 mL/회) 공비하였다. 아세트니트릴 (2 mL)을 첨가하였다.

이 용액에 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (120 μ l, 0.534 mmol)를 첨가하고, 세슘플루오라이드(81 mg, 0.533 mmol)를 이후 첨가하였다. 바이알을 빈틈없이 밀봉하고, 50 °C에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응을 물(7 mL)로 종료시키고, DCM (10 mL)으로 희석하였다. 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 2회(5 mL / 회) 역추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음 감압하에 농축시키고, 톨루엔 (2 mL)으로 공비하였다. 별도의 열건조된 4 mL 바이알에 MeNH(OH)·HCl (12 mg, 0.144 mmol)를 넣고, 이를 MeOH (2 mL)에 녹였다. 이 용액에 NaOMe (21 μ l, 25% in MeOH)를 첨가하고, 이 용액을 상온에서 3분 동안 교반하였다. 이 용액을 시린지로 위에서 제조한 시아노이민에 옮기고, 30분 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 상기 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제물을 MeOH (2 mL) 및 H₂O (500 μ l)에 용해시켰다. 상기 용액을 여과하고, HPLC(Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 10-90% MeOH / H₂O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획들을 모으고 감압하에 농축하였다. 얻어진 물질을 동결건조하여 최종생성물 (1.24 mg, 0.003 mmol, 2% yield)을 얻었다. M+H = 402.0; ¹H NMR = (CD₃OD, 400 MHz) δ 7.66-7.26 (m, 3H), 6.41 (t, J = 75.6 Hz, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.12-1.91 (m, 3H), 1.75-1.43 (m, 6H), 0.93-0.86 (m, 2H), 0.77-0.71 (m, 2H).

[1431] 실시예 66: 화합물 100의 제조



[1432]

[1433] 단계 1: 4-(디플루오로메톡시)-1'-옥소-1',3'-디히드로스파이로[시클로hexan-1,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 (100b)의 제조

[1434] 20 mL 바이알에 6'-브로모-4-(디플루오로메톡시)스파이로[시클로hexan-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (51 mg, 0.148 mmol), 3-시아노벤젠보론산(28 mg, 0.1910 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg, 0.007 mmol) 및 세슘카보네이트(121 mg, 0.371 mmol)를 넣었다. 이 고체 혼합물을 디옥산/물 혼합물(1.5 mL, 각각 6:1 비율)에 용해시켰다. 상기 바이알을 밀봉하고, 1시간 동안 95°C에서 교반하였다. 이때, 상기 혼합물을 셀라이트 플러그를 통해서 여과하였다. 상기 플러그를 디클로로메탄 (10 mL) 및 물(5 mL)로 린싱하였다. 여액내 층들을 분리하였다. 수층을 디클로로메탄 (5 mL)으로 역추출하였다. 모은 유기층 MgSO₄로 건조시키고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 상기 미정제 물질을 플래시 크로마토그래피 (ISCO, 12g SiO₂ 카트리지, 에틸아세테이트 / 헥산 용리액)으로 정제하였다. 해당 분획들을 모으고 감압하에 농축하여 4-(디플루오로메톡시)-1'-옥소-1',3'-디히드로스파이로[시클로hexan-1,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 (equatorial) (48 mg, 0.131 mmol, 88% yield)을 얻었다. M+H = 368.0

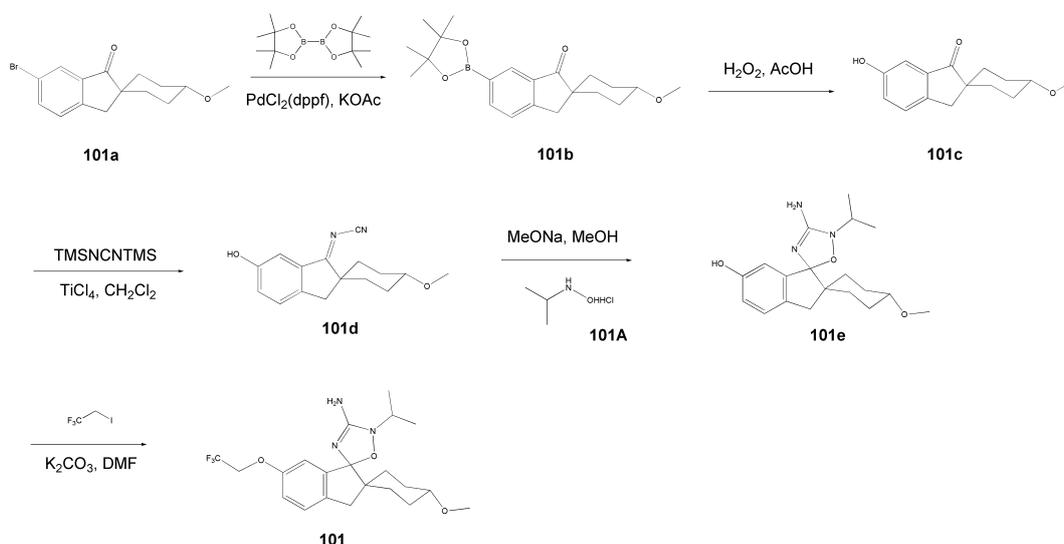
[1436] 단계 2: 화합물 100의 제조

[1437] 20 mL 바이알에 4-(디플루오로메톡시)-1'-옥소-1',3'-디히드로스파이로[시클로hexan-1,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 (equatorial) (48 mg, 0.131 mmol)을 넣고, 이를 아세토니트릴로 2회 (1 mL / 회) 공비하였다. 아세토니트릴 (1.3 mL)을 첨가하였다. 이 용액에 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (118 μ l, 0.525 mmol)을 첨가하고, 이후 세슘플루오라이드(80 mg, 0.526 mmol)를 첨가하였다. 상기 바이알을 꼭 밀봉하고, 밤새 (~14시간) 50°C에서 교

반하였다. 반응을 물(5 mL)로 종료시키고, DCM (5 mL)으로 희석하였다. 두 층을 분리하고, 수층을 디클로로메탄으로 2회 (3 mL / 회) 역추출하였다. 모은 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 여과한 다음 감압하에 농축하고, 톨루엔 (2 mL)으로 공비하였다. 별도의 열건조된 4 mL 바이알에 MeNH(OH)·HCl (12 mg, 0.144 mmol)을 넣고, 이를 MeOH (2 mL)에 녹였다. 이 용액에 NaOMe (21 μ l, 25% in MeOH)를 첨가하고, 상기 용액을 상온에서 5분 동안 교반하였다. 상기 용액을 시린지로, 위에서 제조한 시아노이민으로 옮기고, 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 용매를 감압하에 제거하였다. 미정제물을 MeOH (2 mL) 및 H₂O (500 μ l)에 용해시켰다. 상기 용액을 여과하고, HPLC (Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 10-90% MeOH / H₂O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획들을 모으고, 감압하에 농축하였다. 얻은 물질을 동결건조하여 최종 생성물 (5 mg, 0.011 mmol, 9% yield)을 얻었다. M+H = 439.1

[1438] ¹H NMR = (CD₃OD, 400 MHz) δ 8.00 (m, 2H), 7.76-7.60 (m, 3H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 75.6 Hz, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.09 (d, J_{A,B} = 16.0 Hz, 1H), 3.02 (d, J_{A,B} = 16.4 Hz, 1H), 2.12-1.92 (m, 2H), 1.79-1.51 (m, 6H).

[1440] **실시예 67: 화합물 101의 제조**



[1441]

[1442] **단계 1: 화합물 101b의 제조**

[1443] 화합물 101a (4 g, 12.9 mmol)를 포함하는 1, 4-디옥산 (40 mL) 용액에 KOAc (3.67g, 37.4mmol), 비스(피나콜라토)디보란(3.6 g, 14.2mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (1.2 g, 1.8 mmol)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 100 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 교반하고, LCMS로 화합물 101a의 완전한 소모를 확인하였다. 물(20 mL)을 상기 반응혼합물에 첨가하고, 침전물을 셀라이트 패드로 여과한 다음, EtOAc (20 mL x 3)로 세척하였다. 모은 유기 분획을 식염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 다음 농축하여 검정 고체로서 화합물 101b (4.1 g, crude 90%)를 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.26-3.19 (m, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.73-1.96 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 1.42- 1.65 (m, 2H), 1.26 (s, 12H).

[1445] 단계 2: 화합물 101c의 제조

[1446] 화합물 101b (4 g, 11.5 mmol)를 포함하는 THF (40 mL) 용액에 HOAc (4 mL) 및 H₂O₂ (20 mL)를 질소 하에 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 NaHSO₃ 수용액(20 mL)으로 반응 종료시킨 다음, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 다음 농축하고, 미정제 생성물에 대해 컬럼 실리카겔 크로마토그래피를 핵산: EtOAc (100: 10 to 30: 10)으로 용리하여 정제하고 화합물 101c (2 g, 71%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : δ 7.31 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.23-3.27 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.05-2.09 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H),

1.39-1.47 (m, 2H), 1.28-1.34 (m, 2H).

[1448]

단계 3: 화합물 101d의 제조

[1449]

화합물 **101c** (100 mg, 0.40 mmol)을 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (2 mL) 용액에 TiCl₄ (1.2 mL)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 50 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반하고, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (189 mg, 1.0 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 60 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 얼음물(5 mL)을 붓고, 수층을 CH₂Cl₂ (20 mL x 2)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 다음 농축하여 화합물 **101d** (90 mg, crude, 83%)를 노란색 고체로 얻었고, 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS: t_R = 1.198 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 271.1 [M+ H]⁺.

[1451]

단계 4: 화합물 101e의 제조

[1452]

화합물 **101A** (20.6 mg, 0.19 mmol)를 포함하는 MeOH (2 mL) 용액에 MeONa (99.9 mg, 0.19 mmol, 10% (Wt.)을 포함하는 MeOH)를 첨가하고, 이후 화합물 **101d** (50 mg, 0.185 mmol)를 첨가하였다. 10 분 교반 후, LCMS로 화합물 **101d**의 소모를 확인하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 미정제 생성물을 실리카겔 분취 TLC를 핵산: EtOAc = 1: 1 로 용리하여 정제하고 화합물 **101e** (26 mg, 41%)을 노란색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.016 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 346.2 [M+H]⁺.

[1454]

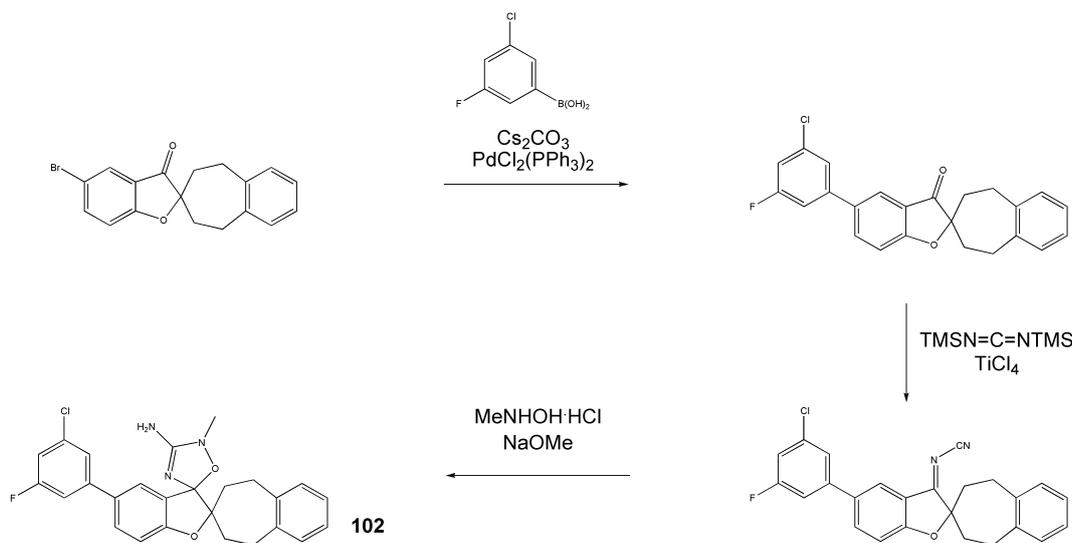
단계 5: 화합물 101의 제조

[1455]

화합물 **101e** (26 mg, 0.075 mmol)를 포함하는 DMF (2 mL) 용액에 K₂CO₃ (20.7 mg, 0.15 mmol), 및 1,1,1-트리플루오로-2-아이오도-에탄(19.2 mg, 0.082 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 상온에서 교반하였다. 반응에 식염수(5 mL)를 첨가하고, EtOAc (10 mL x 2)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수(30 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조한 다음 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC를 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1로 용리한 다음 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 101** (2.0 mg, 6.2%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 8.4, 16.4 Hz, 2H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.09-3.19 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 15.2, 31.2 Hz, 2H), 1.97-2.15 (m, 2H), 1.70-1.97 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 2H), 1.56-1.20 (m, 3H), 1.20-1.16 (d, J = 7.2 Hz, 6H). LCMS: t_R = 2.053 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 428.2 [M+H]⁺. ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz) δ -75.784

[1457]

실시예 68: 화합물 102의 제조



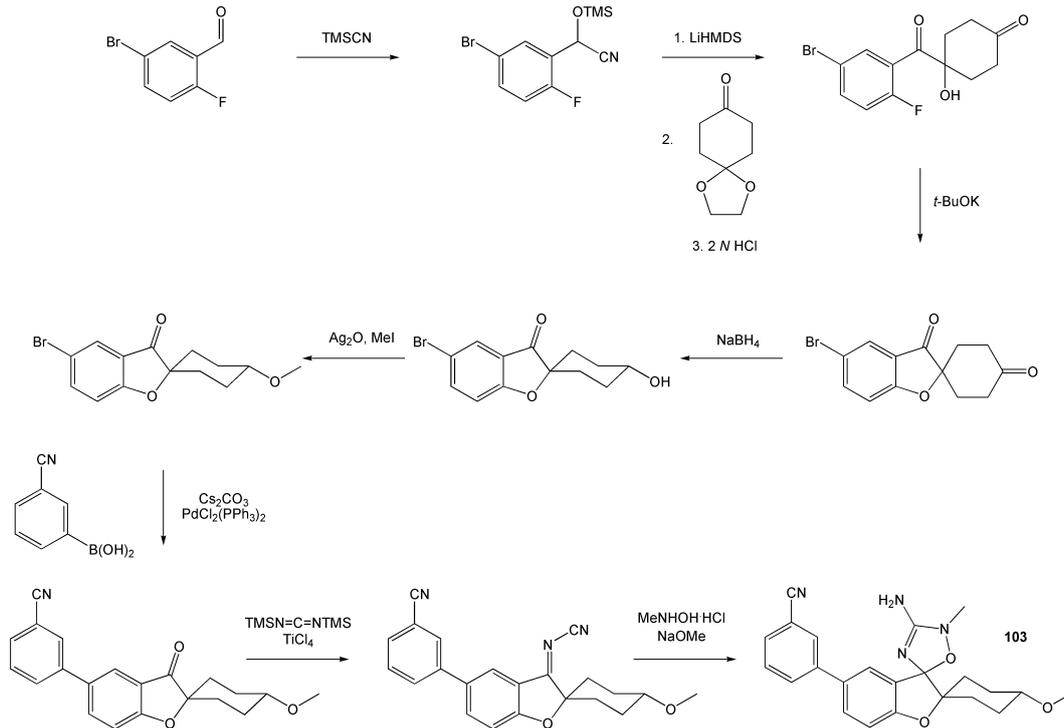
[1458]

[1459]

단계 1. 5'-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5,6,8,9-테트라하이드로-3' *H*-스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-벤조퓨란]-3'-온

- [1460] 10 mL 마이크로웨이브 튜브를 5'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로-3'*H*-스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-벤조퓨란]-3'-온 (0.0573 g, 0.167 mmol), 3-클로로-5-플루오로페닐보론산(0.0930 g, 0.53 mmol), Cs₂CO₃ (0.2537 g, 0.78 mmol), 1,4-디옥산 (4 mL), 물(1 mL), 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.0118 g, 0.0168 mmol)로 채워 넣었다. 상기 튜브를 CEM 마이크로웨이브 반응기에서, 110 °C, 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 CH₂Cl₂ 로 희석하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 감압하에 증발시킨 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피를 헥산/에틸아세테이트로 용리하여 정제하고 0.0607 g (92%)의 5'-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5,6,8,9-테트라하이드로-3'*H*-스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-벤조퓨란]-3'-온을 얻었다. LC-MS *t*_R = 2.55 min in 3 min chromatography, *m/z* 393, 395 (MH⁺).
- [1462] 단계 2: *N*-(5'-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5,6,8,9-테트라하이드로-3'*H*-스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-벤조퓨란]-3'-일리덴)시아나미드
- [1463] 5'-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5,6,8,9-테트라하이드로-3'*H*-스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-벤조퓨란]-3'-온 (0.0607 g, 0.155 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (5 mL) 용액에 0.7 mL의 1.0 M TiCl₄를 포함하는 CH₂Cl₂ 를 상온에서 첨가하였다. 1시간 후, 0.28 mL의 비스(트리메틸실릴)카보디이미드를 상기 적색 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 혼합물을 얼음으로 반응 종료하고, CH₂Cl₂로 희석한 다음 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.
- [1465] 단계 3: 화합물 102의 제조
- [1466] 50 mL 플라스크를 10 mL의 EtOH, 0.2365 g의 소듐메톡사이드(25 wt. % MeOH 용액), 및 0.1050 g의 *N*-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드로 채워 넣었다. 현탁액을 HPLC 필터로 여과하고, 여액에 위에서 얻은 *N*-(5'-(3-클로로-5-플루오로페닐)-5,6,8,9-테트라하이드로-3'*H*-스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-벤조퓨란]-3'-일리덴)시아나미드 를 첨가하였다. 생성 혼합물을 밤새 상온에서 교반하였다. 혼합물을 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19 x 50 mm 컬럼, 8분 동안 10%→90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 수행 및 이후, 2분 동안 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 수행, 유속 20 mL/min)를 수행하여 **화합물 102**를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS *t*_R = 1.72, 2.00 min in 3 min chromatography, *m/z* 464, 466 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.07-7.75 (m, 2H), 7.48-7.08 (m, 8H), 3.48 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 2.80 (dd, *J* = 14.6, 6.1 Hz, 2H), 2.18 (dd, *J* = 14.5, 6.0 Hz, 2H), 1.90 (t, *J* = 13.5 Hz, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -112.40 (t, *J* = 9.2 Hz), -112.97 (t, *J* = 9.2 Hz).

[1468] 실시예 69: 화합물 103의 제조



[1469]

[1471] 단계 1. 2-(5-브로모-2-플루오로페닐)-2-(트리메틸실릴옥시)아세트니트릴

[1472] 5-브로모-2-플루오로벤zal데히드 (3.4160 g, 16.8 mmol) 및 DMAP (0.0256 g, 0.21 mmol, 0.012 equiv) 를 포함하는 CH₃CN (35 mL) 용액에 TMSCN (1.8885 g, 19.0 mmol, 1.13 equiv)를 상온, 질소 분위기에서 시린지로 적가하였다. 3.75시간 이후, 감압하에 용매를 제거하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1474] 단계 2. 4-(5-브로모-2-플루오로벤조일)-4-히드록시시클로헥사논

[1475] 위에서 얻은 2-(5-브로모-2-플루오로페닐)-2-(트리메틸실릴옥시)아세트니트릴을 포함하는 THF (10 mL) 용액에 LiHMDS (1.0 M in THF, 18 mL, 18 mmol, 1.07 equiv)를 질소 분위기 하에 시린지로 -78 °C에서 첨가하였다. 1.25 시간 후, 1,4-시클로헥산디온 모노-에틸렌 케탈 (2.6310 g, 16.8 mmol, 1.0 equiv)을 포함하는 THF (20 mL) 용액을 캐놀라를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 10 °C 까지 서서히 승온하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl (10 mL) 및 H₂O (10 mL)로 반응 종료하고, 에틸아세테이트로 2회 추출하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 MeOH (120 mL) 및 2 N HCl (40 mL)로 처리하였다. 생성 용액을 24시간 동안 상온에서 격렬하게 교반하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 CH₂Cl₂로 2회 추출하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피를 헥산/에틸아세테이트로 용리하여 2.9319 g (55%, 두 단계)의 4-(5-브로모-2-플루오로벤조일)-4-히드록시시클로헥사논을 얻었다. LC-MS *t_R* = 1.39 min in 3 min chromatography, *m/z* 315, 317 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62-7.57 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 3.41 (s, 1H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.51, 204.88 (d, *J* = 2.30 Hz), 157.68 (d, *J* = 248.44 Hz), 135.66 (d, *J* = 8.44 Hz), 131.55 (d, *J* = 3.83 Hz), 127.54 (d, *J* = 19.17 Hz), 118.07 (d, *J* = 24.53 Hz), 117.19 (d, *J* = 3.84 Hz), 78.07, 36.37, 33.89, 33.87; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -112.90.

[1477] 단계 3. 5-브로모-3H-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3,4'-디온

[1478] 4-(5-브로모-2-플루오로벤조일)-4-히드록시시클로헥사논 (1.0055 g, 3.19 mmol, 1.0 equiv)을 포함하는 THF (30 mL) 용액에 95% *t*-BuOK (0.3440 g, 2.91 mmol, 0.9 equiv) 를 일정비율 첨가(portionwise)하였다. 생성 혼합물을 1시간 동안 100 °C에서 가열하였다. 반응 혼합물을 이후 얼음조로 냉각하고, 물로 반응 종료한 다음 에틸

아세테이트로 추출하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피를 헥산/에틸아세테이트로 용리하여 정제하고, 0.3889 g (41%)의 5-브로모-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3,4'-디온을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.58$ min in 3 min chromatography, m/z 295, 297 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.81 (m, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 208.25, 200.80, 169.71, 140.99, 127.47, 121.58, 115.55, 114.81, 88.10, 36.68, 31.86.

[1480] 단계 4. *cis*-5-브로모-4'-히드록시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-온 및 *trans*-5-브로모-4'-히드록시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-온

[1481] 5-브로모-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3,4'-디온 (0.2281 g, 0.77 mmol)을 포함하는 THF (15 mL) 용액에 NaBH₄ (0.0266 g, 0.70 mmol)를 -78 °C에서 일정비율 첨가하였다. 15분 후, NaBH₄ (0.0138 g, 0.36 mmol)를 -78 °C에서 첨가하였다. 25분 후, 반응 혼합물을 아세톤으로 반응 종료하고, 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피를 헥산/에틸아세테이트로 용리하여 정제하고, 0.0108 g (5%)의 *trans*-5-브로모-4'-히드록시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-온 및 0.1424 g (62%)의 *cis*-5-브로모-4'-히드록시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-온을 얻었다.

[1482] *trans*-5-브로모-4'-히드록시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-온, LC-MS $t_R = 1.56$ min in 3 min chromatography, m/z 297, 299 (MH⁺), 279, 281; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.77 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 4.18-4.17 (m, 1H), 2.23-2.14 (m, 2H), 2.03-1.87 (m, 4H), 1.53-1.49 (m, 2H).

[1483] *cis*-5-브로모-4'-히드록시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-온, LC-MS $t_R = 1.47$ min in 3 min chromatography, m/z 297, 299 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.76 (m, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.88-1.72 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 202.30, 169.84, 140.60, 127.21, 121.81, 115.54, 114.20, 89.12, 68.73, 30.67, 30.37.

[1485] 단계 5. *cis*-5-브로모-4'-메톡시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-온

[1486] *cis*-5-브로모-4'-히드록시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-온 (0.1424 g, 0.48 mmol), Ag₂O (0.3800 g, 1.64 mmol), MeI (0.85 mL, 13.6 mmol), 및 Drierite® (0.78 g)를 포함하는 CH₃CN (5 mL) 혼합물을 66시간 동안 상온에서 격렬하게 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피를 헥산/에틸아세테이트로 용리하여 정제하고 0.1232 g (83%)의 *cis*-5-브로모-4'-메톡시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-온을 얻고, 0.0220 g (15%)의 *cis*-5-브로모-4'-히드록시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-온을 회수하였다.

[1487] *cis*-5-브로모-4'-메톡시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-온, LC-MS $t_R = 1.86$ min in 3 min chromatography, m/z 311, 313 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.67 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.77-1.57 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 202.15, 169.74, 140.44, 127.07, 121.77, 115.48, 114.04, 89.32, 55.70, 30.09, 26.95.

[1489] 단계 6. 3-(*cis*-4'-메톡시-3-옥소-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-5-일)벤조니트릴

[1490] 10 mL 마이크로웨이브 튜브에 *cis*-5-브로모-4'-메톡시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-온 (0.0446 g, 0.143 mmol), 3-시아노페닐보론산(0.1239 g, 0.84 mmol), Cs₂CO₃ (0.4314 g, 1.3 mmol), 1,4-디옥산 (4 mL), 물(1 mL), 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.0286 g, 0.04 mmol)를 채워 넣었다. 상기 튜브를 CEM 마이크로웨이브 반응기에서, 110 °C, 30 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피를 헥산/에틸아세테이트로 용리하여 정제하고, 0.0400 g

(84%)의 3-(*cis*-4'-메톡시-3-옥소-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-5-일)벤조니트릴을 얻었다. LC-MS t_R = 1.86 min in 3 min chromatography, m/z 334 (MH^+).

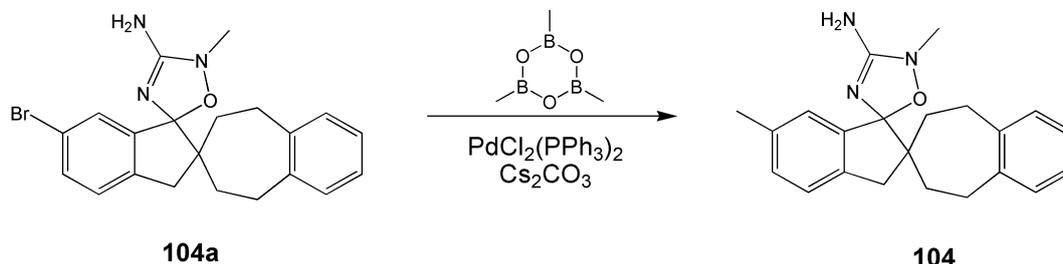
[1492] 단계 7. *N*-(*cis*-5-(3-시아노페닐)-4'-메톡시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-일리덴)시아나미드

[1493] 3-(*cis*-4'-메톡시-3-옥소-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-5-일)벤조니트릴 (0.0400 g, 0.12 mmol)을 포함하는 CH_2Cl_2 (5 mL) 용액에 0.5 mL의 1.0 M $TiCl_4$ 을 포함하는 CH_2Cl_2 를 상온에서 첨가하였다. 1.5 시간 후, 0.2 mL의 비스(트리메틸실릴)카보다이미드를 상기 적색 용액에 첨가하였다. 생성 혼합물을 21시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음으로 반응 종료하고, CH_2Cl_2 로 희석하고, Na_2SO_4 로 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 미정제 생성물(0.0584 g)을 추가정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC-MS t_R = 1.90 min in 3 min chromatography, m/z 358 (MH^+).

[1495] 단계 8: 화합물 103의 제조

[1496] 50 mL 플라스크에 10 mL의 EtOH, 0.2552 g의 소듐메톡사이드(25 wt. % solution in MeOH), 및 0.1314 g의 *N*-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 채워 넣었다. 현탁액을 HPLC 필터로 여과하고, 여액에, 위에서 얻은 *N*-(*cis*-5-(3-시아노페닐)-4'-메톡시-3*H*-스파이로[벤조퓨란-2,1'-시클로헥산]-3-일리덴)시아나미드를 첨가하였다. 생성 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19 x 50 mm 컬럼, 8분 동안 10% →90% MeOH/H₂O, 0.1% CF_3COOH 및 이후 2분 동안 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF_3COOH 수행, 유속 20 mL/min)를 수행하여 **화합물 103** 을 TFA 염으로 얻었다. LC-MS t_R = 1.25, 1.41 min in 3 min chromatography, m/z 405 (MH^+); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.08-7.03 (m, 7H), 3.43-3.35 (m, 7H), 2.22-1.65 (m, 8H).

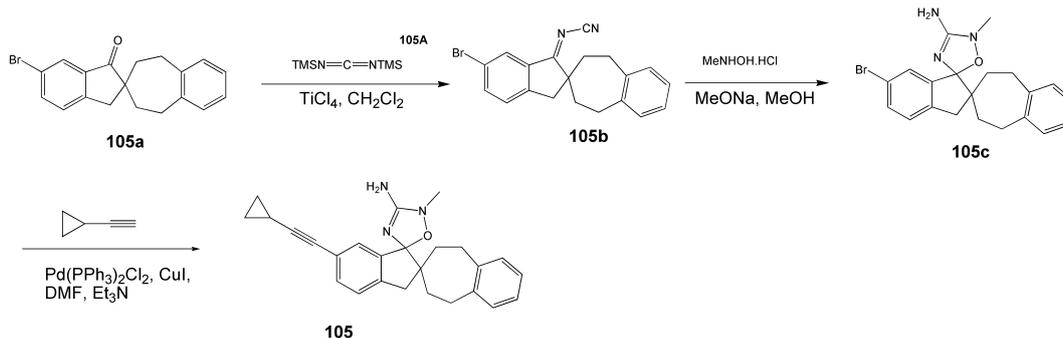
[1498] 실시예 70: 화합물 104의 제조



[1499]

[1500] 화합물 104a (50 mg, 0.12 mmol) 및 2,4,6-트리메틸-시클로트리보록산 (153 mg, 1.2 mmol)을 포함하는 디옥산 (3 mL), 및 Cs_2CO_3 수용액(2 M, 0.85 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 반응 혼합물을 질소 흐름으로 버블링하여 탈산소화(deoxygenated)하였다. 이후, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (8.5 mg)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 15분 동안 120 °C에서 조사하였다. 상온에서 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 상기 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (CH_2Cl_2 : MeOH, 10:1) 및 HPLC를 수행하여 **화합물 104** (1.5 mg, yield 4%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.016 min 및 1.066 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 348 [$M+H^+$]; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.46 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.02 (m, 4H), 3.17 (s, 3H), 2.94-2.99 (m, 3H), 3.65 (m, 2H), 2.56-2.70 (m, 2H); 2.28-2.31 (m, 3H), 1.73-1.84 (m, 3H), 1.56-1.70 (m, 1H); 1.19-1.60 (m, 1H).

[1502] 실시예 71: 화합물 105의 제조



[1503]

[1504] 단계 1: 화합물 105b의 제조

[1505] 화합물 105a (200 mg, 0.58 mmol)를 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (14 mL) 용액에 TiCl₄ (1 M in CH₂Cl₂, 2.36 mL, 2.36 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 마이크로웨이브에서, 50 °C 15분 동안 교반하고, 비스(트리메틸실릴)카보디이미드 (236 mg, 1.28 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 마이크로웨이브에서, 60 °C 22분 동안 교반하였다. TLC로 반응 완료를 확인하고, 혼합물에 얼음물(20 mL)을 붓고, CH₂Cl₂ (3 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(20 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조, 감압하에 농축하여 화합물 105b (200 mg, yield 93%)을 노란색 고체로 얻었다.

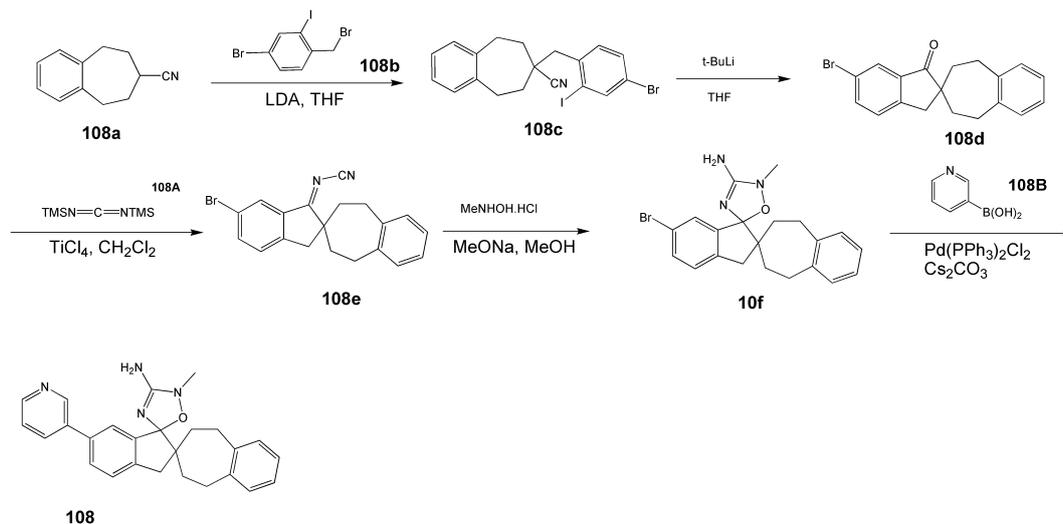
[1507] 단계 2: 화합물 105c의 제조

[1508] N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (92 mg, 1.08 mmol)을 포함하는 무수 MeOH (28 mL) 용액에 NaOMe (10 wt%, 0.56 mL, 0.972 mmol)를 포함하는 메탄올 용액을 첨가하고, 이어서 화합물 105b (400 mg, 1.08 mmol)을 첨가하였다. 50분 동안 상온에서 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 CH₂Cl₂ (20 mL)에 녹였다. 혼합물을 여과하고, 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(CH₂Cl₂: MeOH, 10:1)로 정제하여 화합물 105c (80 mg, yield 18%)을 노란색 고체로 얻었다.

[1510] 단계 3: 화합물 105의 제조

[1511] 화합물 105c (30 mg, 0.073 mmol), CuI (10 mg, 0.05)을 포함하는 무수 Et₃N (0.5 mL) 및 DMF (2 mL) 용액에 시클로프로판 아세틸렌(0.5 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg, 0.011 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 55 °C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하여 건조하였다. 잔사를 CH₂Cl₂ (10 mL)에 녹이고, 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH, 10:1) 및 분취 HPLC (염기성)를 연속적으로 수행하여 정제하고, 화합물 105 (3.5 mg, yield 12%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.075 min 및 1.142 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 398 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.25 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.05 (d, J = 10 Hz, 2H), 3.16 (m, 3H), 2.91 (m, 3H), 2.66 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.55 (t, J = 26.4 Hz, 2H), 1.45 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.73 (m, 1H).

[1513] 실시예 72: 화합물 106의 제조



[1514]

단계 1: 화합물 108c의 제조

[1516]

[1517]

LDA (23.4 mL, 42.1mmol, 1.8 M in THF)을 포함하는 THF (150 mL) 용액에 화합물 108a (3.6 g, 21.05 mmol)를 포함하는 THF (77 mL)을 -60 °C, 질소 분위기하에 서서히 첨가하였다. 1시간 동안 -60 °C에서 교반한 후, 화합물 108b (7.05 g, 18.9 mmol)을 포함하는 THF (23mL) 용액을 상기 용액에 서서히 첨가하였다. 생성 혼합물을 2시간 동안 -60 °C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 물(15 mL)로 반응 종료하였다. 수층을 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(20 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축하여 건조시켰다. 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유: 에틸아세테이트, 10:1)을 수행하여 화합물 108c (2.5 g, yield 26%)를 노란색 고체로 얻었다.

[1519]

단계 2: 화합물 108d의 제조

[1520]

열건조된 100 mL RBF를 화합물 108c (2.11 g, 4.5 mmol) 및 무수 THF (80 mL)로 질소 분위기에서 채웠다. 생성 용액을 교반하고, -70 °C까지 냉각시키고, t-BuLi (1.3 M의 핵산 6.95 mL, 9 mmol, 2 eq.)을 적가하였다. 진한 적색이 첨가 중에 관찰되었다. 상기 반응을 첨가 후 1시간 동안 교반하였다. 반응을 MeOH (0.4 mL)로 종료하고, HCl (2 M, 8 mL) 용액을 첨가하였다. 생성 용액을 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 잔사를 0.5 M aq. HCl 용액(40 mL)에서 교반하였다. 현탁액을 가열하여 환류(오일조 105°C)하였다. 상기 반응을 상온까지 냉각하고, 여과하였다. 케이크를 물로 세척하였다. 연노랑고체를 모으고, 물을 제거하기 위해 MeOH로 2회 공증발시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 크로마토그래피로 정제하여 화합물 108d (450 mg, yield 35%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.80-8.01 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.00-7.18 (m, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 2.81 (brs, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H).

[1522]

단계 3: 화합물 108e의 제조

[1523]

화합물 108d (100 mg, 0.29 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (7 mL) 용액에 TiCl₄ (1.0 M in CH₂Cl₂, 1.18 mL, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 50 °C에서 15분 동안 마이크로웨이브에서 교반하고, 비스-트리메틸실릴카보다이미드 (0.143mL, 0.638 mmol)를 상기 용액에 첨가하였다. 생성 혼합물을 60 °C, 22분 동안 마이크로웨이브에서 교반하였다. TLC로 반응 완료를 확인하였다. 반응 혼합물에 얼음물(20 mL)을 부었다. 상기 용액을 CH₂Cl₂(2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(10 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조, 및 감압하에 농축하여 미정제 화합물 108e (100 mg, yield 93%)을 노란색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1525]

단계 4: 화합물 108f의 제조

[1526]

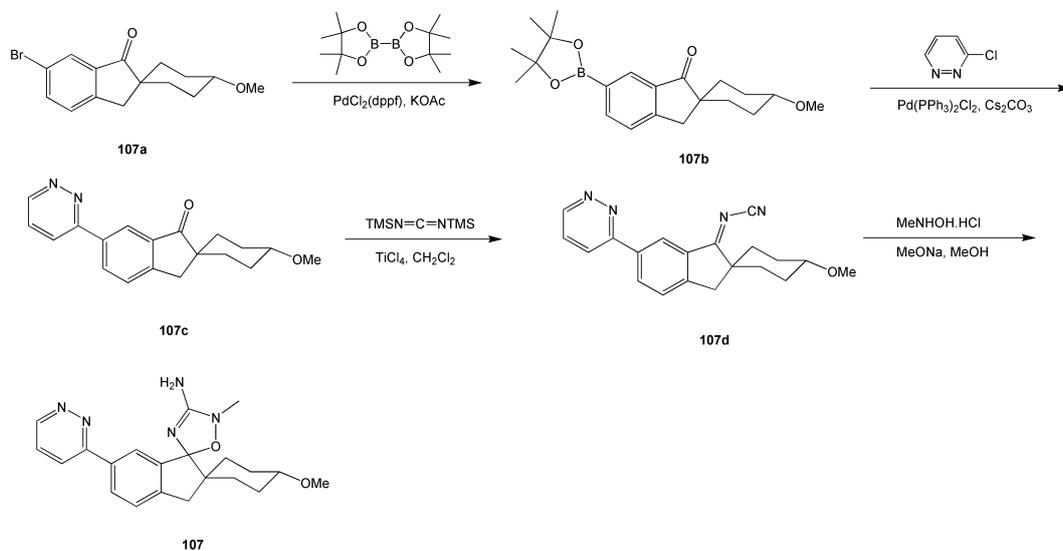
메틸하이드록실아민 HCl염(46 mg, 0.55 mmol)을 포함하는 무수 MeOH (14 mL)에 NaOMe (10 wt%, 0.280 mL, 0.5 mmol)를 포함하는 메탄올 용액을 첨가하고, 이어서 화합물 108e (200 mg, 0.55 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 용매를 진공하에 제거하였다. 상기 잔사를 CH₂Cl₂ (20 mL)에 녹였다. 혼합물을 여과하고, 감압하에 용매를 제거하여 잔사를 얻고, 이를 크로마토그래피로 정제하여 화합물 108f (50 mg,

yield 22%)를 노란색 고체로 얻었다.

[1528] 단계 5: 화합물 108의 제조

[1529] **화합물 108f** (25 mg, 0.061 mmol) 및 화합물 **108B** (11.2 mg, 0.091 mmol)을 포함하는 디옥산 (1.5 mL), 및 Cs₂CO₃ 수용액(2 M, 0.43 mL)을 포함하는 용액을 5시간 동안 반응 혼합물을 질소 흐름으로 버블링하여 탈산소화하였다. 이후, PdCl₂(PPh₃)₂(4.3 mg)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 120 °C, 15분 동안 조사하였다. 상온에서 냉각시킨 후, 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 상기 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC 및 HPLC로 정제하고, 화합물 **108** (1.5 mg, yield 6%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.943 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 411 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.68 (s, 1H), 8.40-8.68 (m, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.31-7.40 (m, 1H), 6.96-7.05 (m, 4H), 3.10-3.22 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.92-2.95 (m, 2H), 2.53-2.65 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.53-1.64 (m, 1H), 1.46-1.50 (m, 2H).

[1531] **실시예 73: 화합물 107의 제조**



[1532]

[1534] 단계 1: 화합물 107b의 제조

[1535] 화합물 **107a** (500 mg, 1.61 mmol)를 포함하는 1,4-디옥산 (10 mL) 용액에, KOAc (0.46 g, 4.69 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란 (450 mg, 1.77 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (150 mg, 0.18 mmol) 를 질소 하에 첨가하고, 상기 혼합물을 100 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 교반하고, LCMS로 화합물 **107a**의 소비를 확인하였다. 물(5 mL)을 상기 혼합물에 첨가하고, 침전물을 셀라이트 패드로 여과하고, EtOAc (10 mL x 3)로 세척하였다. 모은 유기분획을 식염수(20 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조, 및 농축하여 화합물 **107b** (284 mg, 50%)를 검정 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (CDC₁₃ 400 MHz) : δ 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.33 (s, 12H).

[1537] 단계 2: 화합물 107c의 제조

[1538] 화합물 **107b** (400 mg, 1.1 mmol)를 포함하는 디옥산 (10 mL) 용액에 3-클로로피리다진 (193 mg, 1.65 mmol), Cs₂CO₃ (2 N, 8 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (7.4 mg, 0.011 mmol)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반하였다. 물(5 mL)을 상기 혼합물에 첨가하고, 침전물을 셀라이트 패드로 여과하고, EtOAc (10 mL x 3)로 세척하였다. 모은 유기 분획을 식염수(20 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취 실리카겔 TLC를 hexan: EtOAc = 1: 1로 용리하여 정제하고, 화합물

109c (100 mg, 29%) 를 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 9.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.41-1.21 (m, 2H).

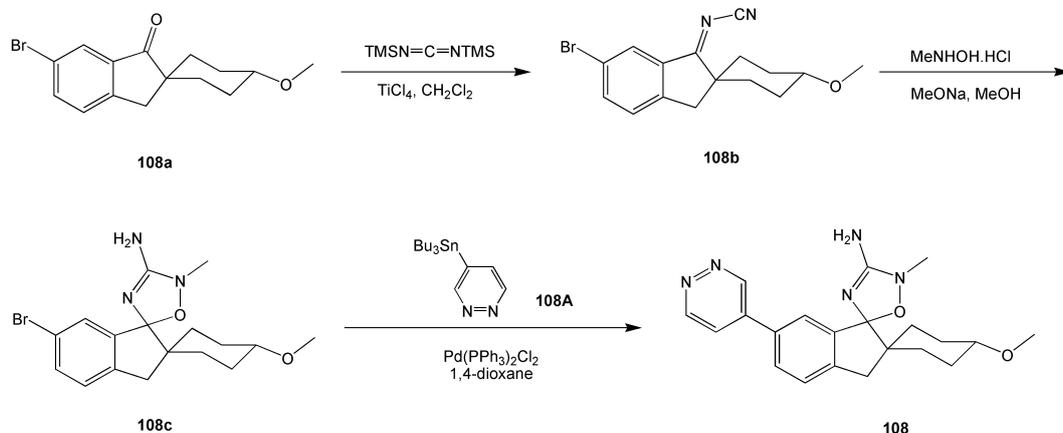
[1540] 단계 3: 화합물 107d의 제조

[1541] 화합물 **107c** (80 mg, 0.25 mmol)을 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (2 mL) 용액에 TiCl₄ (2.5 mL)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 50 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반한 다음, 비스-트리메틸실릴카보다이미드 (105.3 mg, 0.56 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 60 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반하였다. TLC (hexan: EtOAc = 3: 1)로 화합물 **107c**의 소비를 확인하였다. 상기 혼합물에 얼음 물(5 mL)을 붓고, 수층을 CH₂Cl₂ (10 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(50 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 화합물 **107d** (82 mg, crude 95%)를 노란색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1543] 단계 4: 화합물 107의 제조

[1544] N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (12.6 mg, 0.15mmol)을 포함하는 MeOH (4 mL) 용액에 MeONa (81 mg, 0.15 mmol, 10 wt% in MeOH)를 넣고, 이어서 화합물 **109d** (50 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 10 분 동안 상온에서 교반하고, LCMS로 화합물 **107d**의 소비를 확인하였다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취 실리카겔 TLC를 디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1로 용리하여 정제하고, 분취 HPLC를 수행하여 화합물 **107** (5.6 mg, 10% for 2 steps)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9.13 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.38 (m, 2H). LCMS: 663-148-1, *t*_R = 0.810 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 380.1 [M+H]⁺.

[1546] 실시예 74: 화합물 108의 제조



[1547]

[1549] 단계 1: 화합물 108b의 제조

[1550] 화합물 **108a** (2 g, 6.5 mmol)을 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (70 mL) 용액에 TiCl₄ (1 M in CH₂Cl₂, 14.3 mL, 14.3 mmol)를 첨가하였다. 질소하에 1시간 동안 상온에서 교반 후, 비스-트리메틸실릴카보다이미드 (2.47 g, 3.0 mL, 13.3 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 밤새 상온에서 교반하였다. TLC로 반응 완료를 확인하였다. 상기 반응 혼합물에 얼음물(100 g)을 붓고, 30분 동안 교반하였다. 분리된 수층을 CH₂Cl₂ (2 x 100 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(2 x 100 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과하였다. 여액을 농축하여 화합물 **108b** (2.3 g, crude, 100%)을 백색고체로 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1552] 단계 2: 화합물 108c의 제조

[1553] 메틸하이드록실아민 HCl 염 (0.546 g, 6.5 mmol)을 포함하는 무수 MeOH (300 mL) 용액에, NaOMe (10 wt% in MeOH, 3.16 g, 5.85 mmol)를 첨가하고, 이어서, 화합물 **108b** (2.15 g, 6.5 mmol)을 첨가하였다. 40분 동안 상

온 교반 후, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 CH_2Cl_2 (100 mL)에 재용해시켰다. 혼합물을 여과하고, 용매를 제거하여 잔사를 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (CH_2Cl_2 : MeOH = 20:1 to 5:1)로 정제하여 화합물 **108c** (1.7 g, 69%)을 백색 고체로 얻었다.

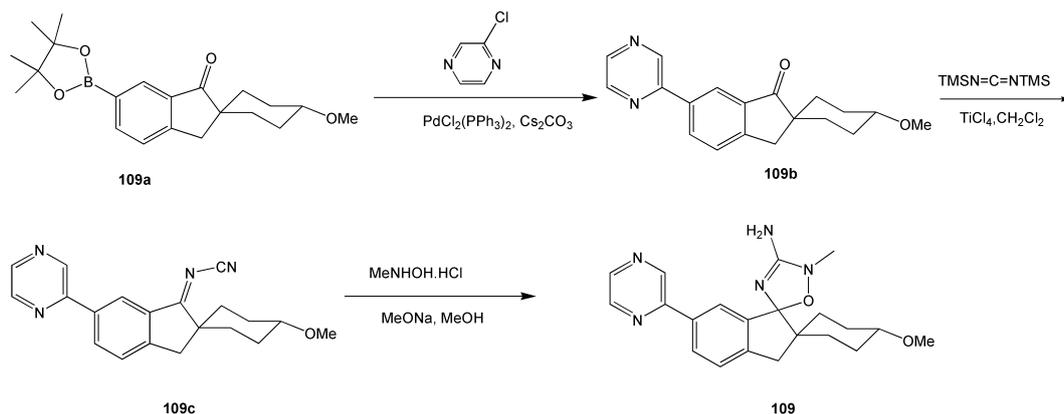
[1555] 단계 3: 화합물 108의 제조

[1556] 화합물 **108A** (97 mg, 0.26 mmol) 및 화합물 **108c** (40 mg, 0.105 mmol)를 포함하는 1, 4-디옥산 (3 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 질소 흐름을 반응 혼합물에 통과시켜 버블링하여 탈산소화하였다. 이후, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 mg)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣은 다음, 125 °C, 45분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 CsF 수용액 (4 M, 10 mL) 사이에서 분배하고, 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(15 mL)로 세척, 무수 Na_2SO_4 로 건조한 다음 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) 및 분취 HPLC로 정제하고, 화합물 **108** (7.3 mg, 18%)를 백색 고체로 얻었다.

[1557] LC-MS $t_R = 0.843$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 380.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1558] $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 300 MHz): δ 9.55-9.68 (d, $J = 50.8$ Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.18-8.23 (m, 1H), 7.96-8.07 (m, 2H), 7.58-7.61 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.35-3.42 (m, 7H), 3.03-3.17 (q, 2H), 2.01-2.22 (m, 2H), 1.65-1.84 (m, 2H), 1.33-1.64 (m, 4H).

[1560] 실시예 75: 화합물 109의 제조



[1561]

[1563] 단계 1: 화합물 109b의 제조

[1564] 화합물 **109a** (400 mg, 1.1 mmol)을 포함하는 디옥산 (10 mL) 용액에 2-클로로피리딘 (135 mg, 1.17 mmol), Cs_2CO_3 (2 N, 8 mL) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5.2 mg, 0.0078 mmol)을 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반하였다. 물(5 mL)을 상기 혼합물에 첨가하고, 침전물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음, EtOAc (10 mL x 3)로 세척하였다. 모은 유기 분획을 식염수(20 mL)로 세척, Na_2SO_4 로 건조, 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취 실리카겔 TLC(헥산: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 **109b** (100 mg, 41%)를 노란색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz) : δ 9.10 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.47 (m, 2H).

[1566] 단계 2: 화합물 109c의 제조

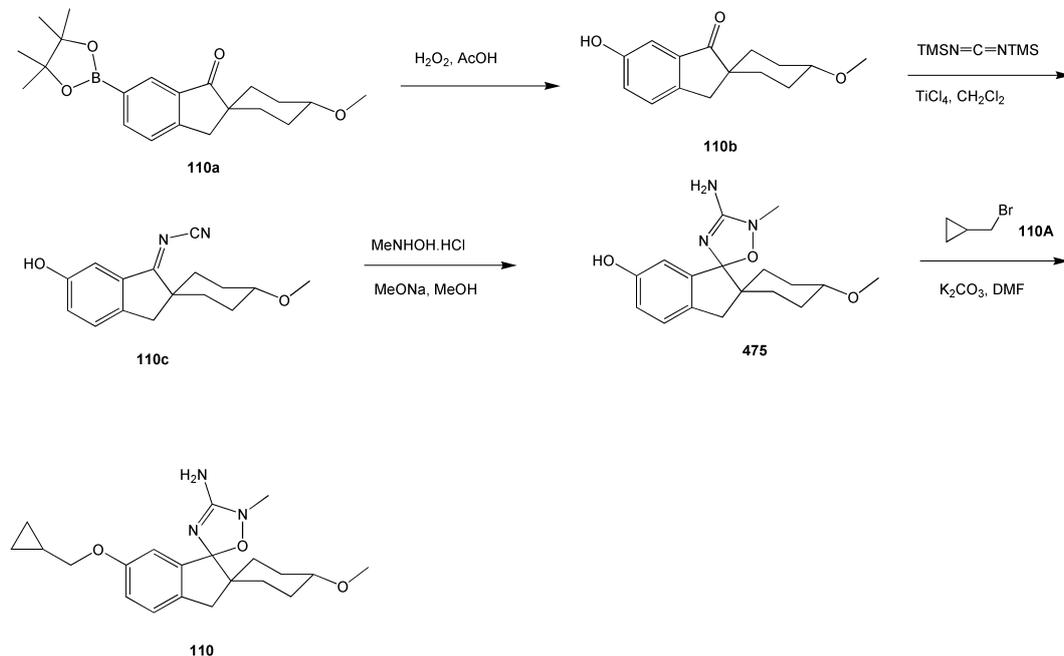
[1567] 화합물 **109b** (66 mg, 0.21 mmol)을 포함하는 CH_2Cl_2 (2 mL) 용액에 TiCl_4 (2 mL, 1 M in CH_2Cl_2 , 2 mmol)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 50 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반하고, 이후 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (87.6 mg, 0.45 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 60 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반하고, TLC (헥산: EtOAc = 1:1)로 화합물 **109b**의 소진을 확인하였다. 상기 혼합물에 얼음물(5 mL)을 붓고, 수층을 CH_2Cl_2 (10 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(30 mL)로 세척, Na_2SO_4 로 건조 및

농축하여 화합물 109c (47 mg, 66%)을 백색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1569] 단계 3: 화합물 109의 제조

[1570] N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (11.8 mg, 0.14 mmol)을 포함하는 MeOH (2 mL) 용액에 MeONa (76.4mg, 0.14 mmol, 10 wt % in MeOH)를 첨가하고, 이어서, 화합물 111c (47 mg, 0.14 mmol)를 첨가한 다음, 상기 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취 실리카겔 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 109 (1.2 mg, 2.2%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 9.09 (s, 1H), 8.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.2 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.37 (m, 2H). LCMS: t_R = 0.855 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 380.1 [M+H]⁺.

[1572] 실시예 76: 화합물 110의 제조



[1573]

[1575] 단계 1: 화합물 110b의 제조

[1576] 화합물 110a (150 mg, 0.42 mmol)을 포함하는 THF (10 mL) 용액에 HOAc (0.2 mL) 및 H₂O₂ (1 mL)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 NaHSO₃ 용액(10 mL)으로 반응 종료한 다음, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수(30 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피(헥산: EtOAc (100: 10~30: 10))로 정제하여 화합물 110b (100 mg, 97%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : δ 7.31 (s, 1H), 6.91-7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 1.86-1.98 (m, 2H), 1.41-1.65 (m, 2H), 1.20-1.41 (m, 2H).

[1578] 단계 2: 화합물 110c의 제조

[1579] 화합물 110b (100 mg, 0.40 mmol)을 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (2 mL) 용액에 TiCl₄ (1.2 mL, 1.0 M in CH₂Cl₂, 1.2 mmol)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 50 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반하고, 비스트리메틸실릴카보디이미드 (187.8 mg, 1.01 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 60 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반하고, TLC (헥산: EtOAc = 1: 1) 분석으로 화합물 110b의 소진을 확인하였다. 상기 혼합물에 얼음물(5 mL)을 붓고, 수층을 CH₂Cl₂ (10 mL x 2)으로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(40 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 110c (85 mg, 77%)을 노란색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 직접

사용하였다.

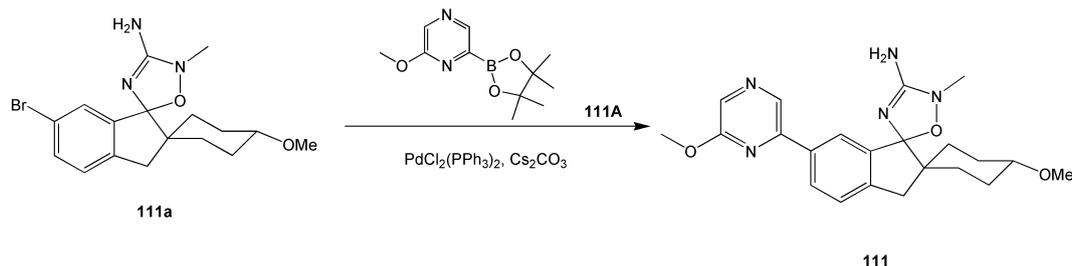
[1581] 단계 3: 화합물 475의 제조

[1582] N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (26.4 mg, 0.31 mmol)을 포함하는 MeOH (2 mL) 용액에 MeONa (169 mg, 0.31 mmol, 10 wt% in MeOH)를 첨가하고, 이어서 화합물 **110c** (85 mg, 0.31 mmol)을 첨가한 다음, 상기 혼합물을 10분 동안 상온에서 교반하고, TLC (디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1) 분석으로 화합물 **110c**의 소진을 확인하였고, 용매를 진공하에 제거하여 미정제 생성물을 얻었으며, 이를 분취 실리카겔 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1)로 정제하여 화합물 **475** (50 mg, 51%) 을 백색 고체로 얻었다.

[1584] 단계 4: 화합물 110의 제조

[1585] 화합물 **475** (21 mg, 0.066 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL) 용액에 K₂CO₃ (36.5 mg, 0.26 mmol), 및 화합물 **110A** (17.8 mg, 0.132 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 50 °C, 3시간 동안 교반하고, LCMS로 화합물 **475**의 소진을 확인하였다. 상기 반응에 H₂O (5 mL)을 첨가하고, 수층을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 얻은 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취 실리카겔TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1) 및 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 110** (1.7 mg, 5%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 6.93 (s, 1H), 6.71-6.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.62-2.72 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.39-1.56 (m, 2H), 1.19-1.31 (m, 1H), 1.13-1.19 (m, 2H), 0.47-0.53 (m, 2H), 0.23-0.43 (m, 2H). LCMS: t_R = 0.967 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 372 [M+H]⁺.

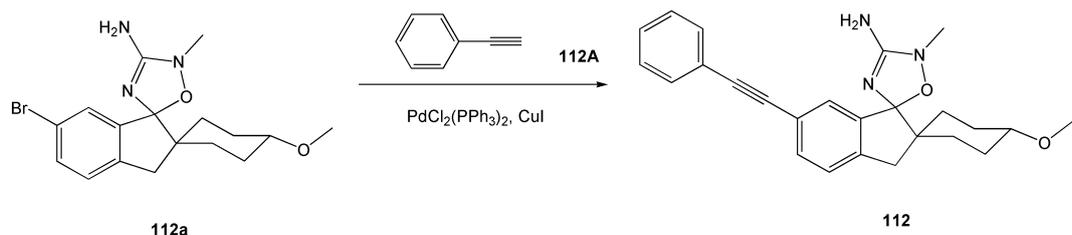
[1587] 실시예 77. 화합물 111의 제조



[1588]

[1589] **화합물 111a** (30 mg, 0.0792 mmol), **화합물 111A** (28 mg, 0.1196 mmol), Cs₂CO₃ (0.567 mL, 1.134 mmol, 2 M in water) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (8 mg)을 포함하는 1,4-디옥산 (2.0 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브에서 120°C, 15분 동안 질소하에 조사하였다. 상기 혼합물을 농축하여 미정제 **화합물 111**을 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 111**(1.8 mg, 5%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 0.953 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 410.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz TMS): δ 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10-8.12 (m, 2H), 7.38-7.67 (m, 1H), 3.08-4.92 (m, 3H), 3.31-3.32 (m, 6H), 3.14-3.17 (m, 1H), 2.95-2.98 (m, 2H), 1.91-2.22 (m, 2H), 1.61-1.85 (m, 2H), 1.22-1.48 (m, 4H).

[1591] 실시예 78: 화합물 112의 제조

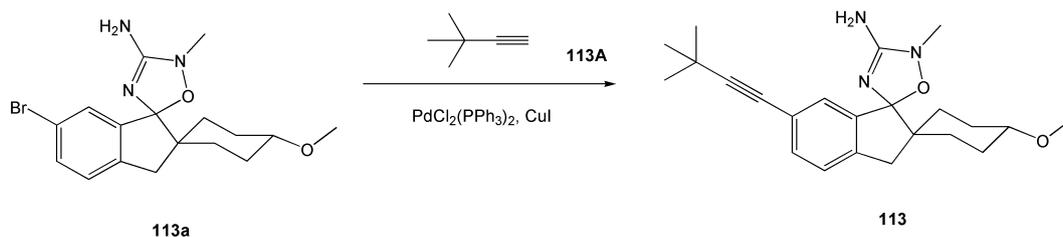


[1592]

[1593] 화합물 **112a** (50 mg, 0.13 mmol)를 Et₃N (5 mL) 및 Et₂NH (1 mL)에 용해시키고, 생성 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼지하였다. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg) 및 CuI (4 mg)를 질소하에 첨가하고, 상기 시스템을 재탈기하였다. 에

티닐벤젠 (0.3 mL, excess)을 시린지로 첨가하였다. 상기 시스템을 다시 한 번 탈기하였다. 반응을 75~85 °C, 12시간 동안 가열하였다. LCMS로 반응 완료를 확인하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 CH₂Cl₂ (10 mL) 및 물(10 mL)로 분배하였다. 수층을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 10 mL), Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 건조하였다. 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 5:1) 및 RP-HPLC (염기성)로 정제하여 화합물 **112** (4.6 mg, 9%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 1.168 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 402.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.51-7.53 (m, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.37-7.45 (m, *J* = 8.0 Hz, 5H), 7.24-7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.83-2.94 (q, 2H), 2.02-2.08 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.68-1.71 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 1.56-1.63 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 1.18-1.48 (m, 3H).

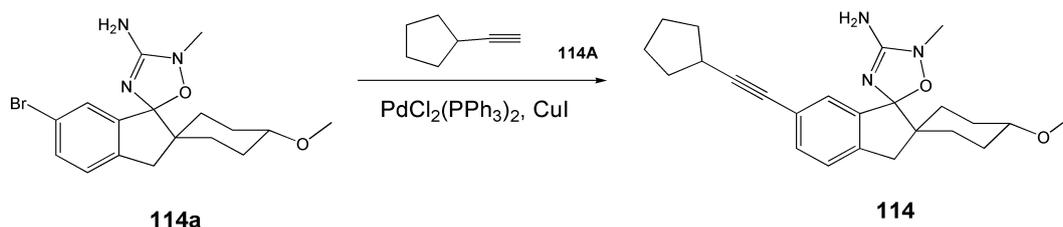
[1595] 실시예 79: 화합물 113의 제조



[1596]

화합물 **113a** (50 mg, 0.13 mmol)을 Et₃N (106 mg, 1.05 mmol) 및 DMF (4 mL)에 녹이고, 생성 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼지하였다. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg) 및 CuI (4 mg)를 질소하에 첨가하고, 상기 시스템을 재탈기하였다. 3,3-디메틸부트-1-인(0.5 mL, excess)을 시린지로 첨가하였다. 상기 시스템을 다시 한 번 탈기하였다. 상기 반응을 90~100 °C, 12시간 동안 가열하였다. LCMS로 반응 완료를 확인하였다. 감압하에 용매를 제거하였다. 잔사를 CH₂Cl₂ (10 mL) 및 물(10 mL)으로 분배하였다. 수층을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)로 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 10 mL), Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 건조하였다. 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 5:1) 및 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 화합물 **113** (6.7 mg, 13%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 1.184 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 382.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.10-7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.03-7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.01-3.09 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.67-2.77 (m, 2H), 1.88-1.94 (m, 3H), 1.54-1.57 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.25-1.48 (m, 4H), 1.25 (s, 9H).

[1599] 실시예 80: 화합물 114의 제조

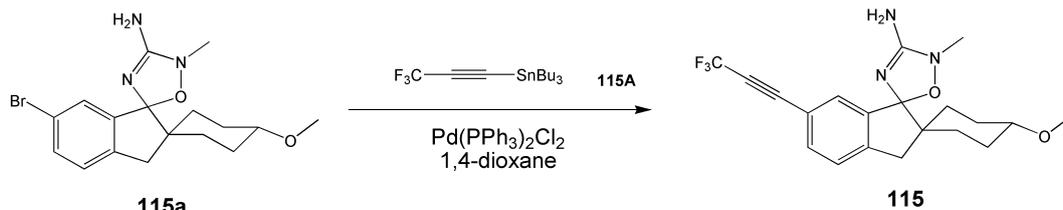


[1600]

화합물 114a 및 에틸닐시클로펜탄으로부터 출발하여 표제 화합물을 실시예 77의 합성방법으로, 화합물 114를 7%의 수율로 얻었다. LC-MS *t_R* = 1.078 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 394.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.20-7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.12-7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.80-2.83 (m, 3H), 1.96-2.03 (m, 4H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 5H), 1.50-1.58 (m, 2H), 1.24-1.43 (m, 3H).

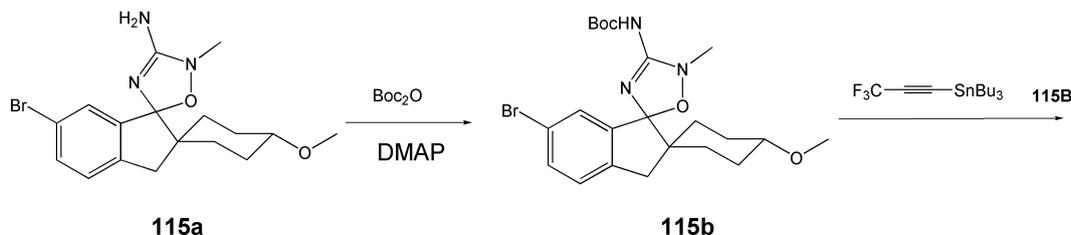
[1603] 실시예 81: 화합물 115의 제조

[1604] 방법 1



[1605]

[1606] 방법 2



[1607]

[1608] 방법 1

[1609] 화합물 115A (126 mg, 0.33 mmol) 및 화합물 115a (50 mg, 0.13 mmol)을 포함하는 1, 4-디옥산 (4 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 질소흐름으로 반응 혼합물을 통과시켜 버블링하여 탈산소화하였다. 이후, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (5 mg)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣은 다음, 125 °C, 45분 동안 조사하였다. 상온까지 냉각시킨 다음, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 CsF 수용액 (4 M, 10 mL)으로 분배하고, 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(15 mL), 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) 및 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 생성물 화합물 115 (3 mg, 6%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.140$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 394.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.42-7.44 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.02-3.10 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.75-2.85 (q, 2H), 1.87-1.96 (m, 2H), 1.43-1.59 (m, 3H), 1.16-1.36 (m, 3H).

[1611] 방법 2 단계 1: 화합물 115b의 제조

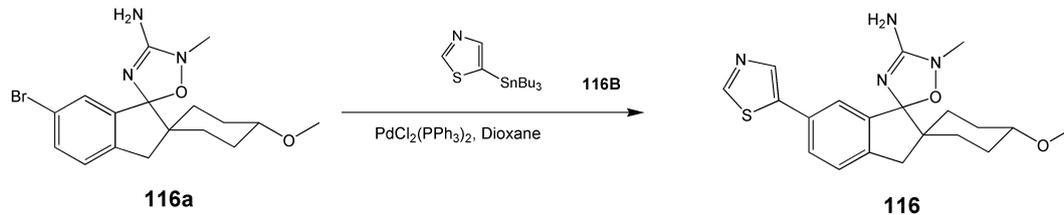
[1612] 화합물 115a (280 mg, 0.74 mmol) 및 $(Boc)_2O$ (241 mg, 1.1 mmol)를 THF (8 mL)에 녹이고, 이 용액에 DMAP (135 mg, 1.1 mmol) 및 Et_3N (0.2 mL, 1.47 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 밤새 상온에서 교반하였다. LCMS로 반응 완료를 확인하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5:1)로 정제하여 115b (300 mg, 85%)를 백색 고체로 얻었다.

[1614] 방법 2 단계 2: 화합물 115의 제조

[1615] 화합물 115B (120 mg, 0.312 mmol) 및 화합물 115b (100 mg, 0.208 mmol)을 포함하는 톨루엔 (5 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 질소 흐름으로 상기 반응 혼합물을 통과시켜 탈산소화하였다. 이후, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (7 mg, 0.010 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 125 °C, 45분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 CsF 수용액 (4 M, 10 mL)으로 분배한 다음, 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(15 mL), 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및

진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10:1) 및 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 생성물 **화합물 115** (9.3 mg, 6%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.011$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 394.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.41-7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.22-7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.04-3.10 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.75-2.85 (q, 2H), 1.89-1.95 (m, 2H), 1.42-1.56 (m, 3H), 1.17-1.34 (m, 3H).

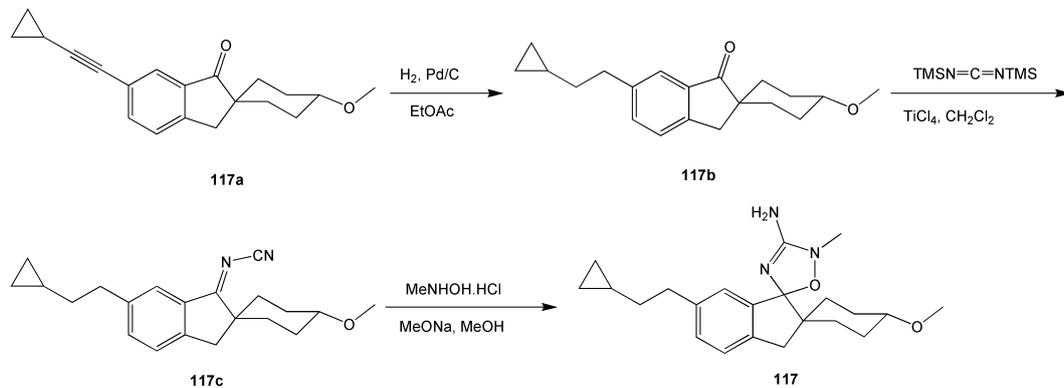
[1617] **실시예 82: 화합물 116의 제조**



[1618]

[1619] 화합물 **116B** (124 mg, 0.33 mmol) 및 화합물 **116a** (50 mg, 0.13 mmol)을 포함하는 무수 1,4-디옥산 (10 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 질소흐름으로 반응 혼합물을 통과시켜 버블링하여 탈산소화하였다. 이후, PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mg)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 125 °C, 45분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 CsF 수용액 (4 M, 10 mL)으로 분배한 다음, 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(15 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10:1) 및 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 **화합물 116** (2.2 mg, 4.3%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.996$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 384.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 8.83 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49-7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20-7.22 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.21-1.47 (m, 6H).

[1621] **실시예 83: 화합물 117의 제조**



[1622]

[1623] **화합물 117b의 제조**

[1624] **화합물 117a** (0.15 g, 0.51 mmol)을 포함하는 EtOAc (10 mL) 용액에 Pd/C (15 mg, 10 wt%)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 1시간 동안 수소분위기(30 Psi)하에 상온에서 교반하고, LC-MS로 반응 완료를 확인하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 원심분리하여 화합물 **117b** (0.14 g, 92% crude yield)을 적색 오일로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1626] **화합물 117c의 제조**

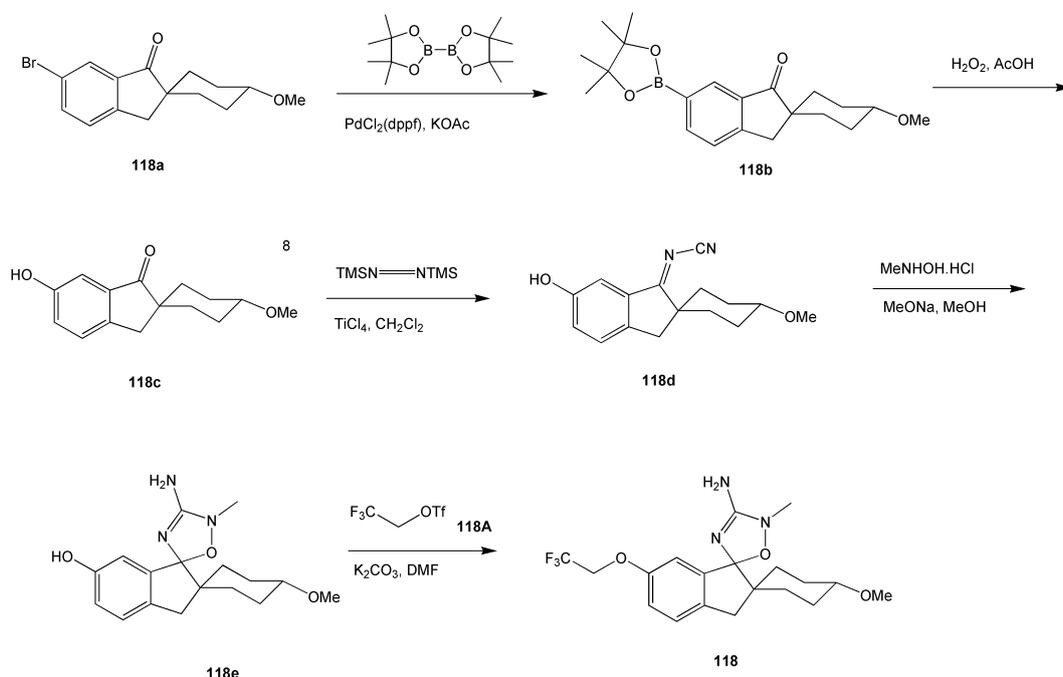
[1627] 화합물 **117b** (50 mg, 0.167 mmol)을 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (4 mL) 용액에 TiCl₄ (1 M in CH₂Cl₂, 0.4 mL, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 질소 분위기에서 1시간 동안 상온 교반하고, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (64 mg/ 0.076 mL, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 밤새 상온에서 교반하였다. LC-MS로 반응 완료를 확인하였다. 반응 혼합물에 얼음물(10 g)을 넣고, 30분 동안 교반하였다. 분리된 수층을 CH₂Cl₂ (2

x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 10 mL), Na₂SO₄로 건조 및 여과하였다. 여액을 농축하여 화합물 **117c** (54 mg, 100% crude yield)을 백색 고체로 얻고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1629] 화합물 117의 제조

[1630] 메틸하이드록실아민 HCl 염 (14 mg, 0.167 mmol)을 포함하는 무수 MeOH (5 mL) 용액에 NaOMe (10 wt% in MeOH, 0.08 g, 0.15 mmol)를 첨가하고, 이어서 화합물 **117c** (54 mg, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 40분 교반 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) 및 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 **117** (4.8 mg, 8%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.109 min 및 1.175 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 370.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.48-7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1.4H), 7.38 (s, 0.6H), 7.18-7.27 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.11 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.75-1.88 (m, 1H), 1.57-1.73 (m, 2H), 1.30-1.51 (m, 5H), 0.60-0.68 (m, 1H), 0.37-0.42 (m, 2H), 0.02-0.03 (m, 2H).

[1632] 실시예 84: 화합물 118의 제조



[1633]

[1634] 화합물 118b의 제조

[1635] 화합물 **118a** (500 mg, 1.61 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (10 mL) 용액에, KOAc (0.46 g, 4.69 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(450 mg, 1.77 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (150 mg, 0.18 mmol)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 100 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS으로 화합물 **118a**의 소진을 확인하였다. 물(5 mL)을 상기 혼합물에 첨가하고, 침전물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 세척하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 **118b** (284 mg, 50%)을 검은 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : δ 8.20 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.31 (s, 12H).

[1637] 화합물 118c의 제조

[1638] 화합물 **118b** (100 mg, 0.28 mmol)을 포함하는 THF (10 mL) 용액에 HOAc (0.2 mL) 및 H₂O₂ (1 mL)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 NaHSO₃ 용액(10 mL)으로 반응 종료하고,

EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(30mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피(핵산: EtOAc (100: 10 to 30: 10))으로 정제하여 화합물 **118c** (50 mg, 72%)를 노란색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.24 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.20-2.21 (m, 2H), 1.68-1.69 (m, 2H), 1.44-1.65 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 2H).

[1640] 화합물 118d의 제조

[1641] 화합물 **118c** (50 mg, 0.20 mmol)을 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (2 mL) 용액에 TiCl₄ (1.2 mL, 1.2 mmol, 1 M in CH₂Cl₂)을 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 50 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반한 다음 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (15.1 mg, 0.40 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 60 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 얼음물(5 mL)을 붓고, 수층을 CH₂Cl₂ (2 x 20 mL)로 추출하였다. 얻은 유기층을 식염수로 세척(40 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 **118d** (40 mg, 73%)을 노란색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

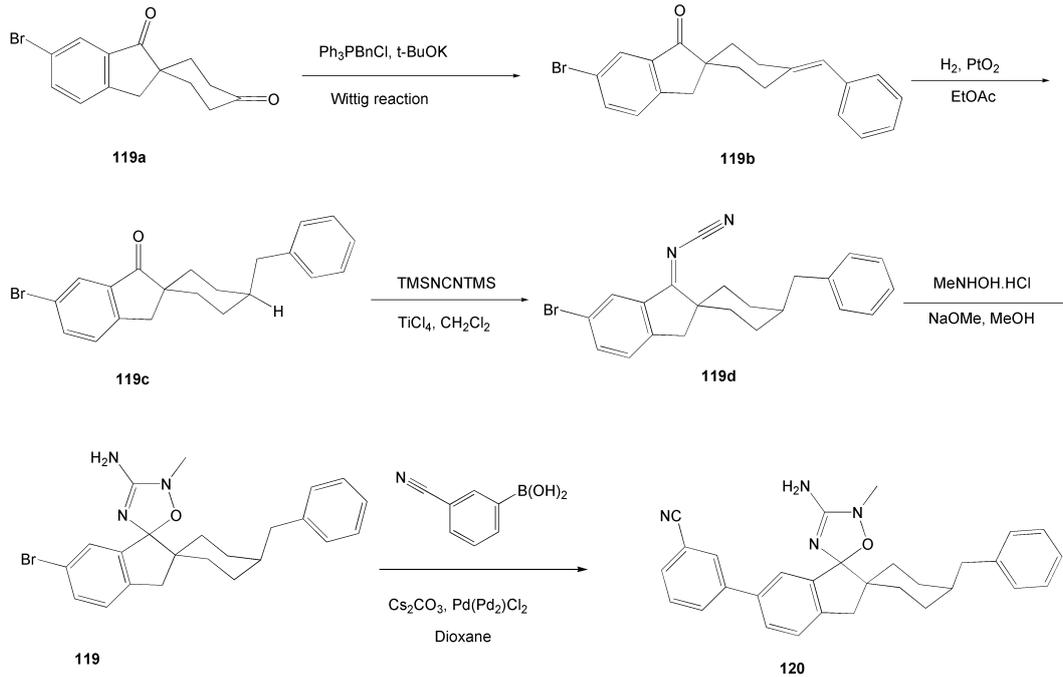
[1643] 화합물 118e의 제조

[1644] MeNHOH.HCl (12.4 mg, 0.14 mmol)을 포함하는 MeOH (2 mL) 용액에 MeONa (80 mg, 0.14 mmol, 10 wt% in MeOH)를 첨가하고, 화합물 **118d** (40 mg, 0.14 mmol)을 추가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 10분 동안 교반하고, LCMS 분석으로 화합물 **118d**의 소진을 확인하였다. 진공에서 증발시켜 용매를 제거하고, 미정제 생성물을 얻었으며, 이를 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 **118e** (10 mg, 22%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 6.99 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.92-2.08 (m, 2H), 1.86-1.93 (m, 2H), 1.58-1.75(m, 2H), 1.42-1.59 (m, 2H), 1.21-1.41(m, 2H).

[1646] 화합물 118의 제조

[1647] 화합물 **118e** (10 mg, 0.031 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL) 용액에 K₂CO₃ (8.5 mg, 0.062 mmol) 및 화합물 **118A** (8.0 mg, 0.034 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 50 °C, 3시간 동안 교반한 다음, LCMS 분석으로 화합물 **118e**의 소비를 확인하였다. 반응에 H₂O (5 mL)를 첨가하고, 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1), 분취 RP-HPLC로 정제하여 **화합물 118** (2 mg, 14%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.53 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.80-2.84 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.75-2.80 (d, *J* = 15.2, Hz, 1H), 1.98-2.01 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.66-1.70 (m, 2H), 1.46 (m, 1H), 1.36-1.46 (m, 2H). LCMS: *t*_R = 1.80 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 400.2 [M+H]⁺.

[1649] 실시예 85: 화합물 119의 제조



[1650]

[1651] 화합물 119b의 제조

[1652]

포타슘 *tert*-부톡사이드(0.89 g, 7.7 mmol) 을 포함하는 *tert*-부틸알콜 (30 mL) 용액에 벤질 트리페닐 포스포늄 클로라이드(2.4 g, 6.1 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 대기 분위기에서 교반하였다. 화합물 1 (1.5 g, 5.1 mmol)을 질소 분위기하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사에 H₂O (100 mL)을 첨가하고, 에틸아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출한 다음, 모든 유기층을 식염수로 세척(2 x 50 mL)하였다. 분리한 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르: 에틸아세테이트 = 100: 1 to 10: 1)로 정제하여 화합물 119b (1.0 g, 53%)를 노란색 고체로 얻었다. LC-MS: *t_R* = 2.83 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 367.28 [M+H]⁺.

[1654]

화합물 119c의 제조

[1655]

화합물 119b (1.0 g, 2.7 mmol), 에틸아세테이트 (100 mL) 및 PtO₂ (0.10 g, 0.44 mmol)의 혼합물을 수소(1 atm)분위기 하에 밤새 상온에서 교반하였다. 침전물을 여과하고, 에틸아세테이트 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 진공에서 증발시켜 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르: 에틸아세테이트 = 100: 1 to 10: 1) 로 정제하여 화합물 119c (0.35 g, 35%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR: (CD₃OD 400 MHz): δ 7.60-7.70 (m, 2H), 7.30-7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 3H), 2.80-2.90 (s, 2H), 2.50-2.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 2H). LC-MS: *t_R* = 2.46 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 369.29 [M+H]⁺.

[1657]

화합물 119d의 제조

[1658]

밀봉된 튜브를 화합물 119c (0.15 g, 0.41 mmol), 무수 디클로로메탄 (3 mL) 및 TiCl₄ (0.82 mL, 0.82 mmol, 1 M in CH₂Cl₂)로 채웠다. 상기 튜브를 50 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 가열하였다. 냉각 후, N, N'-메탄디일리덴 비스 (1,1,1-트리메틸실란아민) (0.15 g, 0.82 mmol) 을 첨가하였다. 상기 튜브를 60 °C, CEM 반응기에서 15분 다시 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 얼음 물(2 mL)로 주의하여 교반하면서 반응 종료시켰다. 식염수(10 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 디클로로메탄 (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(2 x 10 mL)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 119d (0.17 g, 106% crude yield)을 연노란색 고체로 얻고, 이를 추가 정제없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

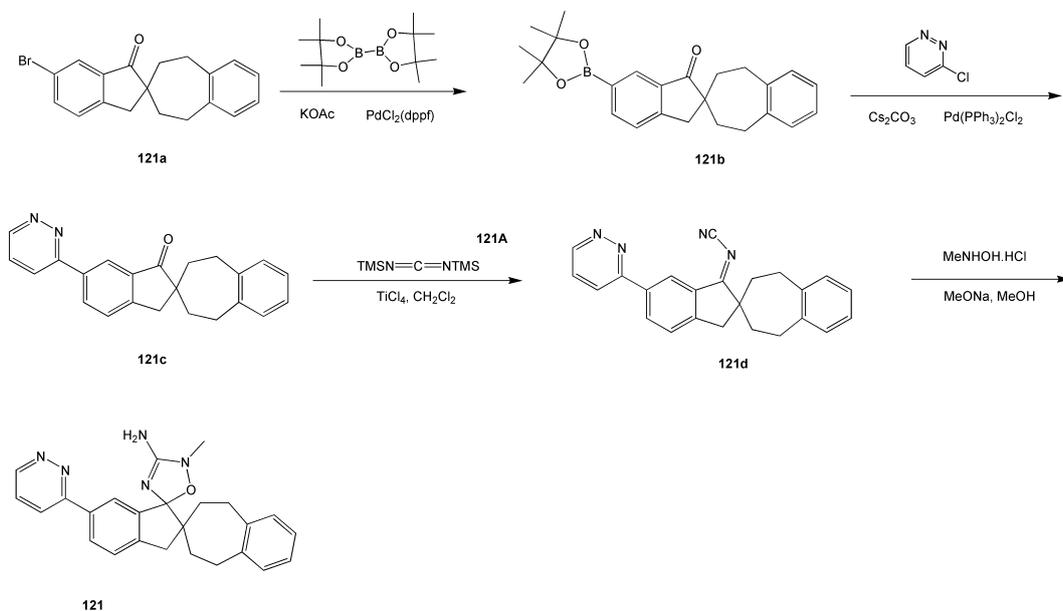
[1660] 화합물 119의 제조

[1661] 소듐 메탄올레이트를 포함하는 메탄올 (0.4 mL, 0.74 mmol, 10% in MeOH) 용액을 화합물 **119d** (0.17 g, 0.41 mmol, crude), 무수 메탄올 (10 mL) 및 N-메틸 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (41 mg, 0.49 mmol)로 채워진 플라스크에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 식염수(20 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트 (10% 메탄올 함유) (3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 10 mL)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하고, 얻어진 잔사를 분취 RP-HPLC로 정제하여 **화합물 119** (60 mg, 33%)를 99%의 순도(LC-MS 분석)의 연노란색의 고체로 얻었다. ¹H NMR: (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.35-7.40 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.05-7.20 (m, 4H), 3.00-3.10 (s, 3H), 2.70-2.80 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 2.65-2.70 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 2.60-2.65 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 1H), 1.15-1.25 (m, 1H). LC-MS: t_R = 2.54 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 439.13 [M+H]⁺.

[1663] 화합물 120의 제조

[1664] **화합물 119** (30 mg, 0.053 mmol), 3-시아노페닐보론산(10 mg, 0.068 mmol), Cs₂CO₃ (0.2 mL, 0.40 mmol, 2M의 물) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1 mg, 0.0014 mmol)를 포함하는 1,4-디옥산 (5 mL) 혼합물을 80 °C, 3시간 동안 질소분위 기하에 교반하였다. 냉각 후, 식염수(10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 에틸아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 10 mL), Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여, 얻은 미정제 생성물을 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 2:1) 및 분취 RP-HPLC로 정제하여 **화합물 120** (10.2 mg, 42%)를 99%의 순도(LC-MS 분석)의 연노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR: (CD₃OD 300 MHz): δ 7.90-8.00 (m, 2H), 7.50-7.75 (m, 4H), 7.10-7.45 (m, 6H), 3.05-3.10 (s, 3H), 2.84-2.90 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 2.65-2.82 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 2.60-2.70 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 4H), 1.35-1.45 (m, 1H), 1.20-1.30 (m, 1H). LC-MS: t_R = 2.53 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 463.3 [M+H]⁺.

[1666] 실시예 86: 화합물 121의 제조



[1667]

[1668] 화합물 121b의 제조

[1669] Pd(dppf)Cl₂ (54 mg), 화합물 **121a** (200 mg, 0.588 mmol), 비스피나콜라토디보란(164.3 mg, 0.647 mmol) 및 KOAc (167.1 mg, 1.71 mmol)를 포함하는 디옥산 (3.5 mL) 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 100 °C, 1시간 동안 질소하에 조사하였다. 상기 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (석유:

에틸아세테이트, 10:1)로 정제하여 화합물 **121b** (120 mg, 53%)을 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.17 (s, 1H), 7.64-7.97 (m, 1H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 3.6$ Hz, 4H), 3.10-3.16 (m, 2H), 2.93-2.99 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 1.79-1.87 (m, 4H), 1.55-1.61 (m, 2H); 1.17-1.23 (m, 12H).

[1671] 화합물 121c의 제조

[1672] 화합물 **121b** (60 mg, 0.155 mmol), 3-클로로-피리다진 (27 mg, 0.233 mmol)을 포함하는 디옥산 (4 mL), 및 Cs_2CO_3 수용액(2 M, 1.1 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 질소 흐름을 상기 반응 혼합물에 통과시켜 탈산소화하였다. 이후 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (11 mg)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 120 °C, 15 분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드를 통과시켜 여과하였다. 상기 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC (acidic)로 정제하여 화합물 **121c** (15 mg, 29%)을 노란색 고체로 얻었다.

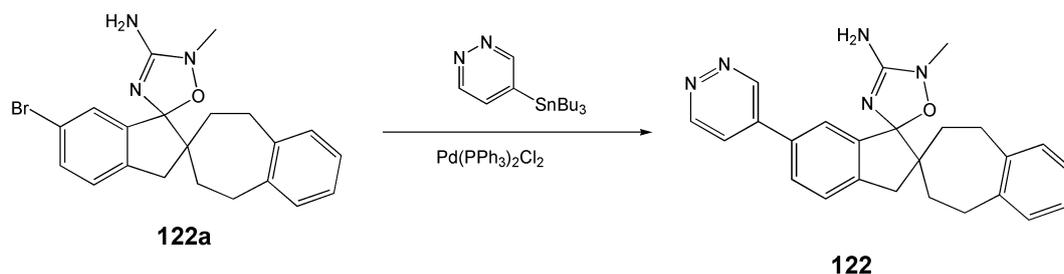
[1674] 화합물 121d의 제조

[1675] 화합물 **121c** (15 mg, 0.044 mmol)을 포함하는 무수 CH_2Cl_2 (1 mL) 용액에 TiCl_4 을 포함하는 CH_2Cl_2 (1 M, 0.44 mL, 0.44 mmol)을 상온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 50 °C, 15분 동안 조사한 다음, 비스트리메틸실릴카보디이미드 (18 mg, 0.10 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 마이크로웨이브, 60 °C, 15분 및 70 °C, 1시간 동안 조사하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물에 얼음물(2 mL)을 붓고, CH_2Cl_2 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 얻은 유기층을 식염수로 세척(10 mL), Na_2SO_4 로 건조, 농축하여 화합물 **121d** (20 mg, 100%)를 노란색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[1677] 화합물 121의 제조

[1678] N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (4.6 mg, 0.055 mmol)을 포함하는 무수 MeOH (1.5 mL) 용액에 NaOMe (10 wt% in MeOH, 0.028 mL, 0.05 mmol), 및 화합물 **121d** (20 mg, 0.055 mmol)를 첨가하였다. 상온에서 30분 교반 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 CH_2Cl_2 (20 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 건조하였다. 잔사를 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 **화합물 121** (1.7 mg, 8%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.086$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 9.02 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 8.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.92-7.94 (m, 2H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 6.97-7.04 (m, 4H), 3.03-3.11 (m, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.60-2.65 (m, 2H), 1.89-1.91 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.48-1.54 (m, 2H).

[1680] 실시예 87: 화합물 122의 제조

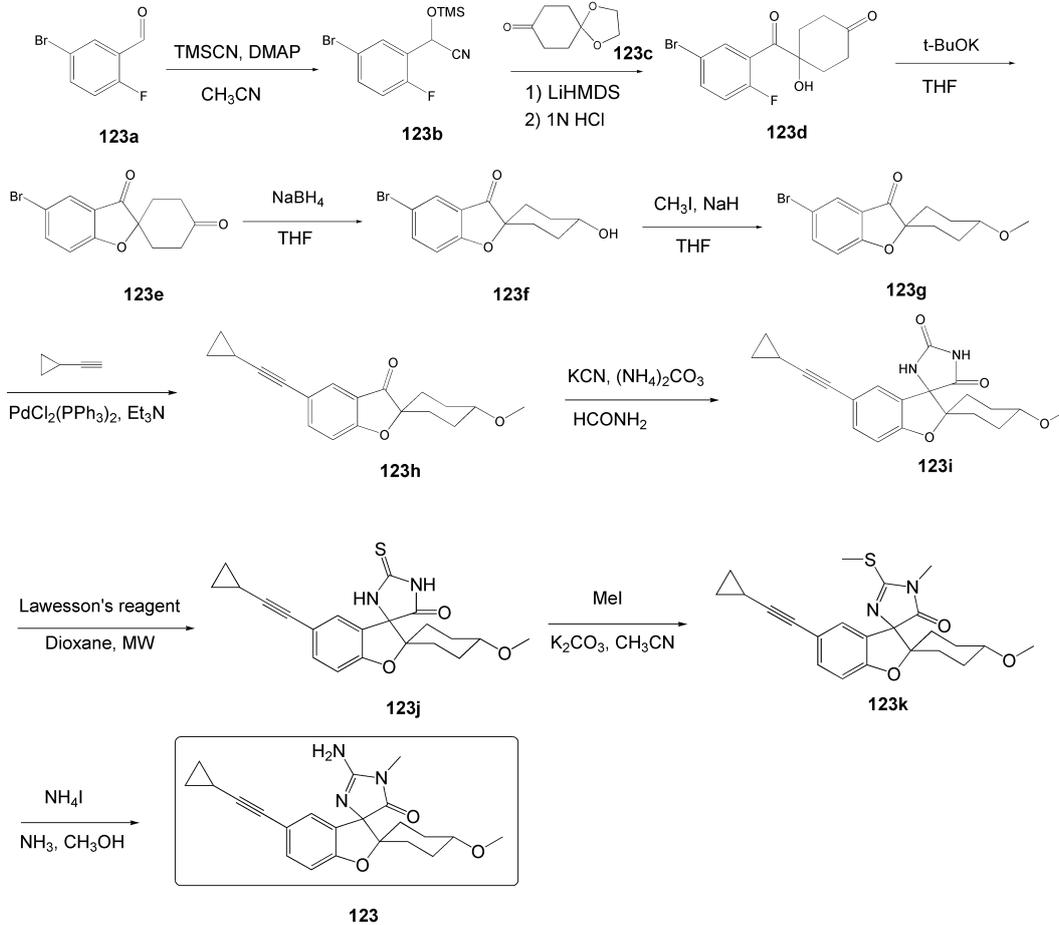


[1681]

[1683] 4-트리부틸스타나닐(stannanyl)-피리다진 (78 mg, 0.213 mmol) 및 화합물 **1** (35 mg, 0.085 mmol)을 포함하는 디옥산 (2 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 질소 흐름을 반응 혼합물에 통과시켜 버블링하여 탈산소화하였다. 이후, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6.1 mg)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 125 °C, 45분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 EtOAc (20 mL) 및 CsF 수용액 (4 M, 20 mL)으로 분배하고, 수층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(15 mL)하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC (염기성)로 정제하여 **화합물 122** (3.4 mg, 10%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.009$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 9.54-9.63 (m, 1H), 9.27-9.32 (m, 1H), 7.95-8.11 (m, 3H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.13-

7.17 (m, 4H), 3.27(s, 3H), 3.12-3.25 (m, 3H), 2.72-3.06 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 1H), 1.87-2.05 (m, 1H), 1.58-1.74 (m, 3H).

[1685] 실시예 88: 화합물 123의 제조



[1686]

[1687] 화합물 123b의 제조

[1688] 플라스크를 화합물 123a (30 g, 147.7 mmol), CH₃CN (250 mL), TMSCN (18 g, 181.5 mmol) 및 DMAP (0.20 g, 1.7 mmol)로 순차적으로 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공(25 °C 이하)에서 증발시켜 제거하여 미정제 화합물 123b (48.5 g, 101% crude yield)을 노란색 오일로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1690] 화합물 123d의 제조

[1691] 화합물 123b (23.7 g, 78.48 mmol)을 포함하는 무수 THF (150 mL) 용액에 LiHMDS (1.0 M in THF, 86.3 mL, 86.3 mmol)를 첨가 편셀을 통해 -78 °C, 질소 분위기에서 적가하였다. 1.5 시간 후, 화합물 123c (13.5 g, 86.3 mmol)을 포함하는 무수 THF를 질소 분위기, -78 °C에서 첨가 편셀을 통해 적가하였다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 -78 °C, 3시간 동안 교반하였다. 1 N HCl (200 mL)을 첨가 편셀을 통해 -78 °C에서 조심스럽게 적가하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 승온하고, 밤새 이 온도를 유지하였다. 상기 혼합물을 분리하고, 수층을 EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 200 mL), Na₂SO₄로 건조, 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유에테르: EtOAc = 50: 1 to 3: 1)로 정제하여 순수한 화합물 123d (7.8 g, 31.6%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ 7.55-7.65 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.05-7.15 (m, 1H), 2.70-2.90 (m, 2H), 2.20-2.50 (m, 4H), 2.05-2.15 (m, 2H).

[1693] 화합물 123e의 제조

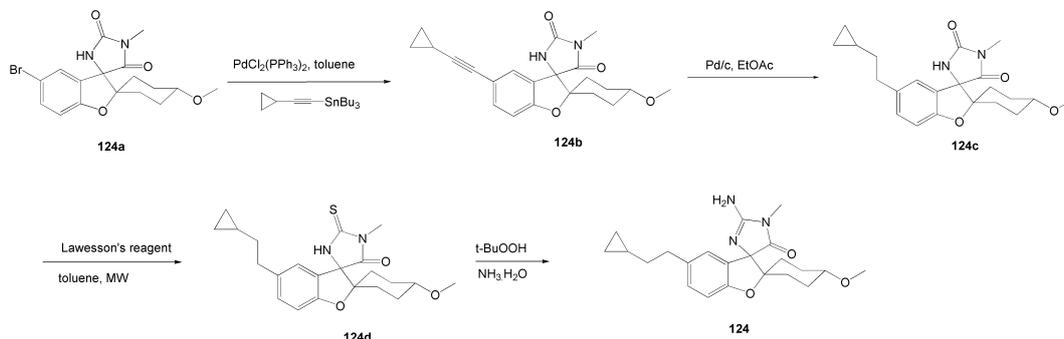
[1694] 화합물 123d (14.5 g, 46 mmol) 및 t-BuOK (5.6 mg, 50 mmol)을 포함하는 THF (150 mL) 현탁액을 70 °C, 30분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (150 mL) 및 물(100 mL)로 분배하였다.

수층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(100 mL) 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 from 50: 1 to 20: 1)로 정제하여 화합물 **123e** (2.5 g, 20%)을 노란색 고체로 얻었다.

- [1696] 화합물 123f의 제조
- [1697] 화합물 **123e** (2.5 g, 8.47 mmol)을 포함하는 THF (70 mL) 혼합물에 NaBH₄ (0.35 g, 9.3 mmol)를 -78 °C, 질소 분위기하에 첨가하였다. 상기 혼합물을 -78 °C, 15분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 MeOH (1 mL)를 첨가하여 반응 종료시켰다. 용매를 제거하여 미정제 화합물 **123f** (2.5 g, 100% crude yield)을 노란색 고체로 얻고, 다음 단계에 직접 사용하였다.
- [1699] 화합물 123g의 제조
- [1700] 둥근 바닥 플라스크에 화합물 **123f** (2.5 g, 8.4 mmol) 및 NaH (0.40 g, 16.5 mmol)을 포함하는 THF (70 mL)를 0 °C에서 첨가하고, CH₃I (2.4 g, 6.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 60 °C까지 승온하고, 5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 0 °C까지 냉각하고, 물(1 mL)을 첨가하여 종료하였다. 상기 혼합물을 농축하고, 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 30: 1)로 정제하여 화합물 **123g** (1.6 g, 62%)을 노란색 고체로 얻었다.
- [1702] 화합물 123h의 제조
- [1703] 응축기가 구비된 오븐 건조된 3목 둥근바닥플라스크를 질소 분위기에서 화합물 **123f** (1.45 g, 4.7 mmol), Et₃N (30 mL) 및 Et₃NH (30 mL)로 채웠다. 이 용액에 CuI (35 mg, 0.2 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (50 mg, 0.07 mmol)를 질소 분위기에서 첨가하였다. 상기 시스템을 탈기하고, 시클로프로필 아세틸렌(5 mL, excess)을 첨가하고, 상기 혼합물을 60 °C에서 15시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 EtOAc (50 mL) 및 물(30 mL)로 분배하였다. 수층을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하고, 모든 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조 및 감압하여 농축하였다. 미정제 생성물을 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 50: 1 to 20: 1)로 정제하여 화합물 **123h** (630 mg, 40% purity)을 백색 고체로 얻었다.
- [1705] 화합물 123i의 제조
- [1706] 스틸 오토클레이브(스틸 오토클레이브)를 화합물 **123h** (300 mg, 1 mmol), KCN (130 mg, 2 mmol), (NH₄)₂CO₃ (700 mg, 7 mmol) 및 포름아마이드(20 mL) 혼합물로 채웠다. 상기 혼합물을 100 °C, 72 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 얼음을 넣었다. 진한 HCl (20 mL)로 산성화한 후, 혼합물을 여과하여 고체를 모으고, 이를 에틸아세테이트 (600 mL)에 녹이고, 물(2 x 150 mL)로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 **123i** (170 mg, 35%)을 회색 고체로 얻고, 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.
- [1708] 화합물 123j의 제조
- [1709] 화합물 **123i** (50 mg, 0.14 mmol) 및 로슨 시약(Lawesson's Reagent) (60 mg, 0.15 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (60 mL) 현탁액을 120 °C, 1시간 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 **123j** (22 mg, 40%)을 백색 고체로 얻었다.
- [1711] 화합물 123k의 제조
- [1712] 화합물 **123j** (22 mg, 0.058 mmol)을 포함하는 DMF (3 mL) 용액에 K₂CO₃ (15 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 5분 교반 후, MeI (10 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 130 °C, 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 **123k** (10 mg, 40%)을 백색 고체로 얻었다.
- [1714] 화합물 123의 제조
- [1715] 화합물 **123k** (10 mg, 0.024 mmol), NH₄I (75 mg, 0.66 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N) 용액을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 RP-HPLC로 정제하여 **화합물 123** (0.9 mg, 10%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz):

δ 7.35-7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.88-6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.25 (m, 4H), 2.24-2.27 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 3H), 1.51-1.68 (m, 4H), 1.42-1.46 (m, 1H), 0.86-0.87 (m, 2H), 0.68-0.69 (m, 2H). **LCMS**: $t_R = 1.62$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 380.2 [M+H]⁺.

[1717] 실시예 89: 화합물 124의 제조



[1718]

[1719] 화합물 124b의 제조

[1720] 화합물 **124a** (250 mg, 0.6 mmol), 트리부틸-시클로프로필에티닐-스탄난(stannane) (1.3 g, 3 mmol) 및 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (40 mg, 0.06 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (5 mL)의 현탁액을 130 °C, 30분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취TLC(석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **124b** (99 mg, 40%)을 노란색 오일로 얻었다.

[1722] 화합물 124c의 제조

[1723] 화합물 **124b** (95 mg, 0.25 mmol) 및 Pd/C (10 mg)을 포함하는 EtOAc (10 mL) 용액을 25 °C, H₂ (10 psi) 분위기에서 5시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **124c** (77 mg, 80%)을 백색 고체로 얻었다.

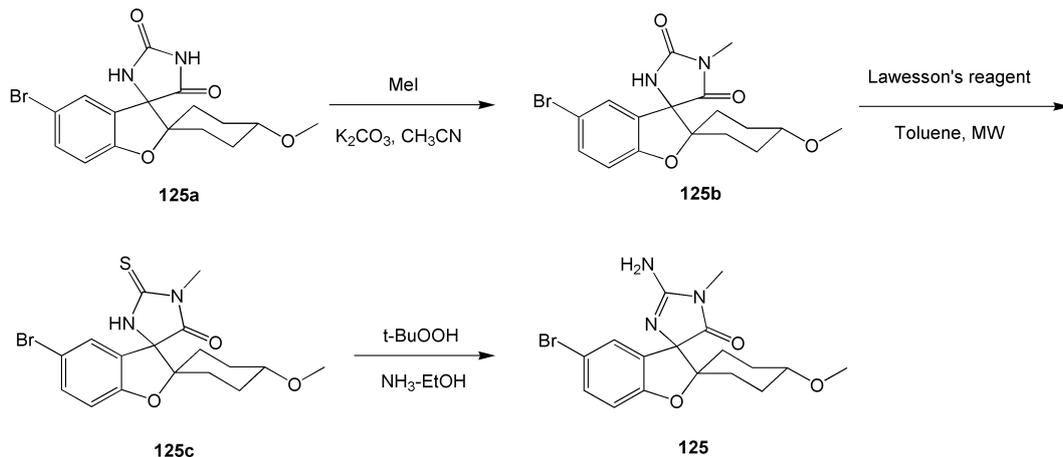
[1725] 화합물 124d의 제조

[1726] 화합물 **124c** (30 mg, 0.078 mmol) 및 로슨 시약(30 mg, 0.085 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (1 mL) 용액을 130 °C, 30분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **124d** (16 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다.

[1728] 화합물 124의 제조

[1729] 화합물 **124d** (16 mg, 0.04 mmol), *t*-BuOOH (0.5 mL), NH₃.H₂O (0.5 mL)을 포함하는 EtOH (2 mL) 용액을 25 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 124** (9 mg, 60%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.15-7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05-7.10 (s, 1H), 6.80-6.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.15-3.20 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 3H), 1.60-1.70 (m, 3H), 1.40-1.55 (m, 3H), 0.60-0.70 (m, 1H), 0.35-0.45 (m, 2H), 0.05-0.10 (m, 2H). **LCMS**: $t_R = 1.86$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 384.2$ [M+H]⁺.

[1731] 실시예 90. 화합물 125



[1732]

[1733] 화합물 125b의 제조

[1734] 화합물 125a (190 mg, 05 mmol)을 포함하는 DMF (5 mL) 용액에 K₂CO₃ (138 mg, 1.0 mmol) 및 MeI (73.5 mg, 0.5 mmol)를 넣고, 상기 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. H₂O (10 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 125b (170 mg, 86%)을 노란색 고체로 얻었다. 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: t_R = 1.215 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 397 [M+H]⁺.

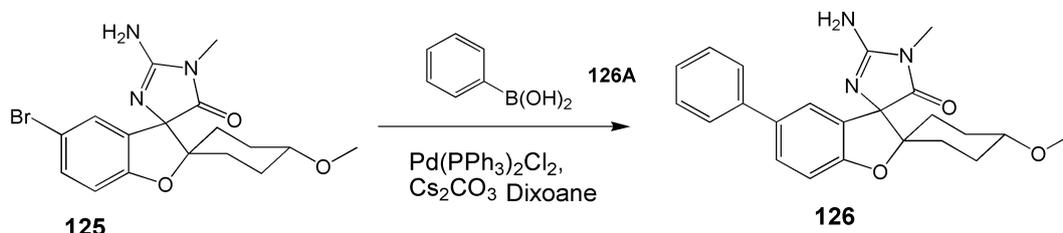
[1736] 화합물 125c의 제조

[1737] 화합물 125b (170 mg, 0.43 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (5 mL) 용액에 로슨 시약 (173.8 mg, 0.43 mmol)을 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 130 °C, 30분 동안 마이크로웨이브에서 교반하고, 용매를 진공에서 제거하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 125c (110 mg, 62%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.345 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 411 [M+H]⁺.

[1739] 화합물 125의 제조

[1740] 화합물 125c (110 mg, 0.26 mmol)을 포함하는 EtOH (10 mL) 용액에 t-BuOOH (1 mL) 및 NH₃-H₂O (3 mL)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 미정제 생성물을 얻고, 실리카겔 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1)로 정제하여 화합물 125 (60 mg, 57%)를 백색고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.018 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 394.0 [M+H]⁺.

[1742] 실시예 91: 화합물 126의 제조

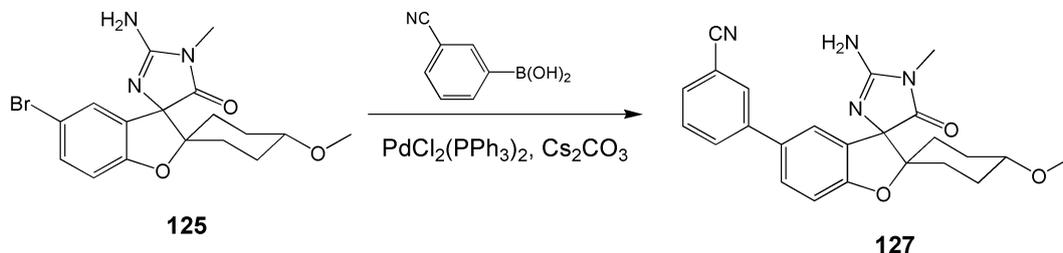


[1743]

[1744] 화합물 125 (20 mg, 0.05 mmol)를 포함하는 1,4-디옥산 (2 mL) 용액에 화합물 126A (11.1 mg, 0.076 mmol), Cs₂CO₃ (2 N, 0.2 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg)를 질소 하에 첨가하고, 상기 혼합물을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반한 다음, LCMS으로 화합물 125의 소진을 확인하였다. 물(2 mL)을 첨가하고, 침전 물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음 EtOAc (10 mL x 3)로 세척하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 실리카겔 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1), 분

취 HPLC로 정제하여 **화합물 126** (3.0 mg, 15%)을 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 3.40 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.25-3.15 (s, 3H), 2.32-2.29 (m, 1H), 2.29-2.05 (m, 3H), 1.71-1.56 (m, 4H). **LCMS**: t_R = 1.018 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 394.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

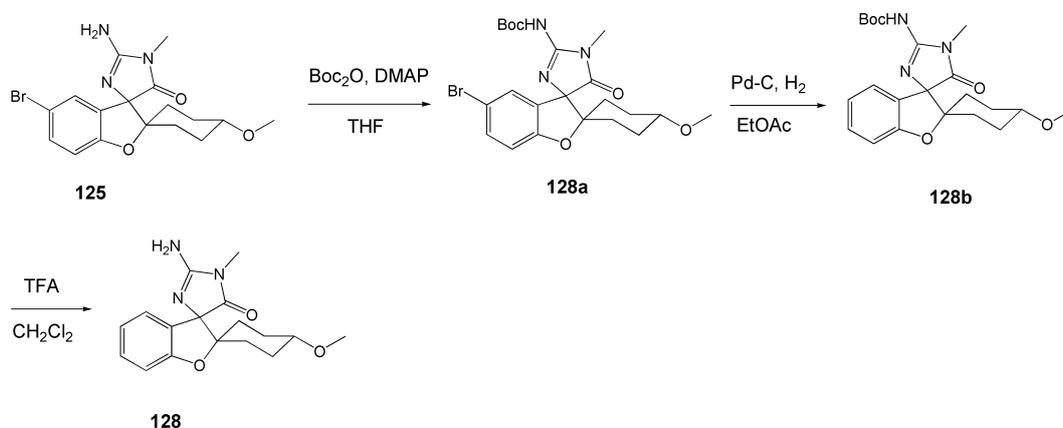
[1746] 실시예 92: 화합물 127의 제조



[1747]

[1748] **화합물 125** (10 mg, 0.03 mmol), 3-시아노페닐보론산(7 mg, 0.03 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1 mg, 0.003 mmol) 및 Cs_2CO_3 (0.1 mL, 2 N in water)을 포함하는 1,4-디옥산 (2 mL) 현탁액을 120 °C, 15분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 127** (5.8 mg, 60%)을 백색고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.98-8.05 (s, 1H), 7.95-8.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.80 (m, 4H), 7.05-7.10 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.20-3.35 (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 3H), 1.55-1.80 (m, 4H). **LCMS**: t_R = 1.60 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1750] 실시예 93: 화합물 128의 제조



[1751]

[1752] **화합물 128a의 제조**

[1753] **화합물 125** (45 mg, 0.11 mmol)을 포함하는 THF (3 mL) 용액에 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (50 mg, 0.23 mmol) 및 DMAP (2 mg, 0.011 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 30 °C, 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 **화합물 128a** (46 mg, 70%)을 무색 오일로 얻었다.

[1755] **화합물 128b의 제조**

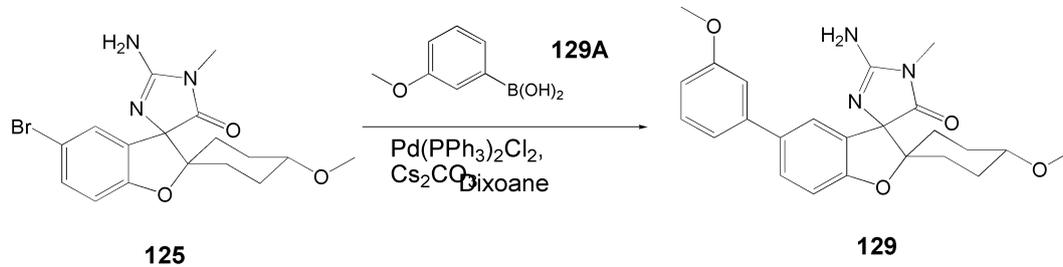
[1756] **화합물 128a** (10 mg, 0.02 mmol)을 포함하는 EtOAc (3 mL) 용액에 Pd/C (2 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 °C, H_2 분위기(1 atm) 조건에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축하여 **화합물 128b** (10 mg, 100% crude yield)를 무색 오일로 얻었다.

[1758] **화합물 128의 제조**

[1759] **화합물 128b** (10 mg, 0.024 mmol)을 포함하는 CH_2Cl_2 (2 mL) 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 10분 교반 후,

상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 128** (1.6 mg, 20%)을 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.35-7.40 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.25-7.30 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.40-7.55 (m, 2H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 4H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 3H), 1.50-1.75 (m, 4H). **LCMS**: $t_R = 0.792$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 316.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1761] 실시예 94: 화합물 129의 제조

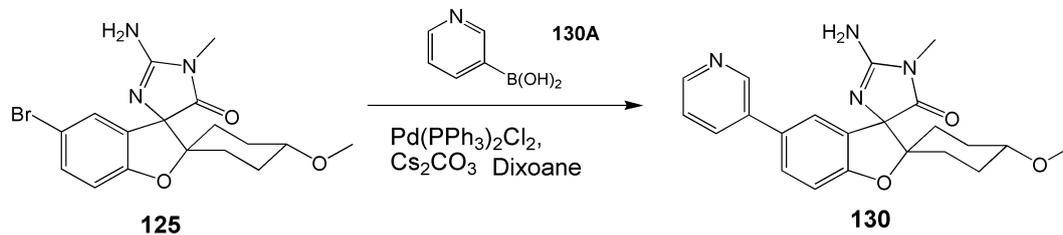


[1762]

[1763] 화합물 **125** (20 mg, 0.05 mol)로부터 화합물 126과 유사한 합성 경로 및 실리카겔 분취 TLC(석유에테르: 에틸 아세테이트 = 1: 1)로 정제하여 **화합물 129** (2.5 mg, 11%)를 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.27-3.15 (s, 3H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.27-2.05 (m, 3H), 1.70-1.56 (m, 4H). **LCMS**: $t_R = 1.116$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 422.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1765]

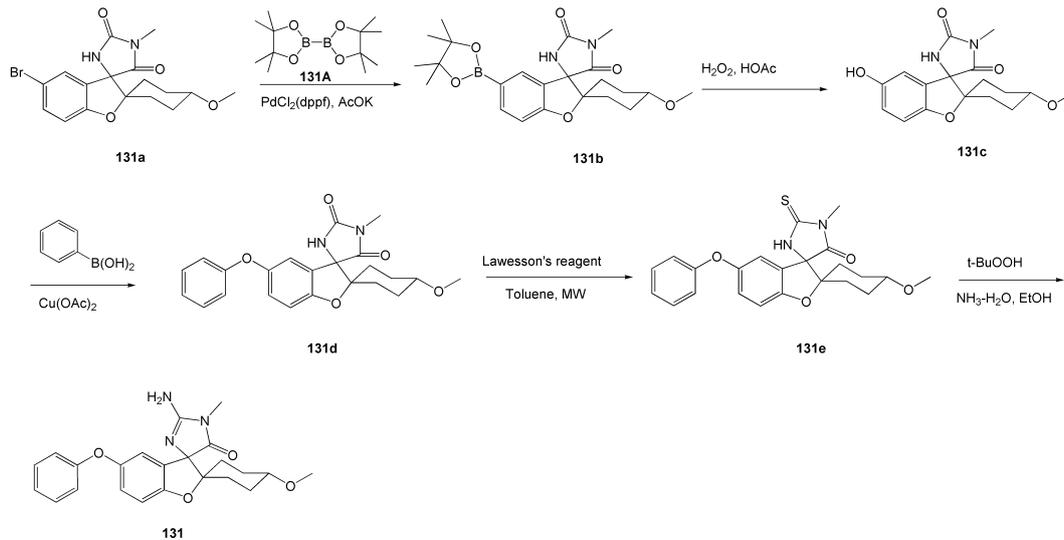
실시예 95: 화합물 130의 제조



[1766]

[1767] 화합물 **125** (20 mg, 0.05 mol)로부터 화합물 126과 유사한 경로 및 실리카겔 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1)과 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 130** (2.1 mg, 11%)를 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 8.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.34-3.27 (m, 1H), 3.28-3.15 (s, 3H), 2.45-2.24 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 4H); **LCMS**: $t_R = 0.846$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 393.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1769] 실시예 96: 화합물 131의 제조



[1770]

[1771] 화합물 131b의 제조

[1772] 화합물 131a (270 mg, 0.68 mmol), 화합물 131A (190 mg, 0.75 mmol), PdCl₂(dppf) (60 mg, 0.08 mmol) 및 KOAc (200 mg, 2 mmol)를 포함하는 무수 1,4-디옥산 (5 mL)의 현탁액을 100 °C, 60분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼(용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)으로 정제하여 화합물 131b (300 mg, yield 88%, 67% purity)을 노란색 고체로 얻었다.

[1774] 화합물 131c의 제조

[1775] 화합물 131b (300 mg, 0.7 mmol)을 포함하는 THF (10 mL) 용액에 AcOH (1 mL) 및 H₂O₂ (3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 NaHSO₃ (6 mL)으로 반응 종료하고, EtOAc (20 mL x 2) 및 물(10 mL)로 분배하였다. 유기 층을 모으고, 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 1: 2)로 정제하여 화합물 131c (123 mg, 두 단계 40%)을 무색 오일로 얻었다.

[1777] 화합물 131d의 제조

[1778] 화합물 131c (30 mg, 0.09 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (8 mL) 용액에 페닐보론산(14 mg, 0.11 mmol), Cu(OAc)₂ (36 mg, 0.18 mmol) 및 EtN₃ (18 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 대기 중에서 30 °C, 10시간 교반하였다. 침전물을 여과하고, 에틸아세테이트 (10 mL x 2)로 세척한 다음, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 131d (15 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다.

[1780] 화합물 131e의 제조

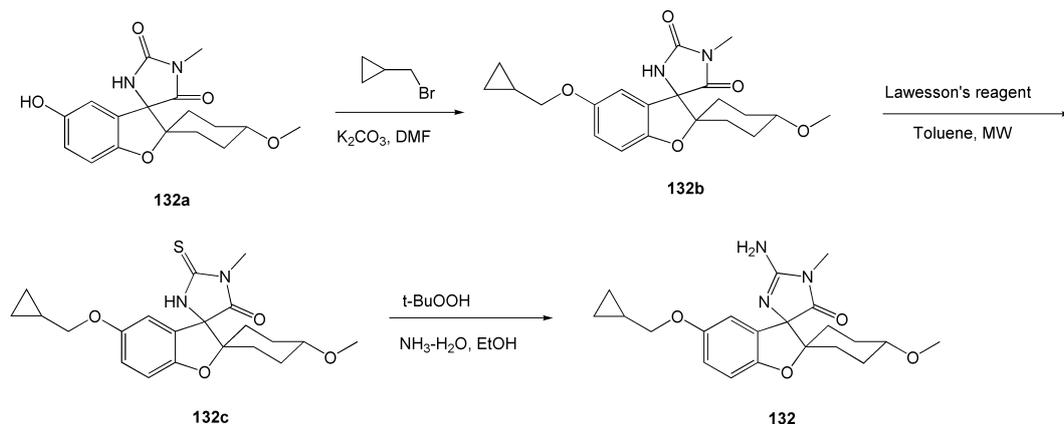
[1781] 화합물 131d (13 mg, 0.03 mmol) 및 로슨 시약 (14 mg, 0.03 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (1 mL) 용액을 130 °C, 40분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 5: 1)로 정제하여 화합물 131e (8 mg, 65%)을 백색 고체로 얻었다.

[1783] 화합물 131의 제조

[1784] 화합물 131e (8 mg, 0.02 mmol), *t*-BuOOH (0.2 mL), NH₃-H₂O (0.3 mL)을 포함하는 EtOH (2 mL) 용액을 30 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 131 (2.0 mg, 25%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.35-7.45 (m, 2H,), 7.00-7.10 (m, 1H), 6.85-6.95 (m, 4H), 6.63 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.25-2.30 (m, 1H), 1.90-2.10 (m, 3H), 1.45-1.70 (m, 3H), 1.30-1.45 (m, 1H). LCMS: t_R = 1.66 min in 3 min

chromatography, MS (ESI) $m/z = 408.2 [M+H]^+$.

[1786] 실시예 97: 화합물 132의 제조



[1787]

[1789] 화합물 132b의 제조

[1790] 화합물 132a(35 mg, 0.1 mmol)을 포함하는 DMF (3 mL) 용액에 K_2CO_3 (40 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 5분 교반 후, 브로모메틸-시클로프로판 (20 mg, 0.12 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 25 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 132b (13 mg, 35%)를 백색 고체로 얻었다.

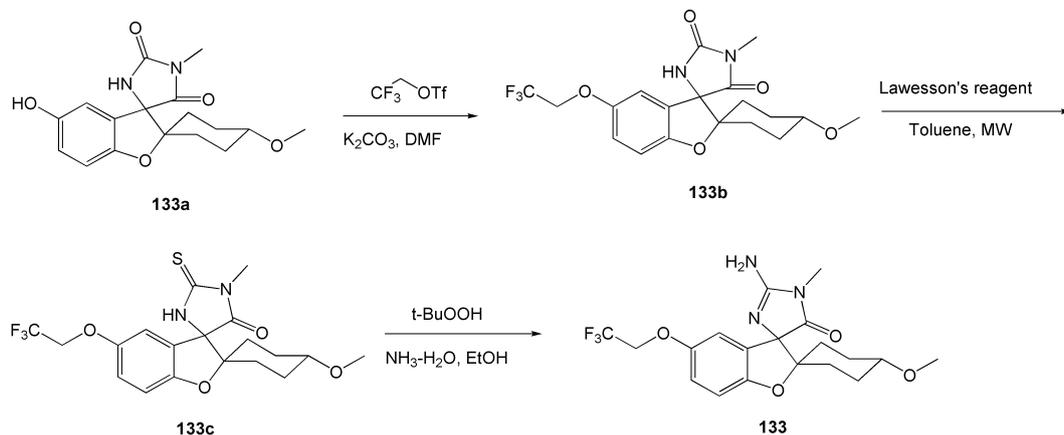
[1792] 화합물 132c의 제조

[1793] 화합물 132b (13 mg, 0.03 mmol) 및 로슨 시약(13 mg, 0.04 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (1 mL) 현탁액을 130 °C, 40분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 132c (7 mg, 45%)을 백색 고체로 얻었다.

[1795] 화합물 132의 제조

[1796] 화합물 132c (7 mg, 0.017 mmol), *t*-BuOOH (0.5 mL), $NH_3 \cdot H_2O$ (0.5 mL)을 포함하는 EtOH (2 mL) 용액을 30 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 132 (2.9 mg, 40%)를 백색 고체로 얻었다. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 6.60-6.75 (m, 2H), 6.40-6.45 (s, 1H), 3.50-3.55 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.20-3.30 (s, 3H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.95-3.00 (s, 3H), 2.05-2.10 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.80-1.90 (m, 3H), 1.40-1.60 (m, 2H), 1.15-1.30 (m, 2H), 1.00-1.10 (m, 1H), 0.40-0.50 (m, 2H), 0.15-0.25 (m, 2H). LCMS: $t_R = 1.56$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 386.1 [M+H]^+$.

[1798] 실시예 98: 화합물 133의 제조



[1799]

[1800] **화합물 133b의 제조**

[1801] 화합물 **133a** (35 mg, 0.1 mmol)을 포함하는 DMF (3 mL) 용액에 K₂CO₃ (40 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 5분 교반 후, 트리플루오로-메탄설폰산 2,2,2-트리플루오로-에틸에스테르 (23 mg, 0.13 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 25 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **133b** (14 mg, 35%)을 백색 고체로 얻었다.

[1803] **화합물 133c의 제조**

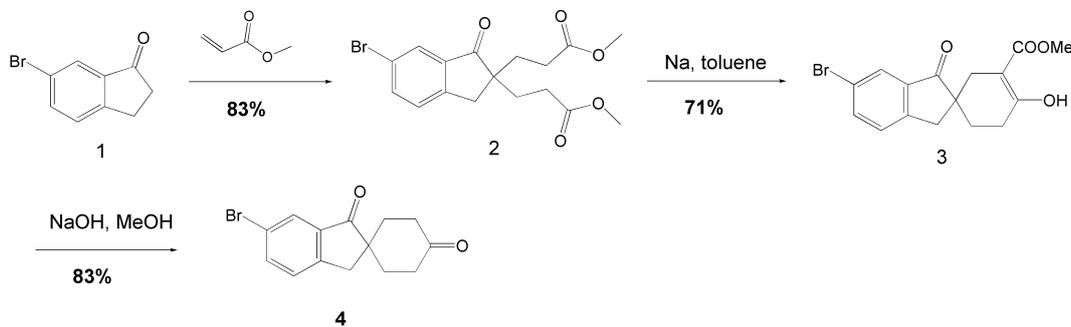
[1804] 화합물 **133b** (14 mg, 0.03 mmol) 및 로슨 시약 (14 mg, 0.03 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (1 mL) 현탁액을 130 °C, 40분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC(용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **133c** (8 mg, 55%)을 백색 고체로 얻었다.

[1806] **화합물 133의 제조**

[1807] 화합물 **133c** (8 mg, 0.018 mmol), *t*-BuOOH (0.5 mL), NH₃·H₂O (0.5 mL)을 포함하는 EtOH (1 mL) 용액을 30 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 133** (7.0 mg, 75%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 6.75-6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.65-6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.55-6.60 (s, 1H), 4.25-4.35 (m, 2H), 3.20-3.30 (s, 3H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.95-3.00 (s, 3H), 2.05-2.10 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.80-1.95 (m, 3H), 1.40-1.60 (m, 3H), 1.15-1.30 (m, 1H). LCMS: *t*_R = 1.57 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 415.1 [M+H]⁺.

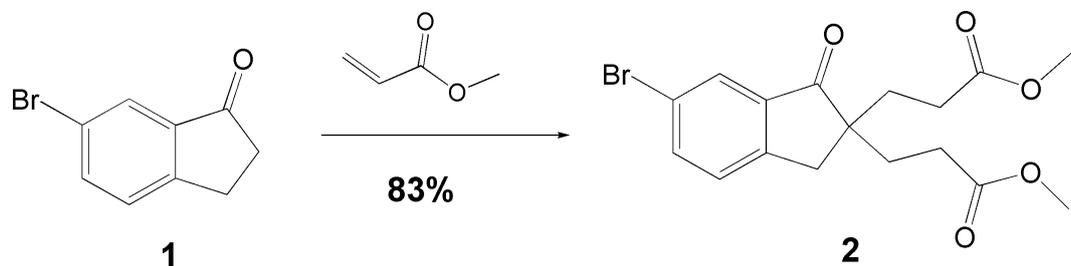
[1809] **실시예 I-0. (1r,4r)-6'-브로모-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온의 제조**

[1811] A. 6'-브로모스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1',4(3'H)-디온 (4)의 제조-방법 1



[1812]

[1813] **화합물 2의 제조**

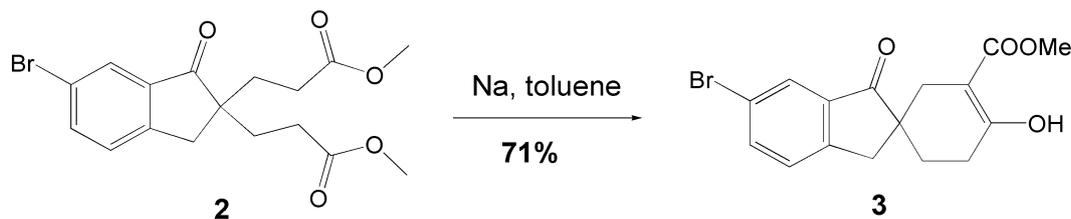


[1814]

[1815] 질소 하에, 트리톤 B (벤질(트리-메틸)-암모늄 하이드록사이드, 40% in MeOH, 2.48 mL)을 6-브로모-인단-1-온 (1) (26.1 g, 0.124 mol)을 포함하는 톨루엔 (200 mL) 용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 50°C, 10 분 동안 교반하였다. 아크릴(Acrylic) 메틸 에스테르 (31 mL, 0.286 mol)를 50°C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 상온으로 냉각시킨 후, 상기 혼합물에 물(150 mL)을 붓고, DCM (100 mL×4)으로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 증발 및 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (PE/EA=10:1)로 정제하여 화합물 **2** (39 g, 83%)을 노란색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400MHz): δ 7.75-7.81 (s, 1H), 7.55-7.58 (d, 1H), 7.22-

7.28 (d, 1H), 3.51-3.55 (s, 3H), 2.85-2.99 (s, 2H), 2.10-2.25 (m, 4H), 1.80-1.95 (m, 4H).

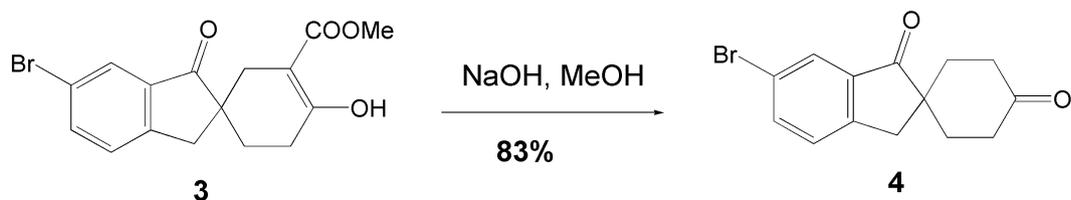
[1817] 화합물 3의 제조



[1818]

[1819] 화합물 2 (34 g, 88.7 mmol)를 포함하는 톨루엔 (400 mL) 용액을 Na (2.24 g, 97.6 mmol) 및 건조 톨루엔 (100 mL)을 포함하는 플라스크에 넣고 120°C에서 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 120°C, 28시간 동안 가열하고, 상온으로 냉각한 다음 H₂O (370 mL) 및 4N HCl 용액(37 mL) 혼합물을 넣어 백색 현탁액을 얻었다. 이 혼합물을 AcOEt (100 mL×4)로 추출하고, 증발 및 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (PE/EA=10:1)로 정제하여 화합물 3 (22.11 g, 71%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR: (CDCl₃, 400MHZ): δ 12.1 (s, 1H), 7.82-7.85 (s, 1H), 7.61-7.65 (d, 1H), 7.22-7.25 (d, 1H), 3.60-3.65 (s, 3H), 2.91-2.85 (d, 2H), 2.35-2.50 (m, 3H), 2.10-2.15 (d, 1H), 1.90-2.01 (m, 1H), 1.50-1.52 (m, 1H).

[1821] 화합물 4의 제조



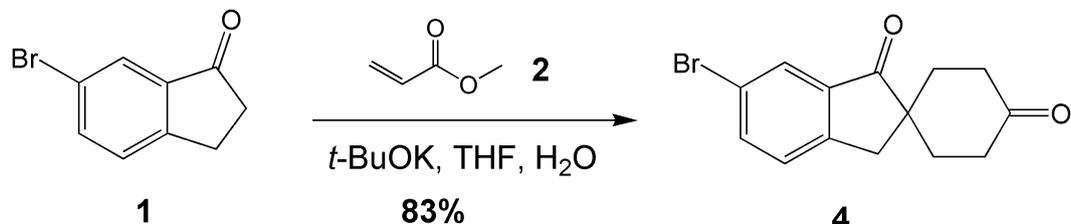
[1822]

[1823] 화합물 3 (22.1 g, 63.0 mmol)을 포함하는 MeOH (221 mL) 현탁액에 NaOH (10.20 g, 0.255 mol)를 포함하는 H₂O (331 mL) 용액을 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60°C에서 밤새 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, DCM (250 mL×3)으로 추출하였다. 모든 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하여 화합물 4 (15.33 g, 83%)를 백색 고체로 얻었고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.60-7.71 (d, 1H), 7.25-7.36 (d, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.60-2.71 (m, 2H), 2.35-2.46 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 2H), 1.75-1.87 (m, 2H).

[1824] 주의: 1. 이 반응은 120°C (오일중탕)에서 2 시간 동안 환류하에 완결된다.

[1825] 2. 화합물 3 은 MeOH에 완전히 녹을 수 없어, 반응에 영향을 미치지 않는다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물은 현탁액이다.

[1827] B. 6'-브로모스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1',4(3'H)-디온 (4)의 제조-방법 2

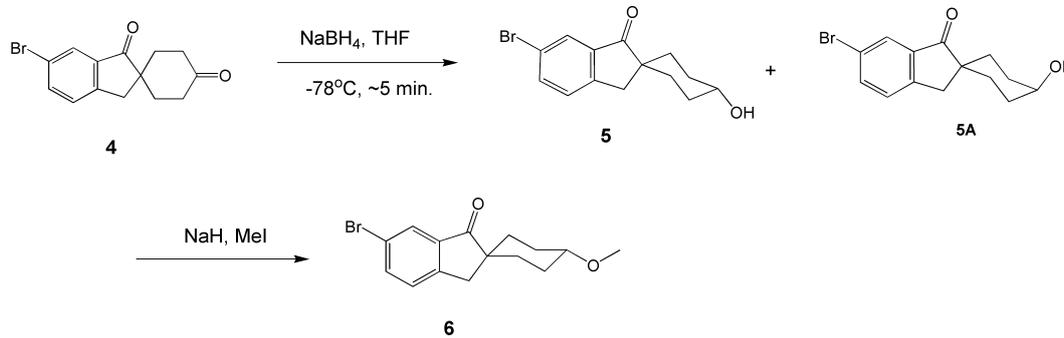


[1828]

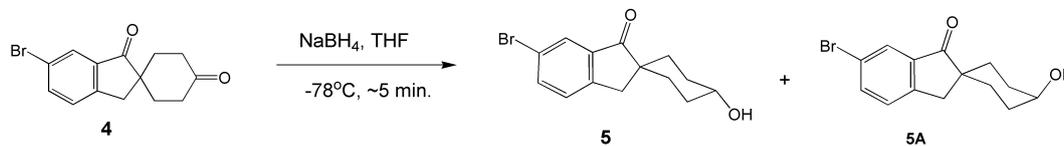
[1829] 화합물 1 (20 g, 95 mmol) 및 메틸 아크릴레이트 (18 g, 201 mmol)를 포함하는 무수 THF (200 mL) 용액에 t-BuOK (16 g, 114 mmol)를 상온에서 일정부분 적가(portionwise)하였다. 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(400 mL) 및 KOH (5.32 g, 95 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 밤새 가열하여 환류하였다. 3 N HCl (150 mL)을 첨가하고, CH₂Cl₂ (500 mL×2)로 추출하였다. 유기층을 NaHCO₃ (150 mL), 식염수(150 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 진공에서 농축하여 화합물 4 를 회색 고체로 얻었고(3 g, 83% yield), 이를 정제없이

다음 단계에서 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s, 1H), 7.60-7.71 (d, 1H), 7.25-7.36 (d, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.60-2.71 (m, 2H), 2.35-2.46 (m, 2H), 2.10-2.23 (m, 2H), 1.75-1.87 (m, 2H).

[1831] C. (1r,4r)-6'-브로모-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (6)의 제조

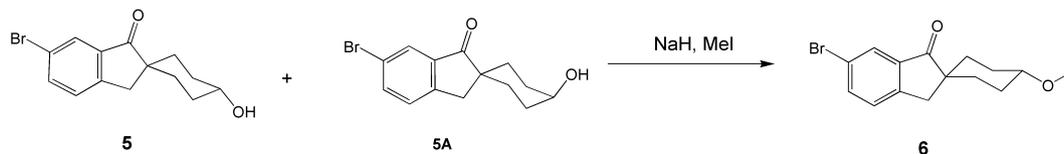


[1832]
[1833] 화합물 5의 제조



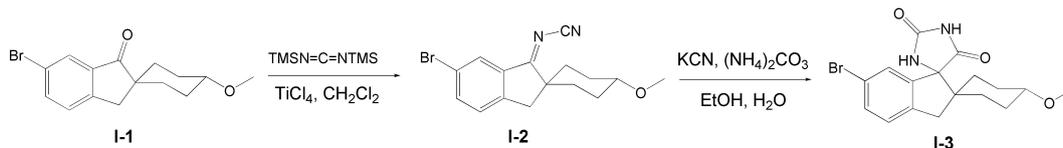
[1834]
[1835] 6'-브로모스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1',4(3'H)-디온 (4) (19 g, 62.9 mmol, 97% purity in HPLC)을 무수 THF (600 mL)에 녹이고, -78 °C까지 냉각시켰다. NaBH_4 (0.951 g, 25.1 mmol)를 -78 °C에서 반응 혼합물에 일정 부분 첨가하였다. 5분 이내에, TLC (헥산: EtOAc = 1: 1)로 물질 4가 소진되었음을 확인하였다. CH_3OH (140 mL) 및 EtOAc (280 mL) 를 첨가하고, 생성혼합물을 상온으로 승온하였다. 물(280 mL)을 첨가하고, 상기 용액을 진공에서 농축하여 THF 및 CH_3OH 를 제거하였다. EtOAc (200 mL)를 첨가하여 잔사를 녹였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(600 mL), Na_2SO_4 로 건조 및 진공에서 농축하여 화합물 5 및 화합물 5A (21 g)이 혼합물을 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1836] (1r,4r)-6'-브로모-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온의 제조



[1837]
[1838] 화합물 5 및 화합물 5A (21 g, 71.1 mmol)의 혼합물을 무수 THF (300 mL)에 녹이고, 0 °C로 냉각하였다. NaH (11.38 g, 474 mmol, 60% in mineral oil) 를 반응 혼합물에 0 °C에서 일정부분 첨가하였다. 동일한 온도에서 15분 교반 후, MeI (121.2 g, 854 mmol)를 상기 반응 혼합물에 0 °C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0 °C, 1시간 동안 교반하고, 상온에서 밤새 교반하였다. TLC (헥산: EtOAc = 5: 1)로 출발물질이 소진되었음을 확인하였다. EtOH (200 mL) 및 식염수(400 mL)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(100 mL), Na_2SO_4 로 건조 및 진공에서 농축하여 미정제 생성물 (31 g)을 얻고, 이를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (헥산: EtOAc = 100: 1~30: 1)로 정제하여 순수한 (1r,4r)-6'-브로모-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (6) (9.43 g, 62%)을 노란색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 4.749 min in 7 min chromatography MS (ESI) m/z 309.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.36 (m, 2H).

[1840] 실시예 I-1. 히단토인의 제조-방법 1



[1841]

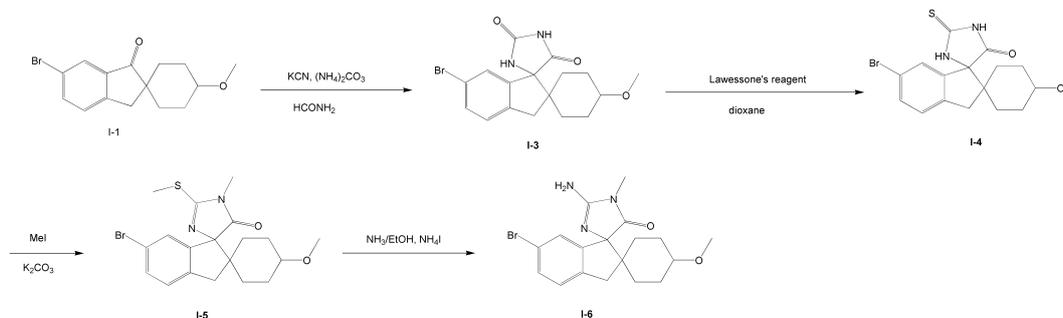
[1842] 화합물 I-1 (3.1 g, 10 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (100 mL) 용액에 TiCl₄ (22 mL, 22 mmol, 1 M in CH₂Cl₂)를 질소 분위기하에 첨가하였다. 1시간 상온 교반 후, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (4.5 mL, 20 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 이후 상기 혼합물에 ~200 g의 분쇄한 얼음을 넣고, 유기층을 분리한 다음 수층을 CH₂Cl₂으로 추출하고, 모든 유기층을 무수 MgSO₄로 건조, 여과 및 증발시킨 후, 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1843]

화합물 I-2 (3.3 g, 10 mmol)의 상기 미정제 생성물, KCN (2.6 g, 40 mmol), (NH₄)₂CO₃ (9.7 g, 100 mmol)을 EtOH (20 mL) 및 H₂O (20 mL)에 녹였다. 75 °C, 스틸 오토클레이브(스틸 오토클레이브)에서 밤새 가열 후, 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 물을 부었다. 침전물을 여과하여 걸러내고, H₂O 및 EtOH로 세척하였다. 얻어진 노란색 고체를 진공하에 건조하고, 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1845]

실시예 I-2. 아실구아니딘 I-6의 제조



[1846]

[1847] 히단토인 I-3-방법 2

[1848]

스틸 오토클레이브를 6'-브로모-4-메톡시스파이로 [시클로hexan-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (700 mg, 2.27 mmol), KCN (294 mg, 4.53 mmol), (NH₄)₂CO₃ (1.63 g, 16.98 mmol) 및 포름아마이드(25 mL)의 혼합물로 채웠다. 상기 혼합물을 80 °C, 72시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 얼음을 넣었다. 진한 HCl (30 mL)로 산성화한 후, 상기 혼합물을 여과하여 고체를 얻고, 이를 에틸아세테이트 (600 mL)에 녹이고, 물(2 x 150 mL)로 세척하였다. 모든 유기층을 건조하고, 농축하여 화합물 I-3 (550 mg, 61%)을 백색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ 7.80 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.33 (m, 3H), 3.05-3.21 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 1.91-2.26 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.43 (m, 1H), 1.33 (m, 2H), 1.21 (m, 3H), 0.80 (m, 1H).

[1850]

화합물 I-4의 제조

[1851]

화합물 I-3 (1 g, 2.64 mmol) 및 로슨 시약 (1.68 g, 2.64 mmol)을 포함하는 무수 1,4-디옥산 (18 mL) 용액을 150 °C, 35분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 컬럼(석유에테르: EtOAc = 8: 1 to 5: 1)으로 정제하여 화합물 I-4 을노란색 고체로 얻었다 (390 mg, 37%).

[1853]

화합물 I-5의 제조

[1854]

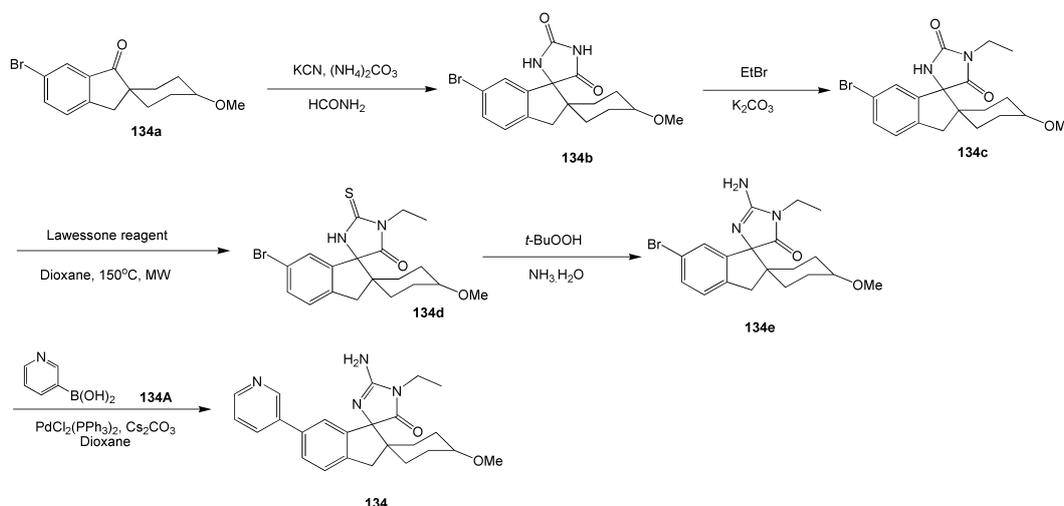
화합물 I-4 (300 mg, 0.76 mmol)를 포함하는 CH₃CN (20 mL) 용액에 K₂CO₃ (423 mg, 3.04 mmol) 및 MeI (447 mg, 3.04 mmol) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 °C, 10분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. MeI (447 mg, 3.04 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60 °C, 다시 10분 동안 가열하였다. 상기 용액을 여과하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 10: 1)로 정제하여 화합물 I-5 (151 mg, 47%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H),

7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.16-2.91 (m, 6H), 2.59 (s, 3H), 1.99-1.78 (m, 3H), 1.67 (t, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 1H), 1.08 (m, 1H).

[1856] 화합물 I-6의 제조

[1857] 화합물 I-5 (45 mg, 0.10 mmol), NH₄I (78 mg, 0.53 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (5 mL, 5 N) 용액을 120 °C, CEM 튜브를 갖는 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 CH₂Cl₂에 녹이고, 여과한 다음 여액을 진공에서 농축하여 화합물 I-6 (25 mg, 60%)을 백색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.53 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 3.39 (m, 6H), 3.15 (4, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 2.11 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.42 (m, 4H).

[1859] 실시예 99: 화합물 134의 제조



[1860]

[1861] 화합물 134b의 제조

[1862] 화합물 134a (1.2 g, 3.88 mmol)을 포함하는 HCONH₂ (15 mL) 용액에 KCN (0.52 g, 7.76 mmol), (NH₄)₂CO₃ (3.68g, 38.8 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 스틸 오토클레이브에서, 90 °C, 72시간 동안 교반하였다. TLC로 상기 반응이 완결됨을 확인하였다. 반응 혼합물을 냉각하고, 얼음물(25 mL)을 부었다. 진한 HCl (5 mL)로 산성화한 후, 상기 혼합물을 여과하여 고체 생성물(0.9 g yield 62%)을 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 10.75 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.25 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.95(s, 1H), 2.81 (d, 1H), 1.97 (d, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.42 (m, 3H) , 1.15(m, 2H).

[1864] 화합물 134c의 제조

[1865] 화합물 134b (200 mg, 0.52 mmol)을 포함하는 DMF (10 mL) 용액에 에틸 브로마이드 (60 mg, 0.56 mmol) 및 K₂CO₃ (72 mg, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. TLC로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 용액을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL), Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축하였다. 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 134c (140 mg, 66%) 을 노란색 고체로 얻었다.

[1867] 화합물 134d의 제조

[1868] 화합물 134c (40 mg, 0.10 mmol) 및 로슨 시약 (40 mg, 0.10 mmol)을 포함하는 무수 디옥산 (5 mL)을 마이크로웨이브에서 150 °C, 50분 동안 교반하였다. TLC로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 134d (12 mg, 29%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.39 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.75 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.08(s, 1H), 2.95 (s, 1H), 1.97 (m, 3H),

1.25 (m, 8H).

[1870] 화합물 134e의 제조

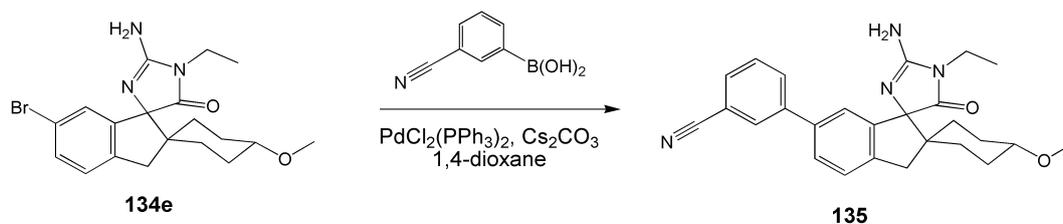
[1871] 화합물 134d (20 mg, 0.047 mmol)을 포함하는 MeOH (5 mL) 및 NH₃·H₂O(1 mL) 용액에 *t*-BuOOH (0.4 g, 65 wt% in water)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. TLC로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 용액을 감압하에 농축하고, 물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL), Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축하여 화합물 134e (15.3 mg, 80%)을 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1873] 화합물 134의 제조

[1874] 화합물 134e (36 mg, 0.089 mmol) 및 화합물 134A (16.4 mg, 0.133 mmol)을 포함하는 무수 디옥산 (5 mL) 용액에 CS₂CO₃ (0.7 mL, 2 mol/L) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.36 mg)를 질소하에 첨가하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서, 120 °C, 15분 동안 교반하였다. TLC로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH=10:1) 및 RP-HPLC로 정제하여 화합물 134 (4.7 mg, 13%)을 백색 고체로 얻었다.

LC-MS *t*_R = 0.866 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 405.2 [MH⁺]; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9.1 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.95 (t, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.31(s, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.95 (d, 1H), 1.48 (m, 5H), 1.25 (t, 3H).

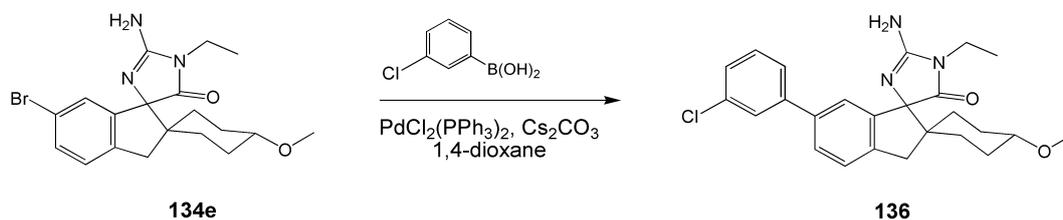
[1876] 실시예 100: 화합물 135의 제조



[1877]

[1878] 화합물 134와 유사하게, 화합물 134e (25 mg, 0.06 mmol)를 3-시아노페닐보론산(10 mg, 0.08 mmol)과 반응시켜 화합물 135 (7.6 mg, 30%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS : *t*_R = 1.63 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 429 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.9 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 3.55-3.70 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.05-3.20 (m, 3H), 1.95-2.04 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.15-1.55 (m, 8H).

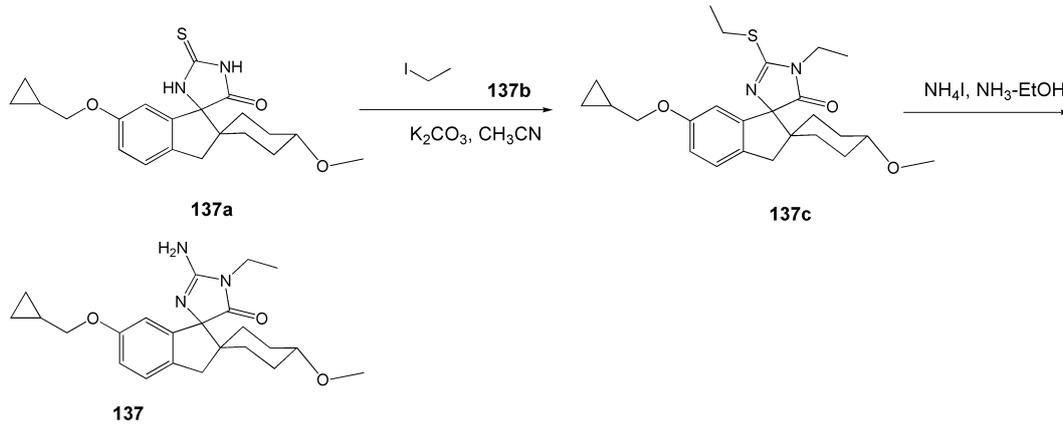
[1880] 실시예 101: 화합물 136의 제조



[1881]

[1882] 화합물 134와 유사하게, 화합물 134e (25 mg, 0.06 mmol)를 3-클로로페닐보론산(10 mg, 0.08 mmol)과 커플링시켜 화합물 136 (7.1 mg, 28%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS : *t*_R = 1.73 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 439.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400MHz): δ 7.55-7.72 (m, 2H), 7.43-7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.31-7.33 (m, 1H), 7.20-7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 3H), 1.93-2.05 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.21-1.38 (m, 5H), 1.12-1.19 (m, 3H).

[1884] 실시예 102: 화합물 137의 제조



[1885]

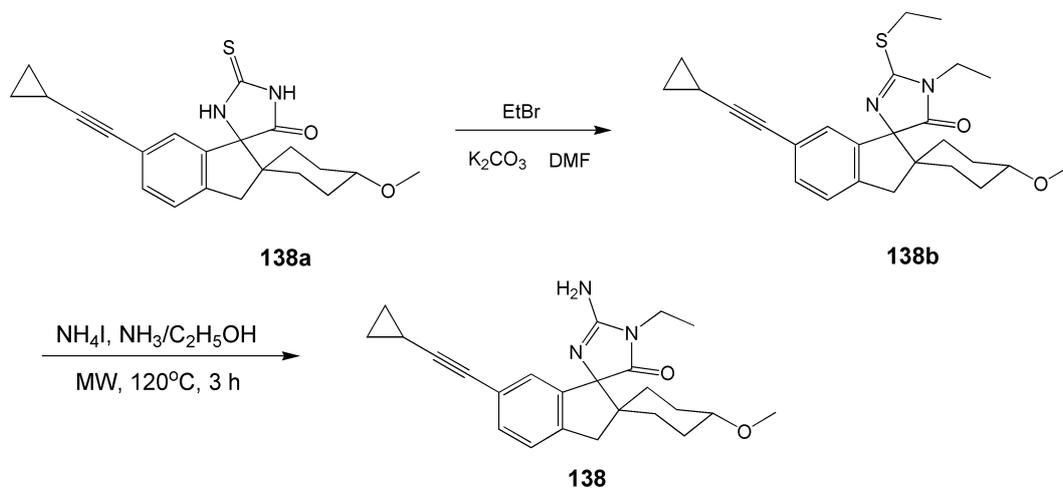
[1886] 화합물 137c의 제조

[1887] 화합물 137a (30 mg, 0.077 mmol)를 포함하는 CH₃CN (5 mL) 용액에 K₂CO₃ (42.9 mg, 0.31 mmol) 및 화합물 137b(48.4 mg, 0.31 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 60 °C, 10분 동안, 100 °C, 다시 10분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 교반하였다. 상기 침전물을 여과하고, 여액을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 137c (20 mg, 59%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.511 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 442.3 [M+H]⁺.

[1889] 화합물 137의 제조

[1890] 화합물 137c (20 mg, 0.045 mmol), NH₄I (54.9 mg, 0.45 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N) 용액을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 137 (4.60 mg 25%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.864 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 398.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.6 (s, 1H), 3.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.63 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.10-2.92 (m, 2H), 2.1-1.9 (m, 2H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.74-1.56 (m, 1H), 1.51-1.32 (m, 2H), 1.32-1.25 (m, 3H), 1.22-1.15 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 0.70-0.50 (m, 2H), 0.41-0.22 (m, 2H).

[1892] 실시예 103: 화합물 138의 제조



[1893]

[1894] 화합물 138b의 제조

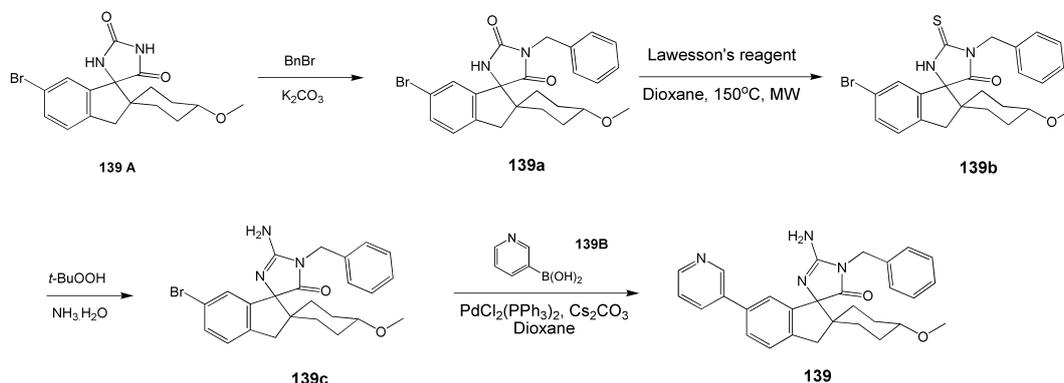
[1895] 화합물 138a (45 mg, 0.12 mmol)을 포함하는 DMF (3 mL) 용액에 K₂CO₃ (50 mg, 0.36 mmol) 및 EtBr (33 mg, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 20 °C에서 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여

액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(석유에테르: 에틸아세테이트 = 4: 1)로 정제하여 화합물 **138b** (40 mg, 80%)을 백색 고체로 얻었다.

[1897] 화합물 138의 제조

[1898] 화합물 **138b** (40 mg, 0.09 mmol) 및 NH₄I (100 mg, 0.7 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (3 mL) 용액을 120 °C이하, 3시간 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC(CH₂Cl₂: CH₃OH = 20: 1)로 정제하여 **화합물 138** (29 mg, 70%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS : t_R = 1.65 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 392.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400MHZ): δ 7.11-7.18 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.48-3.55 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 3H), 3.02-3.06 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.81-1.97 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.41-1.49 (m, 1H), 1.15-1.40 (m, 5H), 1.05-1.10 (m, 3H), 0.72-0.78 (m, 2H), 0.54-0.61 (m, 2H).

[1900] 실시예 104: 화합물 139의 제조



[1901]

[1902] 화합물 139a의 제조

[1903] 화합물 **139A** (300 mg, 0.8 mmol)을 포함하는 DMF (5 mL) 용액에 K₂CO₃ (140 mg, 1 mmol) 및 BnBr (150 mg, 0.9 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 20 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **139a** (270 mg, 73%)을 백색 고체로 얻었다.

[1905] 화합물 2의 제조

[1906] **화합물 139a** (260 mg, 0.55 mmol) 및 로슨 시약 (250 mg, 0.61 mmol)을 포함하는 무수 1, 4-디옥산 (6 mL) 현탁액을 150 °C, 180분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC(CH₂Cl₂: CH₃OH = 15: 1)로 정제하여 화합물 **139b** (122 mg, 46%)을 노란색 고체로 얻었다.

[1908] 화합물 139c의 제조

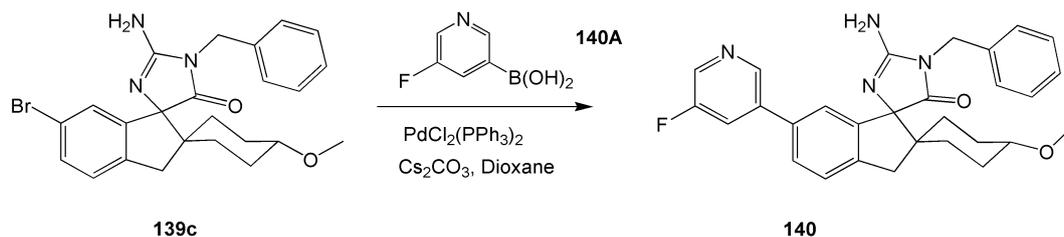
[1909] **화합물 139b** (120 mg, 0.25 mmol), t-BuOOH (450 mg, 5 mmol), NH₃.H₂O (1 mL)을 포함하는 EtOH (4 mL) 용액을 20 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(CH₂Cl₂: CH₃OH = 12: 1)로 정제하여 화합물 **139c** (37 mg, 31%)를 백색 고체로 얻었다.

[1911] 화합물 139의 제조

[1912] 화합물 **139c** (35 mg, 0.07 mmol), 피리딘-3-보론산(10 mg, 0.09 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg) 및 Cs₂CO₃ (0.1 mL, 2 N in water)를 포함하는 1,4-디옥산 (2 mL) 현탁액을 120 °C, 15분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 139** (11 mg, 31%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.42 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 467 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400MHZ): δ 8.85 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.30-8.40 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 4.84-4.90 (m, 2H), 3.29-3.37 (m, 3H), 3.02-3.19 (m, 3H), 1.85-1.95 (m, 2H), 1.65

(m, 2H), 1.30-1.42 (m, 3H), 1.10-1.30 (m, 2H).

[1914] 실시예 105: 화합물 140의 제조

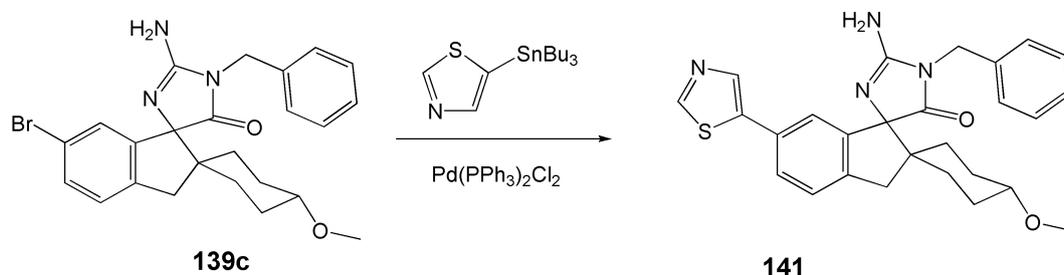


[1915]

[1916] 화합물 139와 유사한 방법에 따라, 화합물 139c (15 mg, 0.032 mmol)를 화합물 140A (10 mg, 0.064 mmol)과 커플링시켜 화합물 140 (4.5 mg, 30%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 0.997$ min in 2 min chromatography.

MS (ESI) $m/z = 485$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.68 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.76 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.38 (m, 5H), 4.96 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 1.79 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.31 (m, 2H).

[1918] 실시예 106: 화합물 141의 제조

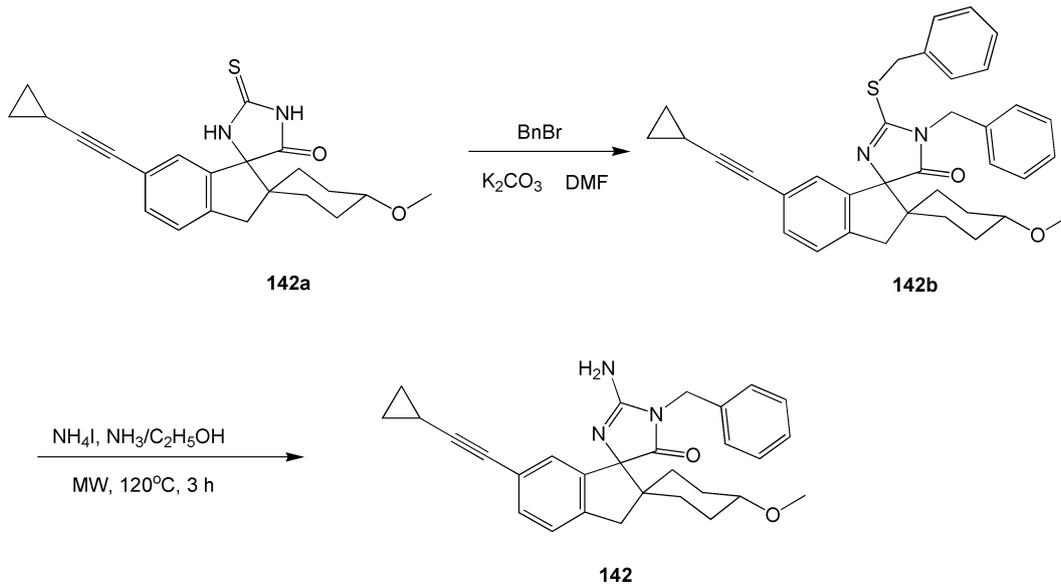


[1919]

[1920] 화합물 139c (10 mg, 0.02 mmol), 5-트리부틸스타나닐(stannanyl)-티아졸 (4 mg, 0.1mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mg, 0.003 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (3 mL) 현탁액을 130 °C, 30분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 141 (2.5 mg, 25%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: $t_R = 1.79$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 473 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9.0 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.70-7.72 (dd, $J = 1.6, 9.2$ Hz, 1H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.36-7.43 (m, 5H), 4.95 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.14-3.26 (m, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 1H), 1.45-1.48 (m, 3H), 1.25-1.33 (m, 2H).

[1922] 실시예 107. 화합물 142의 제조



[1923]

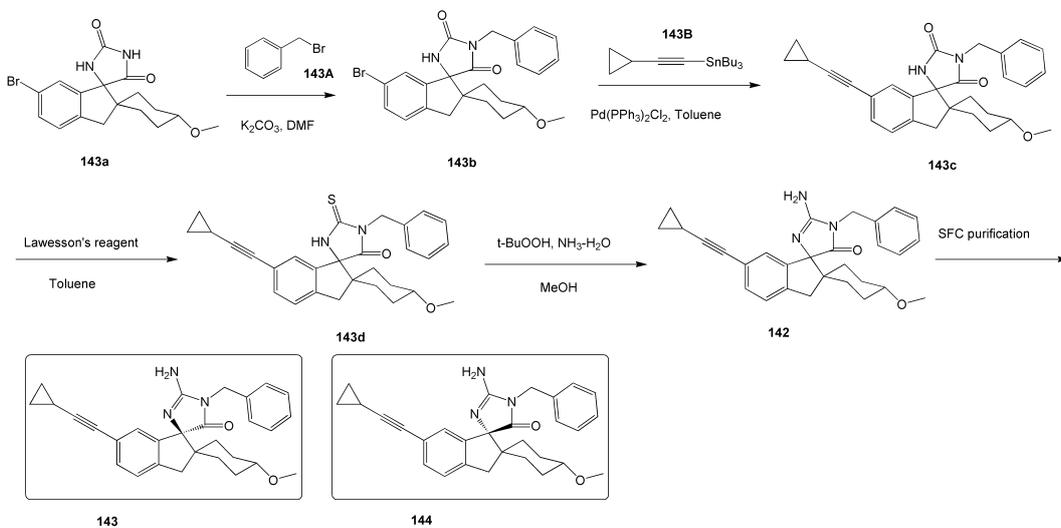
[1924] 화합물 142b 의 제조

[1925] 화합물 142a (45 mg, 0.12 mmol)을 포함하는 DMF (3 mL) 용액에 K₂CO₃ (50 mg, 0.36 mmol) 및 BnBr (50 mg, 0.3 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5: 1)로 정제하여 화합물 142b (70 mg, 95%)을 백색 고체로 얻었다.

[1927] 화합물 142의 제조

[1928] 화합물 142b (70 mg, 0.125 mmol) 및 NH₄I (145 mg, 1 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (4 mL) 현탁액을 120 °C, 3시간 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 142 (15.4 mg, 45%) 을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.72 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 454.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.30-7.44 (m 7H), 7.16 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.32-3.39 (m, 3H), 3.08-3.19 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 1.41-1.49 (m, 4H), 1.25-1.35 (m, 2H), 0.85-0.94 (m, 2H), 0.69-0.74 (m, 2H).

[1930] 실시예 108: 화합물 142, 143 및 144의 제조

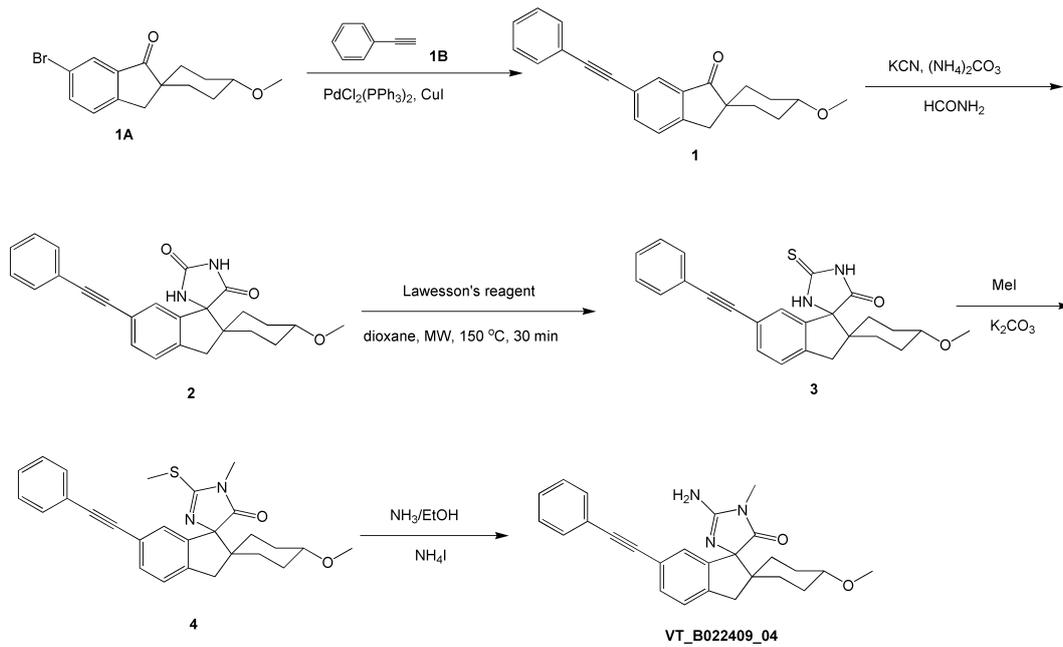


[1931]

[1933] 화합물 143b의 제조

- [1934] 화합물 **143a** (1.5 g, 2.74 mmol)을 포함하는 DMF (20 mL) 용액에 K₂CO₃ (756 mg, 5.48 mmol) 및 화합물 **143A** (465 mg, 2.74 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 용액에 물(100 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 여과하여 고체를 수집하고, 진공에서 건조하여 화합물 **143b** (0.7 g, 38%)을 백색 고체로 얻고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.
- [1936] 화합물 143c의 제조
- [1937] 화합물 **143b** (470 mg, 1.0 mmol)을 포함하는 톨루엔 (16 mL) 용액에 화합물 **143B** (1.0 mL, 2.0 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (20 mg)를 질소하에 첨가하였다. 상기 혼합물을 135 °C, 45분 동안 마이크로웨이브에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 EtOAc (50 mL) 및 CsF 수용액 (4M, 50 mL)으로 분배하였다. 분리된 수층을 EtOAc (2 x 50 mL)으로 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 50 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였다. 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 **143c** (400 mg, 61.4%)을 얻었다.
- [1939] 화합물 143d 의 제조
- [1940] 화합물 **143c** (400 mg, 0.88 mmol) 및 로슨 시약(356 mg, 0.88 mmol)을 포함하는 톨루엔 (20 mL) 현탁액을 130 °C 이하, 30분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 **143d** (180 mg, 43.4%)을 얻었다.
- [1942] 화합물 142의 제조
- [1943] 화합물 **143d** (180 mg, 0.382 mmol)을 포함하는 MeOH (25 mL) 및 NH₄OH (5 mL) 혼합물 용액에 *t*-BuOOH (690 mg, 7.65 mmol, 65% in water)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 진공에서 농축하였다. 물(15 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 이를 HPLC로 정제하여 **화합물 142** (120 mg, 68%)을 백색 고체로 얻고, 이를 prep-SFC로 정제하여 **화합물 143** (25 mg, 21%)을 얻었다; LC-MS: *t*_R = 1.102 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 453, 454 [M+H]⁺; SFC :ee = 99.7%; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.35 (m, 7H), 6.92 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.09 (m, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.38 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 0.72 (m, 2H). 및 **화합물 144** (40 mg, 33%); LC-MS : *t*_R = 1.104 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 453, 454 [M+H]⁺; SFC ee = 99.0%; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.21 (m, 7H), 6.98 (s, 1H), 4.75 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.01 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.33 (m, 4H), 1.18 (m, 2H), 0.77 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).

[1945] 실시예 109: 화합물 145의 제조



[1946]

[1947] 화합물 145a의 제조

[1948] 콘덴서가 구비된 오븐 건조된 3목 둥근바닥플라스크를 6'-브로모-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (**145A**) (500 mg, 1.62 mmol), Et_3N (40 mL) 및 Et_2NH (8 mL)으로 질소 분위기에서 채웠다. 이 용액에 CuI (60 mg, 0.3 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (115 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 상기 시스템을 탈기하고, 에틸닐벤젠 (**145B**) (1.65 g, excess)을 첨가한 다음 상기 혼합물을 80°C (오일중탕)에서 12시간 동안 가열하였다. 상기 반응을 감압하에 증발시키고, 잔사를 EtOAc (50 mL) 및 물(30 mL)로 분배하였다. 수층을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하고, 모든 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na_2SO_4 로 건조, 및 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 컬럼 실리카겔 크로마토그래피(5%~20% EtOAc in hexane)로 정제하여 화합물 **145a** (0.5 g, 93%)을 갈색 오일로 얻었다.

[1950] 화합물 145b의 제조

[1951] 스틸 오토클레이브에 화합물 **145a** (500 mg, 1.5 mmol), KCN (200 mg, 3.0 mmol), 및 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1.1 g, 11.3 mmol), 폼아마이드(15 mL)의 혼합물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 100°C 에서 72시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 얼음을 넣었다. 진한 HCl (20 mL)로 산성화한 후, 상기 혼합물을 여과하여 고체를 얻고, 이를 에틸아세테이트 (600 mL)에 용해시킨 다음 물(150 mL)로 2회 세척하였다. 모든 유기층을 Na_2SO_4 로 건조, 및 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 컬럼 실리카겔 크로마토그래피(10%~33% EtOAc in hexane)로 정제하여 화합물 **145b** (0.1 g, 82%)을 백색 고체로 얻었다.

[1953] 화합물 145c의 제조

[1954] 화합물 **145b** (100 mg, 0.25 mmol) 및 로슨 시약 (101 mg, 0.25 mmol)을 포함하는 건조 1,4-디옥산 (10 mL) 용액을 150°C 이하에서 35분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 분취 TLC(석유에테르: EtOAc = 3:1)로 정제하여 화합물 **145c** (50 mg, 80%)을 노란색 고체로 얻었다.

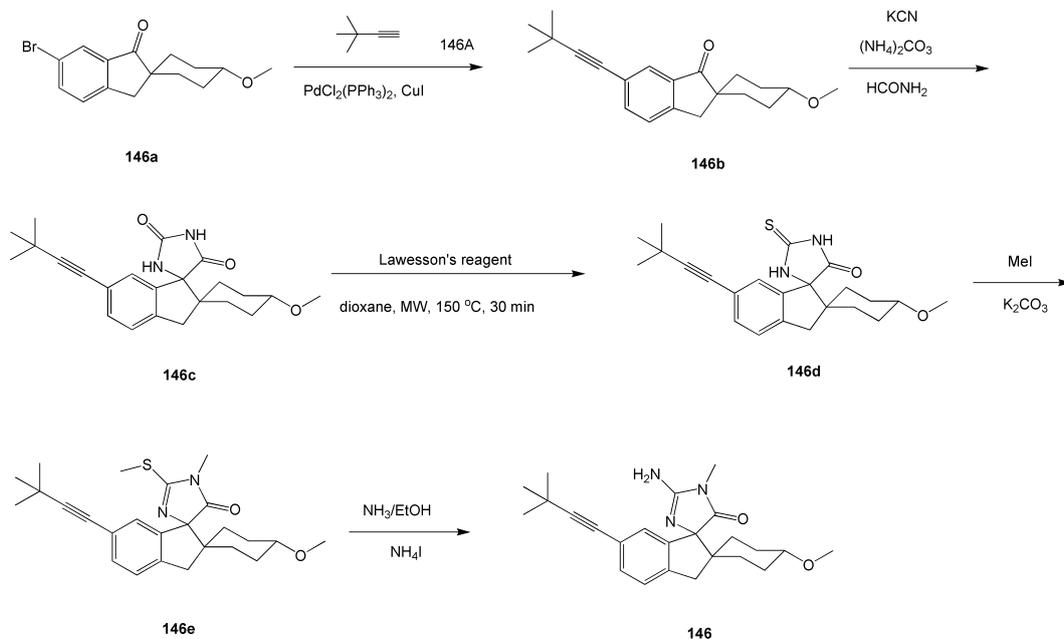
[1956] 화합물 145d의 제조

[1957] 화합물 **145c** (50 mg, 0.12 mmol)을 포함하는 CH_3CN (3.0 mL) 용액에 K_2CO_3 (67 mg, 0.48 mmol)을 첨가하였다. 5분 교반 후, MeI (68 mg, 0.48 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 60°C , 10분 동안 마이크로웨이브에서 가열하고, 100°C , 다시 10분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 화합물 **145d** (50 mg, 80%)을 갈색 오일로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[1959] 화합물 145의 제조

[1960] 화합물 **145d** (50 mg, 0.113 mmol), NH₄I (164 mg, 1.13 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (5 mL, 5 N) 용액을 120°C, CEM 튜브를 갖는 마이크로웨이브 반응기에서 3.5시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 pre-HPLC (염기성)로 정제하여 **화합물 145** (3.7 mg, 3%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 1.162 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 414.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.51-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.30 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.3 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.2-3.15 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.1 (s, 1H), 1.86-2.1 (m, 3H), 1.3-1.5 (m, 3H).

[1962] 실시예 110: 화합물 **146**의 제조



[1963]

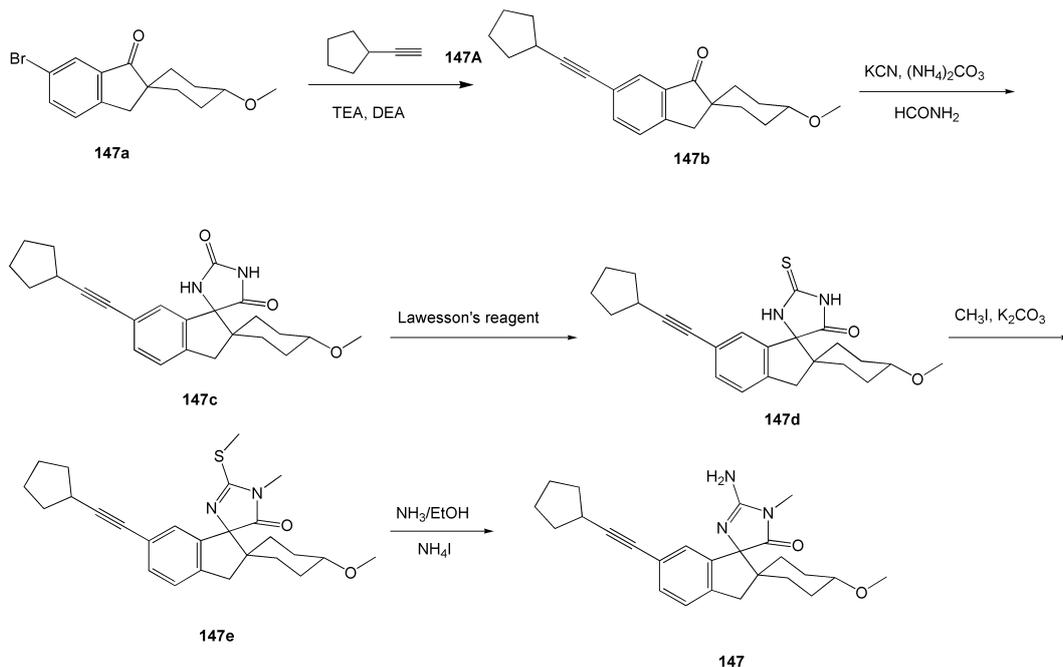
[1964] **화합물 145**와 동일한 반응 순서를 적용하여, 화합물 **146a** (0.5 g, 1.61 mmol)을 3,3-디메틸-부트-1-인(**146A**) (3 mL, excess)과 커플링시켜 화합물 **146b** (300 mg, 50%)을 노란색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : δ 7.68 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.28 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).

[1965] 화합물 **146b** (300 mg, 0.96 mmol)를 축합하여 히단토인 **146c** (100 mg, 27%) 을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz) : δ 7.27 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.24 (s, 9H).

[1966] 히단토인 **146c** (80 mg, 0.21mmol)을 로슨 시약 (85mg, 0.21 mmol)과 건조 1,4-디옥산 (10 mL)에서 반응시켜 화합물 **146d** (42 mg, 50%)을 백색 고체로 얻고, 이를 메틸화하여 화합물 **146e** (30 mg, 66%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.31 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.77-1.81 (m, 2H), 1.81-1.99 (m, 2H), 1.26-1.31 (m, 2H), 1.31-1.41 (m, 2H), 1.26 (s, 9H).

[1967] 최종적으로, 화합물 **146e** (30 mg, 0.073 mmol)을 전환하여 **화합물 146** (1.7 mg, 6%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: *t_R* = 1.271 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 394 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.14 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (m, 1H), , 2.96 (s, 3H), 2.78 (s, 2H) 1.83-1.91 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.45-1.72 (m, 2H), 1.28-1.45 (m, 2H), 1.18 (s, 9H).

[1969] 실시예 111: 화합물 147의 제조



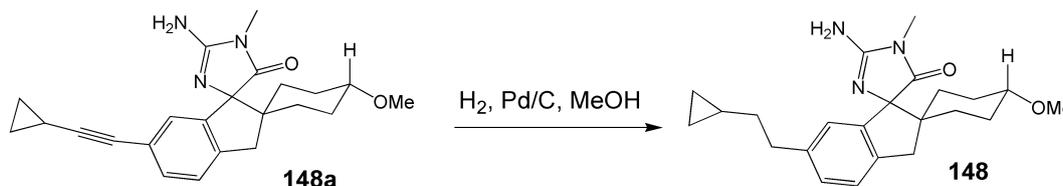
[1970]

[1971] 유사한 화합물 145에 따라서, 화합물 147a (500 mg, 1.6234 mmol)을 화합물 147A (11.2 g, 56.08 mmol)과 커플링시켜 화합물 147b (370 mg, 71%)을 백색 고체로 얻었다. 화합물 147b (370 mg, 1.1491 mmol)을 축합하여 히단토인 147c (100 mg, 23%)을 백색 고체로 얻었다.

[1972] 히단토인 147c (50 mg, 0.1276 mmol)을 로슨시약(58 mg, 0.1531 mmol) 과 반응시켜 화합물 147d (35 mg, 34%)을 얻고, 이를 메틸화하여 화합물 147e (27 mg, 72%)을 백색 고체로 얻었다.

[1973] 최종적으로, 화합물 147e (27 mg, 0.06193 mmol)을 전환하여 화합물 147 (13.0 mg, 52%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.036$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 405.9 $[M+H]^+$; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.36 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.23-3.07 (m, 6H), 3.79-3.88 (m, 1H), 1.94-2.14 (m, 4H), 1.56-1.93 (m, 7H), 1.23-1.55 (m, 5H).

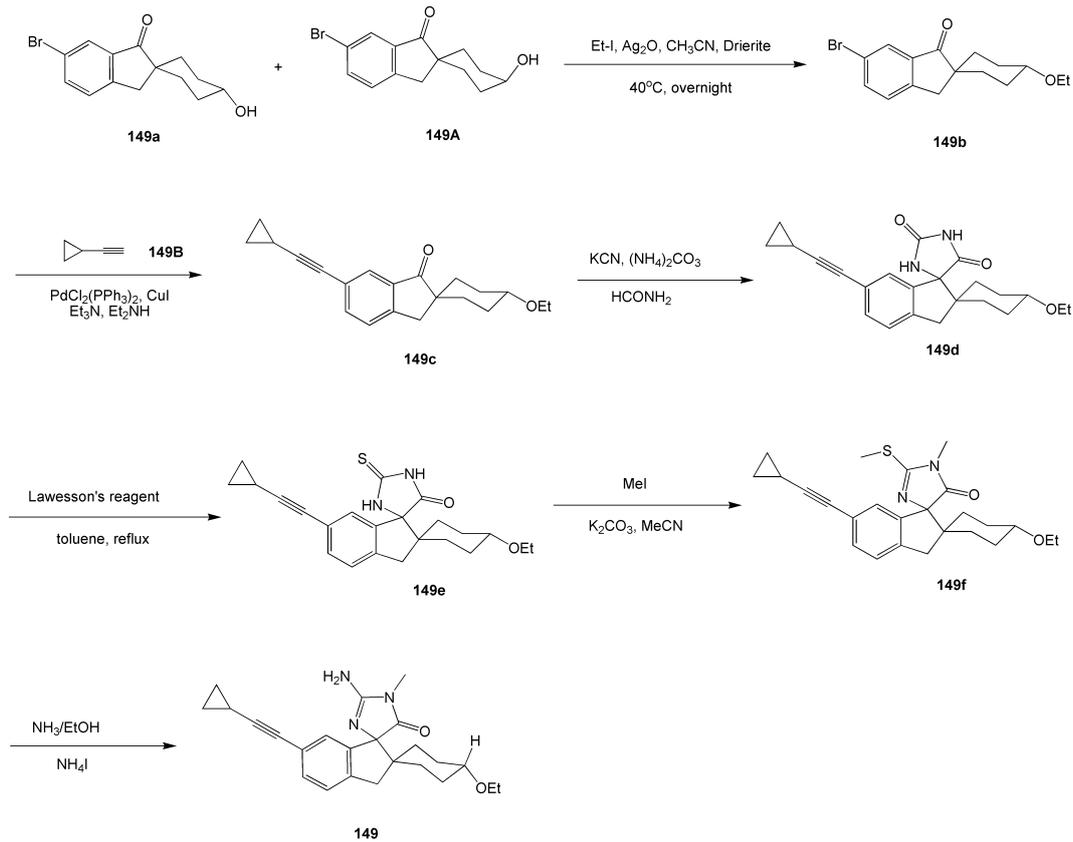
[1975] 실시예 112: 화합물 148의 제조



[1976]

[1977] 25 mL 둥근바닥플라스크에 알킨 148a (6 mg, 0.016 mmol)을 채우고, 이를 MeOH (2 mL)에 녹였다. 이 용액에 Pd/C (< 1 mg)를 첨가하고, 수소를 포함하는 풍선을 상기 플라스크에 부착하였다. 상기 반응 분위기를 수소로 2회 흐르게 하고, 이후 상온에서 20분 동안 교반하였다. 상기 반응을 셀라이트로 여과하고, 여액을 감압하에 농축하였다. 미정제 물질을 HPLC (Gilson, 0.1% TFA를 포함하는 10-90% MeOH / H₂O 용리액)로 정제하였다. 해당 분획들을 모으고, 농축하여 최종생성물 화합물 148 (2.7 mg, 0.007 mmol, 44% yield)을 얻었다. LCMS: M+H = 382.1; 1H NMR(CD_3OD , 400 MHz) δ 7.26-7.21 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.47-1.28 (m, 9H), 0.67 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.01 (m, 2H) ppm.

[1979] 실시예 113: 화합물 149의 제조



[1980]

[1981] 화합물 149b의 제조

[1982] 화합물 149a 및 화합물 149A (4 g, 13.6 mmol, 60% purity)을 포함하는 혼합물을 포함하는 CH₃CN (40 mL)에 Ag₂O (9.5 g, 40.8 mmol) 및 MgSO₄ (10 g)를 상온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 10분 동안 교반한 후, EtI (42 g, 172 mmol)를 이전 용액에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 40 °C에서 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 2를 얻고 이를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피(핵산: EtOAc = 30: 1 to 5: 1)로 정제하여 화합물 149b (0.81 g, 40%)을 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.75-7.81 (s, 1H), 7.50-7.55 (d, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 2H), 3.20-3.30 (m, 1H), 2.85-2.90 (s, 2H), 2.00-2.09 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 4H), 1.10-1.19 (t, 3H).

[1984] 화합물 149의 제조

[1985] 유사한 화합물 145에 따라서, 화합물 149b (0.8 g, 2.48 mmol)를 화합물 149B (2 mL, excessive)와 질소 분위기에서 커플링시켜 화합물 149c (0.51 g, 67%)를 갈색 고체로 얻었다. ¹H NMR: (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.67 (s, 1H), 7.52-7.49 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.53-3.45 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.42-1.27 (m, 5H), 1.17-1.12 (m, 3H), 0.83 (m, 2H), 0.74 (m, 2H).

[1986] 화합물 149c (0.51 g, 1.65 mmol)를 축합하여 히단토인 149d (160 mg, 25%)를 회색 고체로 얻었다. ¹H NMR: (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 10.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.49 (m, 1H), 1.36-1.14 (m, 5H), 1.07-1.02 (m, 3H), 0.87-0.82 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H).

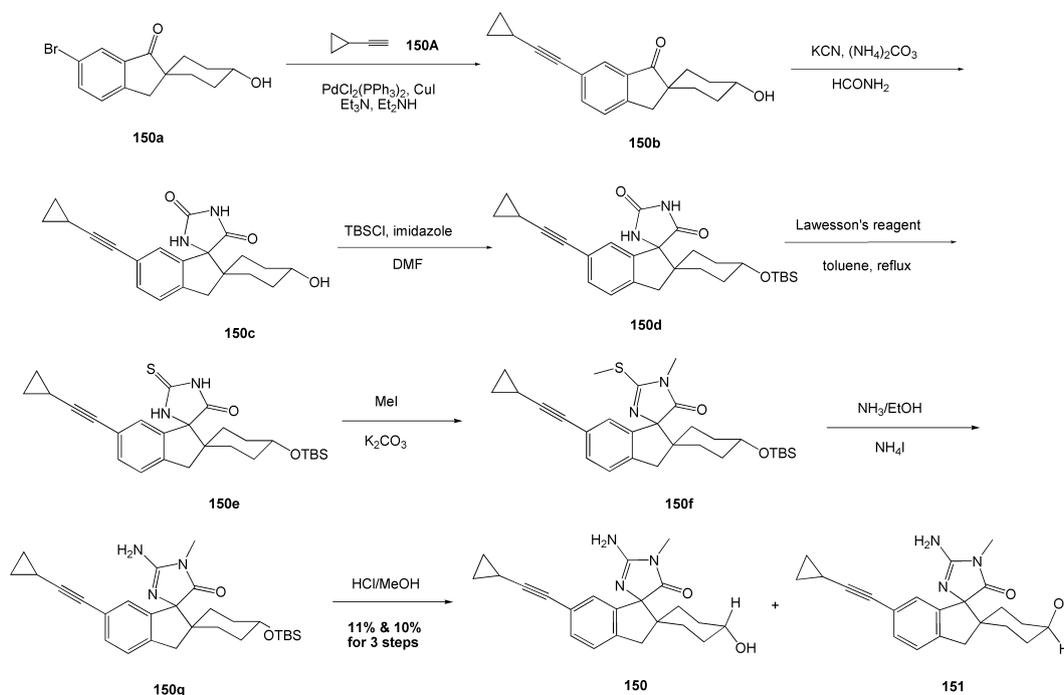
[1987] 그리고, 화합물 149d (130 mg, 0.34 mmol)를 로슨 시약 (139 mg, 0.34 mmol)과 톨루엔 (8 mL)에서 반응시켜 화합물 149e (100 mg, 74%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR: (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.03 (s, 1H), 7.27 (d, J =

7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.18-3.13 (m, 1H), 3.09-2.96 (m, 2H), 2.10 (s, 1H), 2.01-1.89 (m, 3H), 1.40-1.23 (m, 5H), 1.13 (m, 3H), 0.80 (m, 2H), 0.72 (m, 2H).

[1988] 화합물 **149e** (100 mg, 0.25 mmol)를 MeI (2 mL, 과량)와 디메틸화하여 화합물 **149f** (85 mg, 79%)를 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 400 MHz): δ 7.18 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.46-3.40 (m, 2H), 3.16-3.09 (m, 2H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.38-1.17 (m, 4H), 1.13-1.06 (m, 4H), 0.77-0.74 (m, 2H), 0.72-0.66 (m, 2H).

[1989] 최종적으로, 화합물 **149f** (30 mg, 0.071 mmol)를 전환하여 화합물 **149** (8 mg, 29%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.124$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 392.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$: (CD_3OD 400 MHz): δ 7.13 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.15-3.12 (m, 1H), 3.03-2.96 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.74-1.71 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.36-1.15 (m, 5H), 1.12-1.06 (m, 3H), 0.79-0.76 (m, 2H), 0.63-0.57 (m, 2H).

[1991] 실시예 114: 화합물 150 및 151의 제조



[1992]

[1993] 유사한 화합물 **145**에 따라서, 화합물 **150a** (0.7 g, 2.38 mmol)를 화합물 **150A** (2 mL, excessive)와 커플링시켜 화합물 **150b** (0.53 g, 79%)을 갈색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 400 MHz): δ 7.67 (s, 1H), 7.52-7.49 (dd, $J = 8$ Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 5H), 0.86-0.77 (m, 2H), 0.76-0.71 (m, 2H).

[1994] 화합물 **150b** (0.53 g, 1.89 mmol)를 축합하여 히단토인 **150c** (0.27 g, 41%)을 회색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$: ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz): δ 10.74 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 2H), 1.84-1.63 (m, 3H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.38-1.16 (m, 5H), 1.06-0.98 (m, 1H), 0.87-0.86 (m, 2H), 0.77-0.69 (m, 2H).

[1995] 화합물 **150c** (160 mg, 0.46 mmol), TBSCl (104 mg, 0.69 mmol) 및 이미다졸 (78 mg, 1.15 mmol)의 DMF (2 mL) 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc (15 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(20 mL), Na_2SO_4 로 건조 및 농축하였다. 미정제 생성물을 prep-TLC (석유에테르: EtOAc = 2:1)로 정제하여 화합물 **150d** (94 mg, 44%)을 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 400

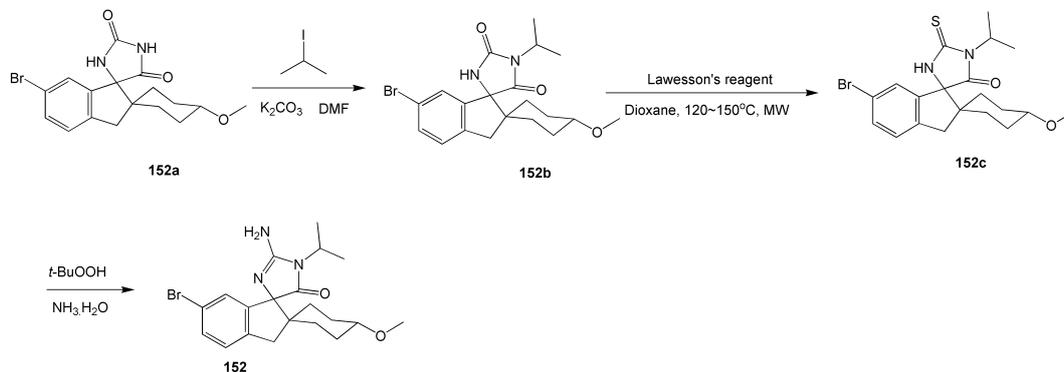
MHz): δ 7.36-7.34 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 2H), 2.05-1.86 (m, 2H), 1.86-1.57 (m, 2H), 1.55-1.42 (m, 3H), 1.41-1.21 (m, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.88-0.86 (m, 2H), 0.85-0.79 (m, 2H), 0.09 (s, 6H).

[1996] 다음으로, 화합물 **150d** (60 mg, 0.129 mmol)를 로슨 시약 (52 mg, 0.129 mmol)과 톨루엔 (5 mL)에서 반응시켜 화합물 **150e** (38 mg, 61%)을 노란색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 400 MHz): δ 7.29-7.26 (m, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 2H), 1.95-1.29 (m, 10H), 0.88-0.76 (m, 11H), 0.75-0.70 (m, 2H), 0.01 (s, 6H).

[1997] 화합물 **150e** (40 mg, 0.083 mmol)을 MeI (1 mL, excessive) 및 K_2CO_3 (46 mg, 0.33 mmol)과 MeCN (2 mL)에서 디메틸화하고, 화합물 **150f** (25 mg, impure)을 얻고, 이를 전환하여 화합물 **150g** (20 mg)를 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[1998] 최종적으로, 화합물 **150g** (20 mg, 0.042 mmol)을 포함하는 HCl/MeOH (5 N, 5 mL)을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔사를 prep-HPLC (염기성)로 정제하여 화합물 **150** (2.4 mg, 11% for 3 steps)을 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.025$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 364.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$: (CD_3OD 400 MHz): δ 7.27-7.21 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.09 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.94-1.77 (m, 3H), 1.62-1.24 (m, 7H), 0.91-0.83 (m, 2H), 0.73-0.67 (m, 2H); 및 화합물 **151** (2.3 mg, 10% for 3 steps), LC-MS: $t_R = 1.073$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 364.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$: (CD_3OD 400 MHz): δ 7.28-7.21 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 5H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.82-1.60 (m, 5H), 1.57-1.39 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 1H), 0.91-0.81 (m, 2H), 0.73-0.68 (m, 2H).

[2000] 실시예 115: 화합물 **152**의 제조



[2001]

[2002] 화합물 **152b**의 제조

[2003] 화합물 **152a** (300 mg, 0.8 mmol)을 포함하는 DMF (6 mL) 용액에 K_2CO_3 (220 mg, 0.95 mmol) 및 2-아이오도-프로판 (160 mg, 0.9 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 20 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **152b** (300 mg, 90%)를 백색 고체로 얻었다.

[2005] 화합물 **152c**의 제조

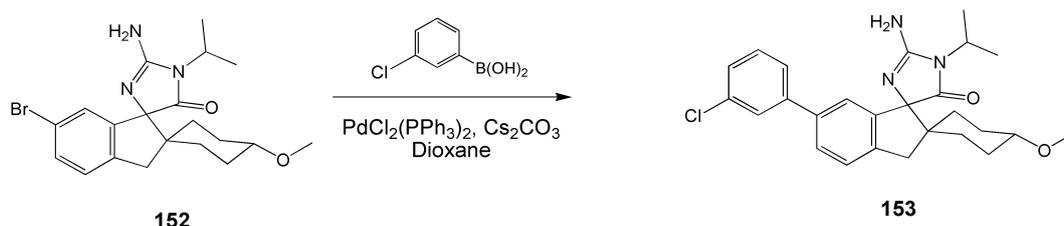
[2006] 화합물 **152b** (120 mg, 0.3 mmol) 및 로슨 시약 (240 mg, 0.6 mmol)을 포함하는 무수 1,4-디옥산 (5 mL) 현탁액을 150 °C, 60분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC(석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 **152c**을 노란색 고체로 얻었다(63 mg, 50%).

[2008] 화합물 **152**의 제조

[2009] 화합물 **152c** (40 mg, 0.09 mmol), $t\text{-BuOOH}$ (180 mg, 1.9 mmol) 및 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1 mL)을 포함하는 EtOH (4 mL) 용액을 20 °C에서 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 얻었으며, 이를 실리카겔

분취 TLC(CH₂Cl₂: CH₃OH = 15: 1)로 정제하여 화합물 **152** (23 mg, 60%)을 백색 고체로 얻었다.

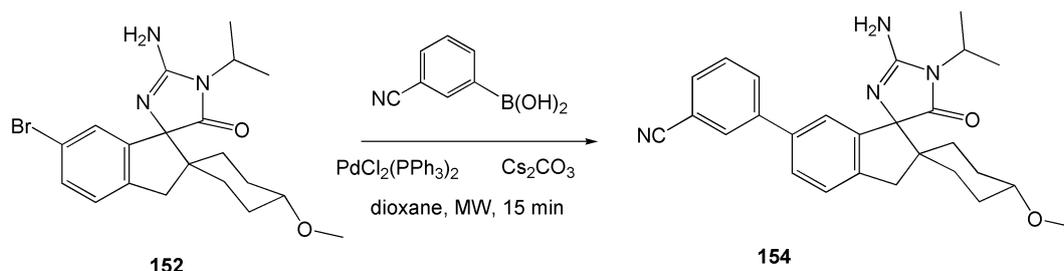
[2011] 실시예 116: 화합물 153의 제조



[2012]

[2013] 화합물 **152** (20 mg, 0.05 mmol), 3-클로로페닐보론산(10 mg, 0.06 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg) 및 Cs₂CO₃ (0.1 mL, 2 N in water)를 포함하는 1,4-디옥산 (3 mL) 용액을 120 °C 이하에서 15분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **153** (7.9 mg, 55%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: *t_R* = 1.79 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 452.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.60–7.67 (d, 2H), 7.50–7.56 (d, 1H), 7.45–7.50 (d, 2H), 7.43–7.48 (m, 1H), 7.35–7.38 (s, 1H), 4.27–4.35 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.14–3.25 (m, 3H), 1.94–2.13 (m, 3H), 1.33–1.53 (m, 11H).

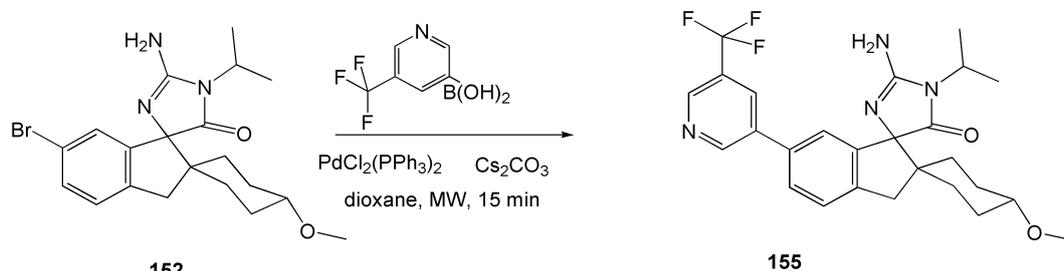
[2015] 실시예 117: 화합물 154의 제조



[2016]

[2017] 유사한 화합물 **153**에 따라서, 화합물 **152** (10 mg, 0.024 mmol)를 3-시아노페닐보론산(4 mg, 0.024 mmol)과 커플링시커 화합물 **154** (4.3 mg, 45%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS: *t_R* = 1.71 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 443 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.94 (s, 1H), 7.88–7.90 (m, 2H), 7.66–7.70 (m, 1H), 7.57–7.63 (m, 2H), 7.42–7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.20–4.28 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.08–3.20 (m, 3H), 1.91–2.08 (m, 3H), 1.64–1.66 (m, 1H), 1.30–1.45 (m, 10H).

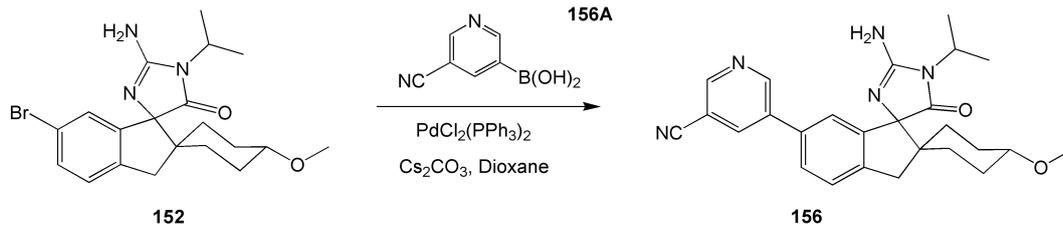
[2019] 실시예 118: 화합물 155의 제조



[2020]

[2021] 유사한 화합물 **153**에 따라서, 화합물 **152** (10 mg, 0.024 mmol)를 3-트리플루오로메틸-5-피리딘보론산(6 mg, 0.024 mmol)과 커플링시커 화합물 **155** (5.3 mg, 52%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS: *t_R* = 1.71 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 487 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9.04 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.66–7.68 (m, 1H), 7.50–7.52 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.21–4.26 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.11–3.22 (m, 3H), 1.94–2.10 (m, 3H), 1.61–1.70 (m, 1H), 1.31–1.47 (m, 10H).

[2023] 실시예 119: 화합물 156의 제조

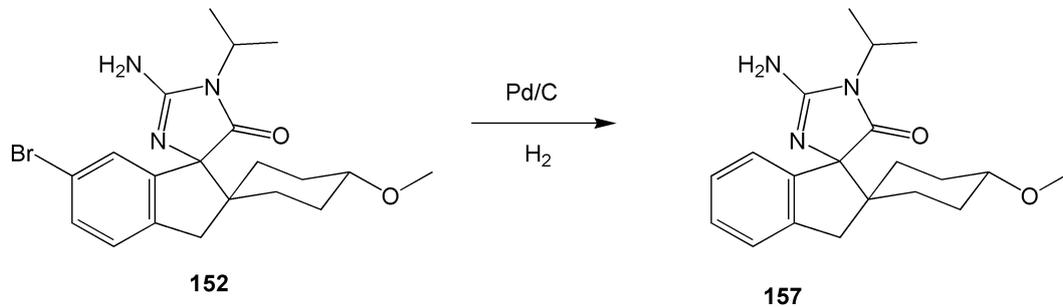


[2024]

[2025] 유사한 화합물 153에 따라서, 화합물 152 (10 mg, 0.024 mmol)를 화합물 156A (17 mg, 0.0714 mmol)과 커플링시켜 화합물 156 (6 mg, 29%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.977$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 444 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 300 MHz): δ 9.06 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.17 (m, 3H), 2.01 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 1.52 (m, 3H), 1.46 (m, 6H), 1.33 (m, 2H).

[2027]

실시예 120: 화합물 157의 제조

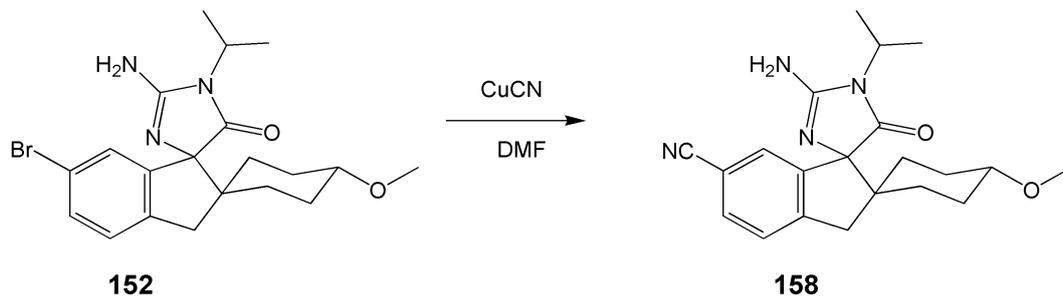


[2028]

[2029] 화합물 152 (20 mg, 0.048 mmol)을 포함하는 MeOH (2 mL) 용액에 Pd/C (10 mg)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 157 (3.0 mg, 19%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.935$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 342 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 300 MHz): δ 7.41 (s, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.15 (m, 3H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.58 (m, 3H), 1.48-1.23 (m, 8H).

[2031]

실시예 121: 화합물 158의 제조

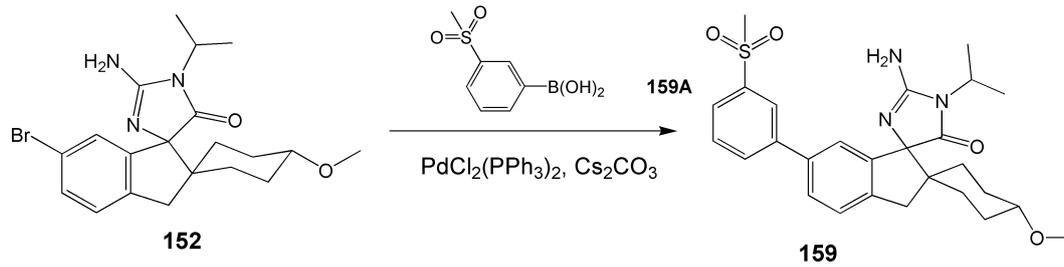


[2032]

[2033] 화합물 152 (20 mg, 0.048 mmol), CuCN (30 mg, excess) 및 Pd(PPh3)4 (8 mg)을 포함하는 건조 DMF (2 mL) 현탁액을 180 °C, 45분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 물(10 mL)을 추가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)으로 추출하였다. 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na2SO4로 건조한 다음 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 158 (8.0 mg, 51%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.916$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 367 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.65 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.16 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H),

1.66 (m, 1H), 1.43 (m, 3H), 1.38 (m, 4H), 1.34-1.22 (m, 3H).

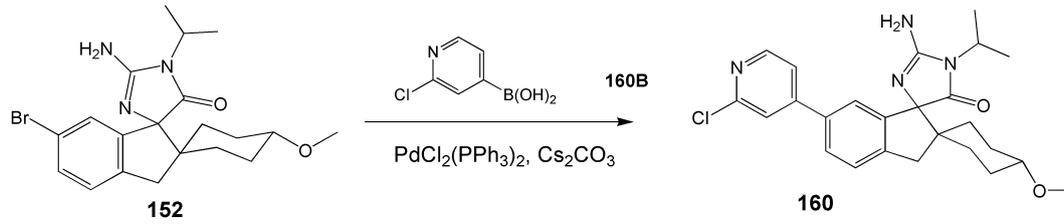
[2035] 실시예 122: 화합물 159의 제조



[2036]

[2037] 화합물 153의 유사한 합성방법에 따라서, 화합물 152 (20 mg, 0.047 mmol)를 화합물 159A (12 mg, 0.094 mmol)와 커플링시켜 화합물 159 (10.6 mg, 30%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.118$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.16 (s, 1H), 7.95-8.00 (m, 2H), 7.72-7.75 (m, 2H), 7.53-7.57 (m, 2H), 4.29-4.36 (m, 1H), 3.38 (s, 3H) 3.26-3.27 (m, 1H), 3.20-3.23 (d, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.11-2.14 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.94-1.97 (m, 1H), 1.49-1.54 (m, 3H), 1.45-1.49 (m, 6H), 1.31-1.41 (m, 2H).

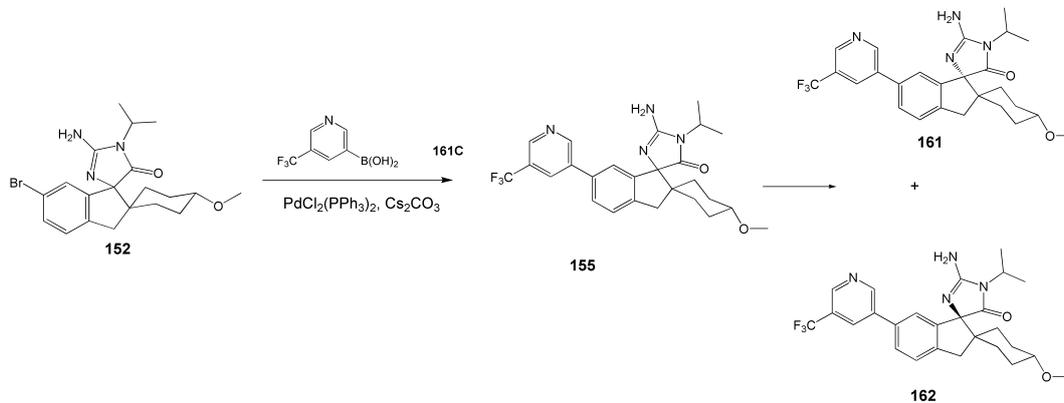
[2039] 실시예 123: 화합물 160의 제조



[2040]

[2041] 화합물 153의 유사한 합성방법에 따라서, 화합물 152 (40 mg, 0.095 mmol)를 화합물 160A (30 mg, 0.19 mmol)와 커플링시켜 화합물 160 (15.0 mg, 35%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.026$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 453 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.41 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.69 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.49 (m, 10H), 1.37 (m, 1H).

[2043] 실시예 124: 화합물 161 및 162의 제조



[2044]

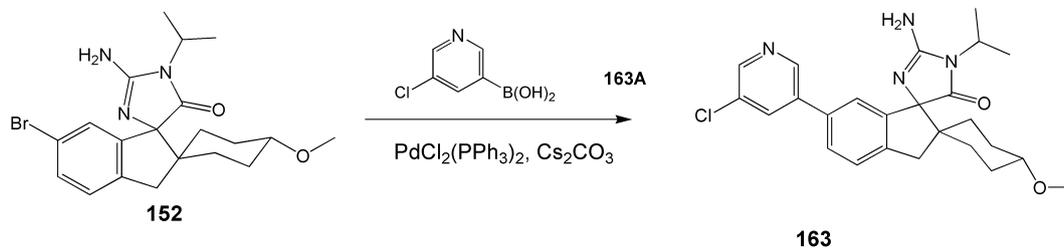
[2045] 화합물 153의 유사한 합성방법에 따라서, 화합물 152 (200 mg, 0.476 mmol)를 화합물 161C (137 mg, 0.714 mmol)와 커플링시켜 화합물 155 (105 mg, 47%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.164$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 487 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82-7.58 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.21 (m, 3H), 2.17-1.94 (m, 3H), 1.57 (m,

10H), 1.37 (m, 1H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 19F 400 MHz): δ -63.915

[2046] **화합물 155** (50 mg)를 SFC로 분리하여 **화합물 162** (10.30 mg); LC-MS t_R = 1.169 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 487 [M+H]⁺. SFC: t_R = 5.16 min in 15 min chromatography, ee = 100%; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9.04 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.17 (m, 3H), 2.09 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.47 (m, 4H), 1.38 (m, 4H), 1.31 (m, 2H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 19F 400 MHz): δ -63.96.

[2047] 및 **화합물 161** (11.30 mg)을 백색 고체로 얻었다; LC-MS t_R = 1.169 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 487 [M+H]⁺. SFC: t_R = 6.77 min in 15 min chromatography, ee = 100%; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9.06 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.18 (m, 3H), 2.10 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.46 (m, 4H), 1.39 (m, 4H), 1.30 (m, 2H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 19F 400 MHz): δ -63.96.

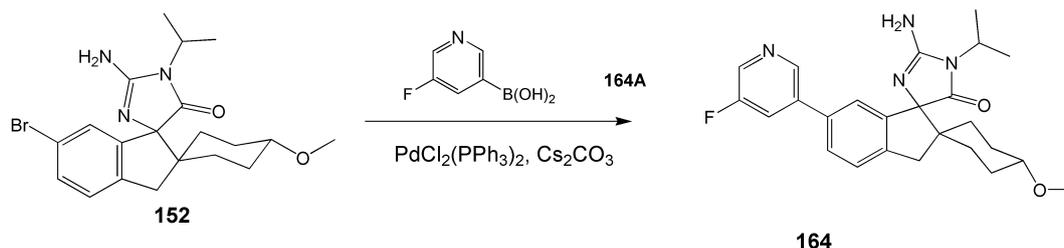
[2049] **실시예 125: 화합물 163의 제조**



[2050]

[2051] **화합물 153**의 유사한 합성방법에 따라서, **화합물 152** (20 mg, 0.048 mmol)를 **화합물 163A** (12 mg, 0.071 mmol)와 커플링시켜 **화합물 163** (10.0 mg, 47%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.973 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 453 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.77 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.24 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.53-1.45 (m, 10H), 1.38 (m, 1H).

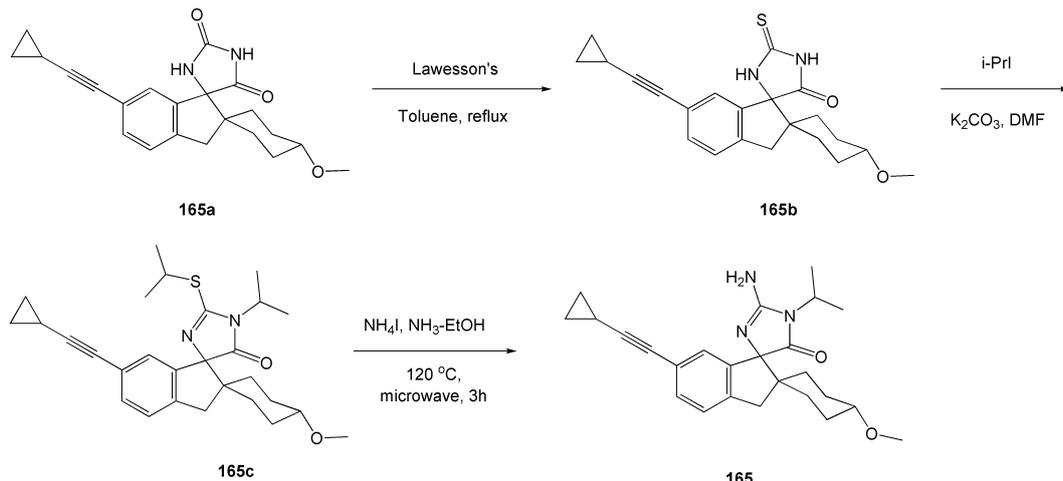
[2053] **실시예 126: 화합물 164의 제조**



[2054]

[2055] **화합물 153**의 유사한 합성방법에 따라서, **화합물 152** (20 mg, 0.048 mmol)를 **화합물 164A** (14 mg, 0.095 mmol)와 커플링시켜 **화합물 164** (5.1 mg, 31%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.990 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 437 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 8.69 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.19 (m, 3H), 2.13 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 10H), 1.36 (m, 1H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 19F 400 MHz): δ -128.30.

[2057] 실시예 127: 화합물 165의 제조



[2058]

[2059] 화합물 165b의 제조

[2060] 응축기와 질소 풍선이 구비 플라스크를 화합물 165a (0.50 g, 1.4 mmol), 로슨 시약 (0.60 g, 1.5 mmol)을 포함하는 톨루엔 (30 mL) 혼합물로 채우고, 130 °C, 4시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 침전물을 여과하고, 에틸아세테이트 (2 x 40 mL)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 진공에서 농축하고, 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피(석유에테르: EtOAc (20:1 to 5:1))로 정제하여 화합물 165b (0.34 g, 64%)을 80% 순도, 연한 갈색 고체로 얻었다. LC-MS: *t_R* = 1.94 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 381.1 [M+H]⁺.

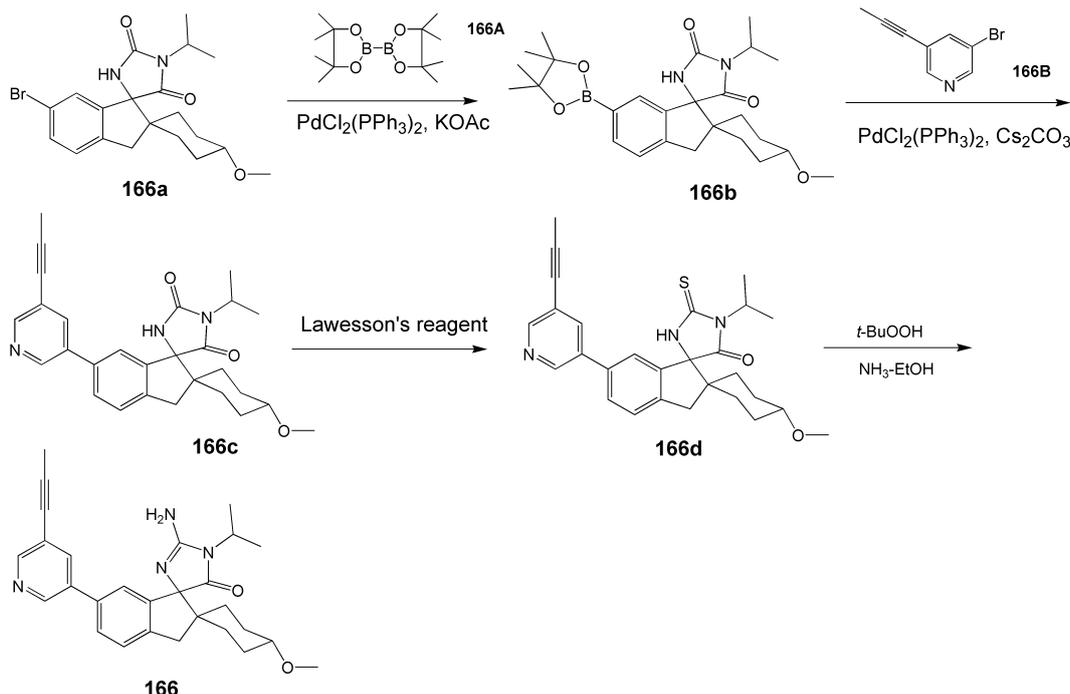
[2062] 화합물 165c 의 제조

[2063] 플라스크를 화합물 165b (40 mg, 0.11 mmol), 2-아이오도프로판 (75 mg, 0.44 mmol), K₂CO₃ (0.10 g, 0.72 mmol) 및 DMF (2 mL)로 채웠다. 상기 반응 혼합물을 대기온도에서 밤새 교반하였다. 침전물을 여과하고, CH₂Cl₂ (10 mL)로 세척한 다음, 여액 및 세척액을 진공에서 농축하고, 잔사를 CH₂Cl₂ (50 mL)에 재용해시켰다. 상기 혼합물을 식염수로 세척(2 x 20 mL)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하여 화합물 165c (40 mg, 78% crude yield)를 노란색 오일로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[2065] 화합물 165 의 제조

[2066] 밀봉된 튜브를 화합물 165c (40 mg, 0.086 mmol), NH₄I (0.10 g, 0.69 mmol) 및 NH₃ 를 포함하는 에탄올 (2 mL) 용액의 혼합물로 채웠다. 상기 혼합물을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 생성된 잔사를 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 165 (19.0 mg, 54.3%)를 순도 99%, 백색 고체로 얻었다. LC-MS: *t_R* = 1.75 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 406.2 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CD₃OD 400 MHz): δ 7.30-7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.15 (s, 1H), 4.20-4.30 (m, 1H), 3.30-3.35 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 3.00-3.10 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.20-1.50 (m, 11H), 0.80-0.90 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H).

[2068] 실시예 128: 화합물 166의 제조



[2069]

[2070] 화합물 166b의 제조

[2071] 화합물 166a (263 mg, 0.62 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (10 mL) 용액에 화합물 166A (190 mg, 0.75 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (79 mg), KOAc (182.3 mg, 1.86 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 100 °C, 1 시간, 질소하에서 가열하였다. 이후, 여과하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (헥산: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 166b (238.9 mg, 95%)을 백색 고체로 얻었다.

[2073] 화합물 166c의 제조

[2074] 질소하의 화합물 166b (238.9 mg, 0.51 mmol)을 포함하는 10 mL 플라스크를 연속적으로 화합물 3A (50 mg, 0.255 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (2 mL), Cs_2CO_3 (2 N, 0.38 mL, 0.765 mmol) 및 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 mg)로 처리하였다. 상기 혼합물을 120 °C, 질소하에 CEM 마이크로웨이브에서 15분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (헥산: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 166c (100 mg, 97%)를 백색 고체로 얻었다.

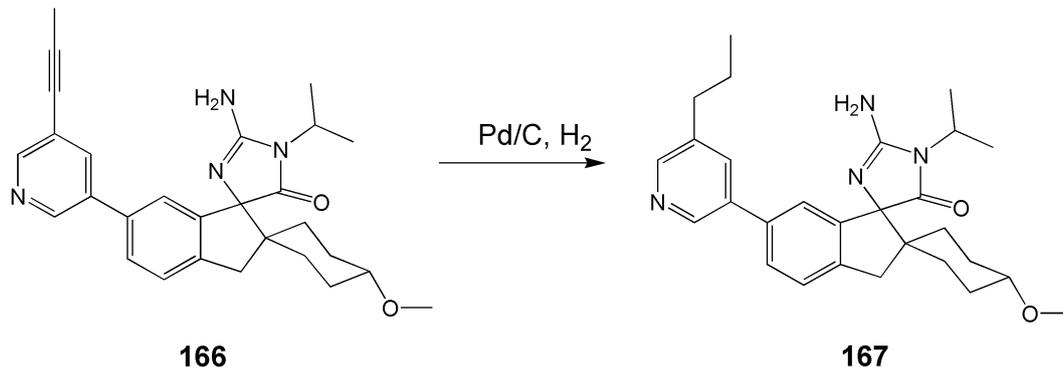
[2076] 화합물 166d의 제조

[2077] 화합물 166c (100 mg, 0.22 mmol) 및 로슨 시약 (88 mg, 0.22 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2 mL) 현탁액을 130 °C, 60분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 분취 TLC(석유에테르: EtOAc=1:1)로 정제하여 화합물 166d (56 mg, 54%)를 노란색 고체로 얻었다.

[2079] 화합물 166의 제조

[2080] 화합물 166d (56 mg, 0.12 mmol)를 포함하는 MeOH (3 mL) 및 NH_4OH (0.6 mL)의 혼합물의 현탁액에 $t\text{-BuOOH}$ (346 mg, 2.4 mmol, 65% in water)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 농축하였다. 물(15 mL) 및 EtOAc (3 x 10 mL)를 첨가하고, 유기층을 Na_2SO_4 로 건조한 다음 농축하여 잔사를 얻고, 이를 HPLC로 정제하여 화합물 166 (5.8 mg, 11%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.014$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 457 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 8.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.00 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 1.99 (m, 4H), 1.85 (m, 2H), 1.40 (m, 3H), 1.36 (m, 7H), 1.21 (m, 1H).

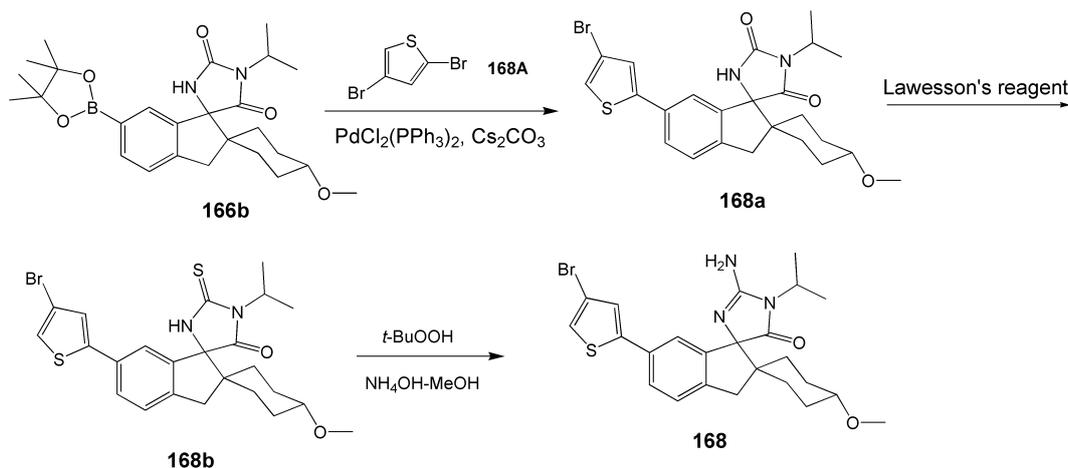
[2082] 실시예 129: 화합물 167의 제조



[2083]

[2084] **화합물 166** (14 mg, 0.03 mmol) 및 Pd/C (3 mg)을 포함하는 MeOH (5mL) 용액을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 농축하고, CH₂Cl₂ (20 mL)를 첨가하고, 여과, 농축 및 분취 HPLC (0.1% TFA as additive)로 정제하여 **화합물 167** (3.0 mg, 21%)을 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.917$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 461 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.82 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.79 (m, 2H), 1.54 (m, 4H), 1.48 (m, 6H), 1.37 (m, 1H), 1.05 (m, 3H).

[2086] 실시예 130: 화합물 168의 제조

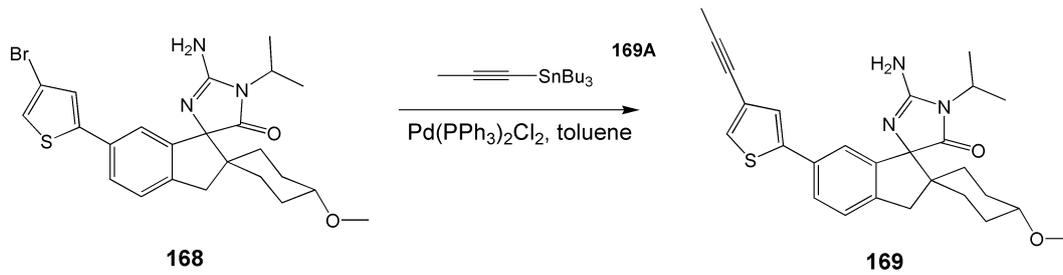


[2087]

[2088] **화합물 166**과 유사한 합성방법에 따라서, **화합물 166b** (100 mg, 0.213 mmol)를 **화합물 168A** (103 mg, 0.426 mmol)와 커플링시켜 **화합물 168a** (60 mg, 56%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.326$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 503.1, 506.0$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃CN 400 MHz): δ 7.45-7.48 (m, 1H), 7.28-7.29 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 2H), 4.07-4.15 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.97-3.05 (m, 3H), 2.07-2.10 (m, 2H), 1.74-1.83 (m, 6H), 1.23-1.27 (m, 6H).

[2089] **화합물 168a** (114 mg, 0.227 mmol)를 로슨 시약 (92 mg, 0.227 mmol)과 반응시켜 **화합물 168b** (80 mg, 68%)을 노란색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.401$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 519.0, 521.0$ [M+H]⁺. **화합물 168b** (80 mg, 0.154 mmol)를 전환하여 **화합물 168** (3.4 mg, 34%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.070$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 502.0$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.53-7.56 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.41-7.41 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.32-7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.29-7.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 4.19-4.25 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.01-3.12 (m, 3H), 1.99-2.02 (m, 1H), 1.81-1.93 (m, 2H), 1.38-1.43 (m, 6H), 1.18-1.36 (m, 5H).

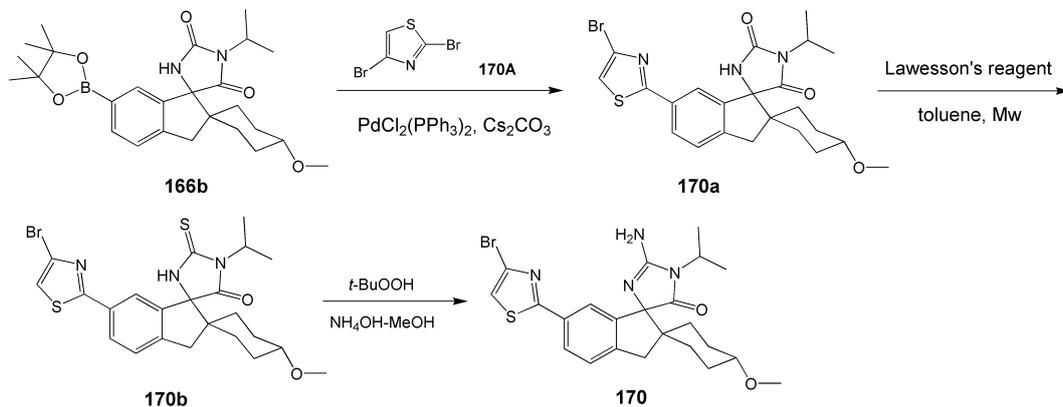
[2091] 실시예 131: 화합물 169의 제조



[2092]

[2093] **화합물 168** (45 mg, 0.09 mmol) 및 **화합물 169A** (89 mg, 0.27 mmol)을 포함하는 톨루엔 (1 mL) 용액을 5분 동안 질소 흐름을 상기 반응 혼합물에 통과시켜 버블링하여 탈산소화하였다. 이후, Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 135 °C, 45분 동안 마이크로웨이브에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 EtOAc (50 mL) 및 CsF 수용액 (4M, 50 mL)으로 분배하고, 수층을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 다음, 모든 유기층을 식염수로 세척(2 x 50 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였다. 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10:1) 및 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 169** (3.4 mg, 8%)를 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: t_R = 1.114 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 462.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.91-7.93 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.51-7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30-4.37 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.19-3.28 (m, 3H), 2.03-2.13 (m, 4H), 1.94-1.98 (m, 2H), 1.48-1.54 (m, 3H), 1.33-1.42 (m, 8H).

[2095] 실시예 132: 화합물 170의 제조



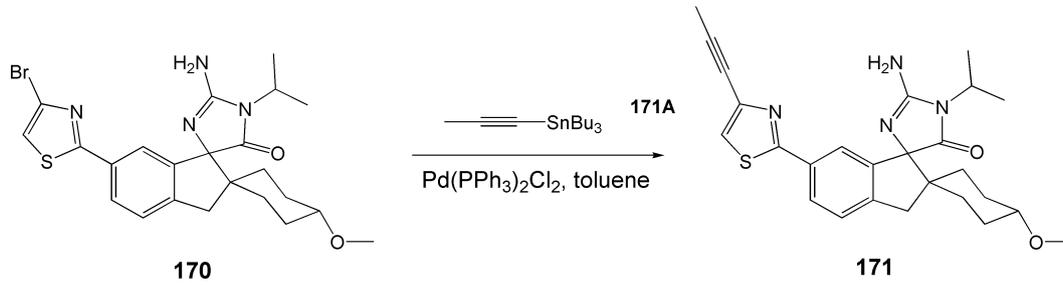
[2096]

[2097] **화합물 166**과 유사한 합성방법에 따라서, **화합물 166b** (50 mg, 0.107 mmol)을 **화합물 170A** (52 mg, 0.213 mmol)과 커플링시켜 **화합물 170a** (40 mg, 74%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: t_R = 1.260 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 504.1, 506.1 [M+H]⁺.

[2098]

화합물 170a (100 mg, 0.20 mmol)를 로슨 시약 (81 mg, 0.20 mmol)과 반응시켜 **화합물 170b** (80 mg, 78%)를 노란색 고체로 얻었다. **LC-MS**: t_R = 1.593 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 522.2 [M+H]⁺. **화합물 170b** (80 mg, 0.154 mmol)를 전환하여 **화합물 170** 을 60% 순도의 백색 고체로 얻었다(60 mg, 46%). 15 mg의 생성물을 분취 HPLC로 더 정제하여 **화합물 170** (5.3 mg, 58%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: t_R = 1.044 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 503.1, 505.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.93-7.95 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52-7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.20-3.27 (m, 3H), 2.10-2.13 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.52-1.54 (m, 3H), 1.47-1.50 (m, 3H), 1.32-1.39(m, 5H).

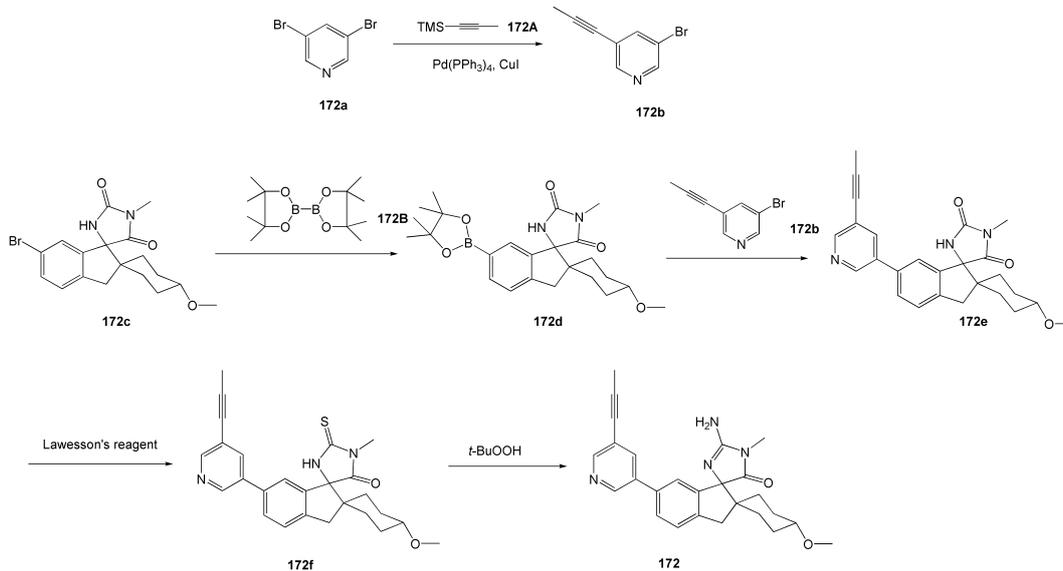
[2100] 실시예 133: 화합물 171의 제조



[2101]

[2102] 화합물 169와 유사한 합성방법에 따라서, 화합물 **화합물 170** (50 mg, 0.1 mmol)을 화합물 **171A** (99 mg, 0.3 mmol)와 커플링시켜 화합물 **171** (9.4 mg, 20%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.158$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 463.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.40-7.42 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.22 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.01-3.06(m, 1H), 2.91-2.99 (m, 2H), 1.92-1.94 (m, 1H), 1.87-1.89 (m, 3H), 1.80-1.83 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 1H), 1.29-1.33 (m, 3H), 1.19-1.27 (m, 5H), 1.13-1.17 (m, 2H).

[2104] 실시예 134: 화합물 172의 제조



[2105]

[2107] 화합물 172b의 제조

[2108] 화합물 **172a** (1 g, 4.22 mmol), 화합물 **172A** (474 mg, 4.22 mmol), CuI (241 mg, 1.27 mmol), Et_3N (1.4 g, 13.9 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (244 mg, 0.21 mmol)을 포함하는 톨루엔 (200 mL) 혼합물을 3시간 동안 상온에서 교반하고, CH_2Cl_2 (3 x 100 mL) 및 물(200 mL)로 추출하였다. 유기층을 건조, 증발 및 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (헥산: $EtOAc = 100:1$)로 정제하여 화합물 **172b** (200 mg, 24%)을 백색 고체로 얻었다. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8.48 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 7.74 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.00 (s, 3H).

[2110] 화합물 172d의 제조

[2111] **화합물 172c** (120 mg, 0.31 mmol)를 포함하는 1,4-디옥산 (3 mL) 용액에 화합물 **172B** (93.3 mg, 0.37 mmol), $PdCl_2(dppf)$ (36 mg), $KOAc$ (91.1 mg, 0.93 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 $100^\circ C$, 1시간 동안, 질소하에 가열하였다. 이후, 여과를 수행하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (헥산: $EtOAc = 3:1$)로 정제하여 화합물 **172d** (100 mg, 74%)를 백색 고체로 얻었다.

[2113] 화합물 172e의 제조

[2114] 질소하에 PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg)가 들어있는 10 mL 플라스크를 연속적으로 화합물 **172d** (224.6 mg, 0.51 mmol)를 포함하는 1,4-디옥산 (2 mL), 및 화합물 **172b** (50 mg, 0.225 mmol), Cs₂CO₃ (2 N, 0.38 mL, 0.765 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 120 °C, N₂ 하에 마이크로웨이브에서 15분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (헥산: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 **172e** (100 mg, 91%)을 백색 고체로 얻었다.

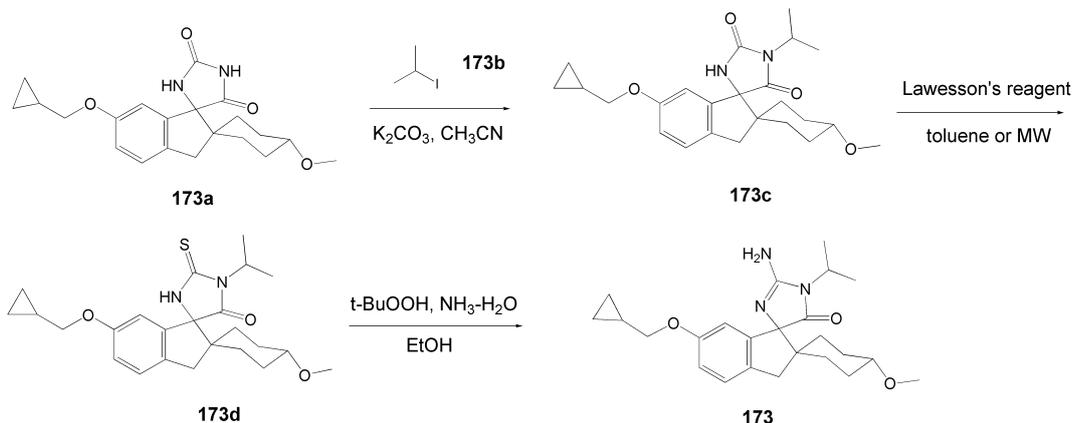
[2116] 화합물 172f의 제조

[2117] 화합물 **172e** (49 mg, 0.11 mmol) 및 로슨 시약 (46 mg, 0.11 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2 mL) 현탁액을 140 °C, 40분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 분취 TLC (헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 **172f** (30 mg, 59%)을 백색 고체로 얻었다.

[2119] 화합물 172의 제조

[2120] 화합물 **172f** (30 mg, 0.067 mmol)을 포함하는 MeOH (3 mL) 및 NH₄OH (0.6 mL)의 혼합물 용액에 *t*-BuOOH (128 mg, 1.35 mmol, 65% in water)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 농축하였다. 물(15 mL) 및 EtOAc (3 x 10 mL)를 추가하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 이를 HPLC로 정제하여 화합물 **172** (13.4 mg, 46%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 0.894 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 429 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.43 (m, 6H).

[2122] 실시예 135: 화합물 173의 제조



[2123]

[2124] 화합물 173c의 제조

[2125] 화합물 **173a** (30 mg, 0.08 mmol)을 포함하는 CH₃CN (2 mL) 용액에 K₂CO₃ (22.3 mg, 0.16 mmol), 및 화합물 **173b** (9.6 mg, 0.08 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 80 °C, 15분 동안 마이크로웨이브에서 교반하고, 침전물을 여과한 다음 여액을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 실리카겔 분취 TLC (헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 **173c** (23 mg, 68%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (m, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.25-4.22 (m, 1H), 3.67-3.65 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.0-1.90 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 6H), 1.39-1.32 (m, 1H), 1.26-1.18 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 0.68-0.58 (m, 2H), 0.38-0.27 (m, 2H).

[2127] 화합물 173d의 제조

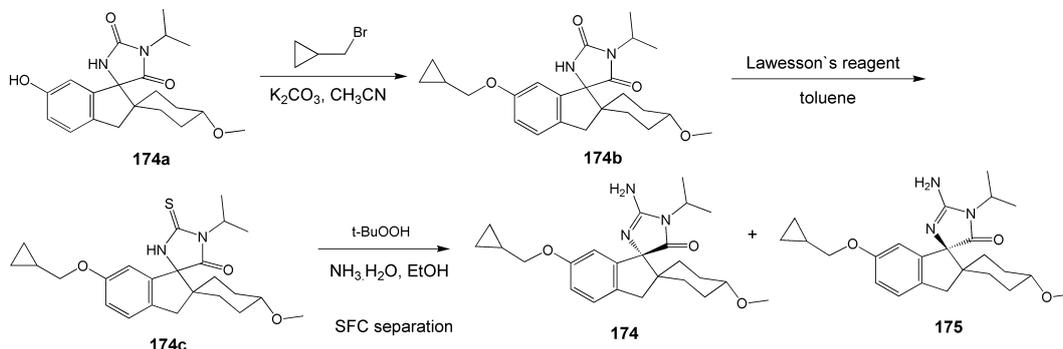
[2128] 화합물 **173c** (23 mg, 0.055 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2 mL) 용액에 로슨 시약 (24.7 mg, 0.06 mmol)을 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 130 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 40분 동안 교반하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC (헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 **173d** (15 mg, 63%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R=1.504 min in 2 min chromatography, MS

(ESI) $m/z = 429.2$ $[M+H]^+$.

[2130] 화합물 173의 제조

[2131] 화합물 173d (15 mg, 0.035mmol)을 포함하는 EtOH (5 mL) 용액에 *t*-BuOOH (0.5 mL) 및 NH₃·H₂O (1.5 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 반응완료를 LCMS로 확인하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1) 및 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 173** (3.0 mg, 20%)을 백색 고체로 얻었다. **LCMS**: $t_R = 1.867$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 412.3$ $[M+H]^+$. **¹H NMR** (CD₃OD 400 MHz): δ 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.15-3.04 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.56-1.53 (m, 1H), 1.53-1.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.44-1.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.39-1.37 (m, 1H), 1.37-1.22 (m, 4H), 0.60-0.58 (m, 2H), 0.33-0.32 (m, 2H)

[2133] 실시예 136: 화합물 174 및 175의 제조



[2134]

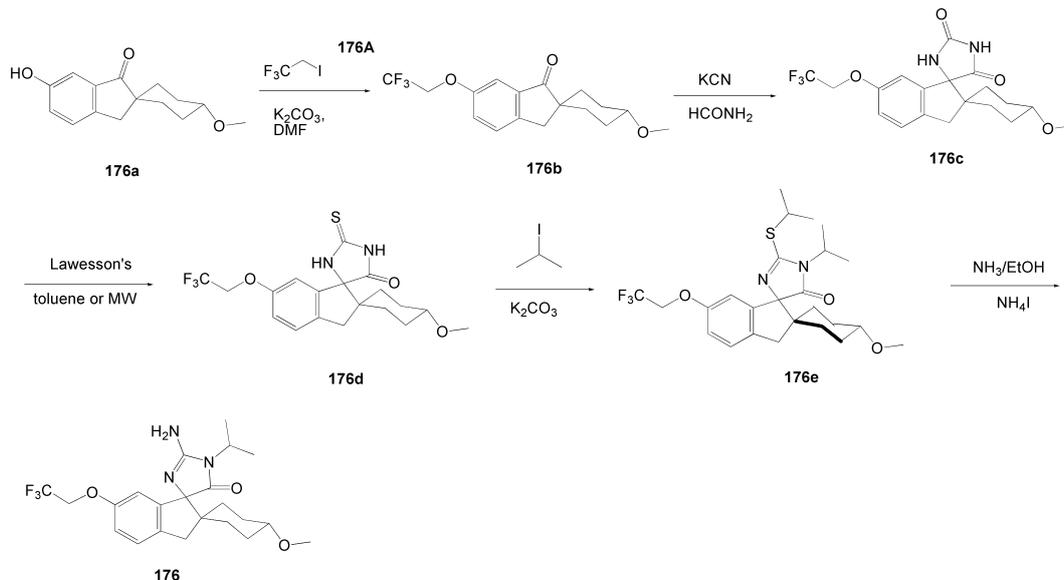
[2136] 화합물 174b의 제조

[2137] 화합물 174a (150 mg, 0.41 mmol)를 포함하는 무수 CH₃CN (10 mL)에 K₂CO₃ (115.6 mg, 0.82 mmol) 및 브로모메틸-시클로프로판 (62.6 mg, 0.46 mmol)을 첨가하였다. 상기 생성된 현탁을 60 °C에서 5시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 여액을 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 174b (100 mg, 55%)를 얻었다; **LC-MS**: $t_R = 1.216$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 413.2$ $[M+H]^+$.

[2139] 화합물 174 및 175의 제조

[2140] 이의 합성을 위해 화합물 173 이 동일하게 적용되고, 화합물 174b (100 mg, 0.24 mmol)로부터 화합물 174c (67 mg, 65%)를 얻고, 이는 **화합물 173**로 전환되었다. 분취 SFC 를 통해 **화합물 174** (12.8 mg, 11%)를 얻었다; **LC-MS**: $t_R = 0.988$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 412.1$ $[M+H]^+$. **SFC**: $t_R = 6.26$ min in 16 min chromatography, ee% = 100%. **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.25-7.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90-6.82 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.40-4.10 (m, 1H), 3.80-3.74 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.50-1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.40-1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.35-1.15 (m, 5H), 0.70-0.50 (m, 2H), 0.40-0.30 (m, 2H); 및 **화합물 175** (10.0 mg, 15%), **LC-MS**: $t_R = 0.992$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 412.1$ $[M+H]^+$. **SFC**: $t_R = 7.76$ min in 16 min chromatography, ee% = 98%. **¹H NMR** (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.13-7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83-6.74 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.20-4.00 (m, 1H), 3.70-3.60 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 1H), 3.00-2.81 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.35-1.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.30-1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.25-1.05 (m, 1H), 1.10-1.00 (m, 4H), 0.60-0.40 (m, 2H), 0.30-0.11 (m, 2H).

[2142] 실시예 137: 화합물 176의 제조



[2143]

[2144] 화합물 176b의 제조

[2145] 화합물 176a (500 mg, 2.02 mmol)를 포함하는 DMF (2 mL) 용액에 K₂CO₃ (559 mg, 4.04 mmol), 및 화합물 176A (516.6 mg, 2.22 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 대기온도에서 밤새 교반하였다. 상기 반응에 H₂O (10 mL)을 첨가하고, 수층을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 176b (400 mg, 60%)를 백색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.33 (dd, *J* = 8.0, 40.4 Hz, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.18-3.22 (m, 1H), 2.96 (s, 2H), 1.97-2.06 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.45-1.52 (m, 2H), 1.34-1.45 (m, 2H).

[2147] 화합물 176의 제조

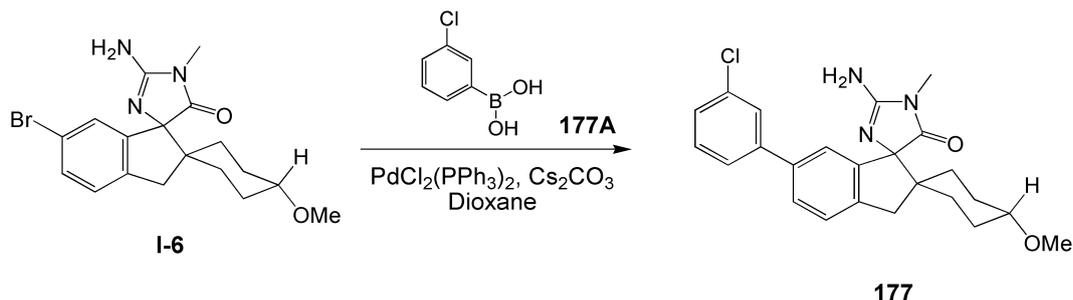
[2148] 실시예 I-2에서 설명된 아실구아니딘 I-6 의 합성과 유사한 합성방법에 따라서, 화합물 176b (400 mg, 1.21 mmol)를 축합하여 히단토인 176c (80 mg, 16%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS : t_R = 1.080 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 399.1[M+H]⁺.

[2149] 화합물 176c (50 mg, 0.12 mmol) 를 로슨 시약 (50.7 mg, 0.12 mmol)과 반응시켜 화합물 176d (25 mg, 50%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS : t_R = 1.250 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 415.1[M+H]⁺.

[2150] 화합물 176d (25 mg, 0.06 mmol)를 이후 2-아이오도-프로판 (40.7 mg, 0.24 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 176e (15 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.726 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 499.2 [M+H]⁺.

[2151] 최종적으로, 화합물 176e (15 mg, 0.03 mmol)를 전환하여 화합물 176 (0.8 mg, 6%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS: 694-139-1 t_R = 1.936 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 440.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.65(s, 1H), 4.50 (dd, *J* = 6.4, 8.4 Hz, 2H), 4.46 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 1H), 2.98-3.03 (m, 2H), 1.98-2.05 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.54 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.27-1.32 (m, 2H). ¹⁰FNMR: (CD₃OD 400 MHz): δ -75.806

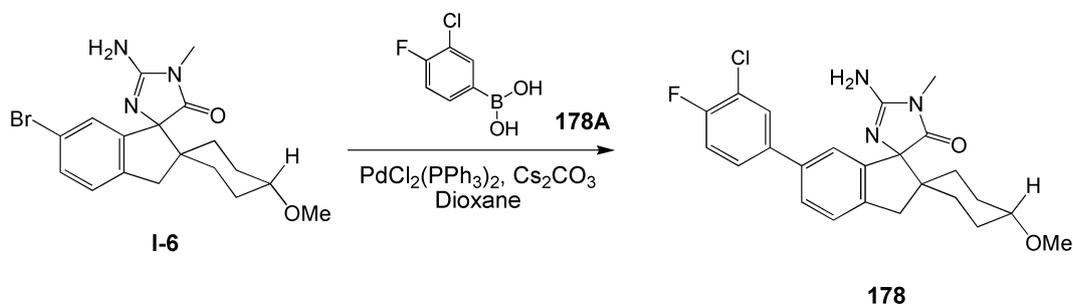
[2153] 실시예 138: 화합물 177의 제조



[2154]

[2155] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 (30 mg, 0.076 mmol)을 화합물 177A (24 mg, 0.153 mmol)와 커플링시켜 화합물 177 (15 mg, yield 47%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.025$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 424.0.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.58 (s, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.13-7.39 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.05-3.17 (m, 6H), 1.92-2.07 (m, 2H), 1.81 (d, 1H), 1.19-1.45 (m, 5H).

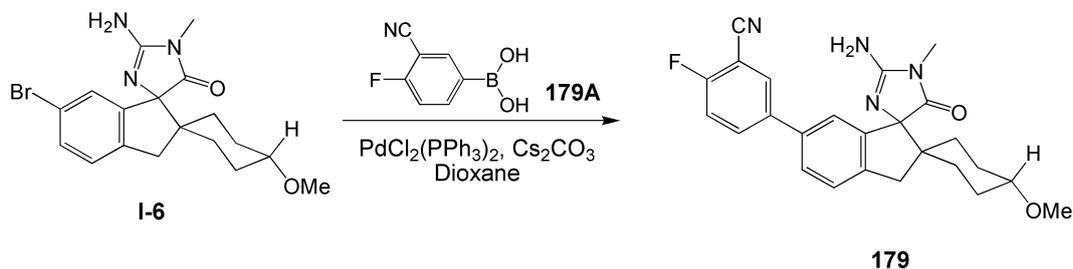
[2157] 실시예 139: 화합물 178의 제조



[2158]

[2159] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 (25 mg, 0.06 mmol)을 화합물 178A (21 mg, 0.12 mmol)와 커플링시켜 화합물 178 (9.1 mg, 32%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.012$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 442.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.56 (m, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.96-3.07 (m, 3H), 2.93 (s, 3H), 1.74-1.93 (m, 3H), 1.51 (m, 1H), 1.17-1.30 (m, 4H).

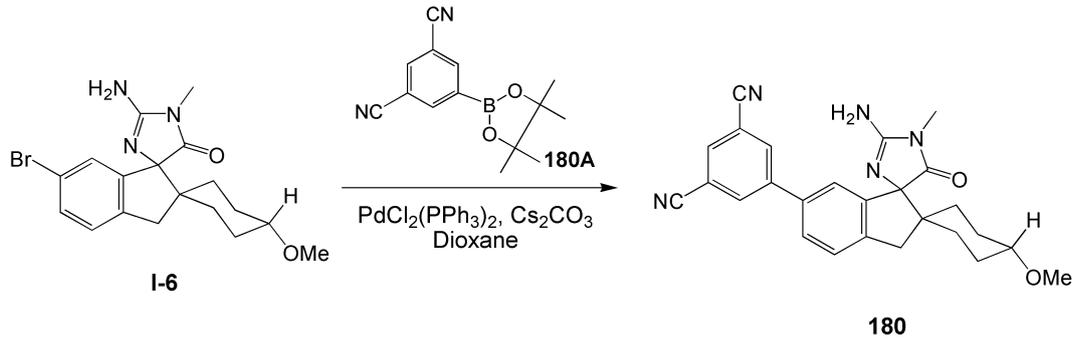
[2161] 실시예 140: 화합물 179의 제조



[2162]

[2163] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 을 화합물 179A (17 mg, 0.103 mmol)와 커플링시켜 화합물 179 (5.6 mg, yield 25%)를 얻었다. LC-MS $t_R = 0.956$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 433.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.91 (m, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.17 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.42-1.17 (m, 4H)

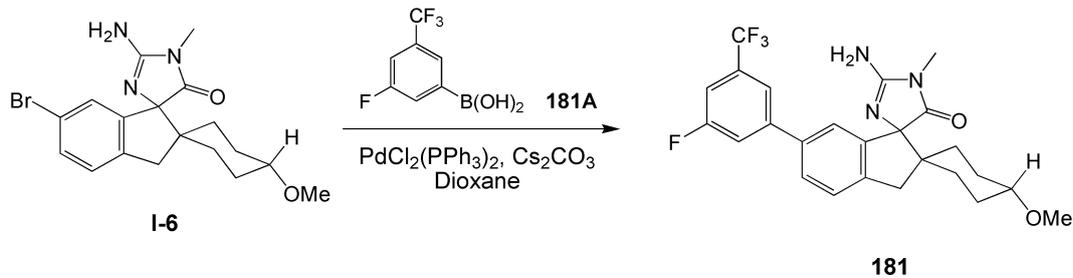
[2165] 실시예 141: 화합물 180의 제조



[2166]

[2167] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6을 화합물 180A (32 mg, 0.128 mmol)와 커플링시커 화합물 180 (4.4 mg, yield 20%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.056$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 440.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8.19 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 1H), 7.38-7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.43-3.32 (m, 3H), 3.26-3.22 (m, 2H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.56-1.52 (m, 1H), 1.35-1.29 (m, 2H), 1.23-1.20 (m, 2H).

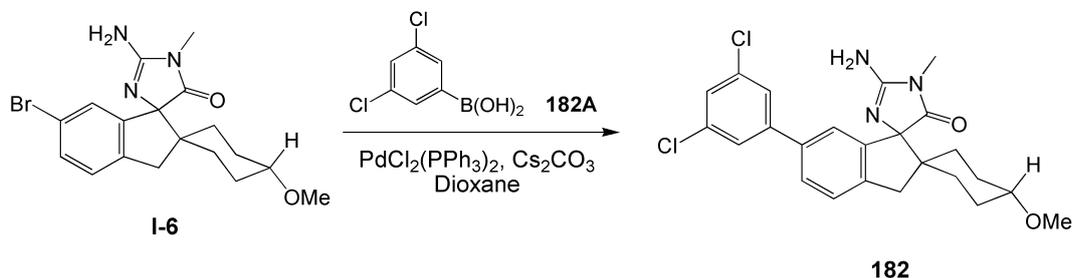
[2169] 실시예 142: 화합물 181의 제조



[2170]

[2171] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 (20 mg, 0.051 mmol)을 화합물 181A (21.2 mg, 0.102 mmol)과 커플링시커 화합물 181 (5.6 mg, yield 25%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.035$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 476.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (CD_3OD 300 MHz): δ 7.69-7.57 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.22-3.08 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 2.04-1.85 (m, 3H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.46-1.18 (m, 4H).

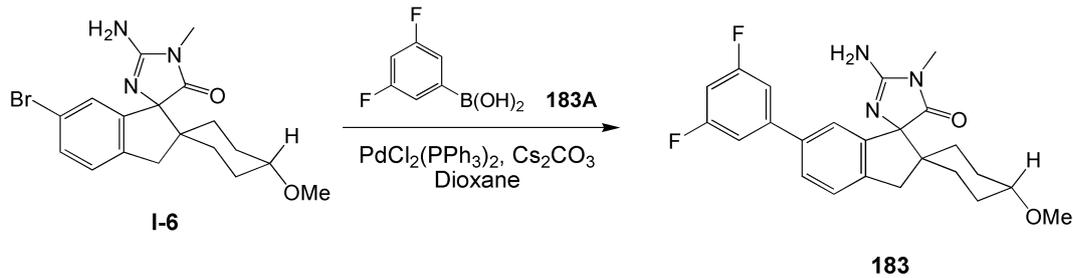
[2173] 실시예 143: 화합물 182의 제조



[2174]

[2175] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 (20 mg, 0.051 mmol)을 화합물 182A (19 mg, 0.102 mmol)와 커플링시커 화합물 182 (1.56 mg, yield 7%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.071$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 458.0 $[M+H]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.38-7.31 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.18 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.04 (m, 5H), 1.85-1.98 (m, 3H), 1.45 (m, 1H), 1.34 (m, 2H), 1.27 (m, 2H).

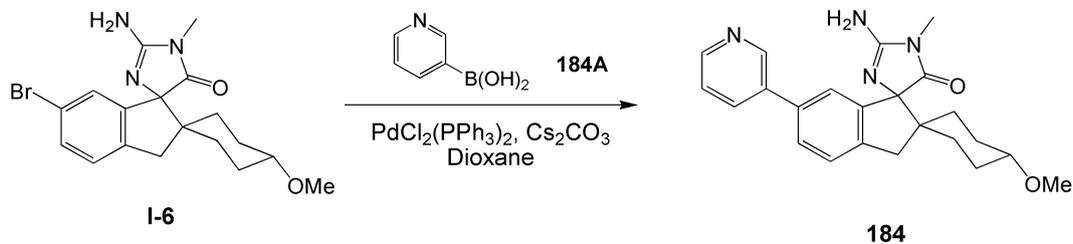
[2177] 실시예 144: 화합물 183의 제조



[2178]

[2179] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 (20 mg, 0.051 mmol)을 화합물 183A (16 mg, 0.102 mmol)과 커플링시커 화합물 183 (3.8 mg, yield 18%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 0.989$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 426.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.90 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.16 (m, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 1.29-1.45 (m, 4H).

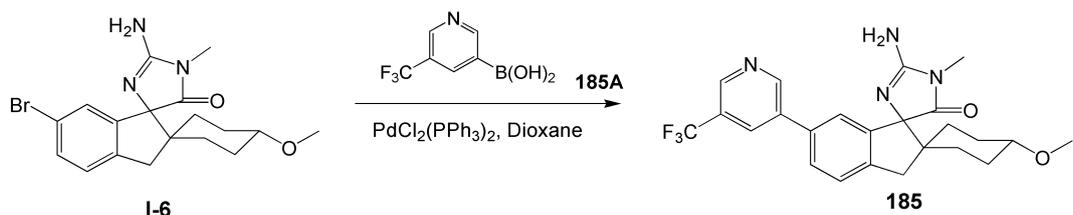
[2181] 실시예 145: 화합물 184의 제조



[2182]

[2183] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 (20 mg, 0.051 mmol)을 화합물 184A (13 mg, 0.102 mmol)와 커플링시커 화합물 184 (3.9 mg, yield 20%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 0.737$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 391.0 $[M+H]^+$; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8.76 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.59-7.44 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.11-3.22 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.95-2.09 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.29-1.42 (m, 4H).

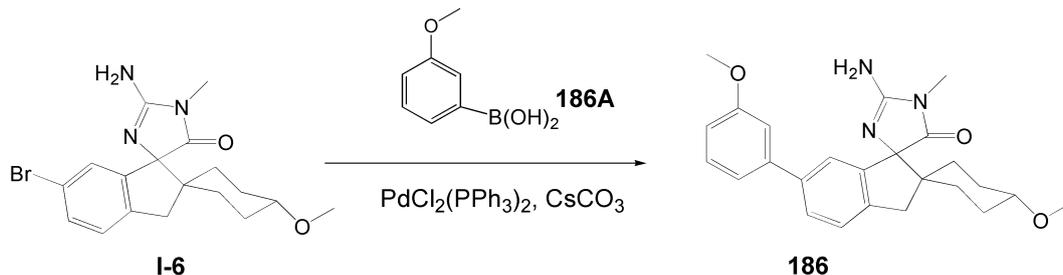
[2185] 실시예 146: 화합물 185의 제조



[2186]

[2187] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 (25 mg, 0.064 mmol)을 1,4-디옥산 (1 mL)에 들어있는 화합물 185A (24 mg, 0.13 mmol)와 커플링시커 화합물 185 (15 mg, 51%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.072$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 459.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 9.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.12-3.29 (m, 6H), 2.11 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.33-1.50 (m, 5H).

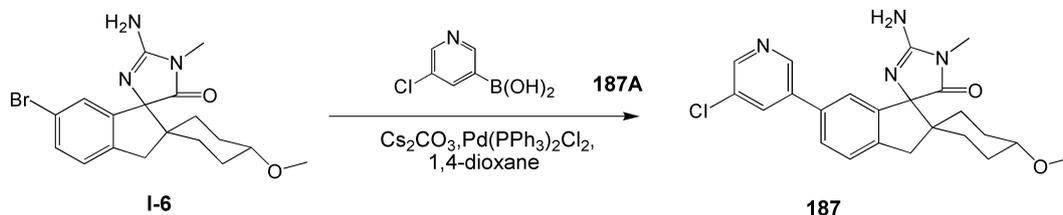
[2189] 실시예 147: 화합물 186의 제조



[2190]

[2191] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 (25 mg, 0.064 mmol)를 화합물 186A (15 mg, 0.095 mmol)와 커플링시켜 화합물 186 (7.2 mg, 28%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.969$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 419.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.65-7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46-7.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.34 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.20 (s, 6H), 3.06-1.82 (m, 3H), 1.49-1.39 (m, 5H).

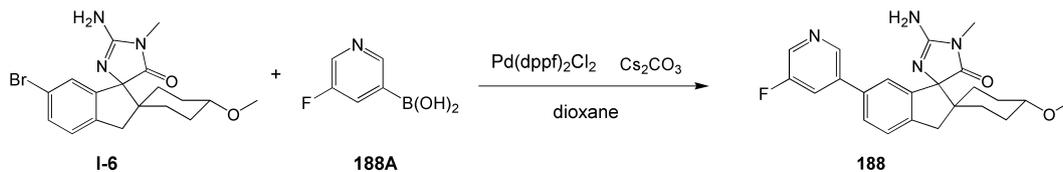
[2193] 실시예 148: 화합물 187의 제조



[2194]

[2195] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 (20 mg, 0.05 mmol)을 화합물 187A (15.7 mg, 0.10 mmol)와 반응시켜 화합물 187 (2 mg, 10%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.047$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 425.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.70 (s, 1H), 7.48-8.49 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61-7.63 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.05-3.10 (m, 1H), 1.90-2.05 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 1H), 1.30-1.42 (m, 4H), 1.15-1.25 (m, 1H).

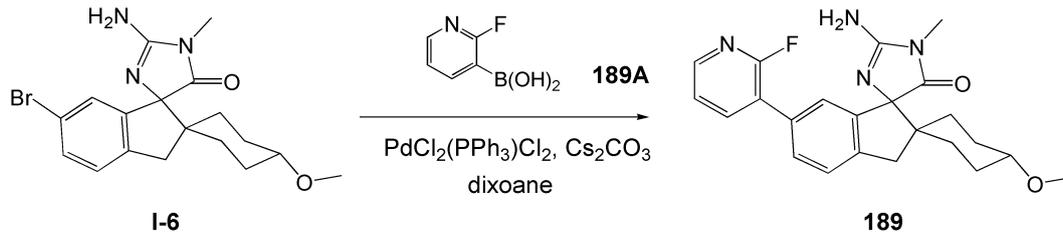
[2197] 실시예 149: 화합물 188의 제조



[2198]

[2199] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 (20 mg, 0.052 mmol)을 화합물 188A (7 mg, 0.052 mmol)와 커플링시켜 화합물 188 (10.0 mg, 48%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 3.580$ min in 7 min chromatography, MS (ESI) m/z 409.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 3.8043 (s, 3H), 3.26-3.38 (m, 6H), 2.00-2.15 (m, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.32-1.52 (m, 5H).

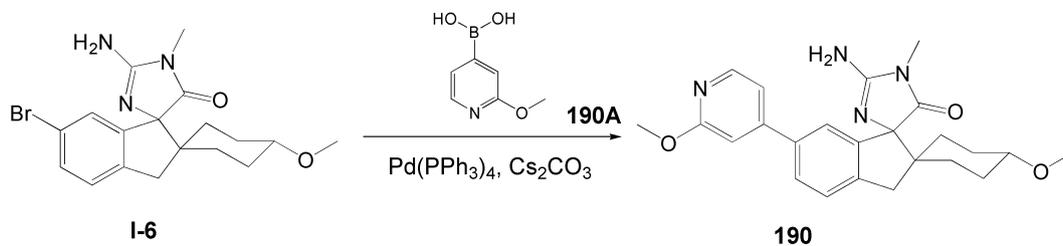
[2201] 실시예 150: 화합물 189의 제조



[2202]

[2203] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 (20 mg, 0.051 mmol)을 화합물 189A (18 mg, 0.13 mmol)와 커플링시켜 화합물 189 (2.9 mg, 14%)을 얻었다. LC-MS: $t_R = 0.922$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 409.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.07-8.06 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.43-7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36-7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.26-3.23 (s, 3H), 3.12-3.05 (m, 3H), 3.02-2.96 (s, 3H), 1.95-1.76 (m, 4H), 1.58-1.51 (t, 1H), 1.37-1.27 (m, 1.5H), 1.21-1.16 (m, 1.7H).

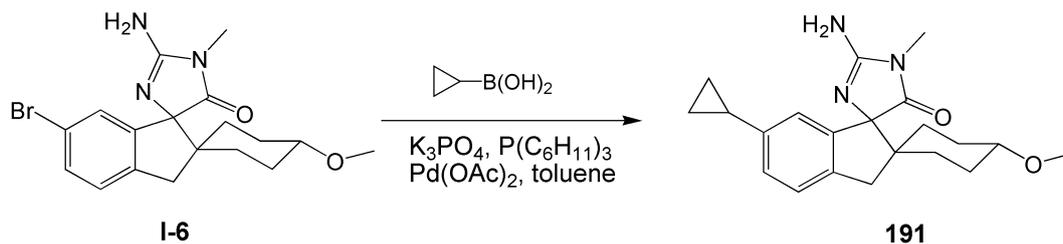
[2205] 실시예 151: 화합물 190의 제조



[2206]

[2207] 실시예 27에서 설명된 화합물 4와 유사한 방법에 따라서, 화합물 I-6 (20 mg, 0.05 mmol)을 화합물 190A (12 mg, 0.08 mmol)와 커플링시켜 화합물 190 (8 mg, 37%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.846$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 421.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (메탄올-*d*₄ 400 MHz TMS): δ 8.20 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (br, 1H), 7.17 (br, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.25-3.23 (m, 4H), 3.01 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.11-2.05 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.53-1.31 (m, 5H).

[2209] 실시예 152: 화합물 191의 제조

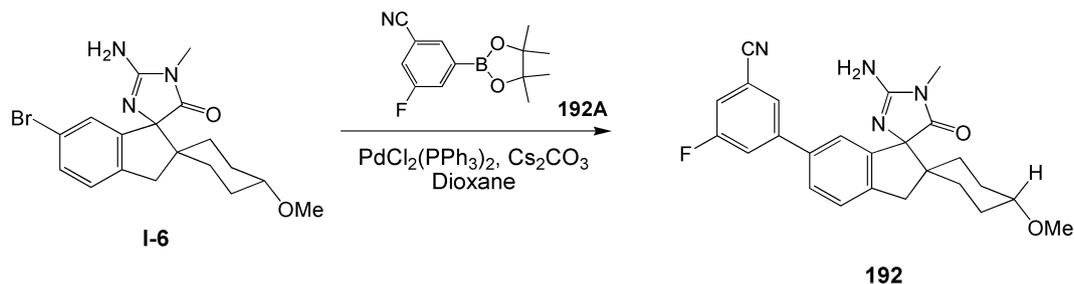


[2210]

[2211] 화합물 I-6 (39.1 mg, 0.1 mmol), 시클로프로필보론산(11.2 mg, 0.13 mmol), K₃PO₄ (75 mg, 0.35 mmol) 및 트리시클로헥실포스핀(5.6 mg, 0.02 mmol)을 포함하는 톨루엔 및 물(3 mL/100 μ L)의 현탁액에 Pd(OAc)₂ (3.0 mg, 0.01 mmol)를 질소하에 첨가하고, 생성 혼합물을 밀봉된 튜브에서 1일 동안 100 °C에서 가열하였다. 상온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하고, 식염수로 세척(10 mL)하였다. 분리된 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음 감압하에 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 화합물 191 (2.3 mg, 6%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.925$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 354.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.07-7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.88-6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.11 (t, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.90-2.92 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 1.95-

1.72 (m, 3H), 1.75 (m, 2H), 1.32 (m, 3H), 1.26 (m, 3H), 0.85 (q, 2H), 0.55 (q, 2H).

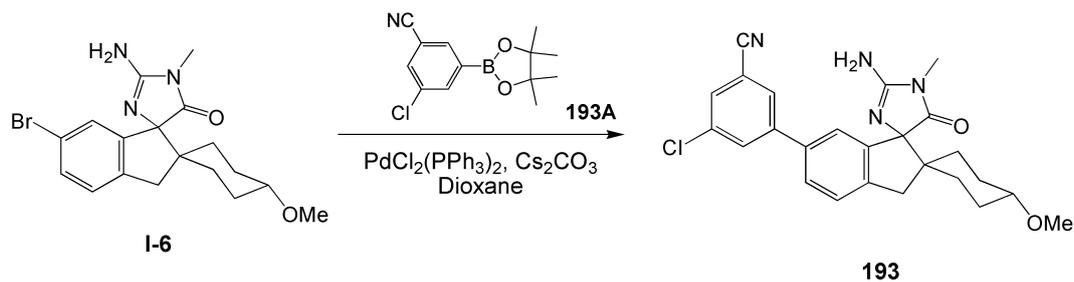
[2213] 실시예 153: 화합물 192의 제조



[2214]

[2215] 질소하에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg)를 포함한 10 mL 플라스크를 연속적으로 화합물 I-6 (25 mg, 0.06 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (2 mL), Cs₂CO₃ (2 N, 0.09 mL, 0.18 mmol) 및 화합물 192A (31.5 mg, 0.12 mmol)로 처리하였다. 상기 혼합물을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 질소 하에 15분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10:1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 192 (5.6 mg, 20%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.958 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 433.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400MH): δ 7.83 (s, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.13 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.81-2.04 (m, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.25-1.46 (m, 4H)

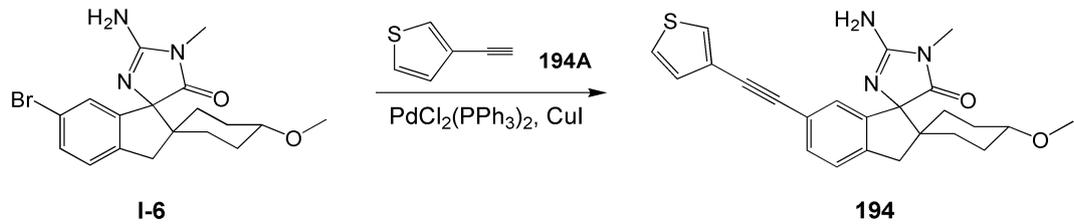
[2217] 실시예 154: 화합물 193의 제조



[2218]

[2219] 화합물 192와 유사한 합성방법에 따라서, 화합물 I-6 (20 mg, 0.051 mmol)을 보로닉에스테르 193A (40 mg, 0.153 mmol)와 커플링시커 화합물 193 (1.8 mg, yield 8%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.999 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 449.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.66 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.21-3.01 (m, 6H), 1.95 (m, 3H), 1.48 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 1.24 (m, 2H).

[2221] 실시예 155: 화합물 194의 제조

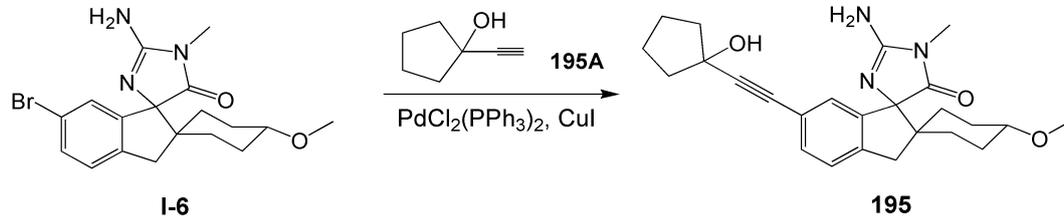


[2222]

[2223] 화합물 I-6 (16 mg, 0.041 mmol)을 Et₃N (5 ml) 및 Et₂NH (1 ml)에 용해시키고, 얻은 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼지하였다. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 mg, 0.003 mmol) 및 CuI (0.57 mg, 0.003 mmol)를 질소 분위기에서 첨가하고, 상기 시스템을 재탈기하였다. 3-에티닐티오펜 (194A) (11 mg, 0.10 mmol)을 시린지로 첨가하였다. 상기 시스템을 다시 탈기하고, 50~60 °C에서 12시간 동안 가열하였다. LCMS으로 반응완결을 확인하고, 용매를 감압하여 제거하였다. 잔사를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5: 1) 및 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 194

(1.9 mg, 11%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.995$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 420.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.60 (s, 1H), 7.40-7.46 (m, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.31-7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17-7.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.11-3.17 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.93-2.04 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 1H), 1.60-1.63 (m, 1H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.24-1.29 (m, 2H).

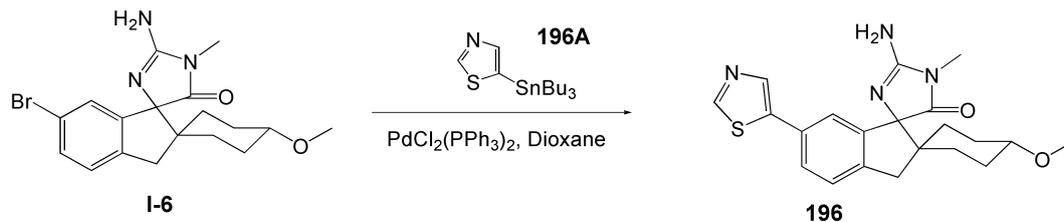
[2225] 실시예 156: 화합물 195의 제조



[2226]

화합물 194와 유사한 합성방법에 따라서, 화합물 I-6 (16 mg, 0.041 mmol)을 1-에티닐시클로펜탄올(195A) (23 mg, 0.204 mmol)과 커플링시켜 화합물 195 (3.7 mg, 22%) 을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.057$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 422.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.29-7.30 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.14-3.27 (m, 1H), 3.07-3.11 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.94-2.03 (m, 6H), 1.78-1.86 (m, 5H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.27-1.43 (m, 4H).

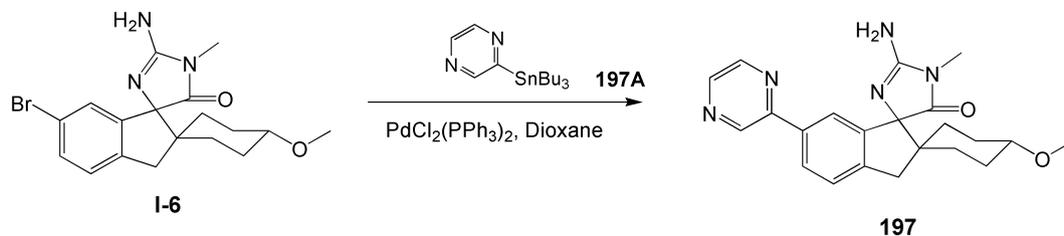
[2229] 실시예 157: 화합물 196의 제조



[2230]

화합물 I-6 (50 mg, 0.127 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (2 mL)에 화합물 196A (120 mg, 0.314 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (10 mg, 0.014 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 125 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 45분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 196 (3.4 mg, 6.7%)를 얻었다. LC-MS: $t_R = 0.894$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 397.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.56-7.58 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.49-7.50 (s, 1H), 7.34-7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.09-3.11 (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 2H), 1.75-1.78 (m, 1H), 1.16-1.36 (m, 6H).

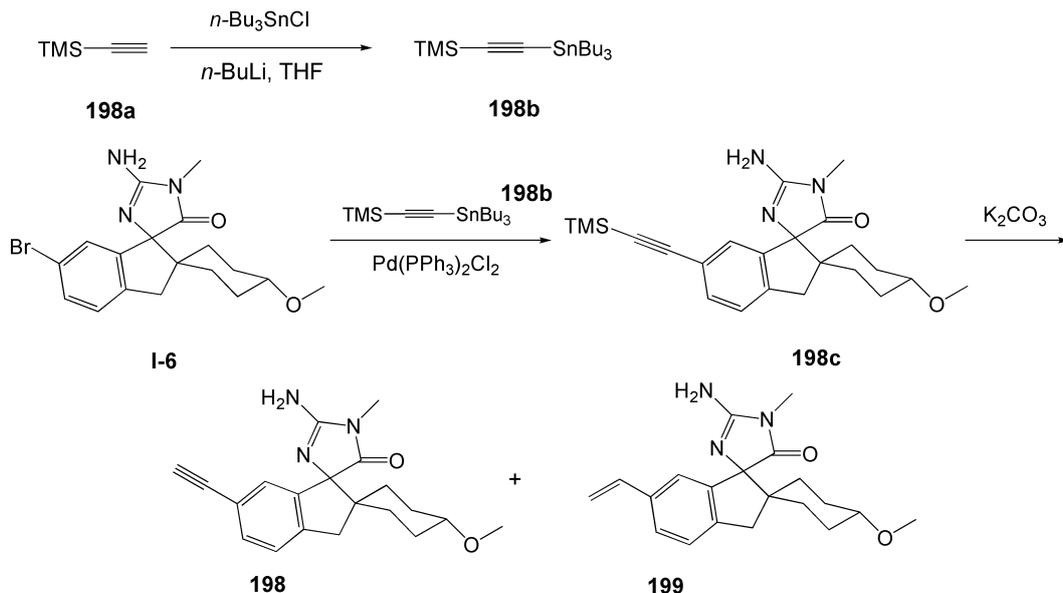
[2233] 실시예 158: 화합물 197의 제조



[2234]

화합물 196과 유사한 합성방법에 따라서, 화합물 I-6 (25 mg, 0.064 mmol)을 화합물 197A (59 mg, 0.16 mmol)와 커플링시켜 화합물 197 (1.3 mg, 5%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.948$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 392.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.17-3.03 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.38-1.19 (m, 5H).

[2237] 실시예 159: 화합물 198 및 199의 제조



[2238]

[2239] 화합물 198b의 제조

[2240] **화합물 198a** (2.65 g, 27 mmol)이 들어있는 THF (80 mL) 용액에 *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 11.88 mL, 29.7 mmol)을 -78 °C에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 -78 °C, 30분 동안, 및 0 °C, 30분 동안 교반하였다. -78 °C로 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 *n*-Bu₃SnCl (9.67 g, 8 mL, 29.7 mmol)으로 처리하고, 5시간 동안 상온으로 승온하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 디에틸에테르 (100 mL) 및 H₂O (80 mL)에서 분배하였다. 디에틸에테르 층을 식염수로 세척(80mL), 무수 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피 (Al₂O₃, 석유) 로 정제하여 화합물 **198b** (9.4 g, 90%)을 무색 오일로 얻었다.

[2242] 화합물 198c의 제조

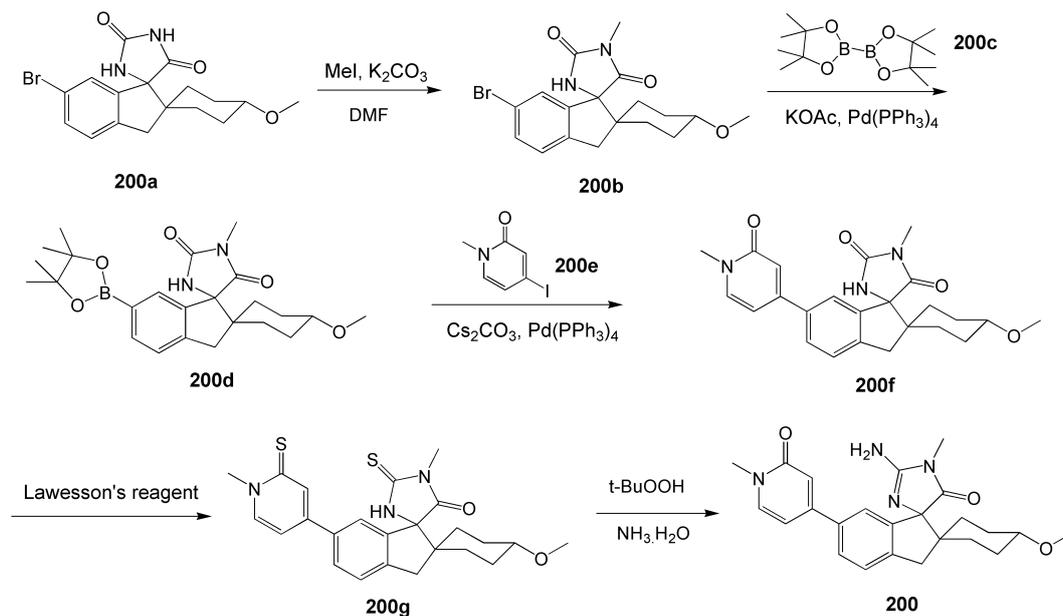
[2243] A solution containing 화합물 **I-6** (50 mg, 0.13 mmol) 및 화합물 **198b** (246 mg, 0.635 mmol)이 들어있는 톨루엔 (4 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 상기 반응혼합물을 통과시켜 질소 흐름으로 버블링시켜 탈산소화하였다. 이후, PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 130 °C, 30분 동안 조사하였다. 상온까지 냉각시킨 후, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 CsF 수용액 (4M, 8 mL)으로 분배한 다음, 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과, 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (석유/에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 **198c** (30 mg, 58%)을 백색 고체로 얻었다.

[2245] 화합물 198 및 199의 제조

[2246] 무수 K₂CO₃ (100 mg, 0.7 mmol) 및 화합물 **198c** (30 mg, 0.07 mmol)을 MeOH (2 mL)에 현탁시키고, 1시간 동안 상온에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 CH₂Cl₂ (10 mL)에 용해시키고, 식염수로 세척(2 x 10 mL)한 다음, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 **화합물 198** (6.80 mg, 29%); LC-MS t_R = 0.890 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 338.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.38-7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.29-7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.10-3.18 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.80-1.85 (m, 1H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.23-1.44 (m, 4H); 및 부산물로 **화합물 199** (8.20 mg, 35%)를 백색 고체로 얻었다; LC-MS t_R = 0.815 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 340.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.21-7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.14-7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.56-6.63 (q, 1H), 5.58-5.62 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.05-6.07 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.88-3.07

(m, 6H), 1.84-1.94 (m, 2H), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.47-1.54 (m, 1H). 1.12-1.35 (m, 4H).

[2248] 실시예 160: 화합물 200의 제조



[2249]

[2250] 화합물 200b의 제조

[2251] **화합물 200a** (200 mg, 0.53 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL) 용액에, K₂CO₃ (116 mg, 1.06 mmol) 및 MeI (60 mg, 0.53 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 3시간 교반 후, 상기 반응 혼합물을 물(3 mL)로 희석하고, 침전물을 여과하여 모으고, 물로 세척하고, 진공에서 건조하여 화합물 **200b** (160 mg, 77% crude yield)을 백색 고체로 얻고, 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[2253] 화합물 200d의 제조

[2254] **상기 미정제 화합물 200b** (160 mg 0.41 mmol), 화합물 **200c** (155 mg, 0.6 mmol), KOAc (120 mg, 1.2 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (94 mg, 0.08 mmol)를 무수 디옥산 (2 mL)에 질소 분위기에서 현탁시키고, 90 °C, 4시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 농축하여 미정제 생성물 **200d**을 얻고, 이를 다음 단계에 정제 없이 사용하였다.

[2256] 화합물 200f의 제조

[2257] **미정제 생성물 화합물 200d** 를 디옥산 (2 mL)에 질소 분위기에서 녹였다. 화합물 **200e** (96 mg, 0.41 mmol), Pd(PPh₃)₄ (90 mg, 0.08 mmol) 및 Cs₂CO₃ (2.0 M aq. 0.5 mL)를 질소 분위기에서 연속적으로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 90 °C, 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 분취 TLC(EtOAc)로 정제하여 화합물 **200f** (50 mg, 두 단계 수율 30%)를 백색 고체로 얻었다.

[2259] 화합물 200g의 제조

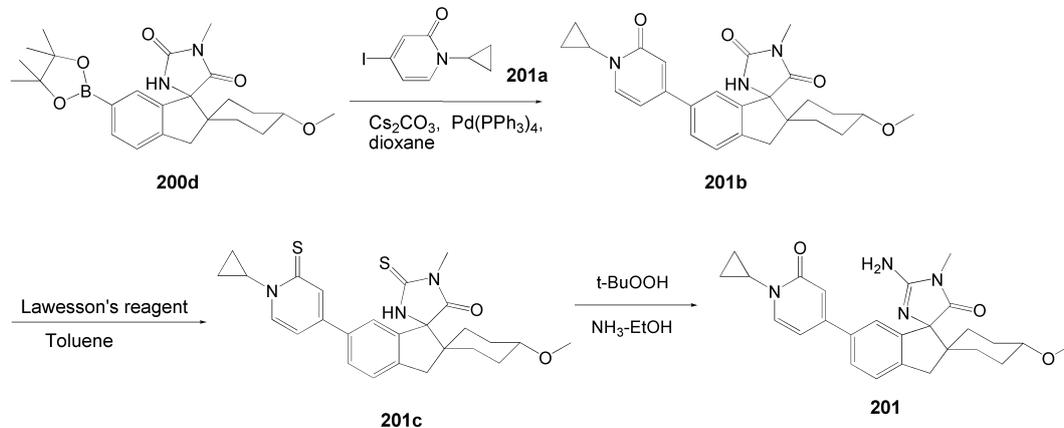
[2260] 화합물 **200f** (28 mg, 0.066mmol) 및 로슨 시약 (67 mg, 0.166 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2 mL) 용액을 140 °C, 30분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 교반하였다. LCMS로 반응 완료를 확인하고, 상기 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **200g** (20 mg, 66%)을 백색 고체로 얻었다.

[2262] 화합물 200 의 제조

[2263] 화합물 **200g** (20 mg, 0.044 mmol) 및 *t*-부틸 하이드록시퍼옥사이드 (122 mg, ca. 65% solution in water, 0.88 mmol)가 들어있는 암모니아 (1 mL) 및 MeOH (5 mL)의 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 이를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) 및 분취 RP-HPLC로 정제하여 **화합물 200** (5.6 mg, 25%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.826 min in 2 min

chromatography, MS (ESI) m/z 421.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.69–7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.60–7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43–7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.68–6.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.11–3.21 (q, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.93–2.05 (m, 2H), 1.85–1.88 (m, 1H), 1.61–1.65 (m, 1H), 1.36–1.45 (m, 2H), 1.30–1.33 (m, 2H).

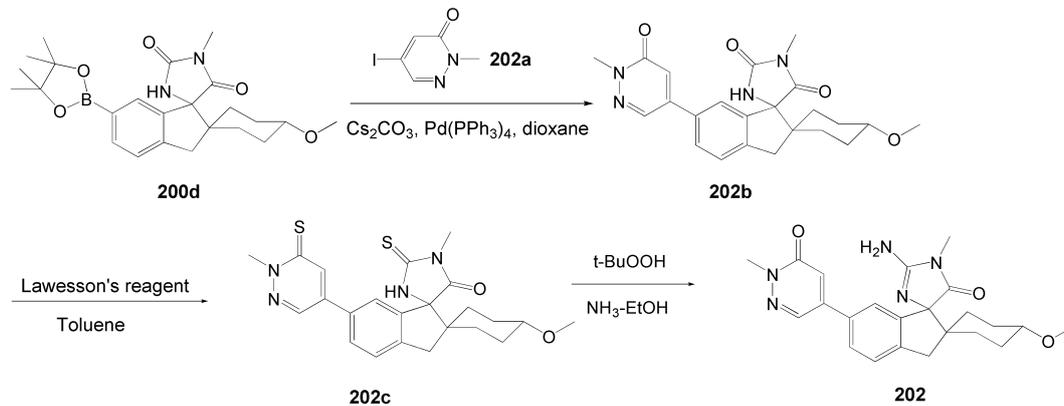
[2265] 실시예 161: 화합물 201의 제조



[2266]

[2267] 화합물 200의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 200d를 화합물 201a (99 mg, 0.38 mmol)과 커플링시켜 화합물 201b (70 mg, 59% yield)를 얻었다. 화합물 201b (70 mg, 0.16 mmol)를 로슨 시약 (64 mg, 0.16 mmol)과 반응시켜 화합물 201c (20 mg, 26%)을 얻고, 이를 전환시켜 최종생성 화합물 201 (3.5 mg, 18%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.887$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 447.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (메탄올- d_4 400 MHz TMS): δ 7.70–7.73 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.28–3.14 (m, 7H), 2.11–2.04 (m, 2H), 1.91–1.88 (m, 1H), 1.48–1.31 (m, 5H), 1.20–1.15 (m, 2H), 0.97–0.95 (m, 2H).

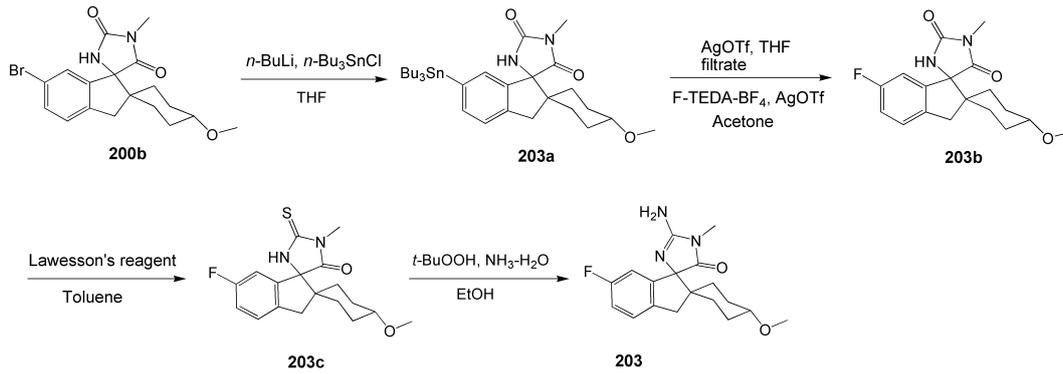
[2269] 실시예 162: 화합물 202의 제조



[2270]

[2271] 화합물 200의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 200d 를 화합물 202a (89 mg, 0.38 mmol)과 커플링시켜 화합물 202b (70 mg, 65% yield)를 얻었다. 화합물 202b (70 mg, 0.17 mmol)를 로슨 시약 (67 mg, 0.17 mmol)과 반응시켜 화합물 202c (25 mg, 33%)를 얻고, 이를 전환시켜 최종 생성 화합물 202 (3.5 mg, 14.5%)를 얻었다. LC-MS $t_R = 0.828$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 422.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (메탄올- d_4 400 MHz TMS): δ 8.32 (s, 1H), 7.81–7.79 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.58–7.56 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.26–3.19 (m, 6H), 2.12–2.05 (m, 2H), 1.91–1.88 (m, 1H), 1.52–1.43 (m, 3H), 1.36–1.25 (m, 2H).

[2273] 실시예 163: 화합물 203의 제조



[2274]

[2275] 화합물 203a의 제조

[2276] **화합물 200b** (150 mg, 0.38 mmol)를 포함하는 THF (5 mL) 용액을 -78 °C에서 *n*-BuLi (2.5 M, 0.48 mL)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -78 °C, 2시간 동안 교반하였다. 이후, Bu₃SnCl (150 mg, 0.45 mmol)을 첨가하고, -78 °C에서 2시간 더 교반하였다. 상기 혼합물을 10 °C까지 승온하고, 포화 NH₄Cl (5 mL)을 첨가하여 반응종료시켰다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 부분을 농축하여 미정제 화합물 **203a** (230 mg, 100% crude)을 노란색 오일로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[2278] 화합물 203b의 제조

[2279] 화합물 **203a** (230 mg, 0.4 mmol), F-TEDA-BF₄ (170 mg, 0.48 mmol) 및 AgOTf (200 mg, 0.8 mmol)가 들어있는 무수 아세톤 (5 mL)의 현탁액을 15 °C, 20분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC(석유에테르: 에틸아세테이트 (1: 1))로 정제하여 화합물 **203b** (62 mg, 50%)를 백색 고체로 얻었다.

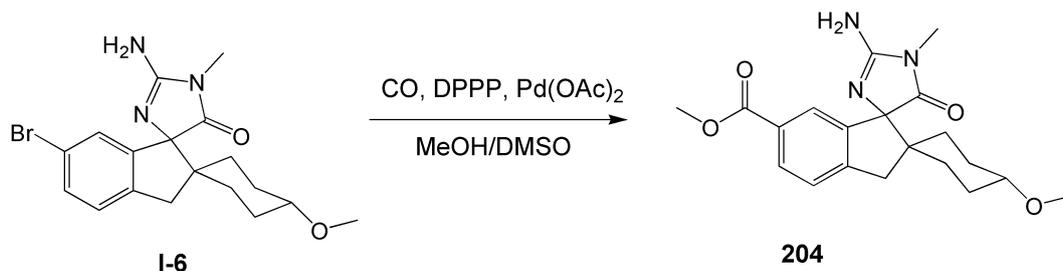
[2281] 화합물 203c의 제조

[2282] 화합물 **203c** (60 mg, 0.18 mmol) 및 로슨 시약 (77 mg, 0.19 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2 mL) 현탁액을 130 °C, 40분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **203d** (33 mg, 45%)를 백색 고체로 얻었다.

[2284] 화합물 203의 제조

[2285] 화합물 **203c** (30 mg, 0.085 mmol), *t*-BuOOH (0.5 mL), NH₃·H₂O (0.5 mL)를 포함하는 EtOH (2 mL) 용액을 10 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 203** (22 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: *t*_R = 1.243 min in 3 min chromatography, MS ESI *m/z* 332.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.20-7.30 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 1H), 6.65-6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.35-3.40 (s, 3H), 2.90-3.15 (m, 6H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.20-1.45 (m, 4H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 19F 400 MHz): δ -118.00.

[2287] 실시예 164: 화합물 204의 제조

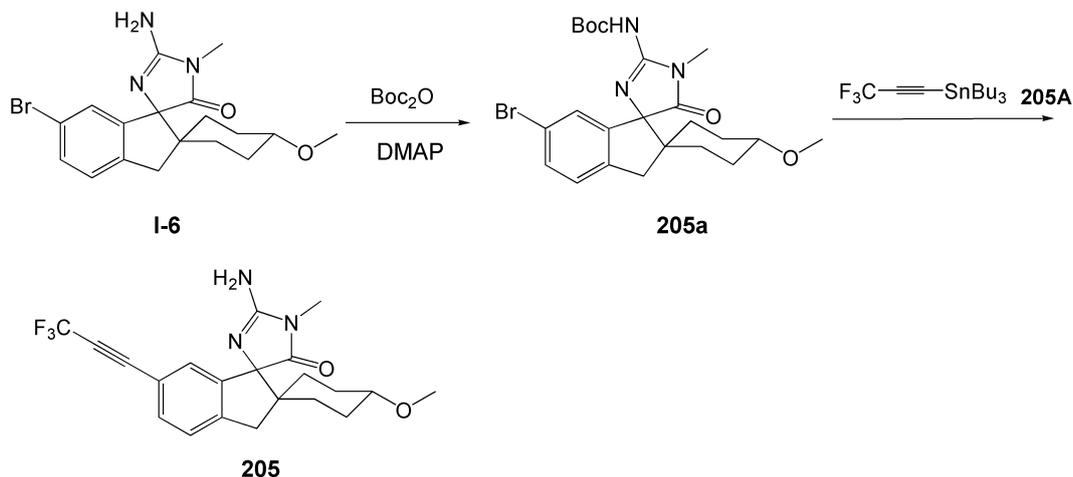


[2288]

[2289] 화합물 **I-6** (100 mg, 0.255 mmol)가 들어있는 MeOH (2 mL) 및 DMSO (6 mL) 용액에 DPPP (52 mg, 0.127),

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (31 mg, 0.127 mmol) 및 Et_3N (2 mL)을 첨가하였다. 상기 반응을 80 °C, CO분위기, 40 psi에서 24시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) 및 산성 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 204** (5.0 mg, 5%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.859$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 372 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.46 (m, 4H), 1.34 (m, 1H).

[2291] 실시예 165: 화합물 205의 제조



[2292]

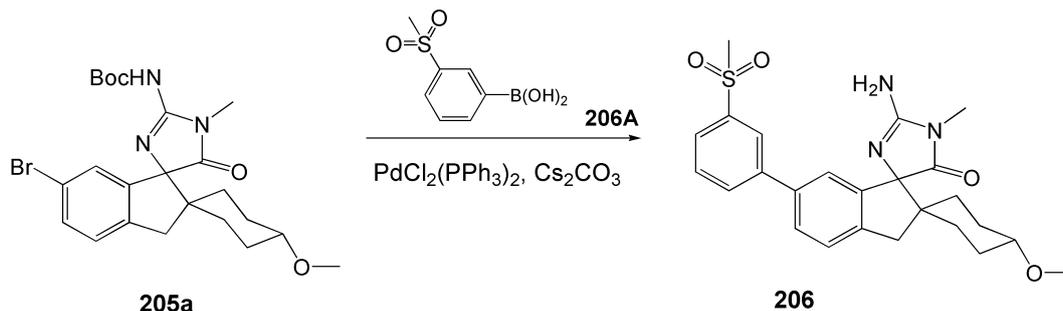
[2293] 화합물 205a 의 제조

[2294] 화합물 I-6 (50 mg, 0.127 mmol) 및 Boc_2O (42 mg, 0.19 mmol)를 THF (5 mL)에 용해시키고, 이 용액에 DMAP (23 mg, 0.19 mmol) 및 Et_3N (0.04 mL, 0.25 mmol)를 첨가한 다음, 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5:1)로 정제하여 **205a** (30 mg, 48%)을 백색 고체로 얻었다.

[2296] 화합물 205의 제조

[2297] 화합물 **205a** (47 mg, 0.122 mmol) 및 화합물 **205A** (40 mg, 0.081 mmol)이 들어있는 톨루엔 (5 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 질소 흐름을 상기 반응혼합물을 통해 버블링시켜 탈산소화하였다. 이후, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (4 mg)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 125 °C, 45분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 CsF 수용액 (4 M, 10 mL)으로 분배하고, 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(15 mL), 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 10:1) 및 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 205** (0.6 mg, 1%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.130$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 406.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.57-7.60 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.44-7.47 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.18-3.32 (m, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.96-2.07 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 1H), 1.26-1.40 (m, 4H).

[2299] 실시예 166: 화합물 206의 제조

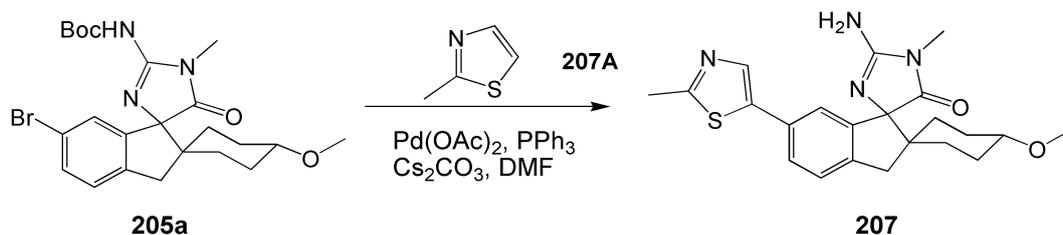


[2300]

[2301] Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg)를 연속적으로 화합물 205a (30 mg, 0.06 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (2 mL), Cs₂CO₃ (2 M in water, 0.15 mL, 0.3 mmol) 및 화합물 206A (24 mg, 0.12 mmol)로 질소하에서 처리하였다. 상기 혼합물을 120 °C, 15분 동안 마이크로웨이브에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물 감압하에 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 5:1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 206 (15.0 mg, 54%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.942 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 468.2 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.12 (s, 1H), 7.90-7.95 (t, J = 8.4, 9.2 Hz, 2H), 7.67-7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59-7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.08-3.21 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.85-1.87 (m, 1H), 1.63-1.67 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 1.36-1.42 (m, 2H), 1.29-1.33 (m, 2H).

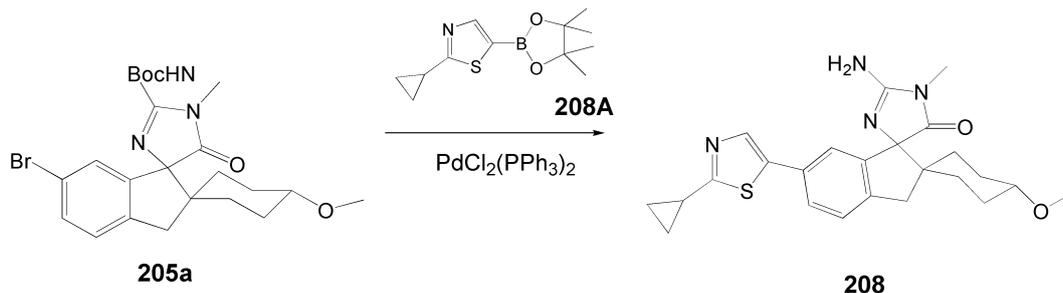
[2303] 실시예 167: 화합물 207의 제조



[2304]

[2305] 화합물 205a (25 mg, 0.051 mmol) 및 Cs₂CO₃ (33 mg, 0.10 mmol)를 DMF (4 ml)에 녹이고, 생성 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼지하였다. Pd(OAc)₂ (2 mg, 0.008 mmol) 및 PPh₃ (2 mg, 0.005 mmol)를 질소하에 첨가하고, 상기 시스템을 다시 탈기하였다. 2-메틸-티아졸(207A) (100 mg, 1.0 mmol)을 시린지로 첨가하였다. 상기 시스템을 다시 한 번 탈기하였다. 상기 반응을 168 °C, 45분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. LCMS으로 반응의 완결을 확인하고, 용매를 감압하에 증발시켜 제거하였다. 잔사를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5:1) 및 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 207 (1.9 mg, 8%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.009 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 411.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.84 (s, 1H), 7.51-7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36-7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.11-3.18 (m, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.84-1.91 (m, 1H), 1.60-1.64 (m, 1H), 1.27-1.41 (m, 4H).

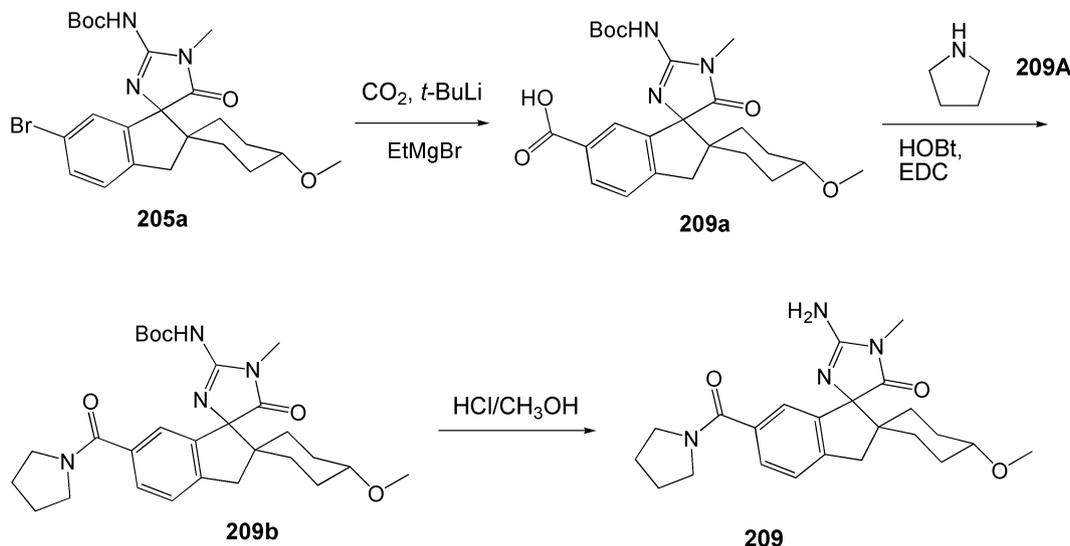
[2307] 실시예 168: 화합물 208의 제조



[2308]

[2309] 화합물 206의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 **205a** (20 mg, 0.051 mmol)를 화합물 **208A** (20 mg, 0.077 mmol)와 커플링시켜 화합물 **208** (4.3 mg, 15%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.951$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 437 $[M+H]^+$; 1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.58 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.11 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.95 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.38 (m, 5H), 1.0 (m, 4H).

[2311] 실시예 169: 화합물 209의 제조



[2312]

[2313] 화합물 209a의 제조

[2314] 화합물 **205a** (100 mg, 0.203 mmol)을 포함하는 건조THF (5 mL) 용액에 EtMgBr (0.3 mL, 1.0 mmol)을 -78°C에서 질소 분위기 하에 적가하였다. 15분 교반 후, *t*-BuLi (0.8 mL, 1.1 mmol)을 적가하고, 20분 동안 교반하였다. 25분 동안 CO₂ 로 상기 반응 혼합물을 버블링하였다. 상기 반응을 포화 NH₄Cl 수용액으로 종료하고, 에틸아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 감압하에 농축하여 화합물 **209a** (0.1 g, 85%)을 갈색 오일로 얻었다.

[2316] 화합물 209b의 제조

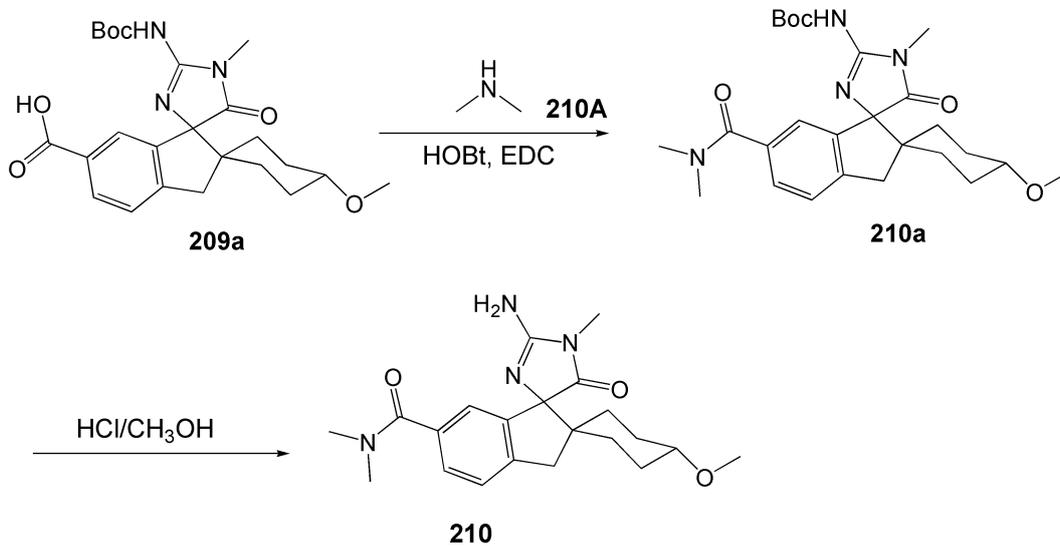
[2317] 화합물 **209a** (50 mg, 6 mmol), **209A** (5 mg, 60 mmol), HOBt (2.7 mg, 18 mmol) 및 EDC-HCl (4 mg, 18 mmol)가 들어있는 Et₃N (2 mg, 18 mmol) 및 CH₂Cl₂의 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켜 제거하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유: 에틸아세테이트 = 1: 1)로 정제하여 화합물 **209b** (18 mg, 50%)를 노란색 고체로 얻었다.

[2319] 화합물 209의 제조

[2320] 화합물 **209b** (18 mg, 0.035 mmol)을 포함하는 HCl/디옥산 (5 mL, 4 N) 용액을 상온에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC (acidic)로 정제하여 화합물 **209** (3.1 mg, 10%)를 백색 고체로 얻었다.

얻었다. LC-MS $t_R = 1.316$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 410.23 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 300 MHz): δ 7.54-7.36 (m, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 1.9-1.8 (m, 7H), 1.5-1.3 (m, 5H).

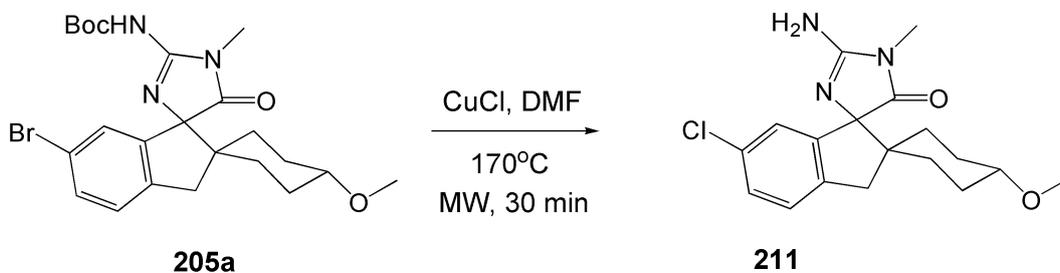
[2322] 실시예 170: 화합물 210의 제조



[2323]

[2324] 화합물 210의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 209a (30 mg, 6 mmol)을 화합물 210A (5 mg, 60 mmol)과 커플링시켜 화합물 210a (22 mg, 70%)을 노란색 고체로 얻고, HCl/디옥산 (5 mL, 4N)에서 보호기를 제거하여 화합물 210 (트리플루오로아세트산 염) (1.7 mg, 10%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.807$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 384.22 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.35 (q, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.09 (m, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.9 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 3H), 1.3-1.2 (m, 5H).

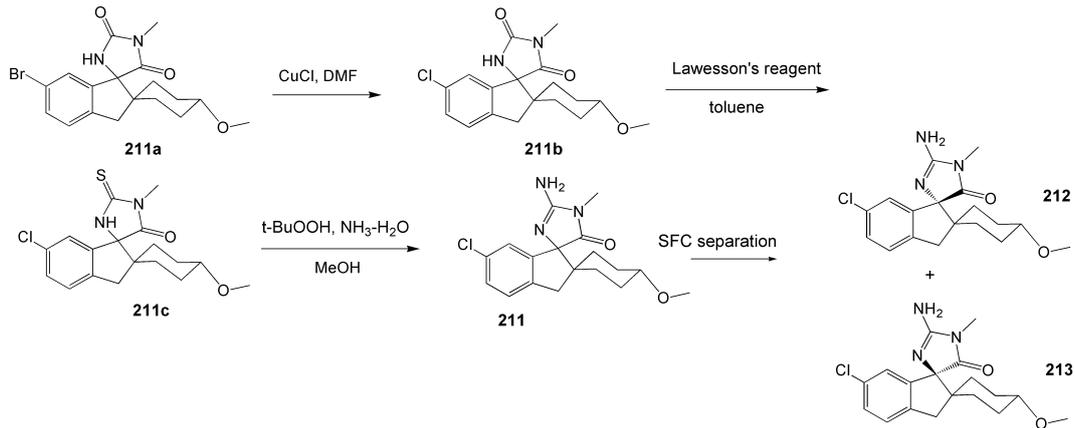
[2326] 실시예 171: 화합물 211의 제조



[2327]

[2328] 화합물 205a (25 mg, 0.051 mmol) 및 CuCl (60 mg, 0.61 mmol)을 DMF (3 mL)에 용해시키고, 생성 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼지하였다. 상기 반응을 170 °C, 30분 동안 마이크로웨이브에서 가열하였다. LCMS로 반응 완결을 확인하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 분취 TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 5: 1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 211 (14.1 mg, 80%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.014$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 348.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.26-7.32 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 5H), 1.96-2.07 (m, 2H), 1.82-1.84 (m, 1H), 1.59-1.67 (m, 1H), 1.32-1.44 (m, 2H), 1.27-1.30 (m, 2H)

[2330] 실시예 172. 화합물 212 및 213의 제조



[2331]

[2332] 화합물 211b의 제조

[2333] **화합물 211a** (600 mg, 1.5 mmol), CuCl (600 mg, 6.1 mmol)이 들어있는 무수 DMF (15 mL)의 현탁액을 180 °C, 45분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC(석유에테르: 에틸아세테이트 = 1: 1)로 정제하여 화합물 **211b** (510 mg, 90%)을 노란색 고체로 얻었다.

[2335]

화합물 211c의 제조

[2336]

화합물 **211b** (510 mg, 1.47 mmol) 및 로슨 시약 (650 mg, 1.6 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (15 mL)의 현탁액을 130 °C, 40분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **211c** (316 mg, 60%)을 백색 고체로 얻었다.

[2338]

화합물 211, 212 및 213의 제조

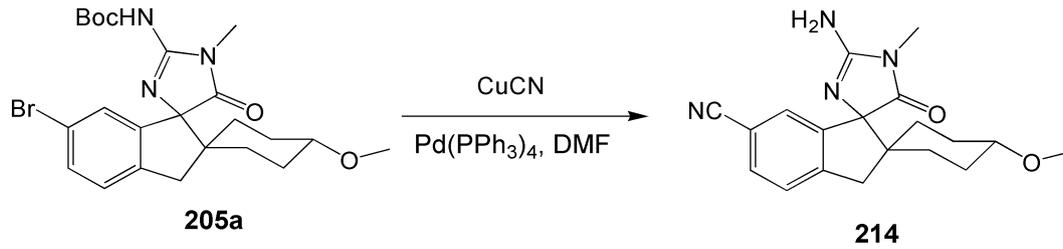
[2339]

화합물 **211c** (310 mg, 0.85 mmol), *t*-BuOOH (3 mL), NH₃·H₂O (3 mL)이 들어있는 EtOH (10 mL) 용액을 10 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 211** (150 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: 728-054-1B, *t_R* = 1.310 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 348.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.20-7.35 (m, 2H), 6.90-7.00 (s, 1H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 6H), 1.90-2.10 (m, 1H), 1.75-1.85 (s, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.20-1.45 (m, 4H).

[2340]

화합물 211 (40 mg, 0.12 mmol)을 분취 SFC로 분리하여 **화합물 212** (8.2 mg, 20%); LCMS: *t_R* = 0.899 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 348.1 [M+H]⁺. SFC: *t_R* = 6.29 min in 15 min chromatography, ee = 99.6%. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.20-7.35 (m, 2H), 6.90-7.00 (s, 1H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 6H), 1.90-2.10 (m, 1H), 1.75-1.85 (s, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.20-1.45 (m, 4H); 및 **화합물 212** (8.3 mg, 21%)를 얻었다. LCMS: *t_R* = 0.893 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 348.1 [M+H]⁺. SFC: *t_R* = 8.39 min in 15 min chromatography, ee = 99.8%. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.20-7.35 (m, 2H), 6.90-7.00 (s, 1H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 6H), 1.90-2.10 (m, 1H), 1.75-1.85 (s, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.20-1.45 (m, 4H).

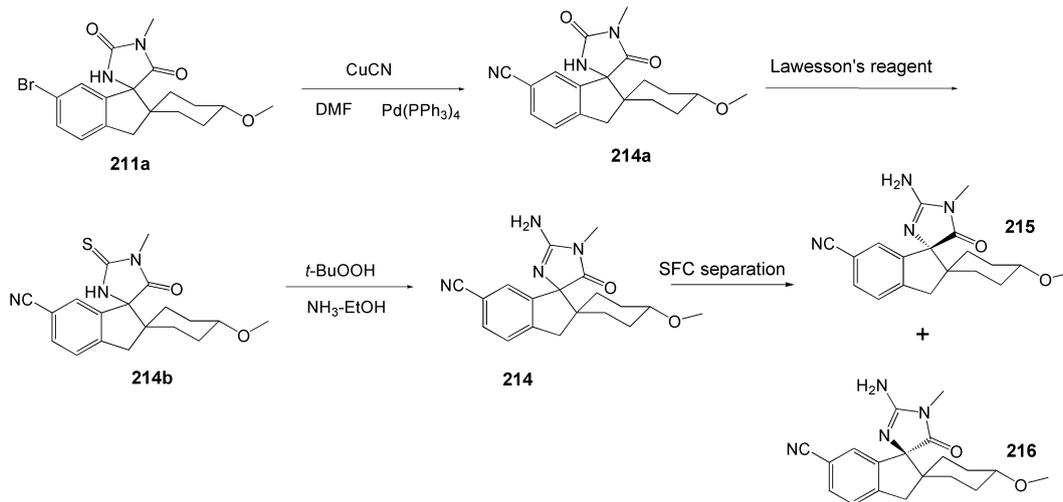
[2342] 실시예 173: 화합물 214의 제조



[2343]

[2344] 화합물 205a (40 mg, 0.08 mmol) 및 시아노구리(18 mg, 0.2 mmol)를 포함하는 DMF (5 mL)의 현탁액에 Pd(PPh₃)₄ (5.5 mg, 0.0048 mmol)를 상온에서 질소분위기에서 첨가하였다. 첨가 후, 생성 혼합물을 120 °C, 밀봉된 튜브에서 30시간 동안 가열하였다. 상온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (30 mL)로 추출하고, 식염수로 세척(10 mL)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 감압하에 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 화합물 214 (8.4 mg, 30%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 0.820 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 338.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD varian 400): δ 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.29-3.10 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.0-1.93 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 3H).

[2346] 실시예 174: 화합물 215 및 216의 제조



[2347]

[2348] 화합물 214a의 제조

[2349] 화합물 211a (1.5 g, 3.3 mmol)을 포함하는 DMF (15mL) 용액에 CuCN (682.5 mg, 6.6 mmol), 및 Pd(PPh₃)₄ (205.5 mg, 0.17 mmol)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 180 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 H₂O (20 mL)로 세척하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피(핵산: EtOAc (20: 1 to 5: 1))로 정제하여 화합물 214a (0.75 g, 58%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.38-3.41 (m, 1H), 3.15-3.21 (d, *J* = 14 Hz, 2H), 2.94-2.97 (s, 3H), 1.89-2.10 (m, 3H), 1.18-1.47 (m, 5H).

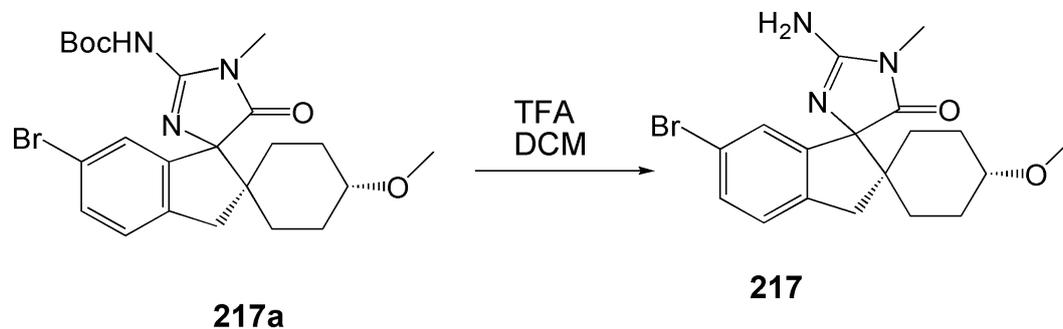
[2351] 화합물 214, 215 및 216 의 제조

[2352] 실시예 172에서 설명된 화합물 211의 합성방법과 유사한 방법에 따라서, 화합물 214a (750 mg, 2.21 mmol)를 로슨 시약 (893.6 mg, 2.21 mmol)과 질소 분위기에서 반응시켜 화합물 214b (500 mg, 63%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.28-3.37 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.09-3.23 (m, 2H), 1.87-2.12 (m, 3H), 1.18-1.37

(m, 5H).

[2353] 화합물 **214b** (500 mg, 1.40 mmol)를 전환하여 **화합물 214**를 얻었고, 이를 분취 SFC를 수행하여 **화합물 215** (85.6 mg), LCMS: $t_R = 0.937$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 339.1 [M+H]⁺. SFC: $t_R = 5.26$ min in 16 min chromatography, ee% = 99.7%. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.65-7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.23-3.32 (m, 1H), 3.13-3.19 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.98-2.03 (m, 2H), 1.84-1.98 (m, 1H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.38-1.42 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 2H); 및 **화합물 216** (100 mg, totally 38%)을 백색 고체로 얻었다; LCMS: $t_R = 0.943$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 339.1 [M+H]⁺. SFC: $t_R = 5.92$ min in 16 min chromatography, ee% = 100%. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.26-3.38 (m, 1H), 2.95-3.07 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.54-1.67 (m, 1H), 1.29-1.44 (m, 2H), 1.10-1.27 (m, 2H).

[2355] 실시예 175: 화합물 217의 제조

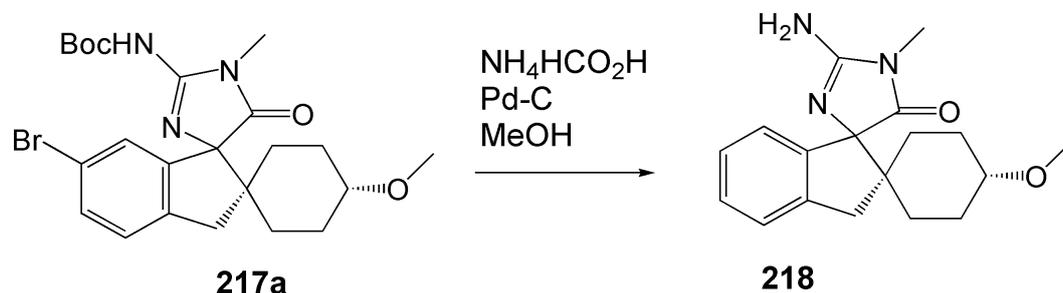


[2356]

[2357] **화합물 217a** (8.0 mg, 0.016 mmol)을 포함하는 DCM 용액에 TFA (10 drops)를 첨가하고, 상기 용액을 상온에서 1시간 동안 교반한 다음, 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 HPLC로 정제하여 **화합물 217** (6.7 mg, 81%)을 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.17$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 393.0 [M+H]⁺

[2358] ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.48 (dd, $J = 1.2, 7.8$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.16-3.04 (m, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.44-1.24 (m, 5H).

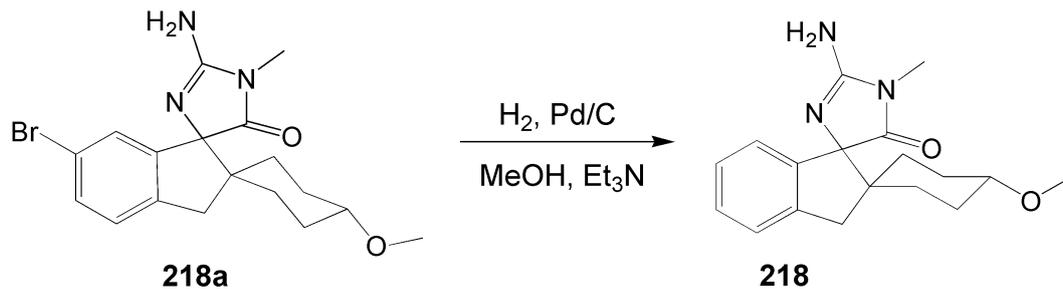
[2360] 실시예 176: 화합물 218의 제조



[2361]

[2362] **화합물 217a** (7.5 mg, 0.015 mmol)을 포함하는 MeOH (0.2 mL) 용액에 암모늄 포르메이트 (2.8 mg, 0.045 mmol)를 첨가하고, 이어서 Pd-C (1 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 10분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 역상 HPLC로 정제하여 **화합물 218** (3.8 mg, 59%)을 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.07$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 314.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.38 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.14 (m, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.44-1.24 (m, 5H).

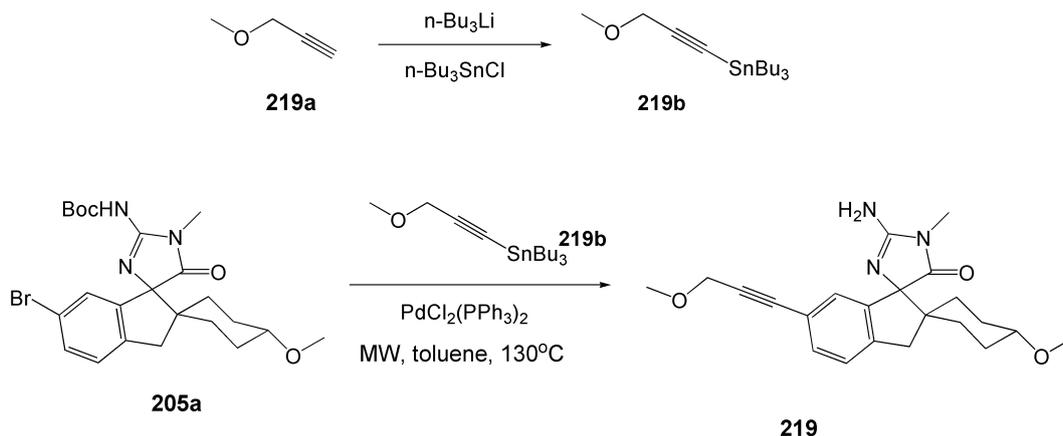
[2363] 대안적으로, 화합물 218 을 하기 방법에 따라 제조할 수 있다:



[2364]

[2365] 화합물 218a (20 mg, 0.051 mmol)를 포함하는 MeOH (3 mL) 용액에 Et₃N (0.1 mL) 및 Pd/C (10 mg, 10 wt%)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 상온에서 15시간 동안 H₂ (15 psi) 분위기에서 교반하고, LC-MS로 반응완결을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 여과 및 여액을 감압하에 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) 및 분취HPLC로 정제하여 화합물 218 (5.2 mg, 33%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.940 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 314.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.25-7.31 (m, 2H), 7.16-7.20 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.99-7.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.08-3.18 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 1H), 1.57-1.65 (m, 1H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.28-1.32 (m, 2H).

[2367] 실시예 177: 화합물 219의 제조



[2368]

[2369] 화합물 219b 의 제조

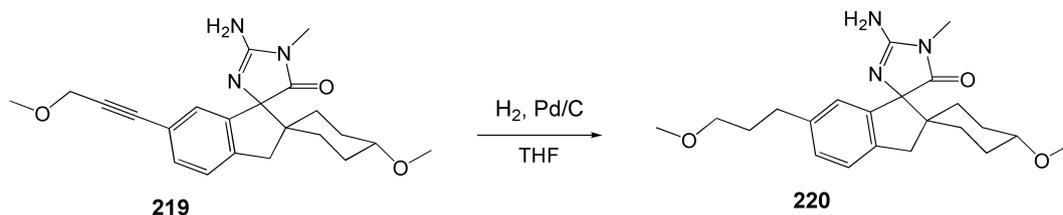
[2370] n-BuLi (2.5 M in 헥산, 10.8 mL, 27 mmol)을 화합물 219a (1.7 g, 2 mL, 24 mmol)을 포함하는 THF (50 mL) 용액에 -78°C에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 -78 °C, 30분 및 0 °C, 30분 동안 교반하였다. -78°C까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 n-Bu₃SnCl (8.68 g, 7.3 mL, 27 mmol)로 처리하고, 5시간 동안 상온까지 승온하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 디에틸에테르 (50 mL) 및 H₂O (30 mL)로 분배하였다. 디에틸에테르층을 식염수로 세척(2 x 30 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조, 및 농축하였다. 미정제 생성물의 플래시 크로마토그래피 (Al₂O₃, PE) 로 화합물 219b 을 무색 오일로 얻었다(6.5 g, 75%).

[2372] 화합물 219 의 제조

[2373] 화합물 205a (50 mg, 0.1 mmol) 및 화합물 219b (73 mg, 0.2 mmol)을 포함하는 톨루엔 (4 mL) 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4 mg)를 N₂ 하에 첨가하였다. 상기 혼합물을 135 °C, 45분 동안 마이크로웨이브에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 EtOAc (10 mL) 및 CsF 수용액 (4 M, 8 mL)으로 분배하였다. 수층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하고, 모든 유기층을 식염수로 세척(2 x 10 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였다. 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1)로 정제하여 화합물 219 (25 mg, 66%)를 얻었다. LC-MS t_R = 0.926 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 382.2 [M+H]⁺. ¹H

NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.34-7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28-7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.09-3.16 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.96-2.03 (m, 2H), 1.83-1.85 (m, 1H), 1.26-1.39 (m, 5H).

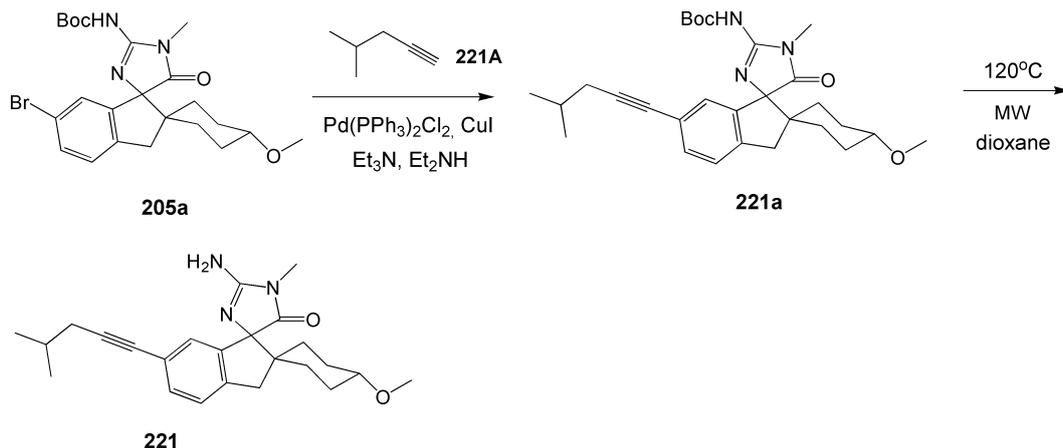
[2375] 실시예 178: 화합물 220의 제조



[2376]

[2377] **화합물 219** (30 mg, 0.079 mmol)을 포함하는 THF (5 mL) 용액에 Pd/C (3 mg, 10 wt%)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 수소 분위기 하에 상온에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS로 반응 완결을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여고하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻었으며, 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 220** (3.6 mg, 12%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 0.893 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 386.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.17-7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06-7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.34-3.36 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 3.07-3.12 (m, 1H), 2.97-3.03 (m, 5H), 2.58-2.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.74-1.82 (m, 3H), 1.52-1.56 (m, 1H), 1.23-1.37 (m, 4H).

[2379] 실시예 179: 화합물 221의 제조



[2380]

[2381] 화합물 221a의 제조

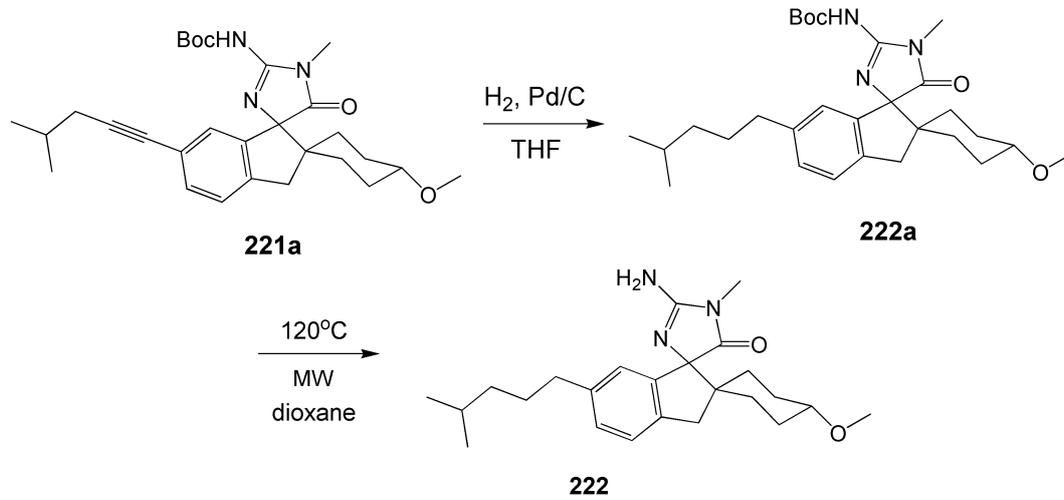
[2382] **용축기가 구비된 건조 3목 둥근바닥플라스크를 화합물 205a** (50 mg, 0.1 mmol), Et₃N (5 mL) 및 DEA (1 mL)로 질소 분위기에서 채웠다. 이 용액에 CuI (1 mg, 0.005 mmol), 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (3.5 mg, 0.005 mmol)를 첨가하였다. 재탈기 후, 화합물 **221a** (0.057 mL, 0.5 mmol)를 첨가하였고, 상기 혼합물을 12시간 동안 50 °C (오일 중탕)에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 증발 후, 잔사를 EtOAc (15 mL) 및 물(10 mL)로 분배하고, 수층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL), Na₂SO₄로 건조하고, 감압하에 농축하고, 미정제 생성물을 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5: 1)로 정제하여 화합물 **221a** (40 mg, 80%)을 백색 고체로 얻었다.

[2384] 화합물 221 의 제조

[2385] 화합물 **221a** (20 mg, 0.04 mmol)을 1,4-디옥산 (3 mL)에 녹였다. 상기 혼합물을 125 °C, 20분 동안 마이크로웨이브에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물 감압하에 농축하고, 잔사를 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 **화합물 221** (5.1 mg, 32%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 1.195 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 394.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.21-7.28 (q, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.04-3.17 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.27-2.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 1.93-2.02 (m, 2H),

1.82-1.91 (m, 1H), 1.56-1.61 (m, 1H), 1.35-1.43 (m, 2H), 1.25-1.33 (m, 2H), 1.02-1.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 6H).

[2387] 실시예 180: 화합물 222의 제조



[2388]

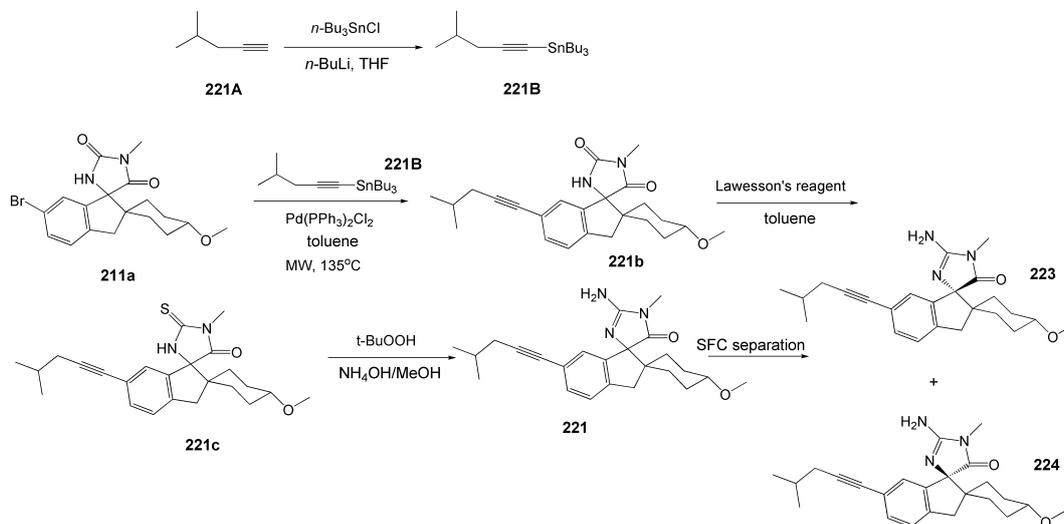
[2389] 화합물 222a의 제조

[2390] 화합물 221a (20 mg, 0.04 mmol)을 포함하는 THF (3 mL) 용액에 Pd/C (10 mg, 10 wt%)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소 분위기에서 상온 1시간 교반하고, 반응 완료를 LC-MS로 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5:1)로 정제하여 화합물 222a (18 mg, 91%)를 백색 고체로 얻었다.

[2392] 화합물 222의 제조

[2393] 화합물 222a (18 mg, 0.036 mmol)을 1,4-디옥산 (3 mL)에 녹였다. 상기 혼합물을 125 °C, 20분 동안 마이크로웨이브에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 화합물 222 (3.1 mg, 22%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.243$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 398.3 $[M+H]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.16-7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06-7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.08-3.13 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.97-3.02 (m, 2H), 2.50-2.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.92-2.03 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 1H), 1.50-1.57 (m, 4H), 1.32-1.39 (m, 2H), 1.22-1.27 (m, 2H), 1.12-1.19 (m, 2H), 0.84-0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).

[2395] 실시예 181: 화합물 223의 제조



[2396]

[2397] 화합물 221B의 제조

[2398] *n*-BuLi (2.5 M in hexane, 11.88 mL, 29.7 mmol)을 화합물 221A (2.216 g, 3.175 mL, 27 mmol)이 들어있는 THF (80 mL) 용액에 -78℃에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물 -78℃, 30분 및 0℃, 30분 동안 교반하였다. -78℃까지 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 *n*-Bu₃SnCl (9.67 g, 8 mL, 29.7 mmol)으로 처리하고, 5시간 동안 상온으로 승온하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 디에틸에테르 (100 mL) 및 H₂O (3 x 80 mL)으로 분배하였다. 디에틸에테르 층을 식염수로 세척(80 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조하고 농축하였다. Al₂O₃ 상에서의 플래시 크로마토그래피(석유에테르)로 미정제 생성물을 정제하여 화합물 221B (9 g, 90%)을 무색 오일로 얻었다.

[2400] 화합물 221b 의 제조

[2401] 화합물 211a (800 mg, 2.04 mmol) 및 화합물 221B (3.79 mg, 10.18 mmol)을 포함하는 톨루엔 (25 mL) 용액에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (72 mg)를 질소분위기에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 135℃, 45분 동안 마이크로웨이브에서 교반하였다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔사를 얻었다. 잔사를 EtOAc (100 mL) 및 CsF 수용액 (4M, 80 mL)으로 분배하였다. 수층을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 100 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조 및 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (석유: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 221b (600 mg, 75%)을 백색 고체로 얻었다.

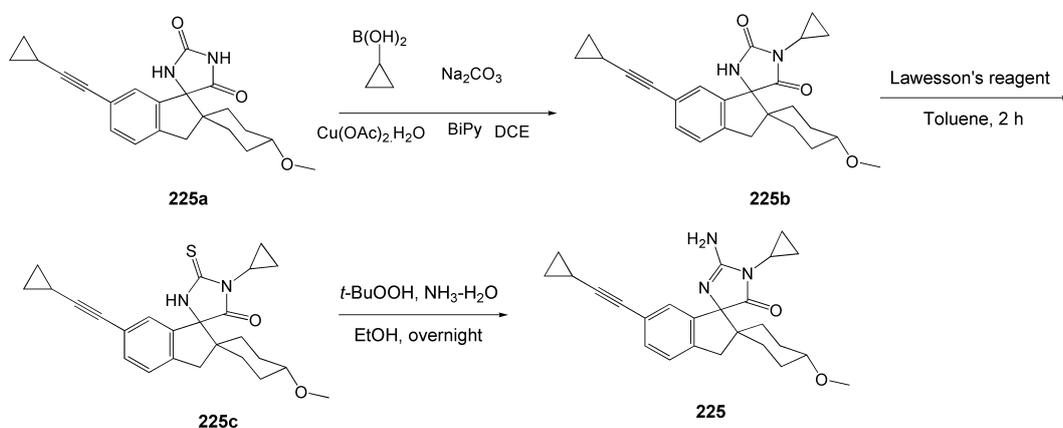
[2403] 화합물 221c 의 제조

[2404] 화합물 221b (600 mg, 1.52 mmol) 및 로슨 시약 (677 mg, 1.68 mmol)을 포함하는 건조 톨루엔 (50 mL) 용액을 5시간 동안 환류하였다. LCMS로 반응 완료를 확인하고, 상기 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 221c (500 mg, 81%)를 백색 고체로 얻었다.

[2406] 화합물 221, 223 및 224 의 제조

[2407] 화합물 221c (0.5 g, 1.23 mmol) 및 *t*-부틸 하이드록시퍼옥사이드 (3.4 g, ca. 65% solution in water, 24.6 mmol)이 들어있는 NH₄OH/MeOH (10/50 mL)의 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, LCMS로 반응 완료를 확인하고, 상기 반응 혼합물 감압하에 농축하였다. 상기 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) 및 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 화합물 221 (60 mg, 12%, 18.50 mg delivered)를 얻고, 이후 SFC로 추가 분리하여 화합물 223 (12.5 mg); LC-MS t_R = 1.069 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 394.2 [M+H]⁺. ee: 98%; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.23-7.28 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.02-3.14 (m, 6H), 2.28-2.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.83-2.08 (m, 4H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.26-1.42 (m, 4H), 1.03-1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H); 및 화합물 224 (11.50 mg)를 백색 고체로 얻었다; LC-MS t_R = 1.064 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 394.2 [M+H]⁺; ee: 98%; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.12-7.17 (m, 2H), 6.85 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.87-3.06 (m, 6H), 2.16-2.17(d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.71-1.90 (m, 4H), 1.45-1.49 (m, 1H), 1.14-1.30 (m, 4H), 0.87-0.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[2409] 실시예 182: 화합물 225의 제조



[2410]

[2412] 화합물 225b의 제조

[2413] 화합물 **225a** (80 mg, 0.22 mmol)을 포함하는 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (8 mL) 용액에 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (90 mg, 0.45 mmol), BiPy (70 mg, 0.45 mmol), Na_2CO_3 (60 mg, 0.45 mmol) 및 시클로프로필보로닉(20 mg, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 70 °C, 대기 중에서 6시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 NH_4Cl (3 mL)로 반응 종료하였다. 상기 혼합물을 CH_2Cl_2 (20 mL) 및 물(10 mL)로 분배하였다. 수층을 CH_2Cl_2 (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL), Na_2SO_4 로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 잔사를 실리카겔 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **225b** (31 mg, 31%)를 백색 고체로 얻었다.

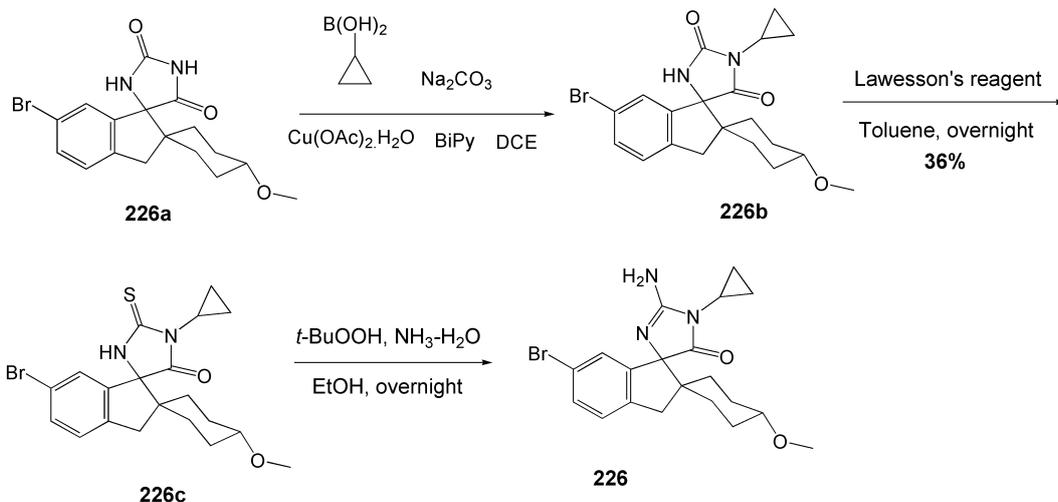
[2415] 화합물 225c의 제조

[2416] 화합물 **225b** (28 mg, 0.07 mmol) 및 로슨 시약 (35 mg, 0.08mol)을 포함하는 무수 톨루엔 (10 mL)의 현탁액을 2시간 동안 가열하여 환류하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC(용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **225c** (13 mg, 45%)을 백색 고체로 얻었다.

[2418] 화합물 225의 제조

[2419] **화합물 225c** (13 mg, 0.03 mmol), *t*-BuOOH (60 mg, 0.6 mmol), $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.5 mL)이 들어있는 EtOH (2 mL)의 용액을 20 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC (용리액: CH_2Cl_2 : CH_3OH = 15: 1)로 정제하여 **화합물 225** (4.2 mg, 30%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.06 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 404 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.05-7.11 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.86-3.09 (m, 3H), 2.42-2.46 (m, 1H), 1.80-1.96 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 1H), 1.47-1.54 (m, 1H), 1.30-1.36 (m, 1H), 1.02-1.28 (m, 4H), 0.85-0.95 (m, 2H), 0.70-0.80 (m, 3H), 0.61- 0.68 (m, 3H).

[2421] 실시예 183: 화합물 226 의 제조

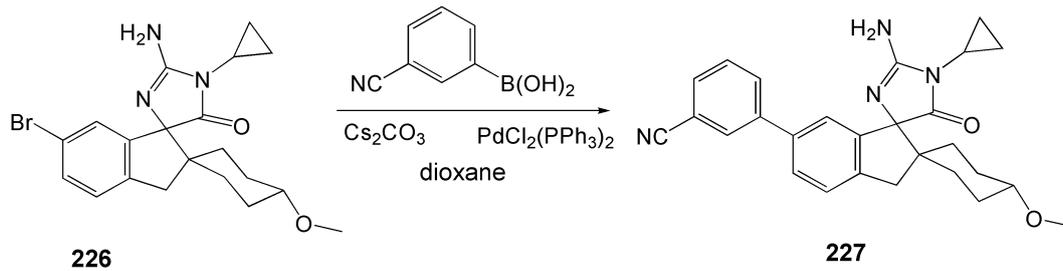


[2422]

[2424] 화합물 225의 합성방법과 유사한 방법에 따라서, 화합물 **226a**(100 mg, 0.28 mmol)를 시클로프로필보로닉(25 mg, 0.3 mmol)과 커플링시켜 화합물 **226b** (57 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다.

[2425] 화합물 **226b** (55 mg, 0.13 mmol)를 로슨 시약 (65 mg, 0.716mol)과 반응시켜 화합물 226c (26 mg, 36%)를 노란색 고체로 얻고, 이를 전환시켜 화합물 226을 백색 고체로 얻었다(16 mg, 62%). LCMS: t_R = 1.55 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.37-7.40 (m, 1H), 7.21-7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.34 (s 3H), 2.95-3.15 (m, 3H), 2.54-2.58 (m, 1H), 1.92-2.02 (m, 2H), 1.72-1.80 (d, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.15-1.40 (m, 4H), 0.98-2.05 (m, 2H), 0.84-0.91 (m, 2H), 0.85-0.92 (m, 1H), 0.75-0.81 (m, 1H).

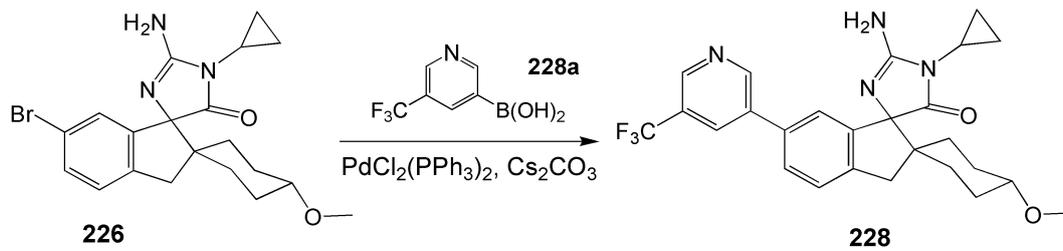
[2427] 실시예 184: 화합물 227의 제조



[2428]

[2430] 화합물 226 (13 mg, 0.03 mmol), 3-시아노페닐보론산(5 mg, 0.03 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1 mg, 0.003 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.1 mL, 2 N in water)이 들어있는 1,4-디옥산 (2 mL)이 현탁액을 120 °C, 15분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 227 (0.7 mg, 5%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: *t_R* = 1.82 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 439 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.89-7.95 (m, 2H), 7.56-7.69 (m, 3H), 7.41-7.43 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.07-3.18 (m, 3H), 2.57-2.62 (m, 1H), 1.96-2.04 (m, 2H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.21-1.41 (m, 5H), 1.00-1.10 (m, 2H), 0.75-0.96 (m, 2H)

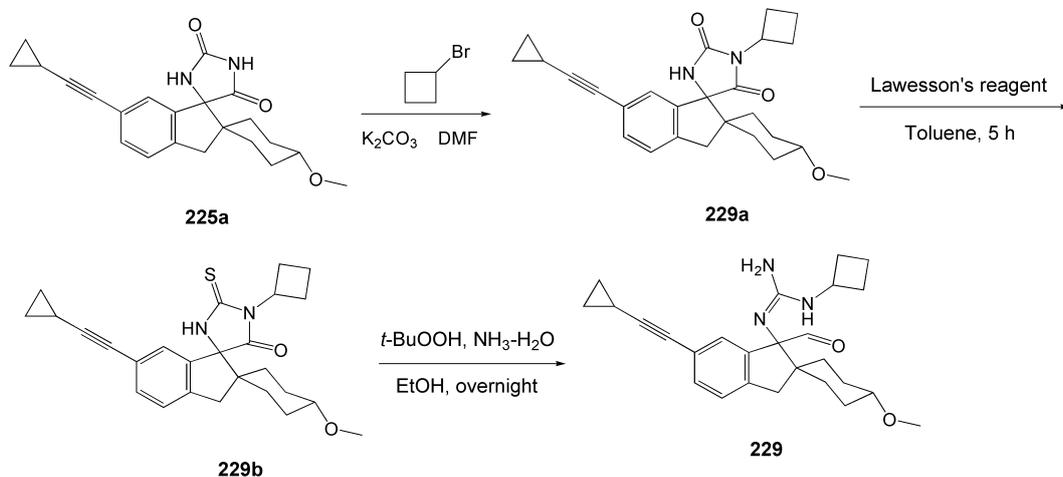
[2432] 실시예 185: 화합물 228의 제조



[2433]

[2434] 화합물 227의 합성방법과 유사한 방법에 따라서, 화합물 226 (7 mg, 0.017 mmol)을 화합물 228a (3.8 mg, 0.02 mmol)과 커플링시켜 화합물 228 (8.7 mg, 30%)을 백색 트리플루오로아세트산 염 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 0.973 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 485.1 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CD₃OD 400 MHz): δ 8.98 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.66-7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45-7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.15-3.04 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 1H), 1.925 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.28-1.25 (m, 3H), 1.03 (m, 2H), 0.91 (m, 1H), 0.81 (s, 1H).

[2436] 실시예 186: 화합물 229의 제조



[2437]

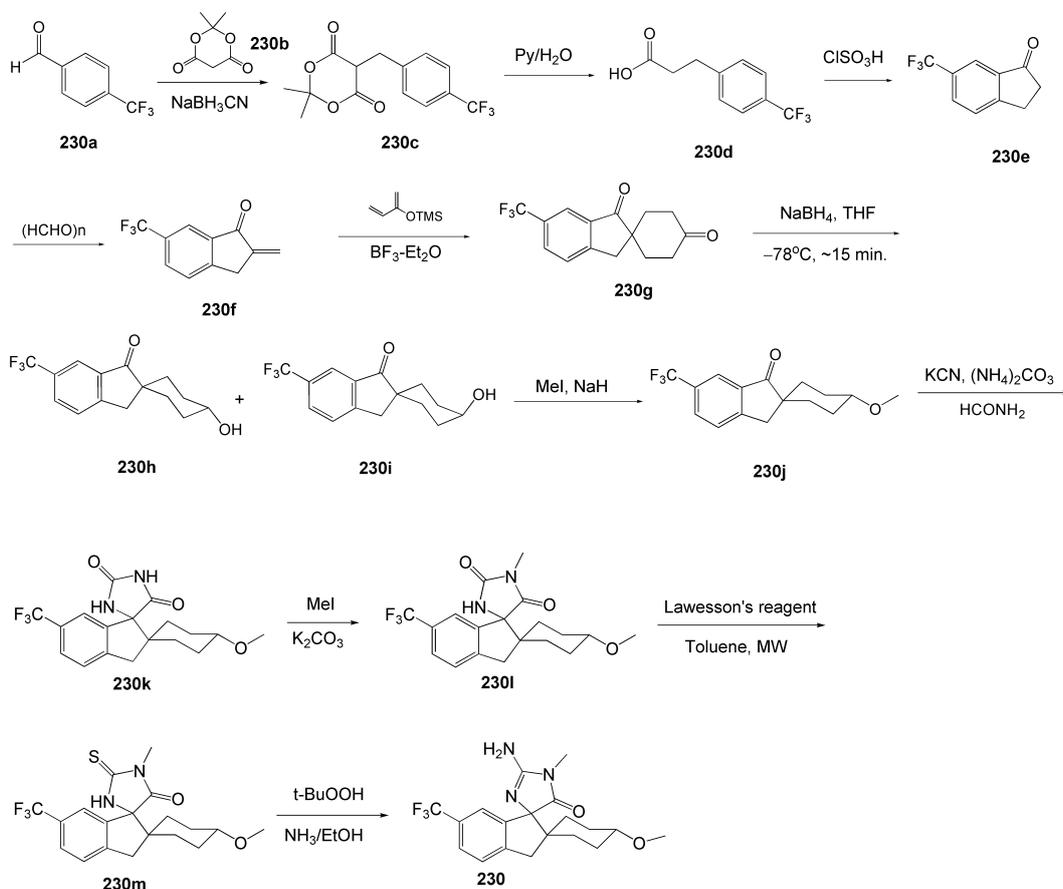
[2438] 화합물 229a의 제조

[2439] 화합물 **225a** (100 mg, 0.27 mmol)을 포함하는 DMF (5 mL) 용액에 K₂CO₃ (120 mg, 0.8 mmol) 및 브로모-시클로부탄 (75 mg, 0.55 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 20 °C, 20시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였으며, 이를 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **229a** (81 mg, 73%)을 백색 고체로 얻었다.

[2441] 화합물 229의 제조

[2442] **화합물 225의 합성방법과 유사한 방법에 따라서, 화합물 229a** (80 mg, 0.19 mmol)을 로슨 시약 (82 mg, 0.2mol)과 반응시켜 화합물 **229b** (33 mg, 40%)을 백색 고체로 얻었다. 화합물 **229b** (30 mg, 0.07 mmol)을 전환시켜 **화합물 229** (3.5 mg, 10%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 2.00 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 418 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.42-7.48 (m, 2H), 7.25-7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.20-3.32 (m, 3H), 2.54-2.56 (m, 1H), 2.02-2.19 (m, 3H), 1.30-1.60 (m, 7H), 0.99-1.02 (m, 2H), 0.82-0.84 (m, 2H), 0.50-0.73 (m, 3H).

[2444] 실시예 187. 화합물 230의 제조



[2445]

[2446] **화합물 230c 의 제조**

[2447] **화합물 230a** (17 g, 0.1 mol) 및 화합물 **230b** (14.4 g, 0.1 mol)을 포함하는 EtOH (100 mL) 용액에, 피페리딘 아세테이트(1.45 g, 0.01 mol)를 첨가하였다. 산성화 후, 상기 반응 혼합물을 30분 동안 상온에서 교반하고, 이후 0°C로 냉각하고, NaBH₃CN (9.45 g, 0.15 mol)을 냉각하면서 일정부분 첨가하였다. 산성화 후, 상기 혼합물을 상온으로 승온하고 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 0°C로 냉각하고, 1 M HCl로 가스가 발생하는 것이 멈출 때까지 반응을 종료하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 유기층을 증발시키고, 잔사를 MeOH로부터 재결정하여 백색 고체 230c를 얻고, 이를 다음 단계에 바로 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz TMS): δ 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

- [2449] 화합물 230d 의 제조
- [2450] 미정제 화합물 **230c** 를 피리딘 (45 mL) 및 물(15 mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 2시간 동안 가열 환류하고, 물(100 mL)로 희석하고, 진한 HCl로 pH = 2가 될 때까지 산성화시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 모은 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 증발시켜 화합물 **230d** (11 g, 50% yield for two steps)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz TMS): δ 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 8.0 Hz, 2H).
- [2452] 화합물 230e의 제조
- [2453] 화합물 **230d** (9 g, 0.04 mol)를 ClSO₃H (100 mL)에 얼음물 중탕으로 냉각하면서 일정부분 첨가하였다. 산성화시킨 후, 상기 반응 혼합물을 0 °C, 1.5시간 동안 교반하고, 얼음물을 조심스럽게 부었다. 상기 혼합물을 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하고, 모은 유기층을 증발시킨 다음 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 10:1)로 정제하여 화합물 **230e** (4.44 g, 55% yield) 을 맑은 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz TMS): δ 7.95 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.72-2.68 (m, 2H).
- [2455] 화합물 230f의 제조
- [2456] 화합물 **230e** (4.44g, 22 mmol), (CH₂O)_n (3 g, 0.1 mol) 및 *N*-메틸-아닐린 트리플루오로아세테이트(7.15 g, 35 mmol)를 무수 THF (50 mL)에 질소 분위기에서 용해시켰다. 상기 혼합물을 밤새 가열 환류하고, 이후 물(~100 mL)로 희석한 다음, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하고, 모은 용액을 증발시킨 다음 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르:EtOAc = 10:1)로 정제하여 화합물 **230f** (2.5 g, 54%)을 노란색 액체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz TMS): δ 8.16 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47-6.46 (m, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.85 (s, 2H).
- [2458] 화합물 230g의 제조
- [2459] 화합물 **230f** (2.5 g, 11 mmol)를 무수 CH₂Cl₂ (20 mL)에 녹이고, 상기 용액을 아세톤/드라이아이스 중탕에서 냉각하였다. 트리메틸-(1-메틸렌-알릴옥시)-실란(1.85 g, 12 mmol) 및 BF₃.Et₂O (0.84 g, 5 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -78 °C, 20분 동안 교반하였고, MeOH (20 mL)로 희석하고, 상온으로 승온한 후, 상기 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출한 다음, 모은 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 증발시키고, 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 3:1)로 정제하여 화합물 **230g** (400 mg, 13%)을 백색 고체로 얻었다.
- [2461] 화합물 230h 및 230i의 제조
- [2462] 화합물 **230g** (400 mg, 1.4 mmol)을 무수 THF (4 mL)에 질소분위기에서 녹이고, 아세톤-드라이아이스 중탕에서 냉각하고, NaBH₄ (32 mg, 0.84 mmol)를 일부분으로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -78 °C, 5분 동안 교반하고, MeOH로 반응을 종료하고, 0°C로 승온한 후, 상기 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 물로 세척한 다음, 수층을 EtOAc로 추출하고, 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 증발시키고, 미정제 생성물로서 포함되는 화합물 **230h** 및 화합물 **230i** 를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.
- [2464] 화합물 230j의 제조
- [2465] 화합물 **230h** 및 화합물 **230i** 을 포함하는 미정제 생성물을 무수 THF (5 mL)에 질소 분위기에서 녹이고, 0°C로 냉각한 다음, NaH (168 mg, 2.1 mmol)를 일부 첨가하고, 10분 후 MeI (986 mg, 7 mmol)를 일부 첨가하였다. 산성화 후, 상기 반응 혼합물을 상온으로 승온하고 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물을 0 °C에서 첨가하여 반응 종료하고, EtOAc로 추출한 다음, 모은 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 증발시키고, 상기 잔사를 prep. TLC (석유에테르: EtOAc = 4:1)로 정제하여 화합물 **230j** (100 mg, 24% 두 단계 수율)을 백색 고체로 얻었다.
- [2467] 화합물 230k의 제조
- [2468] 화합물 **230j** (50 mg, 0.17 mmol), KCN (33 mg, 0.51 mmol) 및 (NH₄)₂CO₃ (121 mg, 1.26 mmol)를 HCONH₂ (1.5

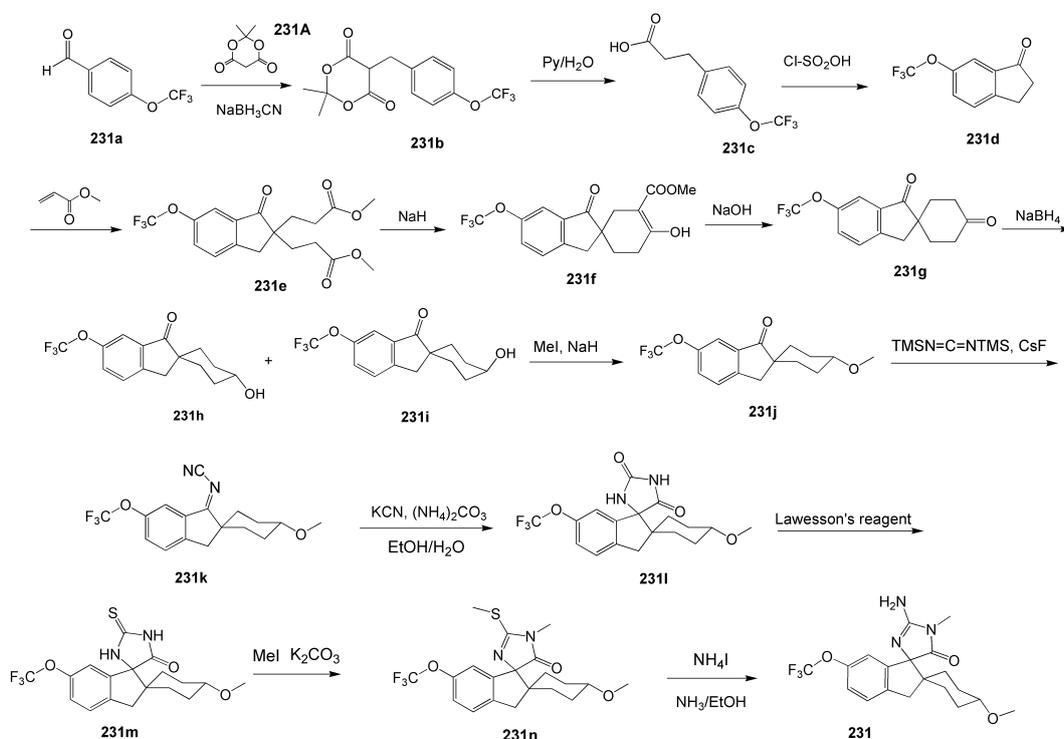
mL)에 현탁시키고, 상기 혼합물을 90 °C, 스틸 오토클레이브 에서 3일 동안 가열하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 혼합물을 분쇄한 얼음에 붓고, 20분 동안 교반한 다음 진한 HCl으로 pH = 2가 될 때까지 산성화하였다. 침전된 고체를 여과하여 모으고, 물로 세척한 다음 상기 고체를 EtOAc에 녹이고, 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 증발시켜 화합물 **230k** (35 mg, 59%)을 노란색 고체로 얻었다.

[2470] 화합물 230의 제조

[2471] 화합물 229의 합성방법과 유사한 방법에 따라서, 화합물 **230k** (35 mg, 0.1 mmol)을 MeI (14 mg, 0.1 mmol)와 메틸화하여 화합물 **230l** (27 mg, 70%)을 노란색 고체로 얻었다.

[2472] 화합물 **230l** (27 mg, 0.07 mmol)을 로슨 시약 (40 mg, 0.1 mmol)과 반응시켜 화합물 **230m** (15 mg, 57%)을 얻고, 이를 전환하여 **화합물 230** (1.8 mg, 12%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.925$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 382.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.10-3.03 (m, 6H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 5H). ¹⁹F NMR (690-190-1C7 CD₃OD 19F): δ -63.57

[2474] 실시예 188. 화합물 231의 제조



[2475]

[2476] 화합물 231d의 제조

[2477] 화합물 230에서 화합물 230e의 합성방법과 유사한 방법에 따라서, 화합물 231a (1.0 g, 5.26 mmol)을 화합물 231A (75 mg, 0.53 mmol)와 반응시켜 화합물 231b (0.8 g, 47%)을 백색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[2478] 화합물 231b (5.0 g, 15.72 mmol)을 피리딘/H₂O (15 mL/5 mL)에서 가열하여 화합물 231c (3.0 g, 82%)을 무색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ 7.17 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.61 (m, 2H).

[2479] 화합물 231c (4.0 g, 17.09 mmol)를 전환하여 화합물 231d (1.1 g, 30%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.49 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 2.67 (m, 2H).

[2481] 화합물 231e의 제조

[2482] 화합물 231d (4.7 g, 21.76 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (40 mL) 환류 용액에 트리톤 B (2.45 mL, 13.49

mmol)를 질소에서 첨가하였다. 상기 환류 용액을 30분 동안 교반하고, 메틸 아크릴레이트 (25 mL, 281.7 mmol)를 첨가한 다음, 생성 용액을 밤새 환류 교반하였다. 상기 반응 용액에 물을 붓고 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 감압하에 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼크로마토그래피로 정제하여 화합물 **231e** (4.0 g, 48%)을 무색 오일로 얻었다.

[2484] **화합물 231f의 제조**

[2485] 화합물 **231e** (2.6 g, 6.70 mmol)을 포함하는 50 mL 무수 톨루엔 용액에 NaH (1.07 g, 26.80 mmol)를 질소 분위기에서 일정부분 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 환류 교반하였다. 식염수(10 mL)를 첨가하여 반응을 종료하고, 상기 혼합물을 EtOAc (2 x 25 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na_2SO_4 로 건조, 감압하에 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **231f** (1.2 g, 52%)을 무색오일로 얻었다.

[2487] **화합물 231g의 제조**

[2488] 화합물 **231f** (1.2 g, 3.37 mmol)을 포함하는 MeOH/H₂O (2.4 mL/7.6 mL)의 용액에 NaOH (0.92 g, 23.02 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 가열 환류하였다. 이후, 반응 용액을 상온으로 냉각시키고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 건조, 감압하에 증발시키고 미정제 화합물 **231g** (0.6 g, crude)을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2490] **화합물 231h 및 231i의 제조**

[2491] 화합물 **231g** (0.6 g, 2.01 mmol)을 포함하는 10 mL 무수 THF 용액에 NaBH_4 (22.8 mg, 0.60 mmol)를 -78°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 -78°C, 5분 동안 교반하고, MeOH (5 mL) 및 EtOAc (5 mL)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 상온까지 승온시켰다. 물(5 mL)을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 건조 및 감압하에 증발시켜 화합물 **231h** 및 화합물 **231i** 을 포함하는 미정제 생성물(0.3 g, crude)을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2493] **화합물 231j의 제조**

[2494] 화합물 **231h** 및 화합물 **231i** (0.3 g, 1.00 mmol)을 포함하는 미정제 혼합물이 들어있는 무수 THF (10 mL)에 NaH (160 mg, 4.0 mmol)를 0°C, 질소 하에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하고, MeI (1.54 g, 10.0 mmol)를 첨가하였다. 생성 용액을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 식염수(5 mL)를 첨가하여 종료시키고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 무수 소듐설페이트로 건조하고, 감압하에 증발시켜 화합물 **231j** (0.3 g, 96%)을 백색 고체로 얻었다.

[2496] **화합물 231k의 제조**

[2497] 화합물 **231j** (0.3 g, 0.96 mmol)을 포함하는 10 mL 아세토니트릴 용액에 CsF (580 mg, 3.83 mmol)를 질소하에 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C, 30분 동안 교반하고, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (712 mg, 3.827 mmol)를 첨가하였다. 생성 혼합물을 50°C, 1시간 동안 교반하였다. 5 mL 물을 첨가하여 반응을 종료시키고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 무수 소듐 설페이트로 건조하고, 감압하에 증발시켜 미정제 화합물 **231k** (0.28 g, crude)을 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2499] **화합물 231l의 제조**

[2500] 화합물 **231k** (0.28 g, 0.85 mmol)를 포함하는 EtOH/H₂O (10 mL/10 mL) 용액에 KCN (0.22 g, 3.42 mmol), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1.2 g, 11.95 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 75°C, 밤새 밀봉된 튜브에서 가열하였다. 이후, 반응을 상온까지 냉각시키고, 물(10 mL) 및 EtOAc (10 mL)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 무수 소듐설페이트로 건조하고, 감압하에 증발시켰다. 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 **231l** (0.1 g, 30%)을 백색 고체로 얻었다.

[2502] **화합물 231m의 제조**

[2503] 화합물 **231l** (40 mg, 0.10 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 용액에 로슨 시약 (46 mg, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 120°C, 마이크로웨이브 반응기에서 30분 동안 가열하였다. 이후, 용매를 감압하에 증발시키고,

잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 **231m** (30 mg, 70%)을 백색 고체로 얻었다.

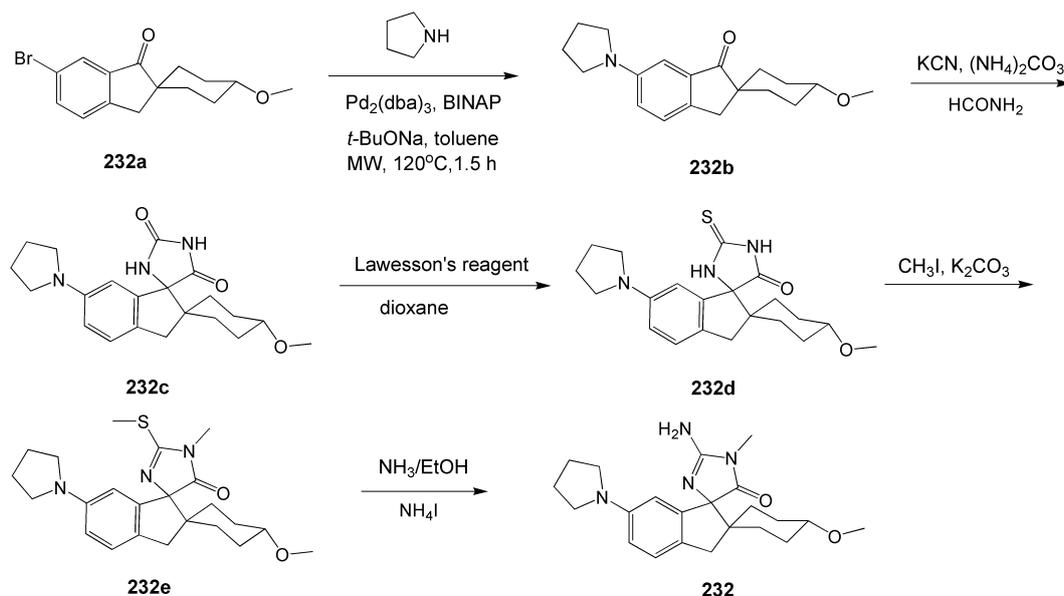
[2505] **화합물 231n의 제조**

[2506] 화합물 **231m** (50 mg, 0.13 mmol)을 포함하는 3 mL DMF 용액에 K₂CO₃ (86 mg, 0.63 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 10분 동안 교반하고, 이후, MeI (48 mg, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 최종 혼합물을 상온에서 교반하고, 분취 TLC로 모니터하였다. 화합물 **231m**이 소진 되었을 때, 식염수(50 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(5 mL)하고, 무수 소듐설페이트로 건조, 감압하에 증발시켰다. 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 **231n** (36 mg, 67%)을 백색 고체로 얻었다.

[2508] **화합물 231의 제조**

[2509] 화합물 **231n** (16 mg, 0.037 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (3 mL) 용액에 NH₄I (59 mg, 0.37 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 120 °C, 2.5시간 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 분취 RP-HPLC로 정제하여 **화합물 231** (13 mg, 87%)을 회색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.579 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 398 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD): δ 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.12-3.21 (m, 6H), 1.97-2.10 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.39-1.50 (m, 4H), 1.28-1.35 (m, 1H). ¹⁹F NMR (CD₃OD): δ -59.57.

[2511] **실시예 189. 화합물 232의 제조**



[2512]

[2513] **화합물 232b의 제조**

[2514] 피롤리딘 (138 mg, 1.94 mmol)을 포함하는 톨루엔 (15 mL) 용액에 t-BuONa (186 mg, 1.94 mmol)을 첨가하였다. 질소 분위기하에 5분 동안 상온에서 교반 후, 화합물 **232a** (400 mg, 1.29 mmol), Pd₂(dba)₃ (135 mg, 0.13 mmol) 및 BINAP (121 mg, 0.19 mmol)을 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 120°C에서 1.5시간 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유/에틸아세테이트 = 3:1)로 정제하여 화합물 **232b** (370 mg, 91%)을 노란색 고체로 얻었다.

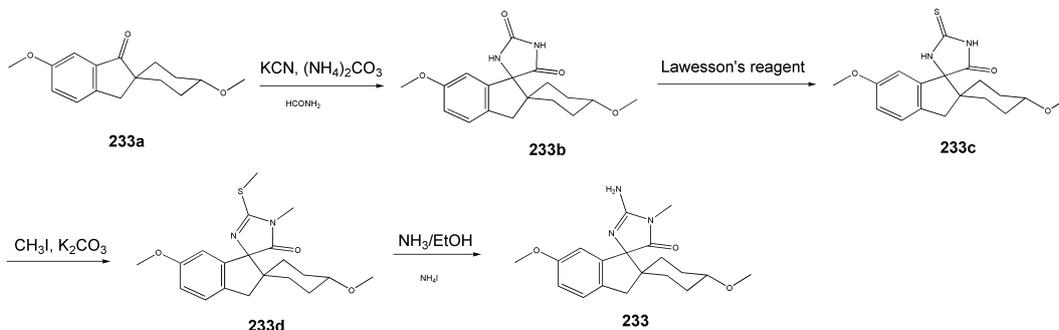
[2516] **화합물 232의 제조**

[2517] 실시예 I-2에서 설명된 **I-6**의 합성방법과 유사한 방법에 따라서, 화합물 **232b** (300 mg, 1.00 mmol)를 축합하여 히단토인 **232c** (100 mg, 27%)을 백색 고체로 얻었다.

[2518] 화합물 **232c** (100 mg, 0.27 mmol)를 로슨 시약 (109 mg, 0.27 mmol)과 반응시켜 화합물 **232d** (50 mg, 48%)을 백색 고체로 얻었다.

[2519] 이후, 화합물 **232d** (20 mg, 0.052 mmol)를 MeI (30 mg, 0.21 mmol)와 디메틸화시켜 화합물 **232e** (15 mg, 72%)을 백색 고체로 얻고, 이를 전환하여 **화합물 232** (2.1 mg, 14%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.882$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 383 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.09-7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.50-6.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.91-3.02 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.22-1.35 (m, 3H).

[2521] **실시예 190. 화합물 233의 제조**

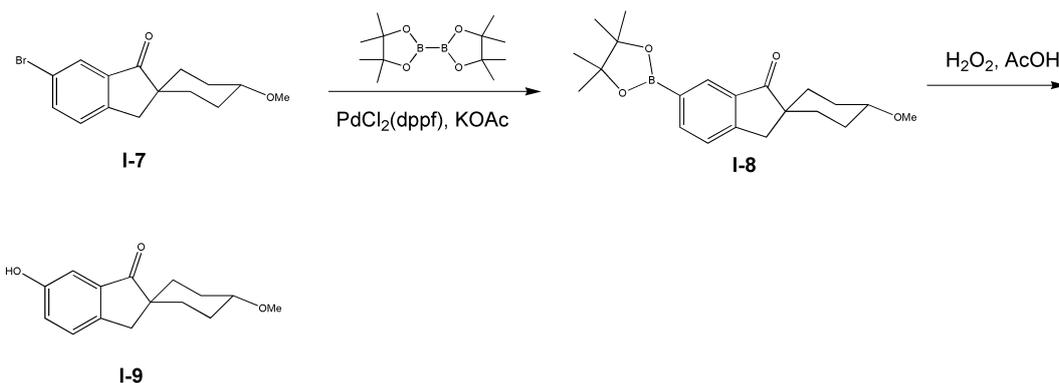


[2522] 실시예 I-2에서 설명된 I-4의 합성방법과 유사한 방법에 따라서, 화합물 233a (300 mg, 1.15 mmol)를 축합하여 화합물 233b (150 mg, 39%)을 백색 고체로 얻었다.

[2525] **화합물 233b** (50 mg, 0.152 mmol)을 로슨시약 (73.5 mg, 0.182 mmol)과 반응시켜 화합물 **233c** (30 mg, 58%)을 백색 고체로 얻었다.

[2526] 화합물 **233c** (30 mg, 0.0867 mmol)을 아이오도메탄 (18.5 mg, 0.130 mmol)을 포함하는 DMF (1 mL)과 디메틸화하여 미정제 화합물 **233d** (26 mg, 80%)을 백색 고체로 얻고, 이를 전환하여 **화합물 233** (2.8 mg, 15%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.884$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 344.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.01-3.08 (m, 2H), 1.96-2.10 (m, 2H), 1.84 (d, 1H), 1.27-1.49 (m, 5H).

[2528] **실시예 I-3. (1r,4r)-6'-히드록시-4-메톡시스피로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (I-9)의 합성**



[2529] **화합물 I-8의 제조**

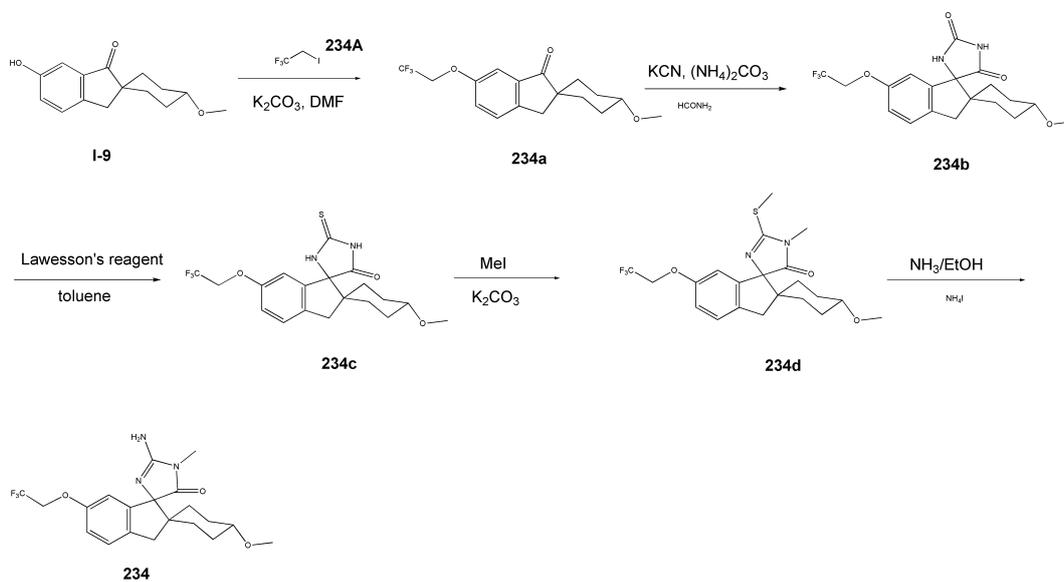
[2530] 화합물 **I-7** (500 mg, 1.61 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (10 mL) 용액에, KOAc (0.46 g, 4.69 mmol), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2- 디옥사보롤란(450 mg, 1.77 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (150 mg, 0.18 mmol)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 100 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS로 화합물 **I-7**의 완전 소진을 확인하였다. 물(5 mL)을 상기 혼합물에 첨가하고, 침전물을 셀라이트 패드로 여과한 다음, EtOAc (3 x 10 mL)로 세척하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 화합물 **I-8** (284 mg, 50%)을 흑색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에

사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz) : δ 8.20 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.31 (s, 12H).

[2533] 화합물 I-9의 제조

[2534] 화합물 I-8 (100 mg, 0.28 mmol)을 포함하는 THF (10 mL) 용액에 HOAc (0.2 mL) 및 H_2O_2 (1 mL)를 질소 분위기에서 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 NaHSO_3 용액(10 mL)을 첨가하여 반응 종료하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(30mL), Na_2SO_4 로 건조 및 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피(핵산: EtOAc (100: 10 to 30: 10))로 정제하여 (1r,4r)-6'-히드록시-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (I-9) (50 mg, 72%)을 노란색 오일로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7.24 (s, 1H), 7.10 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.86 (s, 2H), 2.20-2.21 (m, 2H), 1.68-1.69 (m, 2H), 1.44-1.65 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 2H).

[2536] 실시예 191. 화합물 134의 제조



[2537]

[2538] 화합물 234a의 제조

[2539] 화합물 I-9 (360 mg, 1.46 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL) 용액에 K_2CO_3 (403.5 mg, 2.92 mmol), 및 화합물 234A (373.6 mg, 1.60 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 대기 온도에서 밤새 교반하였다. 상기 반응에 H_2O (5 mL)를 넣고, 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(30mL), Na_2SO_4 로 건조 및 농축하여 화합물 234a (320 mg, 66%)을 백색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 300 MHz): δ 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.26 (dd, $J = 8.1, 16.2$ Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.25-3.29 (m, 1H), 2.91(s, 2H), 1.97-2.28 (m, 2H), 1.66-1.89 (m, 2H), 1.32-1.45 (m, 2H), 1.23-1.35 (m, 2H).

[2541] 화합물 234b의 제조

[2542] 스틸 오토클레이브를 화합물 234a (320 mg, 0.97 mmol), KCN (126.8 mg, 1.95 mmol), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (702.4 mg, 7.31 mmol) 및 포름아마이드(20 mL)의 혼합물로 채웠다. 상기 혼합물을 100 °C, 72 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 얼음을 넣었다. 상기 혼합물을 여과하여 고체를 모으고, 이를 에틸아세테이트 (100 mL)에 용해시키고, 물(2 x 50 mL)로 세척하였다. 모은 유기층을 Na_2SO_4 로 건조 및 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취 TLC(핵산: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 234b (90 mg, 23%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: $t_R = 1.080$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 399.1[M+H] $^+$.

[2544] 화합물 234c 의 제조

[2545] 화합물 234b (70 mg, 0.17 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2 mL) 용액에 로슨 시약 (71 mg, 0.17 mmol)을 질소 하에 첨가하고, 상기 혼합물을 110 °C, 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취 TLC(헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 234c (40 mg, 57%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.165 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 415.1[M+H]⁺.

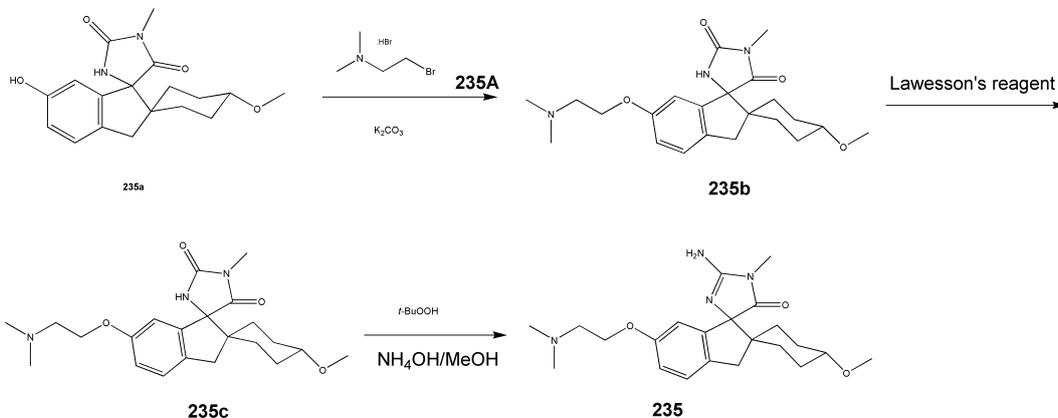
[2547] 화합물 234d의 제조

[2548] 화합물 234c (40 mg, 0.096 mmol)을 포함하는 CH₃CN (2 mL) 용액에 K₂CO₃ (53.2 mg, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 5분 교반 후, MeI (56.8 mg, 0.39 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 60 °C, 10분 및 100 °C, 다시 10분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 여액을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC(헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 234d (30 mg, 70%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.397 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 443.1 [M+H]⁺.

[2550] 화합물 234의 제조

[2551] 화합물 234d (30 mg, 0.067 mmol), NH₄I (97.3 mg, 0.67 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N) 용액을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1) 및 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 234 (2.4 mg, 8%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.406 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 412.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.50 (dd, *J* = 8.4, 15.6 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.14-3.27 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.97-2.16 (m, 2H), 1.62-1.84 (m, 2H), 1.36-1.42 (m, 2H), 1.27-1.36 (m, 2H).

[2553] 실시예 192. 화합물 235의 제조



[2554]

[2555] 화합물 235b의 제조

[2556] 화합물 235a (100 mg, 0.3 mmol)을 포함하는 DMF (5 mL) 용액에 화합물 235A (104.8 mg, 0.45 mmol) 및 K₂CO₃ (117 mg, 0.45 mol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 대기 온도에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 235b 을 49% 순도(10.0 mg, 28%)의 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.80 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 402.2 [M+H]⁺

[2558] 화합물 235c의 제조

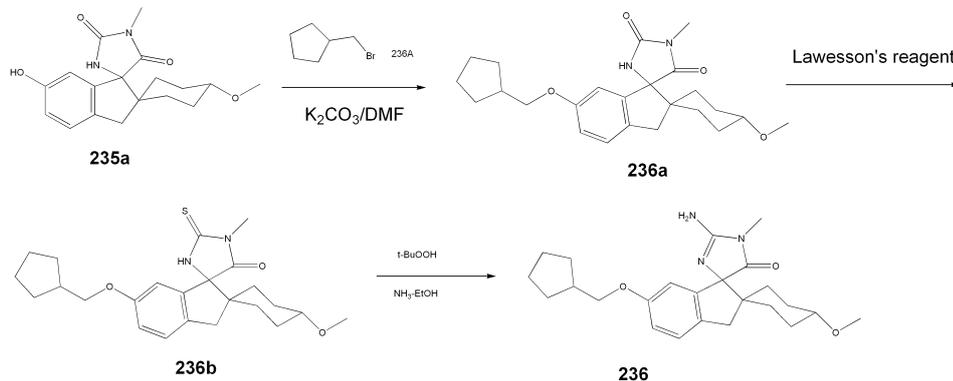
[2559] 화합물 235b (30.0 mg, 0.07 mmol)을 포함하는 톨루엔 (2 mL)의 혼합물에 로슨 시약 (30.0 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 130 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 침전물을 여과하고, 에틸아세테이트 (40 mL x 2)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10:1)로 정제하여 화합물 235c 를 80% 순도(10.0 mg, 33%)의 연노란색 고체로 얻었다. LC-

MS t_R = 0.888 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 418.2 $[M+H]^+$

[2561] **화합물 235의 제조**

[2562] 화합물 235c (10 mg, 0.023 mmol)을 포함하는 EtOH (4 mL) 용액에 $NH_3 \cdot H_2O$ (1 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (0.20 g, 2.22 mol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 235 을 93%의 순도(8.0 mg, 74%)의 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.823 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 401.2 $[M+H]^+$; 1H NMR: (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.35-7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.909-6.904 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 2H), 3.60-3.58 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.18-3.08 (m, 3H), 2.98 (s, 6H), 2.09-2.03 (m, 2H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.47-1.26 (m, 5H).

[2564] **실시예 193. 화합물 236의 제조**



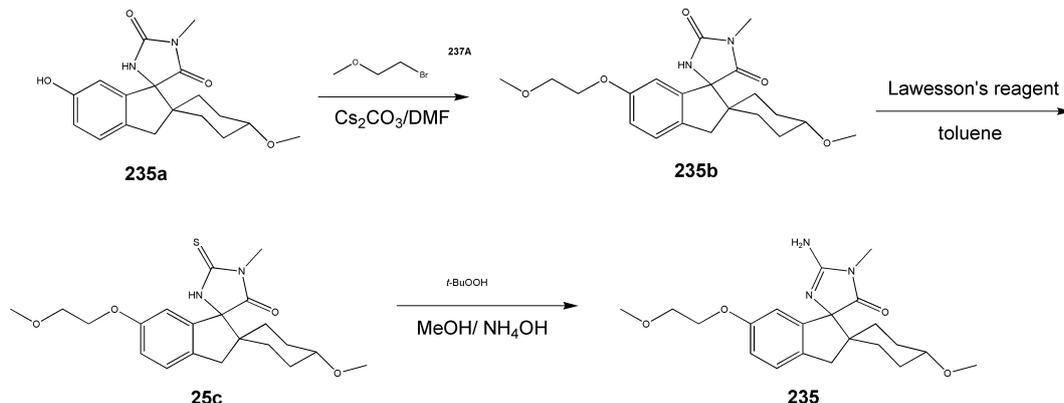
[2565]

[2566] 화합물 235의 합성방법과 유사한 방법에 따라서, 화합물 235a (50 mg, 0.15 mmol)를 화합물 236A (33.5 mg, 0.225 mmol)과 알킬화하여 화합물 236a 을 84%의 순도(60.0 mg, 94%)의 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.113 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 399.2 $[M+H]^+$

[2567] 화합물 236a (60 mg, 0.15 mmol)를 로슨 시약 (60.0 g, 0.15 mmol)과 반응시켜 화합물 236b 을 80% 순도(38.0 mg, 62%)의 연노란색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.416 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 415.1 $[M+H]^+$.

[2568] 화합물 236b (38 mg, 0.09 mmol)를 최종적으로 전환하여 화합물 236 (6.3 mg, 16%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.117 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 398.2 $[M+H]^+$; 1H NMR: (CD₃OD 400 MHz): δ 7.16-7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.071-7.045 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 5H), 1.61 (m, 3H), 1.39-1.23 (m, 4H).

[2570] **실시예 194. 화합물 237의 제조**

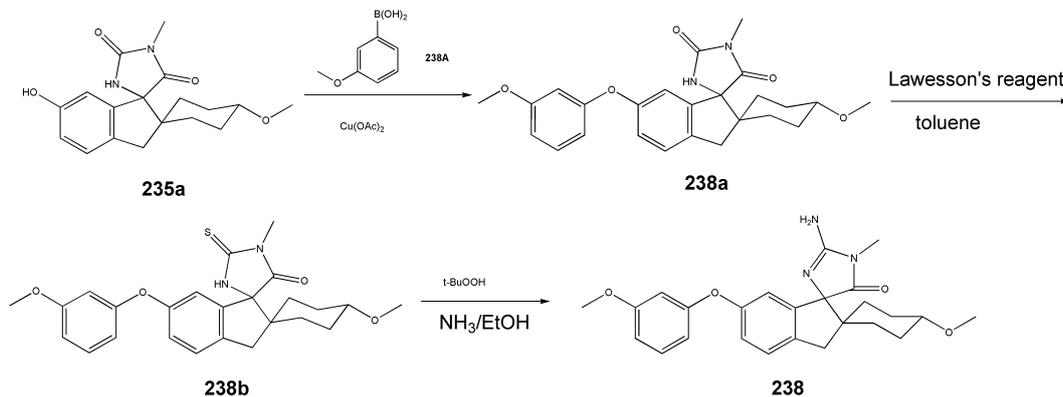


[2571]

[2572] 화합물 235의 합성방법과 유사한 방법에 따라서, 화합물 235a (57 mg, 0.172 mmol)를 화합물 237A (34 mg, 0.258 mmol)가 들어있는 Cs₂CO₃ (84 mg, 0.258 mmol)와 알킬화하여 화합물 235b (32 mg, 48%)를 얻었다.

[2573] 그리고, 화합물 235b (32 mg, 0.082 mmol)를 로슨 시약 (50 mg, 0.124 mmol)과 반응시켜 화합물 235c (32 mg, 94%)를 얻고, 이를 전환시켜 화합물 235 (2.9 mg, 10%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.994 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 388 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.31-3.35 (m 3H), 3.19 (s, 4H), 3.01-3.13 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.27-1.44 (m, 5H).

[2575] 실시예 195. 화합물 238의 제조



[2576]

[2577] 화합물 238a의 제조

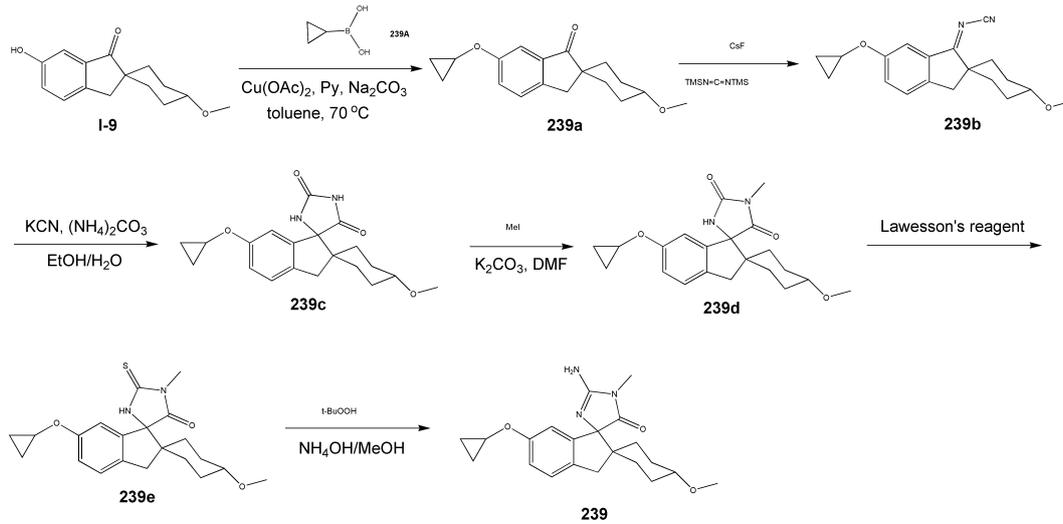
[2578] 화합물 235a (40 mg, 0.12 mmol), 화합물 238A (40 mg, 0.24 mmol), Et₃N (0.1 mL, 0.6 mmol)을 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (10 mL)의 혼합물에 분자체 (40 mg) 및 Cu(OAc)₂ (44 mg, 0.24 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 생성 현탁액을 상온에서 산소 분위기 하에 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 세척하고, 셀라이트 패드로 여과하였다. 여액을 감압하에 농축하고 잔사를 얻었다. 이를 분취 TLC(석유에테르: 에틸아세테이트 (3:1))로 정제하여 화합물 238a (20 mg, 45%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.321 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 437 [M+H]⁺.

[2580] 화합물 238의 제조

[2581] 화합물 238a (30 mg, 0.068 mmol) 및 로슨 시약 (31 mg, 0.075 mmol)을 포함하는 건조 톨루엔 (3 mL)의 현탁액을 120 °C 이하, 45분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 분취 TLC (석유: 에틸아세테이트 = 5: 1)로 정제하여 화합물 238b (15 mg, 50% purity)을 노란색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.435 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 453.1 [M+H]⁺.

[2582] 화합물 238b (15 mg, 0.033 mmol), t-BuOOH (80 mg, 0.887 mmol)을 포함하는 암모니아 (3 mL) 및 메탄올 (1 mL)의 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하고 잔사를 산성 분취 HPLC로 정제하여 화합물 238 (3.5 mg, 30%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.000 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 436 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.4 Hz, 2.8, 1H), 6.66 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.14 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.05 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.39 (m, 4H).

[2584] 실시예 196. 화합물 239의 제조



[2585]

[2586] 화합물 239a의 제조

[2587] 화합물 239A (70 mg, 0.816 mmol), 화합물 I-9 (100 mg, 0.408 mmol), 및 Na₂CO₃ (71 mg, 0.816 mmol)을 포함하는 톨루엔 (2 mL)의 현탁액에 Cu(OAc)₂ (74 mg, 0.408 mmol) 및 피리딘 (33 mg, 0.408 mmol)을 포함하는 뜨거운 톨루엔 (4 mL) 현탁액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 70 °C까지 승온하고 대기 중에서 밤새 교반하였다. 생성 혼합물을 상온으로 냉각하고, 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가하고, 이어서 물을 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂으로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 239a (15 mg, 13%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.38 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.8 Hz 1H), 7.14 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.21 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.28 (m, 3H), 0.73 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).

[2589] 화합물 239b의 제조

[2590] 화합물 239a (150 mg, 0.524 mmol)을 포함하는 드라이 CH₃CN (2 mL) 용액에 CsF (239 mg, 1.573 mmol)를 질소 하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50 °C, 15분 동안 가열하고, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (0.59 mL, 2.62 mmol)를 첨가하였다. 최종 반응 혼합물을 밤새 50 °C에서 교반하였다. 반응을 상온까지 냉각시키고, 물 (10 mL)로 종료한 다음, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 239b (120 mg, crude)을 얻고, 다음 단계에서 사용하였다.

[2592] 화합물 239c의 제조

[2593] 30 mL 밀봉된 튜브에 화합물 239b (120 mg, 0.387 mmol), KCN (101 mg, 1.548 mmol) 및 (NH₄)₂CO₃ (376 mg, 3.87 mmol)을 첨가하였다. 이 고체에 H₂O (2 mL) 및 EtOH (2mL)를 첨가하였다. 밀봉된 튜브를 닫고, 오일중탕에서 75 °C, 밤새 가열하였다. 반응을 상온까지 냉각시킨 후, 물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 239c (138 mg, 100%)을 노란색 고체로 얻었다.

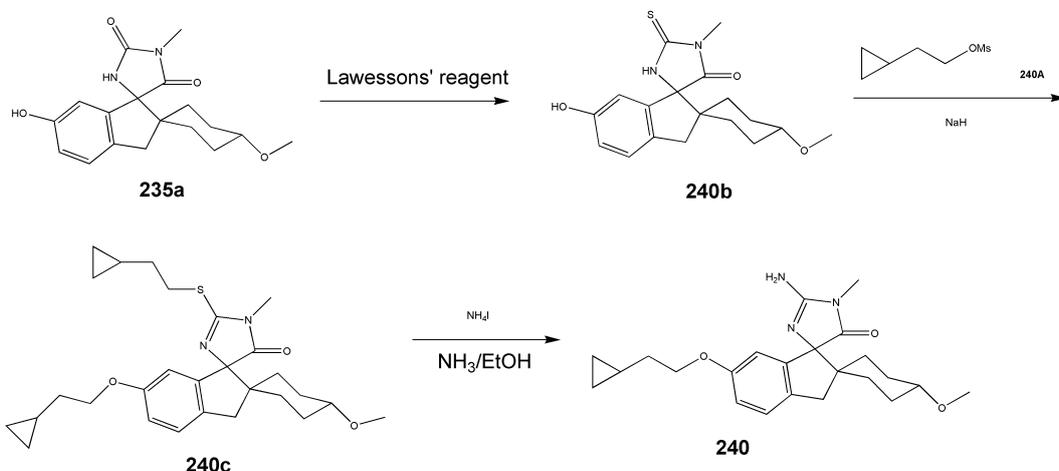
[2595] 화합물 239의 제조

[2596] 화합물 229의 합성방법과 유사한 방법에 따라서, 화합물 239c (138 mg, 0.387 mmol)을 MeI (55 mg, 0.387 mmol)와 디메틸화하여 화합물 239d (100 mg, 70%)을 백색 고체로 얻었다.

[2597] 화합물 239d (100 mg, 0.27 mmol)을 포함하는 건조 톨루엔 (3 mL)을 로슨 시약 (164 mg, 0.405 mmol)과 반응시켜 화합물 239e (60 mg, 58%)를 백색 고체로 얻고, 이를 전환시켜 화합물 239 (8.5 mg, 15%)을 백색 고체로 얻

었다. LC-MS $t_R = 1.040$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 370 $[M+H]^+$; 1H NMR (CD_3OD 300 MHz): δ 7.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.11 (m, 4H), 3.04 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.42-1.25 (m, 3H), 0.75-0.58 (m, 4H).

[2599] 실시예 197. 화합물 240의 제조



[2600]

[2601] 화합물 240b의 제조

[2602] 화합물 235a (80 mg, 0.242 mmol)를 포함하는 건조 톨루엔 (2 mL) 용액에 로슨 시약 (118 mg, 0.291 mmol)을 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 130 °C, 60분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 분취 TLC (CH_2Cl_2 : MeOH = 10: 1)로 정제하여 화합물 240b (20 mg, 24%)을 백색 고체로 얻었다.

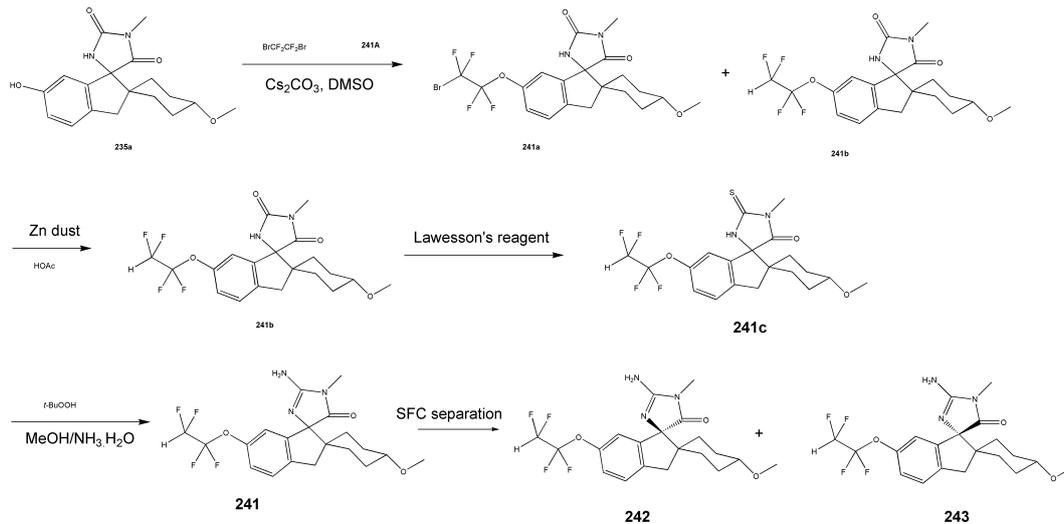
[2604] 화합물 240c의 제조

[2605] 화합물 240b (30 mg, 0.0865 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL) 용액에 NaH (13 mg, 0.346 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 1시간 교반 후, 화합물 240A (43 mg, 0.259 mmol)를 첨가하고, 상기 반응을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응을 물(15 mL)로 종료하고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 240c (30 mg, impure)을 오일로 얻었다.

[2606] 화합물 240의 제조

[2607] 화합물 240c (15 mg, 0.031 mmol)을 포함하는 $NH_3/EtOH$ (2 mL) 용액에 NH_4I (46 mg, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서, 120 °C 2시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 240 (2.0 mg, 17%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.017$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 498 $[M+H]^+$; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.97 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 4H), 1.27 (m, 1H), 0.75 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.05 (m, 2H).

[2609] 실시예 198. 화합물 241, 242 및 243의 제조



[2610]

[2611] 화합물 241a 및 241b의 제조

[2612] 화합물 235a (80 mg, 0.19 mmol), 화합물 241A (98 mg, 0.38 mmol), 및 Cs_2CO_3 (93 mg, 0.29 mmol)를 포함하는 DMSO (1.5 mL) 혼합물을 50°C 에서 밤새 교반하였다. LCMS 로 반응 완결을 확인하였다. 상온으로 냉각한 후, 물 (10 mL) 및 CH_2Cl_2 (10 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 CH_2Cl_2 (10 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 241a 및 241b (70 mg, 60%)의 혼합물을 백색 고체로 얻었다.

[2614] 화합물 241b의 제조

[2615] 화합물 241a 및 241b (70 mg, 0.157 mmol)을 포함하는 HOAc (2 mL) 용액을 50°C 로 가열하였다. 상기 용액에 Zn 더스트(dust) (31 mg, 0.0471 mmol)를 질소하에 일정량 첨가하였다. 70°C 에서 밤새 교반한 후, 물(10 mL) 및 CH_2Cl_2 (10 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 CH_2Cl_2 (10 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 241b (20 mg, 29%)을 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.96-5.68 (m, 1H), 5.51 (d, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.12 (m, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.27 (m, 4H), 1.19 (m, 1H).

[2617] 화합물 241c의 제조

[2618] 화합물 241b (40 mg, 0.093 mmol)을 포함하는 건조 톨루엔 (2.5 mL) 용액에 로슨 시약 (56mg, 0.140 mmol)을 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서, 130°C 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 241c (30 mg, 71%)을 백색 고체로 얻었다.

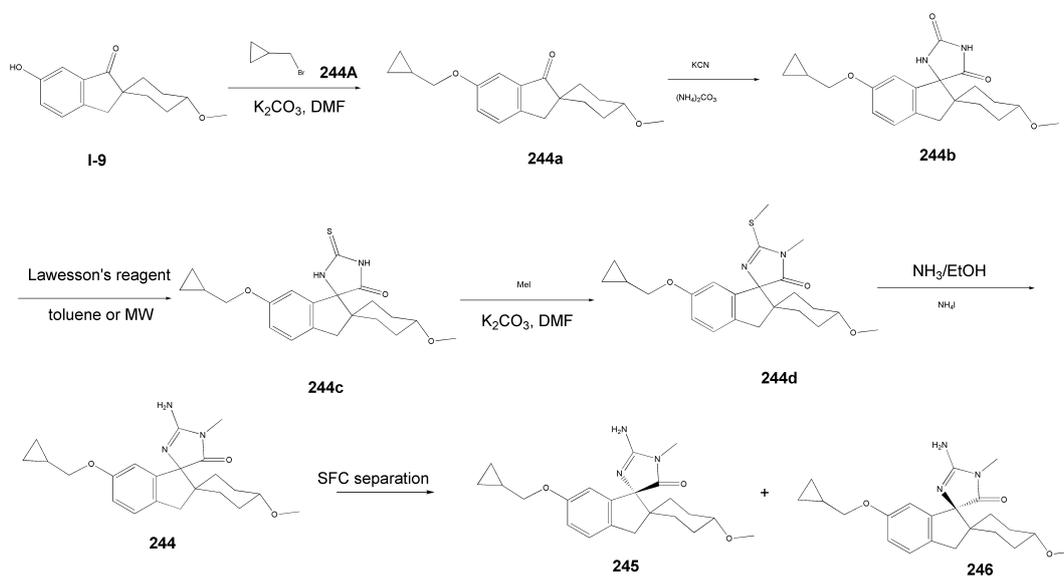
[2619] 화합물 241의 제조

[2620] 화합물 241c (30 mg, 0.067 mmol)를 포함하는 MeOH (3 mL) 및 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.6 mL) 용액에 $t\text{-BuOOH}$ (197 mg, 13.5 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 241 (9 mg, 31%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.063 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.42-6.06 (tt, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.22-3.13 (m, 6H), 2.15 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.48 (m, 3H), 1.41-1.22 (m, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -89.826, -139.278

[2622] **화합물 242 및 243의 제조**

[2623] **화합물 241** (80 mg, 0.186 mmol)을 SFC로 분리하여 **화합물 243** (15 mg, 19%), LC-MS $t_{R} = 0.899$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 430 $[M+H]^+$; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.41-6.15 (t, $J = 52.8$ Hz 1H), 3.36 (s, 3H), 3.15-3.13 (m, 3H), 3.06 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.29 (m, 2H). ^{19}F NMR (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -89.925, -139.348; ee%:100%; 및 **화합물 242** (30 mg, 38%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_{R} = 0.893$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 430 $[M+H]^+$; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.17-6.03 (t, $J = 52.8$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.05-3.98 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.16 (m, 2H). ^{19}F NMR (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -89.918, -139.343; ee%:100%.

[2625] **실시예 199. 화합물 244, 245 및 246의 제조**



[2626]

[2628] **화합물 244a 의 제조**

[2629] **화합물 I-9** (380 mg, 1.53 mmol in DMF (5 mL) 용액에 K_2CO_3 (422.2 mg, 3.06 mmol), 및 **화합물 244A** (249.2 mg, 1.84 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응에 H_2O (10 mL)를 첨가하고, 수층을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na_2SO_4 로 건조 및 농축하여 **화합물 244a** (380 mg, 67%)을 백색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.69 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.27-3.37 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 1.97-2.09 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 2H), 1.34-1.43 (m, 2H), 1.27-1.34 (m, 1H), 0.79-0.80 (m, 2H), 0.28-0.32 (m, 2H).

[2631] **화합물 244의 제조**

[2632] 실시예 I-2에서 설명된 **I-6**의 합성방법과 유사한 방법에 따라, **화합물 244a** (380 mg, 1.26 mmol)를 축합하여 히단토인 **244b** (70 mg, 18%)을 백색고체로 얻었다. LCMS: $t_{R} = 1.191$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 371.2$ $[M+H]^+$.

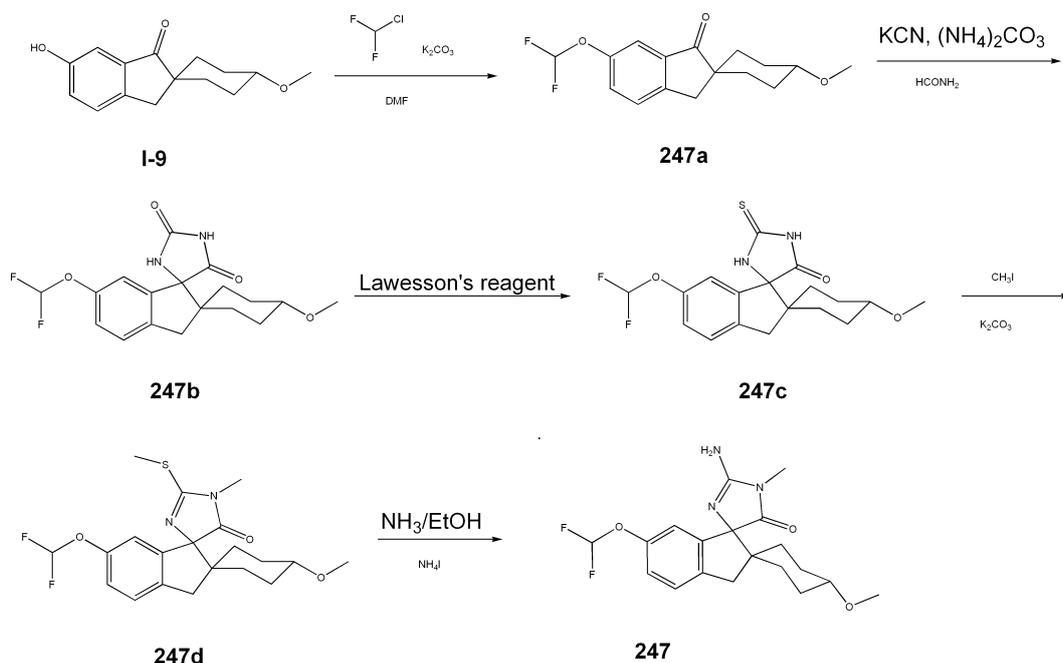
[2633] **화합물 244b** (50 mg, 0.13 mmol)을 로슨 시약 (60 mg, 0.14 mmol)과 질소하에 반응시켜 **화합물 244c** (30 mg, 57%)을 백색 고체로 얻고, 이를 MeI (45.6mg, 0.31mmol)로 메틸화하여 **화합물 244d** (20 mg, 65%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: $t_{R} = 1.412$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 415.2$ $[M+H]^+$.

[2634] 최종적으로, 화합물 **244d** (20 mg, 0.046 mmol)를 전환시켜 **화합물 244** (2.4 mg, 5%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: $t_R = 1.678$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 384.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.50-1.39 (m, 2H), 1.39-1.29 (m, 2H), 0.61-0.60 (m, 2H), 0.34-0.31 (m, 2H).

[2635] **화합물 244** (~400 mg)를 SFC로 정제하여 **화합물 245** (133.7 mg, 27%), LCMS: $t_R = 0.833$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 384.1$ [M+H]⁺. SFC: $t_R = 5.82$ min in 16 min chromatography, ee%=100%. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.17-7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81-6.79 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.12 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.97-2.93 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 3H), 0.61-0.60 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 2H).

[2636] 및 **화합물 246** (144 mg, 29%)을 백색고체로 얻었다; LCMS: $t_R = 1.080$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 384.3$ [M+H]⁺. SFC: $t_R = 9.28$ min in 16 min chromatography, ee%=99%. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.17-7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81-6.79 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.27-3.12 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.97-2.93 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 1H), 1.35-1.31 (m, 2H), 1.31-1.28 (m, 3H), 0.61-0.60 (m, 2H), 0.36-0.35 (m, 2H).

[2638] 실시예 200. 화합물 247의 제조



[2639]

[2641] **화합물 247a의 제조**

[2642] 화합물 **I-9** (1.0 g, 4.06 mmol)을 포함하는 DMF (15 mL) 용액에 K₂CO₃ (0.62 g, 4.47 mol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 85 °C에서, 6시간 동안 클로로-디플루오로-메탄의 흐름으로 버블링 하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 포화 NH₄Cl (2 x 10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 이를 분취 TLC (hexan: EtOAc = 5:1)로 정제하여 화합물 **247a** (420 mg, 35%)을 백색 고체로 얻었다.

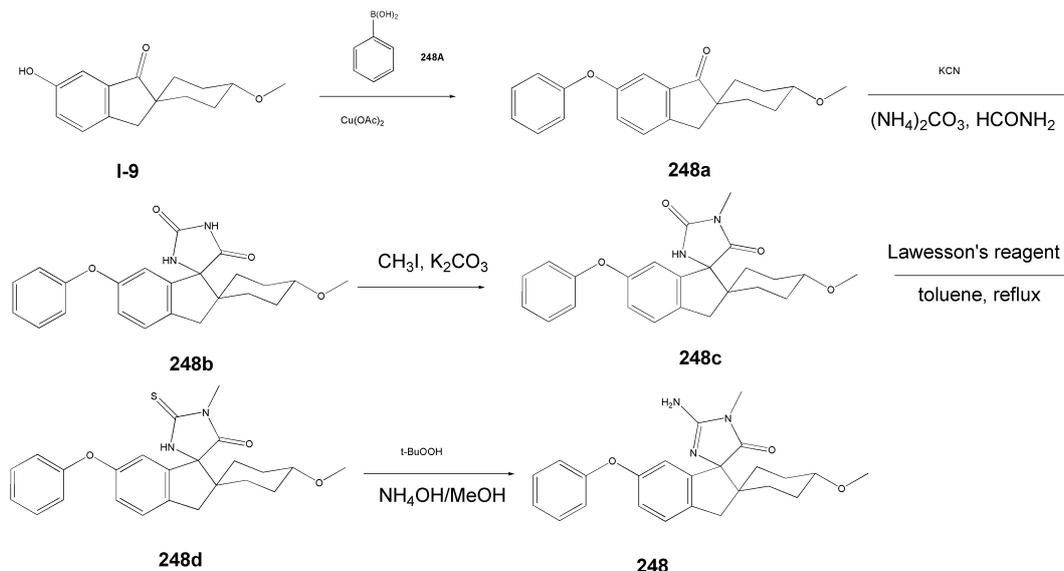
[2644] **화합물 247의 제조**

[2645] 실시예 I-2에서 설명된 **화합물 I-6**의 합성방법과 유사한 방법에 따라, 화합물 **247a** (420 mg, 1.42 mmol)을 축합

하여 히단토인 **247b** (45 mg, 8%)을 백색 고체로 얻고, 화합물 **247b** (40 mg, 0.11 mmol)를 로슨 시약 (53 mg, 0.13 mmol)과 반응시켜 화합물 **247c** (36 mg, 85%)을 백색 고체로 얻었다.

[2646] 화합물 **247c** (36 mg, 0.094 mmol)를 아이오도메탄 (20 mg, 0.14 mmol)을 포함하는 DMF (1 mL)와 디메틸화하여 화합물 **247d** (21 mg, 54%)을 백색 고체로 얻고, 이를 전환시켜 **화합물 247** (6.1 mg, 31%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.008$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 380 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 1H): δ 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.52-6.89 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.00-3.07 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.20-1.42 (m, 5H). ^{19}F NMR (CD_3OD 19F): δ -83.426

[2648] 실시예 201. 화합물 248의 제조



[2649]

[2650] 화합물 248a의 제조

[2651] 화합물 **I-9** (247 mg, 2.03 mmol), **248A** (500 mg, 2.03 mmol), $Cu(OAc)_2$ (737 mg, 4.06 mmol), Et_3N (1.42 mL, 10.05 mmol) 및 분자체(molecular sieves) (200 mg)를 포함하는 무수 CH_2Cl_2 (20 mL)의 현탁액을 상온 대기 중에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 10: 1)로 정제하여 화합물 **248a** (0.45 g, 85%)을 갈색 오일로 얻었다.

[2653] 화합물 248b의 제조

[2654] 스틸 오토클레이브를 화합물 **248a** (450 mg, 1.4 mmol), KCN (180 mg, 2.8 mmol), $(NH_4)_2CO_3$ (1.1 g, 11.3 mmol) 및 포름아마이드(15 mL)의 혼합물로 채웠다. 상기 혼합물을 $120^\circ C$ 에서 72시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 얼음을 넣었다. 진한 HCl (20 mL)으로 산성화한 후, 상기 혼합물을 여과하여 고체를 얻고, 이를 에틸아세테이트 (600 mL)에 용해시키고, 물(2 x 150 mL)로 세척하였다. 모은 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물의 재결정화를 에틸아세테이트로 하여 화합물 **248b** (0.18 g, 33%)을 검은색 고체로 얻었다.

[2656] 화합물 248c의 제조

[2657] 화합물 **248b** (180 mg, 0.46 mmol)을 포함하는 CH_3CN (3.0 mL) 용액에 K_2CO_3 (100 mg, 0.69 mmol)을 첨가하였다. 5분 교반한 후, MeI (98 mg, 0.60 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 $80^\circ C$, 35분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 화합물 **248c** (120 mg, 87%)를 노란색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[2659] 화합물 248d의 제조

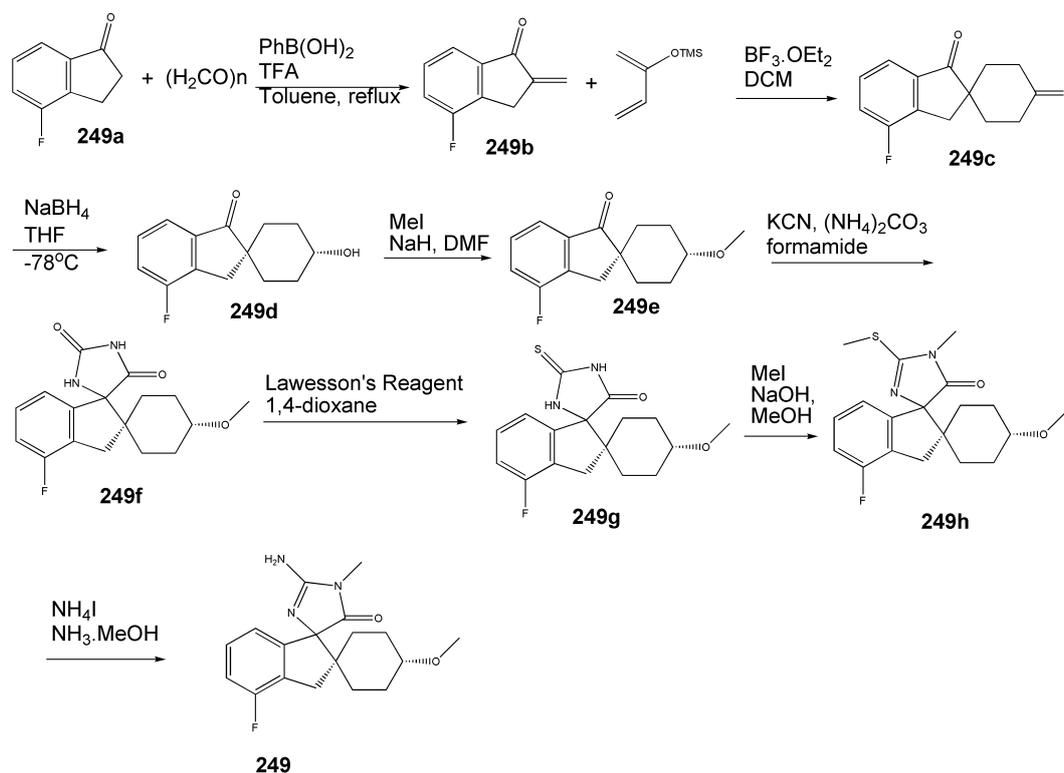
[2660] 화합물 **248c** (120 mg, 0.29 mmol) 및 로슨 시약 (143 mg, 0.35 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (3 mL)의 현탁액

을 120℃, 45분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 **248d** (60 mg, 90%) 노란색 고체로 얻었다.

[2662] 화합물 248의 제조

[2663] 화합물 **248d** (60 mg, 0.14 mmol), *t*-BuOOH (255 mg, 2.84 mmol)을 포함하는 NH₄OH/MeOH (2 mL/5 mL)의 용액을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켜 제거하여 잔사를 얻고, 이를 분취 RP-HPLC (산성)로 정제하여 **화합물 248** (17.2 mg, 30%) (TFA 염)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t*_R = 0.967 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 406.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.37-7.30 (t, *J* = 5.7 Hz, 3H), 7.14-7.09 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 4H), 3.42 (s, 3H), 3.19 (s, 4H), 3.15-3.12 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.51-1.29 (m, 5H).

[2665] 실시예 202. 화합물 249의 제조



[2666] 화합물 249b의 제조

[2667] 1000 mL 둥근 바닥 플라스크에 4-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (**249a**) (5.04 g, 33.6 mmol), 파라포름 알데히드 (10.08 g, 336 mmol), 페닐보론산(4.92 g, 40.3 mmol) 을 첨가하고, 이어서 톨루엔 (235 mL)을 첨가한 다음, 상기 현탁액에 TFA (2.6 mL, 33.6 mmol)를 첨가하고, 생성된 현탁액을 4시간 동안 환류하여, 맑은 연 노란색의 용액을 얻었다. 상기 용액을 상온으로 냉각하고, pH를 7-8로 포화 NaHCO₃를 첨가하여 조정하였다. 에틸아세테이트로 추출한 후, 유기층을 모으고, 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (0 to 30%EtOAc/헥산)로 정제하여 4-플루오로-2-메틸렌-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (**249b**) (3.91 g, 72%)을 얻었다. LC-MS *t*_R = 1.49 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 163 [M+H]⁺

[2670] 화합물 249c의 제조

[2671] 4-플루오로-2-메틸렌-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (**249b**) (3.71 g, 22.9 mmol) 및 (buta-1,3-디엔-2-일옥시)트리메틸실란(5.2 mL, 29.8 mmol)을 포함하는 DCM (200 mL)의 용액에 0°C에서, BF₃·Et₂O (0.5 mL)를 적가하였다. 생성 용액을 0°C에서 추가30분 동안 교반하고, MeOH (0.3 mL)로 반응을 종료하고, 상온으로 승온한 다음 2N HCl 수용액 (15 mL)으로 산성화하고, DCM (10 mL x 4)으로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 증발시키고, 잔사를 플래시 크로마토그래피 (0 to 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 4'-플루오로스파이로[시클로헥산-

1,2'-인덴]-1',4(3'H)-디온 (**249c**) (2.77 g, 49%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.41$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 233 [M+H]⁺.

[2673] **화합물 249d의 제조**

[2674] 4'-플루오로스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1',4(3'H)-디온 (**249c**) (2.77 g, 11.9 mmol)을 포함하는 THF (40 mL) 용액에, -78℃에서 NaBH₄ (0.45 g, 11.9 mmol)를 일정량 첨가하였다(온도를 -70℃ 이하로 조절). 생성 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, -78℃의 아세톤을 여분의 NaBH₄로 반응종료하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 승온하고, 물(10 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL X 4)로 추출한 다음, 모든 유기층을 식염수로 세척(10 mL), Na₂SO₄로 건조하고, 증발시켜 건조하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (0 to 60% EtOAc/헥산)로 정제하여 (1r,4r)-4'-플루오로-4-히드록시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (**249d**) 및 이의 이성질체를 3:1 혼합물 (2.35 g, 84%)로 얻었으며, 이들은 정상 상의 크로마토그래피로는 분리할 수 없었다. LC-MS $t_R = 1.29$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 235 [M+H]⁺. 이의 이성질체, LC-MS $t_R = 1.37$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 235 [M+H]⁺.

[2676] **화합물 249e의 제조**

[2677] (1r,4r)-4'-플루오로-4-히드록시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (**249d**) (2.11 g, 9.0 mmol)을 포함하는 무수 DMF (30 mL) 용액에 NaH (60% in mineral oil, 1.80 g, 27.0 mmol) 슬러리를 포함하는 DMF (5mL)를 적가하였다. 생성된 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하고, 반응의 완료를 LC-MS로 확인하였다. 반응을 MeOH를 서서히 첨가하고, 이어서 물을 첨가하여 종료하고, DCM을 추출한 후, 유기층을 증발시킨 다음, 잔사를 플래시 크로마토그래피(20% EtOAc/헥산)로 정제하여 (1r,4r)-4'-플루오로-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (**5**) (1.50 g, 67%)을 얻었으며, 2종의 이성질체는 여전히 분리될 수 없었다. 생성물의 결정화를 헥산으로 수행하여 순수한 이성질체 **249e** (0.94 g, 63%)를 얻었다.

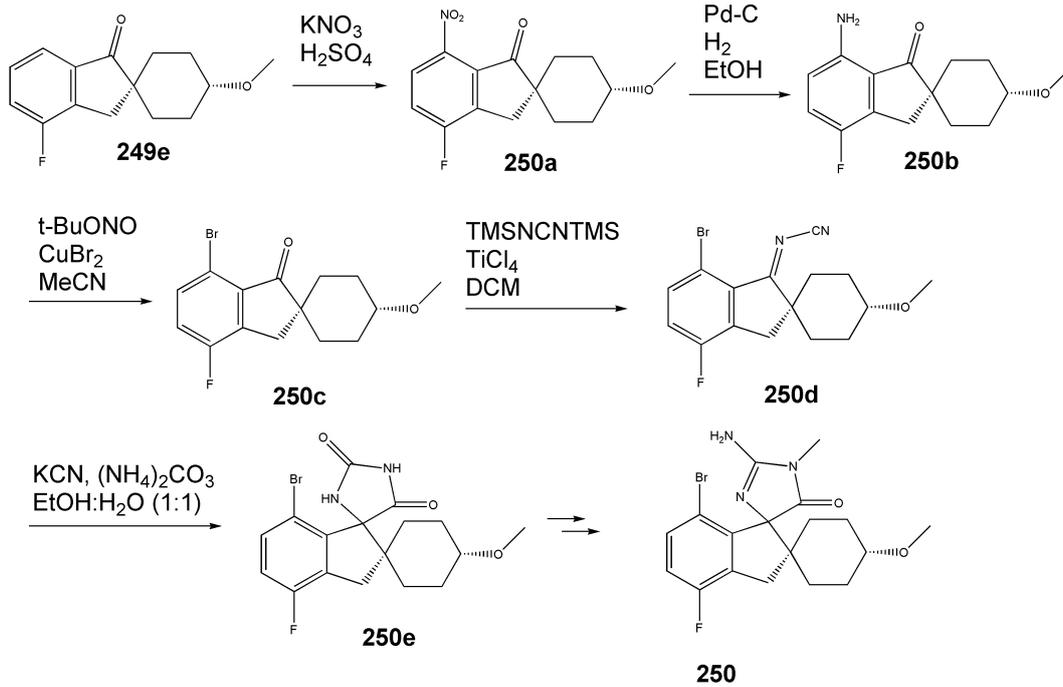
[2679] **화합물 249f 의 제조**

[2680] 실시예 I-2에서 설명된 화합물 **I-6**,의 합성방법과 유사한 방법에 따라, (1r,4r)-4'-플루오로-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (**249e**) (0.22 g, 0.89 mmol)을 축합하여 히단토인 **249f** (100 mg, 64% 보정된 수율, 99 mg 의 출발물질 **249e** 를 회수하였다). LC-MS $t_R = .23$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 319 [M+H]⁺.

[2681] 히단토인 **249f** (100 mg, 0.31 mmol)를 로슨 시약 (125 mg, 0.31 mmol)과 반응시켜 티오히단토인 **249g** (91.3 mg, 88%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.37$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 335 [M+H]⁺. 상기 티오히단토인 **7** (91.3 mg, 0.27 mmol)의 추가 디메틸화를 MeI (0.2 mL, excess)와 수행하여 티오에테르**249h** (79.7 mg, 80%)를 얻었다. LC-MS $t_R = 1.74$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 363 [M+H]⁺.

[2682] 최종적으로, 티오에테르**249h** (40 mg, 0.11 mmol)를 전환시켜 **화합물 249** 를 TFA 염 (25.6 mg, 70%)으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.09$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 332 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.26 (m, 1H), 7.14-7.00 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.04 (m, 1H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.44-1.22 (m, 5H).

[2684] 실시예 203. **화합물 250의 제조**



[2685]

제조

[2686]

(1*r*,4*r*)-4'-플루오로-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (249e) (1.17 g, 4.7 mmol)을 포함하는 진한 H₂SO₄ (6.0 mL) 용액에, 0℃에서 KNO₃ (0.48 g, 4.7 mmol)을 포함하는 진한 H₂SO₄ (1.5 mL)를 적가하고, 생성 용액을 0℃, 2시간 동안 교반하고, 얼음을 첨가하여 반응을 정지시키고, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL x 4)로 추출한 다음, 모은 유기층을 포화 NaHCO₃ (10 mL), 식염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 용매를 진공에서 제거하여 (1*r*,4*r*)-4'-플루오로-4-메톡시-7'-니트로스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (250a) (1.31 g, 95%)을 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS t_R = 1.68 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 294 [M+H]⁺.

화합물 250a의

[2688]

화합물 250b의 제조

[2689]

(1*r*,4*r*)-4'-플루오로-4-메톡시-7'-니트로스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (250a) (1.31 g, 4.5 mmol) 및 Pd-C (100 mg)를 포함하는 EtOH (60 mL) 용액을 5시간 동안 상온에서 수소 풍선을 연결하여 교반하였다. 반응 완료를 LC-MS로 확인하고, 상기 용액을 여과한 다음, 진공에서 제거하여 (1*r*,4*r*)-7'-아미노-4'-플루오로-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (250b) (1.18 g, 100%)을 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS t_R = 1.58 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 264 [M+H]⁺.

[2691]

화합물 250c의 제조

[2692]

CuBr₂ (1.25 g, 5.55 mmol) 및 tert-부틸 니트리트 (1.48 mL, 11.1 mmol)를 포함하는 무수 MeCN (15 mL) 용액에, 0℃에서 (1*r*,4*r*)-7'-아미노-4'-플루오로-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (250b) (1.17 g, 4.44 mmol)을 포함하는 무수 MeCN (5 mL)을 적가하여 온도를 5℃ 이하로 유지하였다. 첨가 후, 생성 용액을 서서히 상온으로 승온하고, 1시간 동안 교반한 다음 1N HCl로 반응을 종료하고, EtOAc (10 mL x 4)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL)하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피 (0 to 50% EtOAc/헥산)로 정제하여 (1*r*,4*r*)-7'-브로모-4'-플루오로-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (250c) (1.15 g, 79%)을 얻었다. LC-MS t_R = 1.84 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 327 [M+H]⁺.

[2694]

화합물 250d의 제조

[2695]

(1*r*,4*r*)-7'-브로모-4'-플루오로-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (250c) (1.14 g, 3.48 mmol)을 포함하는 무수 DCM (35 mL) 용액에 TiCl₄ (1 M in DCM, 7.0 mL, 7.0 mmol)를 첨가하고, 생성 용액을

상온에서 교반하고, N,N'-메탄디일리덴비스(1,1,1-트리메틸실란아민) (1.74 mL, 7.6 mmol)을 적가하였다. 상기 용액을 상온에서 밤새 교반하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 DCM (10 mL x 4)으로 추출하였다. 모은 유기층을 물(10 mL), 식염수(10 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 상기 용매를 진공에서 제거하고, 미정제 (E)-N-((1r,4r)-4'-브로모-7'-플루오로-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-3'(1'H)-일리덴)시아나미드 (**250d**) (1.22 g, 100 %)을 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS t_R = 1.82 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 351 [M+H]⁺.

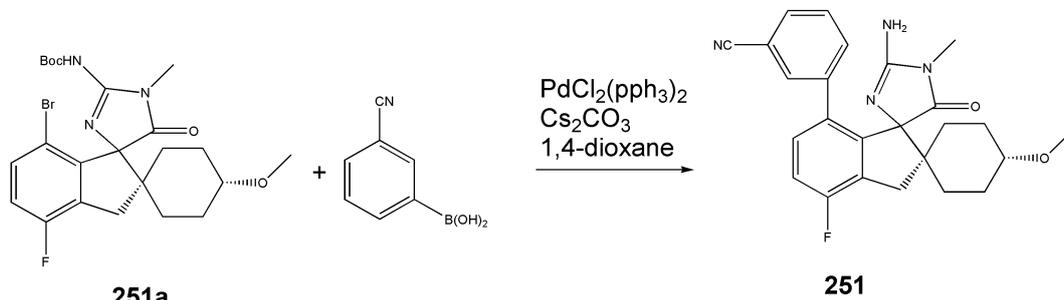
[2697] **화합물 250e의 제조**

[2698] 50 mL 밀봉 튜브에 (E)-N-((1r,4r)-4'-브로모-7'-플루오로-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-3'(1'H)-일리덴)시아나미드 (**250d**) (1.22 g, 3.48 mmol), KCN (0.47 g, 7.0 mmol), (NH₄)₂CO₃ (2.34 g, 24.4 mmol), 및 EtOH (10 mL) 및 물(10 mL)을 첨가하였다. 상기 튜브를 밀봉하고, 75 °C에서 밤새 교반하였다. 상기 용액을 상온으로 냉각하고, 물(15 mL)을 첨가한 다음, 여과하여 고체 생성물 **6** (0.70 g)을 얻고, 여액을 DCM으로 추출하고, 용매를 제거한 후, 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.24g의 또 다른 생성물을 **250e** (total 68%)를 얻었다.

[2700] **화합물 250의 제조**

[2701] 화합물 249와 유사한 방법으로, **화합물 250** 을 TFA 염으로서 합성하였다. LC-MS t_R = 1.21 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 410 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.48 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.56-1.26 (m, 5 H); ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -77.8, -121.0.

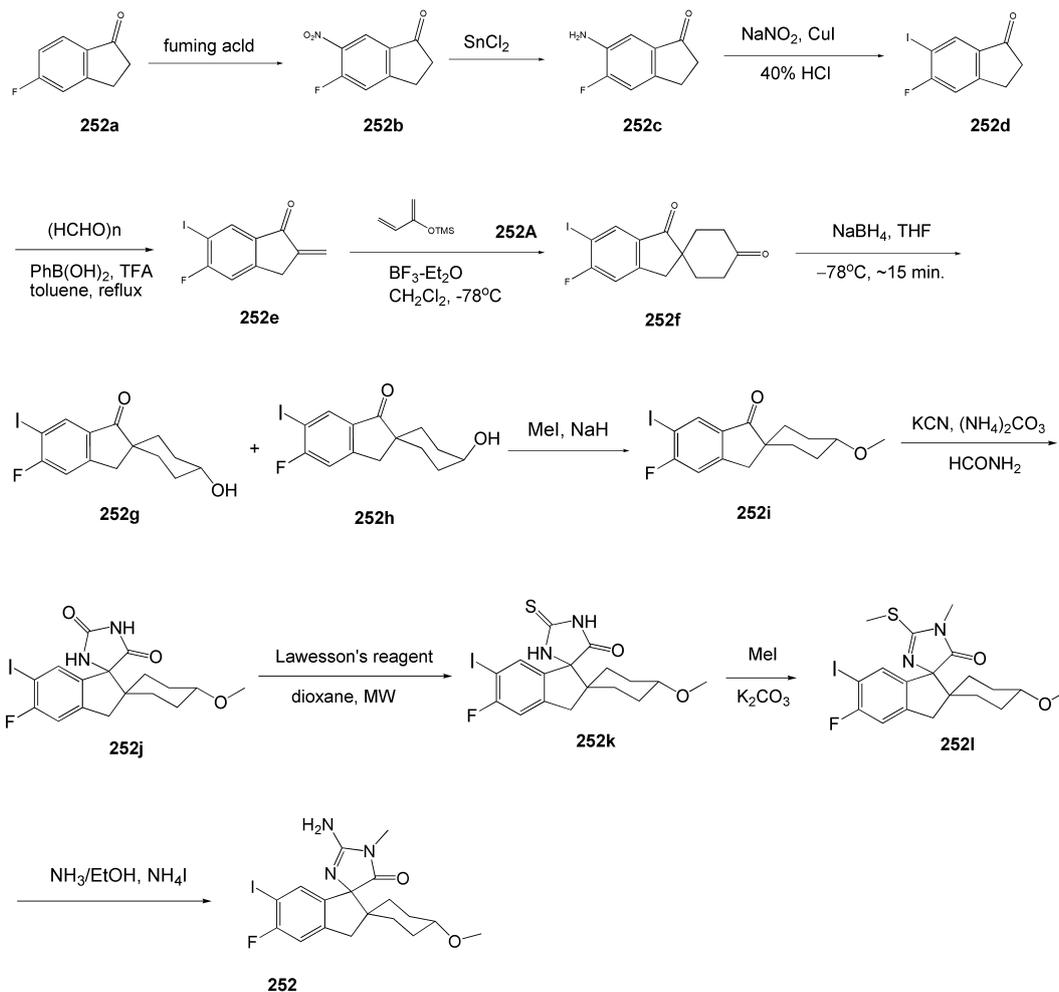
[2703] **실시예 204. 화합물 251의 제조**



[2704]

[2705] 10 mL CEM 튜브에 화합물 **251a** (102 mg, 0.2 mmol), PdCl₂(pph₃)₂ (7.0 mg), Cs₂CO₃ (130 mg, 0.4 mmol), 1,4-디옥산 (1 mL) 및 물(0.2 mL)을 첨가하였다. 상기 튜브를 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C, 30분 동안 가열하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 진공에서 제거한 다음 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 **251** (5.5 mg, 6%)을 얻었다. LC-MS t_R = 1.31 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 433 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.80 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.60-7.24 (m, 2 H), 7.22 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 3.36 (s, 3 H), 3.30 (m, 1H), 3.20-3.02 (m, 5H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.52-1.24 (m, 5H); ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -77, -120.

[2707] 실시예 205. 화합물 252의 제조



[2708]

[2710] 화합물 252b의 제조

[2711] 교반이 잘 된 건식 질산(fuming nitric acid) (92 mL) 용액에 화합물 252a (20 g, 133 mmol)를 0 °C에서 서서히 첨가하였다. 생성 혼합물을 0 °C에서 3시간 동안 교반하였다. TLC로 반응완결을 확인하고, 상기 반응 혼합물에 얼음(100 g)을 투입하여 노란색 고체를 얻었다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 에틸아세테이트 (200 mL)에 녹인 다음 물(2 x 500 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 화합물 252b (8.5 g, 33%)을 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.36-8.44 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 3.18-3.30 (m, 2H), 2.73-2.81 (m, 2H).

[2713] 화합물 252c의 제조

[2714] SnCl₂ (39.35 g, 174 mmol)를 포함하는 진한 HCl 수용액 (33 mL)에 화합물 252b (8.5 g, 43.6 mmol)를 포함하는 95% 에탄올 (16 mL) 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하고, 상기 혼합물을 50% NaOH 수용액(100 mL)으로 처리하여 노란색 고체를 얻었다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 CH₂Cl₂ (200 mL)에 용해시켰다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 Na₂SO₄로 건조한 다음, 진공에서 농축하여 화합물 252c (5.5 g, 77%) 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 6.99-7.20 (m, 2H), 3.79 (s, 2H), 2.93-2.96 (m, 2H), 2.58-2.60 (m, 2H).

[2716] 화합물 252d의 제조

[2717] 화합물 252c (5.5 g, 33.3 mmol)을 포함하는 진한 HCl (19 mL)의 혼합물을 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 얼음(10 g)을 첨가하고, 수분 동안 교반하였다. 이후, 상기 혼합물에 NaNO₂ (2.59 g, 36.7 mmol)를 포함하는 H₂O (13 mL)를 서서히 첨가하였으며, 온도는 -5 °C - 0 °C로 유지하고, 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에

KI (55.24 g, 333 mmol)를 포함하는 H₂O (70 mL)를 서서히 첨가하고, 다시 3시간 동안 교반하였다. 생성 혼합물을 여과하고, 여과액을 에틸아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 건조하여 화합물 **252d** (5 g, 54%)을 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.02-3.05 (m, 2H), 2.65-2.68 (m, 2H).

[2719] **화합물 252e의 제조**

[2720] 화합물 **252d** (10 g, 36.2 mmol), 파라포름알데히드(5.1 g, 163 mol), N-메틸아닐린 TFA 염 (12 g, 54.3 mmol)을 포함하는 무수 THF (120 mL) 용액을 8시간 동안 환류하였다. 출발물질이 모두 소진된 때, 미정제 혼합물을 상온으로 냉각하고, 농축하여 잔사를 얻고, 에틸아세테이트 (2 x 200 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(100 mL)하고, Na₂SO₄로 건조한 다음, 감압하에 농축하였다. 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 10:1)로 정제하여 화합물 **252e** (6.7 g, 65%)을 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.22 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.66 (s, 2H).

[2722] **화합물 252f의 제조**

[2723] 화합물 **252e** (1.6 g, 5.56 mmol, 1 equivalent)를 포함하는 디클로로메탄 (20 mL)에 2-트리메틸실릴옥시-1,3-부타디엔 (1.05 mL, 6.11mmol, 1.1 equivalents)을 첨가하고, 반응을 -78 °C까지 냉각하였다. 15분 동안 -78 °C에서 교반 후, BF₃·Et₂O (0.36 mL, 2.78 mmol, 0.5 equivalents)를 서서히 첨가하고, 반응을 -78 °C에서 교반하였다. 첨가하는 동안, 용액의 색깔이 무색에서 노란색으로 변하였다. 25분 동안 BF₃·Et₂O를 첨가한 후, TLC로 총 친디엔체(dienophile)의 소진, 실릴에놀에테르 디엘스-알더 생성물의 형성 및 원하는 케톤의 형성을 확인하였다. 상기 반응을 MeOH (3.5 mL)로 신속하게 종료하고, 5분 동안 -78 °C에서 교반하고, 상온으로 승온하였다. 상온에 도달하면, 희석된 HCl 수용액(2 M, 25 mL)을 첨가하고, 이상(biphasic) 용액을 5분 이하로 교반하였다. 두 상을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂ (2 x 100 mL)로 역추출하였다. 모든 유기층을 MgSO₄로 건조하고, 감압하에 농축하였다. 이 지점에서, TLC로 다른 미량의 부생성물과 함께 원하는 케톤이 주로 생성됨을 확인하였다. 미정제 생성물을 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 10:1)로 정제하였다. 해당 분획을 모으고, 감압하에 농축하여 화합물 **252f** (0.72 g, 37%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.14 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.10 (s, 2H), 2.61-2.65 (m, 2H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.09-2.13 (m, 2H), 1.77-1.83 (m, 2H).

[2725] **화합물 252g 및 252h의 제조**

[2726] 화합물 **252f** (720 mg, 2.01 mmol)을 포함하는 THF (8 mL) 용액을 -78°C까지 냉각하였다. 5분 후, NaBH₄ (76 mgs, 2.01 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 5분 이하로, -78 °C에서 교반하였다. TLC로 디케톤의 소진을 확인하고, 반응을 MeOH (2 mL)을 첨가하여 종료하였다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (50 mL)로 희석하였다. 물(25 mL)을 첨가하고, 수층을 에틸아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과, 감압하에 농축하여 화합물 **252g** 및 화합물 **252h** (750 mg, 90% crude yield) 를 포함하는 혼합물을 노란색 오일로 얻었다.

[2728] **화합물 252i의 제조**

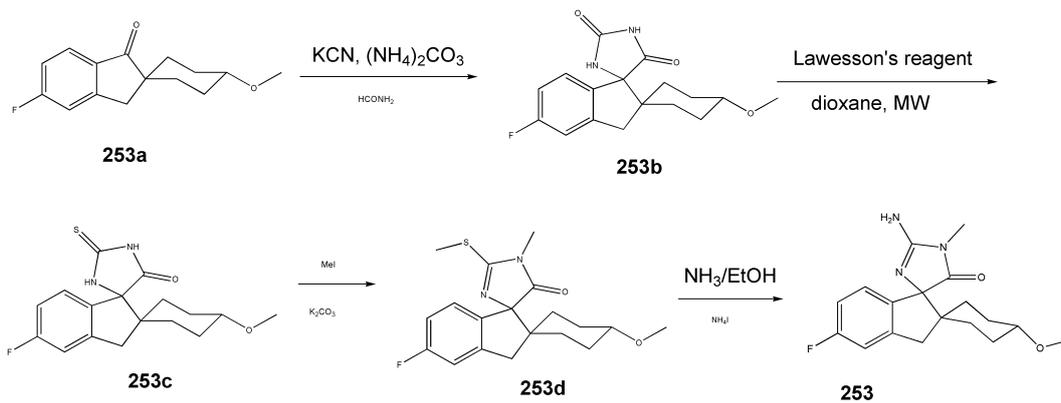
[2729] 화합물 **252g** (800 mg, 2.22 mmol)를 포함하는 THF (12 mL) 용액에 NaH (267 mg, 6.66 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 15분 동안 0 °C에서 교반하였다. 이후, 상기 혼합물에 메틸아이오다이드(1.39 mL, 22.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응을 상온에서 밤새 교반하고, TLC로 반응 완결을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 이용하여 여과하고, 에틸아세테이트 (40 mL)로 세척하였다. 상기 여액을 감압하에 농축하고, 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 40:1)로 정제하여 화합물 **252i** (200 mg, 23%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.10 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.16-3.22 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.30-1.41 (m, 2H).

[2731] **화합물 252의 제조**

[2732] 실시예 I-2에서 설명된 **화합물 I-6**의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 **252i** (617 mg, 2.0 mmol)를 축합하여 히단토인 **252j** (50 mg, 6%)을 백색 고체로 얻었다. 히단토인 **252j** (20 mg, 0.045 mmol)를 이후 로슨 시약 (18 mg, 0.045 mmol)과 반응시켜 화합물 **252k** (10 mg, 50%)을 노란색 고체로 얻었다.

[2733] 화합물 **252k** (15 mg, 0.033mmol)를 이후 MeI (9 mg, 0.063 mmol)와 디메틸화하여 화합물 **252l** (8 mg, 50% crude yield)을 노란색 고체로 얻고, 이를 전환하여 **화합물 252** (1 mg, 15%)를 얻었다. LC-MS $t_R = 0.937$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 458 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.70 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.23-3.33 (s, 3H), 3.15-3.18 (m, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.67-2.70 (m, 1H), 2.08-2.17 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 2H), 1.83-1.86 (m, 1H) ; 1.34-1.45 (m, 3H), 1.20-1.28 (m, 2H)

[2735] **실시예 206. 화합물 253의 제조**

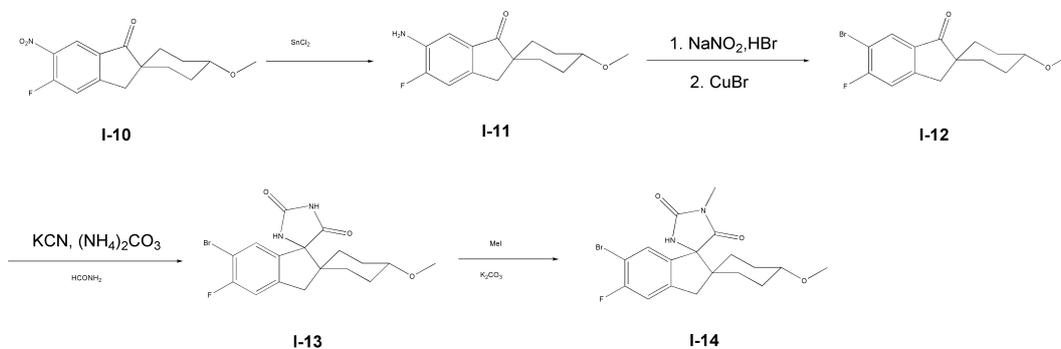


[2736]

[2737] 실시예 I-2에서 설명된 **화합물 I-6**의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 **253a** (800 mg, 2.45 mmol)를 축합하여 히단토인 **253b** (500 mg, 49%)을 백색 고체로 얻었다. 이후, 화합물 **253b** (200 mg, 0.47 mmol)를 로슨 시약 (254 mg, 0.47 mmol)이 들어있는 무수 톨루엔 (6 mL)과 반응시켜 화합물 **253c** (70 mg, 33%)를 노란색 고체로 얻고, 이를 MeI (118 mg, 0.42 mmol) 및 K₂CO₃ (116 mg, 0.84 mmol)과 반응시켜 화합물 **253d** (70 mg, 90%) 노란색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2738] 최종적으로, 화합물 **253d** (75 mg, 0.21 mmol)을 전환하여 **화합물 253** (6.0 mg, 8%)를 얻었다. LC-MS $t_R = 0.854$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.10-7.15 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.23-3.33 (s, 3H), 3.15-3.18 (s, 3H), 3.05 (m, 1H), 2.97-3.04 (m, 2H), 1.91-2.05 (m, 2H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.26-1.34 (m, 3H), 1.14-1.22 (m, 2H)

[2740] **실시예 I-4. 히단토인 I-14의 제조**



[2741]

[2743] **화합물 I-11의 제조**

[2744] SnCl₂ (9.25 g, 41 mmol)를 포함하는 진한 HCl (7.5 mL) 용액에 화합물 **I-10** (3 g, 10.24 mmol)을 포함하는 95% 에탄올 (3.6 mL) 용액을 첨가하였다. 생성 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하였다. TLC로 반응 완결을 확인하였다. 상기 혼합물을 50% NaOH 수용액(50 mL)으로 처리하여 노란색 고체를 얻었다. 얻은 혼합물을 여과하고,

여과케이크를 CH₂Cl₂ (100 mL)에 녹였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 Na₂SO₄로 건조한 후, 진공에서 농축하여 화합물 **I-11** (2 g, 67%)을 노란색 고체로 얻었다.

[2746] **화합물 I-12의 제조**

[2747] 화합물 **I-11** (2 g, 7.60 mmol)를 포함하는 진한 HBr (13.3 mL) 혼합물을 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물에 얼음 (10 g)을 첨가하고, 수 분 동안 교반하였다. 이후 상기 혼합물에 NaNO₂ (585 mg, 8.36 mmol)를 포함하는 H₂O (2.28 mL) 수용액을 온도를 -5 °C - 0 °C로 유지하면서 30분 동안 교반하면서, 서서히 첨가하였다. 상기 혼합물에 CuBr (1.21 g, 8.36 mmol)을 포함하는 진한 HBr (13.3 mL) 용액을 서서히 첨가하고, 다시 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하고, 여액을 에틸아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 화합물 **I-12** (0.85 g, 41%)를 노란색 고체로 얻었다.

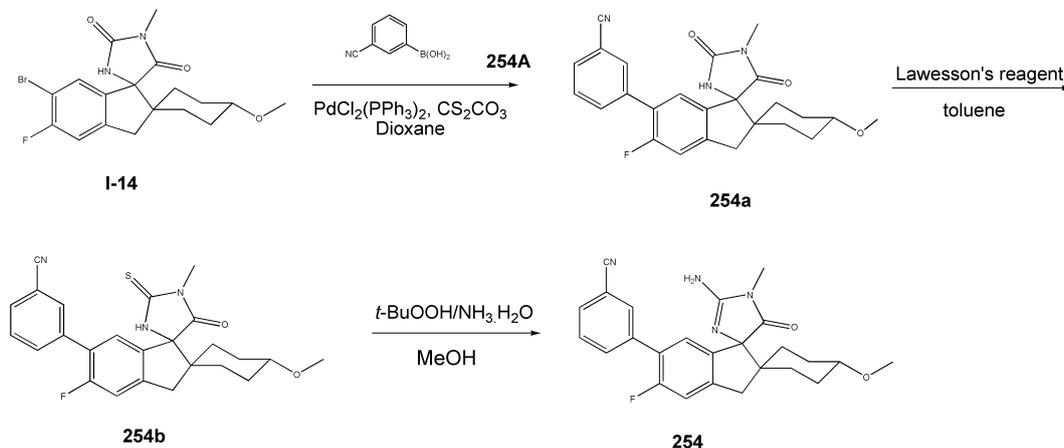
[2749] **화합물 I-13의 제조**

[2750] 스틸 오토클레이브를 화합물 **I-12** (850 mg, 2.60 mmol), KCN (338 mg, 5.20 mmol) 및 (NH₄)₂CO₃ (1.87 g, 19.5 mmol)을 포함하는 포름아마이드(25 mL) 혼합물로 채웠다. 상기 혼합물을 72시간 동안 110 °C에서 교반하고, 상온으로 냉각한 다음 얼음(10 g)을 넣었다. 진한 HCl 용액(10 mL)으로 산성화한 후, 생성 혼합물을 여과하고, 여과케이크를 에틸아세테이트 (100 mL)에 녹이고, 물(2 x 200 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축하고 화합물 **I-13** (650 mg, 63%)을 백색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2752] **화합물 I-14의 제조**

[2753] 화합물 **I-13** (140mg, 0.354mmol)이 들어있는 CH₃CN (7 mL) 용액에 MeI (77 mg, 0.53 mmol) 및 K₂CO₃ (77 mg, 0.53mmol)를 첨가하였다. 15분 동안 80 °C에서, 마이크로웨이브에서 교반한 후, 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 CH₂Cl₂에 녹인 후, 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻은 다음, 이를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 **I-14** (70 mg, 50%)을 노란색 고체로 얻었다.

[2755] **실시예 207. 화합물 254의 제조**



[2756]

[2757] **화합물 254a의 제조**

[2758] **화합물 254A** (48 mg, 0.329 mmol) 및 **화합물 I-14** (90 mg, 0.220 mmol)을 포함하는 디옥산 (6 mL), 및 Cs₂CO₃ 수용액(2 M, 1.56 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 질소 흐름으로 상기 반응물을 통과시켜 탈산소화하였다. 이후, PdCl₂(PPh₃)₂ (15.6 mg)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 120 °C에서 15분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각한 후, 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 셀라이트 패드로 여과하였다. 상기 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 15:1)로 정제하여 화합물 **254a** (65 mg, 73%)을 얻었다.

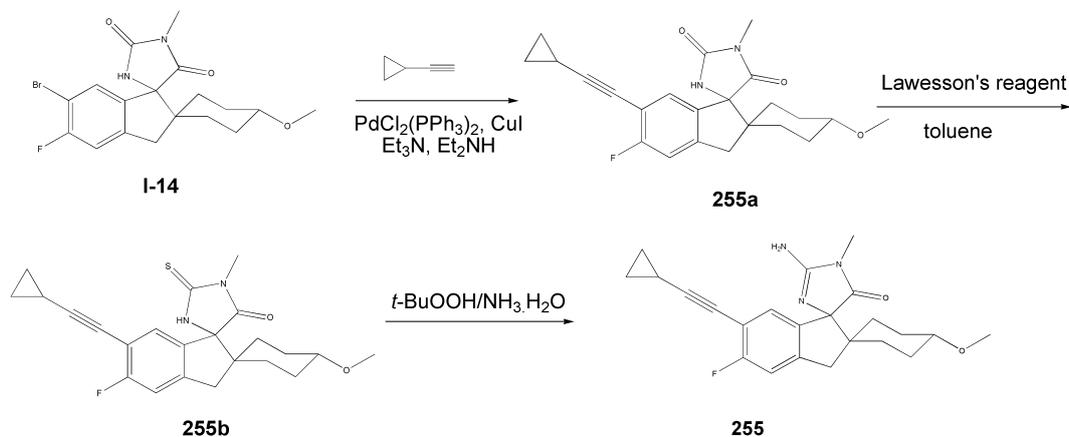
[2760] **화합물 254b의 제조**

[2761] 화합물 **254a** (65 mg, 0.15 mmol) 및 로슨 시약 (61 mg, 0.15 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (4 mL) 현탁액을 밤새 가열 환류하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 prep-TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 3:1)로 정제하여 화합물 **254b** (26 mg, 40%)을 노란색 고체로 얻었다.

[2763] 화합물 **254**의 제조

[2764] 화합물 **254b** (26 mg, 0.058 mmol) 및 *t*-BuOOH (104mg, 1.158 mmol)을 포함하는 NH₄OH (0.8 mL) 및 MeOH (1.5 mL) 용액을 밤새 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 이를 HPLC로 정제하여 화합물 **254** (3.2 mg, 12%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 0.970$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 433 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.70-7.81 (m, 2H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.51-7.60 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 14.4$ Hz, 4H), 3.23-3.33 (s, 3H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.05(s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.85-2.00 (m, 2H), 1.71-1.78 (m, 1H), 1.35-1.42 (m, 2H), 1.21-1.32 (m, 1H), 1.18-1.25(m, 2H)

[2766] 실시예 208. 화합물 **255**의 제조

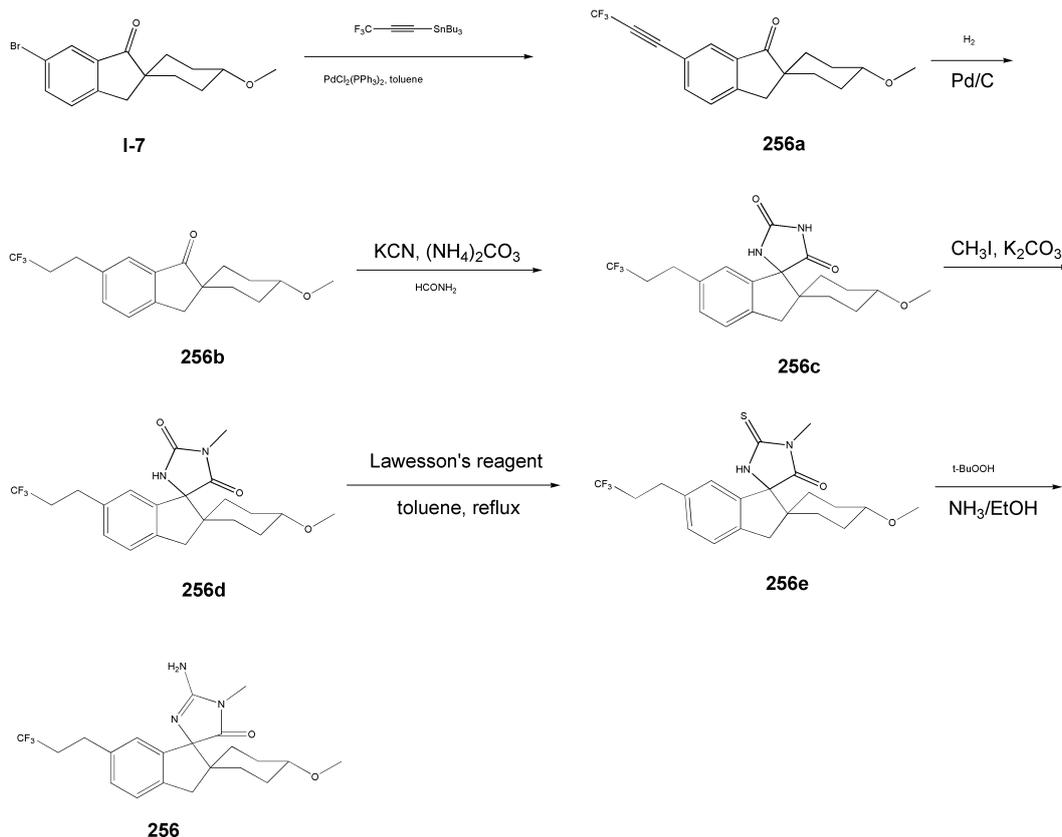


[2767]

[2768] 화합물 **254a**와 유사한 방법에 따라, 화합물 **I-14** (20 mg, 0.049 mmol)를 시클로프로필 아세틸렌(0.2 mL, excess)과 CuI (0.5 mg, 0.00245 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (1.7 mg, 0.00245 mmol)의 존재하에 커플링시켜 화합물 **255a** (18 mg, 96%)를 백색 고체로 얻었다.

[2769] 화합물 **255a** (20 mg, 0.051 mmol)를 로슨 시약 (20.4 mg, 0.051 mmol)과 반응시켜 화합물 **255b** (7 mg, 34%)를 노란색 고체로 얻고, 이를 전환시켜 화합물 **255** (2.2 mg, 31%)를 얻었다. LC-MS $t_R = 1.001$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 396 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 6.95-7.01 (m, 1H), 6.88-6.93 (m, 1H), 3.23-3.33 (s, 3H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.05(s, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.42-1.45 (m, 1H), 1.34-1.39 (m, 1H), 1.20-1.28 (m, 2H), 1.10-1.18(m, 2H), 0.75-0.85 (m, 2H), 0.60-0.66 (m, 2H).

[2771] 실시예 209. 화합물 256의 제조



[2772]

[2773] 화합물 256a 의 제조

[2774] 트리부틸 (3,3,3-트리플루오로프로판-1-인일)스타난(stannane) (1.166 g, 2.91 mmol) 및 화합물 I-7 (600 mg, 1.94 mmol)이 들어있는 톨루엔 (10 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 상기 반응 혼합물을 통해 질소 흐름을 버블링시켜 탈산소화하였다. 이후, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (68 mg, 0.097 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 125 °C에서 45분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 CsF 수용액 (4 M, 10 mL)으로 분배하고, 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(15 mL), 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과, 및 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유/에틸아세테이트 = 3:1)로 정제하여 화합물 256a (400 mg, 64%)을 백색 고체로 얻었다.

[2776] 화합물 256b의 제조

[2777] 화합물 256a (5 mg, 0.016 mmol)을 포함하는 THF (5 mL) 용액에 Pd/C (2 mg, 10 % in w.t.)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 대기압(1 atm), 수소하에 1시간 동안 상온에서 교반하고, LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 화합물 256b (4 mg, crude, 80%)을 백색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2779] 화합물 256c의 제조

[2780] 스틸 오토클레이브에 화합물 256b (100 mg, 0.307 mmol), KCN (40 mg, 0.614 mmol), 및 $(NH_4)_2CO_3$ (221 mg, 2.3 mmol) 혼합물을 채워 넣었다. 포름아마이드(25 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 100 °C, 72시간 동안 가열하고, 상기 반응 혼합물을 냉각한 다음, 얼음을 넣었다. 진한 HCl 수용액(3 mL)으로 산성화한 후, 상기 혼합물을 여과하여 고체를 얻고, 이를 에틸아세테이트 (100 mL)에 녹인 후, (2 x 25 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과한 다음 미정제 화합물 256c,를 얻고, 이를 분취 TLC (석유: 에틸아세테이트 = 1: 1)로 정제하여 화합물 4 (68 mg, 56%)을 백색 고체로 얻었다.

[2782] 화합물 256d 의 제조

[2783] 화합물 256c (50 mg, 0.126 mmol)을 포함하는 CH_3CN (4 mL)의 용액에 K_2CO_3 (52 mg, 0.378 mmol)를 첨가하였다.

5분 교반 후, MeI (20 mg, 0.139 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 60 °C, 10분 동안 마이크로웨이브에서 가열한 다음 100 °C, 10분 동안 더 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 화합물 **256d** (30 mg, 55%)을 백색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

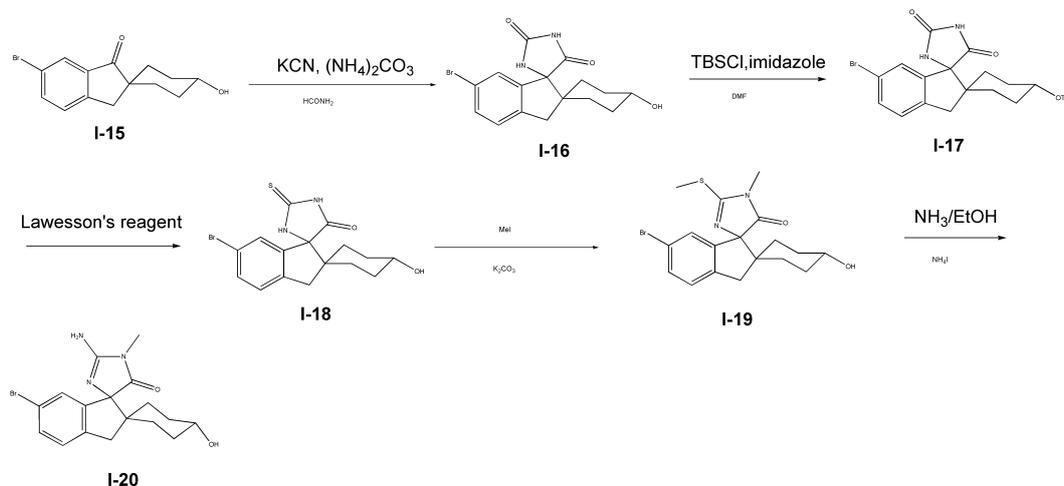
[2785] 화합물 **256e**의 제조

[2786] 화합물 **256d** (16 mg, 0.039 mmol) 및 로슨 시약 (16 mg, 0.039 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (1.5 mL) 용액을 140 °C, 30분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. LCMS로 반응 완료를 확인하고, 상기 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 분취 TLC (석유: 에틸아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 **256e** (14 mg, 84%)을 백색 고체로 얻었다.

[2788] 화합물 **256**의 제조

[2789] 화합물 **256e** (30 mg, 0.07 mmol) 및 *t*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (127 mg of a 65% solution in water, 1.41 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (10 mL, 5 N) 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, LCMS로 반응 완료를 확인한 후, 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 5:1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **256** (5.7 mg, 22%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.097 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 410.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.23-7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15-7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.08-3.18 (m, 2H), 3.04-3.06 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.81-2.85 (t, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.36-2.49 (m, 2H), 1.95-2.02 (m, 2H), 1.83-1.85 (m, 1H), 1.57-1.65 (t, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.34-1.44 (m, 2H), 1.25-1.32 (m, 2H). ¹⁹F NMR (CD₃OD): δ -58.90, -64.78, -68.17.

[2791] 실시예 I-5. 중간체 I-20의 제조



[2792]

[2793] 화합물 **I-16**의 제조

[2794] 스틸 오토클레이브에 화합물 **I-15** (4.33 g, 14.67 mmol), KCN (1.9 g, 29.36 mmol) 및 (NH₄)₂CO₃ (10.57 g, 110.03 mmol)을 포함하는 포름아마이드(80 mL)의 혼합물을 채워 넣었다. 상기 혼합물을 110 °C에서 72시간 동안 교반하고, 상온으로 냉각한 후, 얼음 (20 g)을 넣었다. 진한 HCl 용액(25 mL)으로 산성화한 후, 생성된 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 에틸아세테이트 (100 mL)에 녹인 다음, 물(2 x 500 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 화합물 **I-16** (2.78 g, 52%)을 갈색오일로 얻었다.

[2796] 화합물 **I-17**의 제조

[2797] 화합물 **I-16** (1.8 g, 4.95 mmol), TBSCl (0.89 g, 5.93 mmol) 및 이미다졸 (674 mg, 9.9 mmol)을 포함하는 DMF (18 mL) 용액을 상온에서 밤새 교반하였다. 물(15 mL) 및 EtOAc (3 x 10 mL)를 첨가하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 화합물 **I-17** (1.3 g, 60%)을 백색 고체로 얻었다.

[2799] 화합물 **I-18**의 제조

[2800] 화합물 **I-17** (1.3 g, 2.73 mmol) 및 로슨 시약 (1.1 g, 2.73 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (52 mL) 현탁액을

밤새 가열 환류하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂: MeOH = 10:1)로 정제하여 화합물 **I-18** (750 mg, 71%) 노란색 고체로 얻었다.

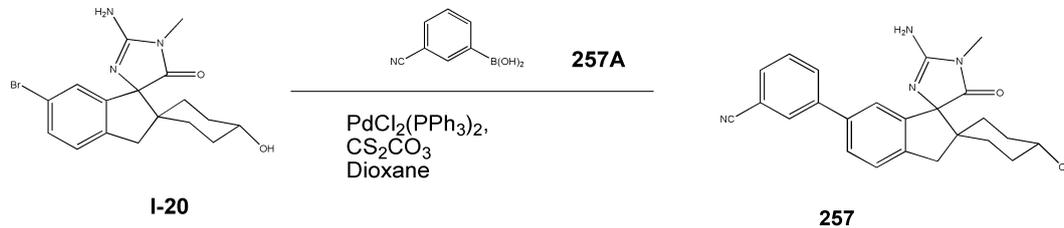
[2802] 화합물 **I-19**의 제조

[2803] 화합물 **I-18** (50 mg, 0.132 mmol)을 포함하는 CH₃CN (4 mL) 용액에 MeI (37 mg, 0.263 mmol) 및 K₂CO₃ (73 mg, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 마이크로웨이브에서 60 °C, 10 분 동안 교반하고, 추가 MeI (37 mg, 0.263 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100 °C, 다시 10분 동안 마이크로웨이브에서 교반하고, 진공에서 농축하여 화합물 **I-19** (40 mg, 80%)을 노란색 고체로 얻었다.

[2805] 화합물 **I-20**의 제조

[2806] 화합물 **I-19** (80 mg, 0.196 mmol) 및 NH₄I (284 mg, 1.96 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (5.0 N, 3.5mL) 용액을 120 °C, 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 조사하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔사를 CH₂Cl₂ (15 mL)에 넣고, 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 진공에서 농축하여 화합물 **I-20** (30 mg, 38%)을 노란색 고체로 얻었다.

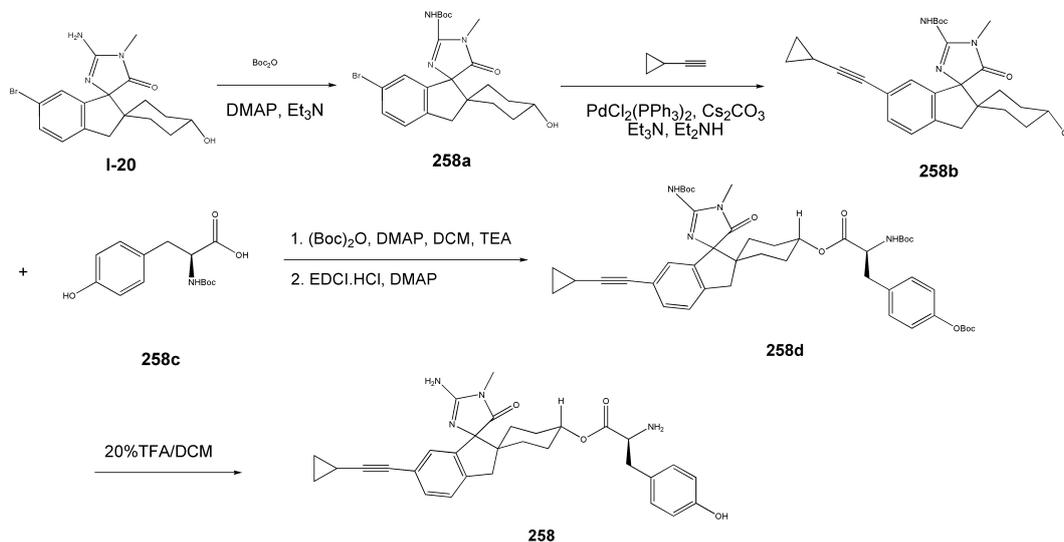
[2808] 실시예 210. 화합물 **257**의 제조



[2809] 화합물 **I-20** (30 mg, 0.080 mmol) 및 화합물 **257A** (17.5 mg, 0.119 mmol)을 포함하는 디옥산 (2 mL), 및 Cs₂CO₃ 수용액(2 M, 0.56 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 상기 반응 혼합물을 통해 질소 흐름으로 버블링시켜 탈산소화하였다. 이후, PdCl₂(PPh₃)₂ (5.6 mg, 0.008 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 120 °C에서 15분 동안 조사하였다. 상온에서 냉각한 후, 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 짧은 셀라이트 패드로 여과하였다. 상기 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **257** (2.4 mg, 7%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 0.846 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 401

[M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.96 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.45(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.47-3.52 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.10(s, 3H), 1.83-1.95 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.30-1.48 (m, 3H).

[2812] 실시예 211. 화합물 **258**의 제조



[2813]

[2814] **화합물 258a의 제조**

[2815] 화합물 **I-20** (400 mg, 1.06 mmol)을 포함하는 무수 THF (16 mL) 용액에 DMAP (194 mg, 1.59 mmol), Boc₂O (347 mg, 1.59 mmol) 및 Et₃N (214 mg, 2.12 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 용매를 진공에서 증발하여 제거하고 미정제 화합물 **258a**을 얻고, 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 1: 1)로 정제하여 화합물 **258a** (100 mg, 25%)을 백색 고체로 얻었다.

[2817] **화합물 258b의 제조**

[2818] 응축기를 구비한 오븐 건조된 3목 둥근바닥플라스크에 화합물 **258a** (80 mg, 0.17 mmol), Et₃N (5 mL) 및 Et₂NH (1 mL)를 질소하에 채워 넣었다. 이 용액에 CuI (3.2 mg, 0.017 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (11.8 mg, 0.017 mmol)를 첨가하였다. 상기 시스템을 다시 탈기하고, 시클로프로필 아세틸렌(0.7 mL, excess)을 첨가하고, 상기 혼합물을 60°C에서 오일 중탕에서 15시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔사를 에틸아세테이트 (20 mL) 및 물(10 mL)로 분배하였다. 수층을 에틸아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 분취 TLC(석유에테르: 에틸아세테이트 (1: 1))로 정제하여 화합물 **258b** (54 mg, 70%)을 백색 고체로 얻었다.

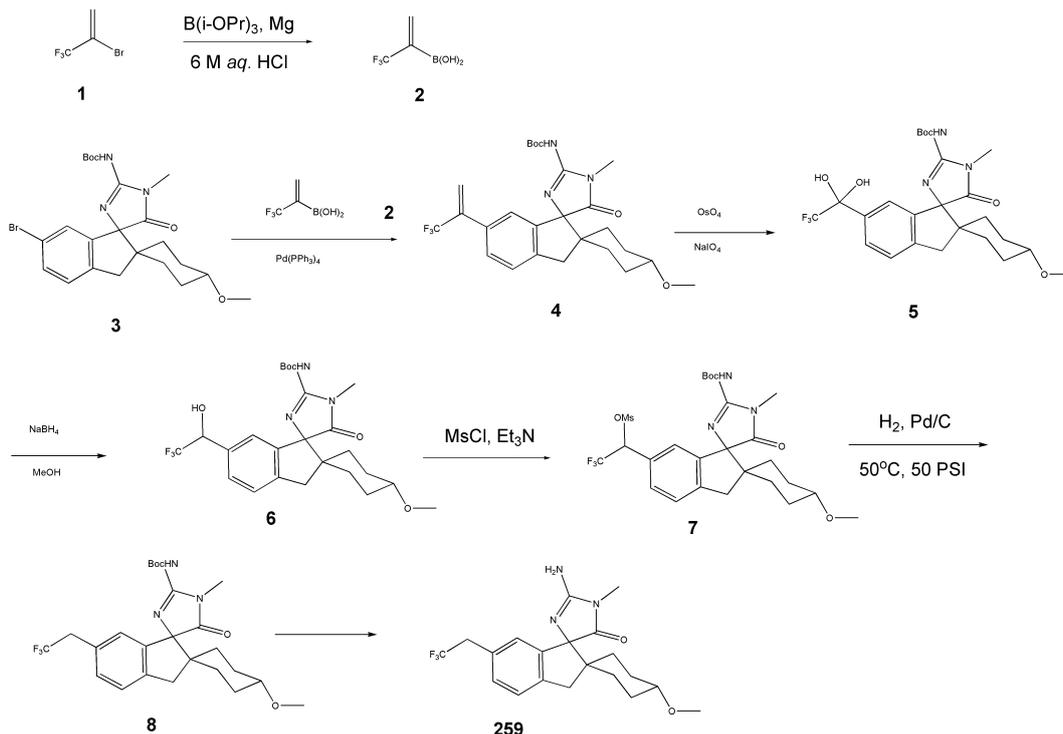
[2820] **화합물 258d의 제조**

[2821] 화합물 **258c** (44 mg, 0.16 mmol), DMAP (0.2 mg, 0.0016 mmol) 및 Et₃N (0.02 mL, 0.16 mmol)을 포함하는 무수 디클로로메탄 (3 mL) 용액에 Boc₂O (44 mg, 0.202 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 3시간 동안 교반한 후, 상기 반응 혼합물에 화합물 **258b** (60 mg, 0.13 mmol), DMAP (4 mg, 0.032 mmol) 및 EDCI.HCl (38 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 이후, 상기 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 2: 1)로 정제하여 화합물 **258d** (32 mg, 25%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR: (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.65 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (m, 3H), 4.90 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.13-3.09 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.01-2.93 (m, 3H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.78-1.68 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.49-1.15 (m, 6H), 0.83-0.74 (m, 2H), 0.72-0.67 (m, 2H).

[2823] **화합물 258의 제조**

[2824] 화합물 **258d** (15 mg, 0.018 mmol)을 포함하는 디클로로메탄 (0.5 mL)에 TFA를 포함하는 디클로로메탄 (20%, 2 mL) 용액을 ~0 °C에서 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔사를 분취 RP-HPLC (neutral)로 정제하여 화합물 **258** (4.5 mg, 47%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: *t*_R = 0.85 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 527.2 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96-6.93 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.68-6.64 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.62-4.52 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 3.10 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.93 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.49-1.41 (m, 2H), 1.40-1.24 (m, 4H), 0.81-0.72 (m, 2H), 0.71-0.68 (m, 2H).

[2826] 실시예 212. 화합물 259의 제조



[2827]

[2828] 화합물 2의 제조

[2829] 마그네슘 터닝(magnesium turning) (0.7 g, 24 mmol) 및 트리메톡시보란 (8.1 mL, 72.5 mmol)을 포함하는 무수 THF (50 mL) 용액에 2-브로모-3, 3, 3-트리플루오로프로펜 (2.5 mL, 29 mmol)을 포함하는 THF (5 mL) 용액을 20분 동안 0 °C, 질소 분위기하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 0 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 대부분의 마그네슘 터닝이 사라졌다. 반응을 HCl 수용액(30 mL, 6 M)을 첨가하여 종료하고, Et₂O (3 x 50 mL)로 추출한 후, 식염수로 세척(30 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하여 미정제 생성물(200 mg)을 회색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 MHz): δ 8.33 (br, 2H), 6.32 (s, 2H)

[2831] 화합물 4의 제조

[2832] 화합물 3 (100 mg, 0.2 mmol)을 포함하는 톨루엔/메탄올 (3 mL, 5:1) 용액에 화합물 2, Na₂CO₃ 수용액(0.5 mL, 1.0 M), 및 Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0.01 mmol)을 질소 분위기에서 순차적으로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 70 °C, 12시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 EtOAc 및 물로 분리하였다. 수층을 EtOAc (3 x 25 mL)로 추출하고, 식염수로 세척(30 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조, 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 분취 TLC (petroleum 에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 4 (45 mg, 45%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.69 (s, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.24 (m, 1H), 3.05 (m, 5H), 1.97 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.50 (m, 10H), 1.34 (m, 5H), 1.25 (m, 5H)

[2834] 화합물 5의 제조

[2835] 화합물 4 (25 mg, 0.05 mmol)을 포함하는 *t*-BuOH/H₂O (2 mL, 4:1) 용액에 OsO₄ (1.0 mg) 및 NaIO₄ (30 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 포화 Na₂S₂O₃ 수용액으로 반응을 종료한 후, EtOAc (3 x 35 mL)로 추출하고, 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조한 다음, 진공에서 농축하여 미정제 생성물 (50 mg)을 얻고, 이를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3:1)로 정제하여 화합물 5 (25 mg, 100% crude yield)을 백색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2837] 화합물 6의 제조

[2838] 화합물 5 (30 mg, 0.057 mmol)을 포함하는 MeOH (0.5 mL) 용액에 NaBH₄ (11 mg, 0.285 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 반응 종료하고, 침전물을 걸러내어 EtOAc (10 mL)에 재용해한 후, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 식염수로 세척, Na₂SO₄로 건조, 진공에서 농축하여 미정제 생성물 (30 mg, 100% crude yield)을 밝은 노란색 오일로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[2840] 화합물 7의 제조

[2841] 화합물 6 (30 mg, 0.06 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (1 mL) 용액에 Et₃N (25 μ L, 0.18 mmol)을 첨가하고, MsCl (9 mg, 0.072 mmol)을 이어서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 수층을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하고, 식염수로 세척(10 mL), Na₂SO₄로 건조, 진공에서 농축하여 미정제 생성물 (30 mg, 100% crude yield)을 밝은 노란색 오일로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

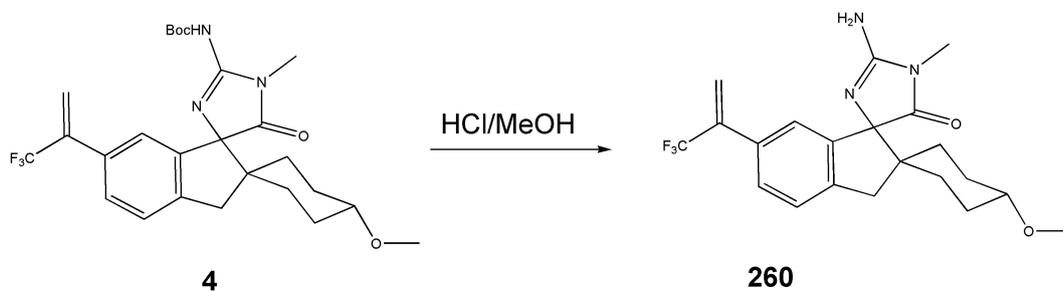
[2843] 화합물 8의 제조

[2844] 화합물 7 (10 mg, 0.017 mmol)을 포함하는 EtOH (3 mL) 용액에 Pd/C (5 mg)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50 PSI 하에 밤새 50 °C에서 수소화반응을 수행하였다. 촉매를 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물 (10 mg)을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2846] 화합물 259의 제조

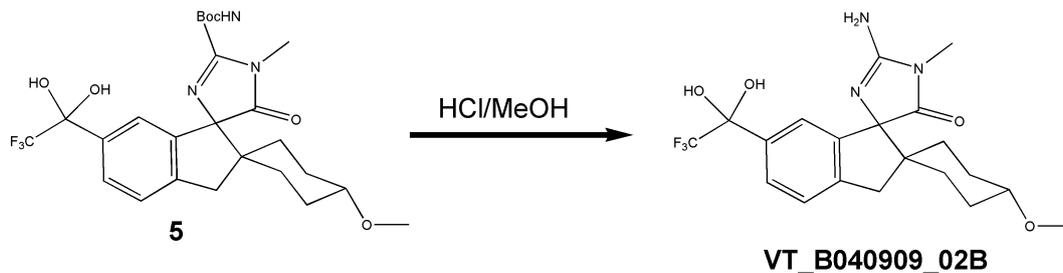
[2847] 화합물 8 (8 mg, 0.016 mmol)을 포함하는 디옥산 용액을 120 °C, 마이크로웨이브 반응기에서 30분 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하여 잔사를 얻고, 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 259 (0.5 mg, 8%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.068 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 396 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.44-7.25 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.50 (m, 5H), 3.11 (m, 6H), 2.04 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.43-1.27 (m, 4H); ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz) δ -62.3

[2849] 실시예 213. 화합물 260의 제조



[2850] 실시예 212 (14 mg, 0.076 mmol) 화합물 4를 4 M HCl/MeOH 용액에 녹이고, 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 상온에서 교반하였다. 완료 후, 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 산성 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 260 (3.1 mg, 28%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.089 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 408 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.51-7.44 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.18 (m, 5H), 2.08 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.38 (m, 5H)

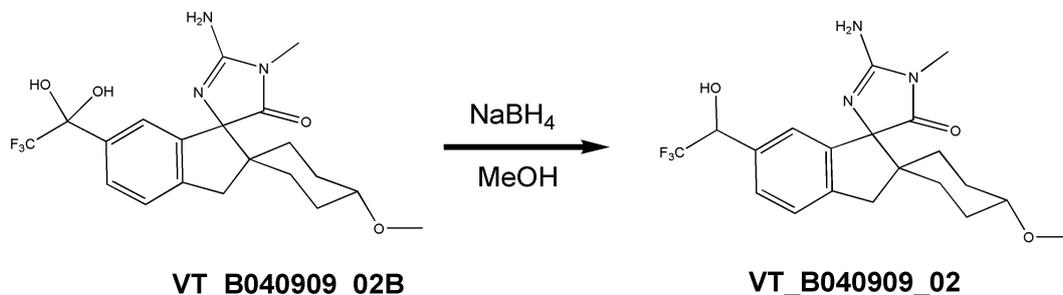
[2853] 실시예 214. 화합물 261의 제조



[2854]

[2855] 실시예 212의 화합물 5 를 2 M HCl/MeOH (1 mL)에 녹이고, 생성 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 잔사를 얻고, 이를 분취 RP-HPLC 로 정제하여 **화합물 261** (7.0 mg, 35%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.964$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 428 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.62 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.22 (m, 6H), 2.10 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.45-1.27 (m, 5H); ¹⁹F NMR δ -84.4

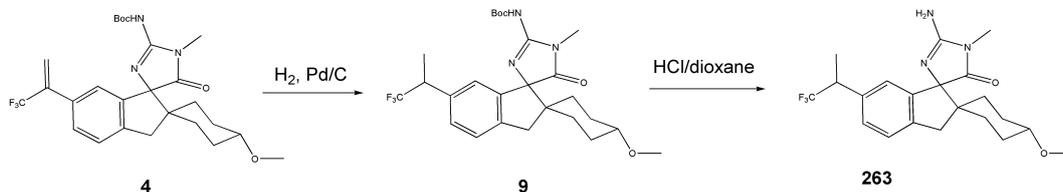
[2857] 실시예 215. 화합물 262의 합성



[2858]

[2859] 화합물 261 (5 mg, 0.012 mmol)을 포함하는 MeOH (0.5 mL) 용액에 NaBH₄ (2 mg, 0.06 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 262 (1.9 mg, 40%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.993$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 412 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.53-7.33 (m, 3H), 5.04 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.19 (m, 6H), 2.04 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.43-1.29 (m, 5H); ¹⁹F NMR (CDCl₃ 400 MHz) δ -71.3.

[2861] 실시예 216. 화합물 263의 제조



[2862]

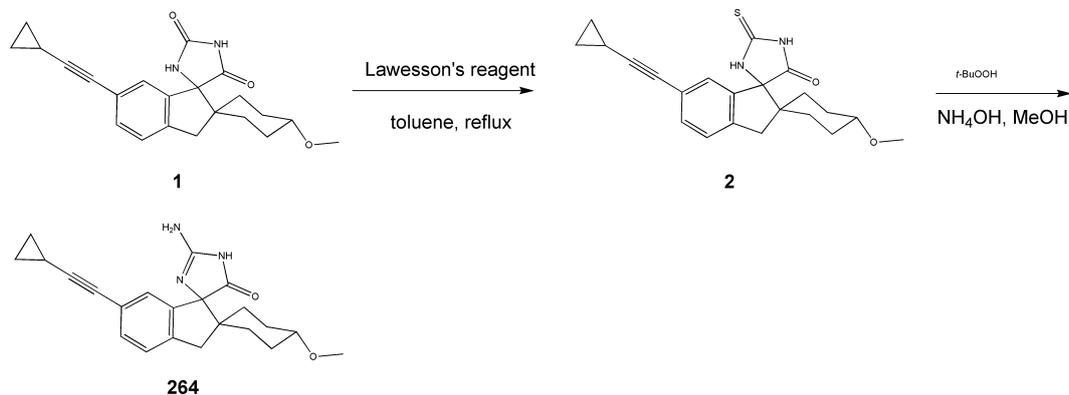
[2863] 실시예 212 (15 mg, 0.03 mmol)에 기재된 화합물 4를 포함하는 MeOH (2 mL) 용액에 Pd/C (10 mg)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 밤새 수소 풍선을 구비하여 상온에서 교반하였다. 촉매를 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물 화합물 9 (10 mg, 66%)를 무색 오일로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2864]

화합물 9 (10 mg, 0.02 mmol)의 용액에 4 M HCl/디옥산 용액(1 mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 용매를 감압하에 제거하여 잔사를 얻고, 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 263 (1.5 mg, 18%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.108$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 410 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.30 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.17-3.04 (m, 6H), 2.00 (m, 2H),

1.84 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.46 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 4H); ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz): δ -62.3.

[2866] 실시예 217. 화합물 264의 제조



[2867]

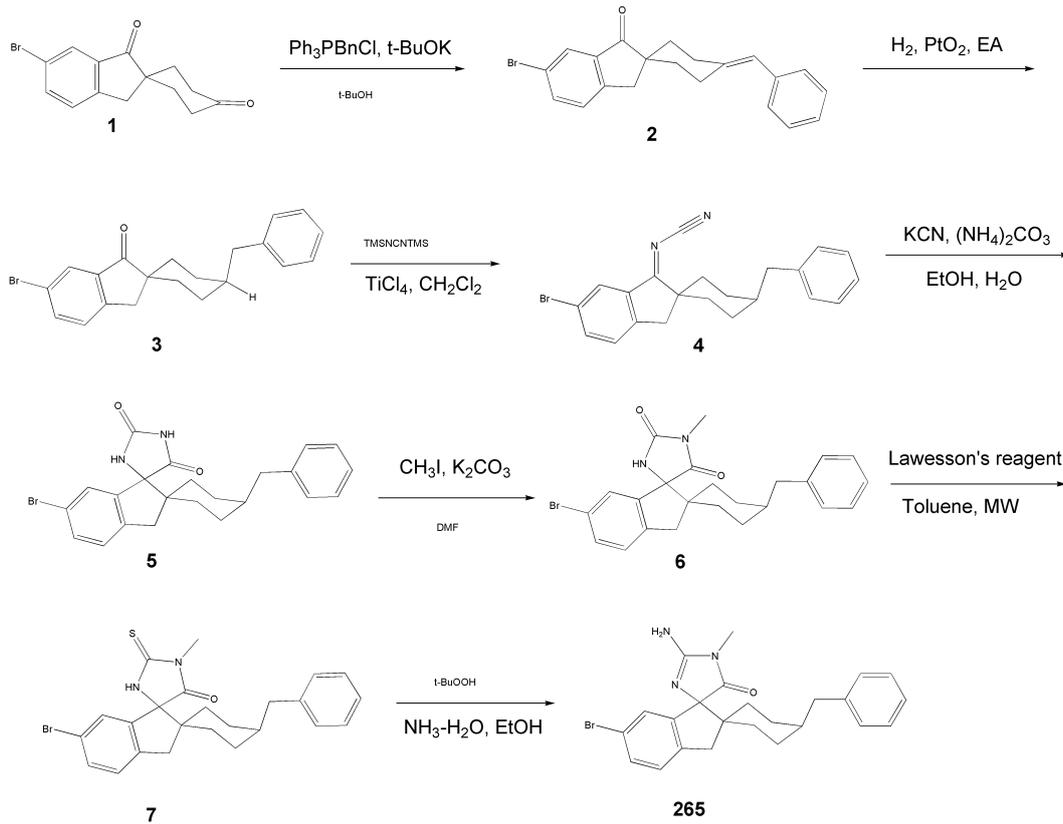
[2868] 화합물 2의 제조

[2869] 화합물 1 (70 mg, 0.192 mmol) 및 로슨 시약 (85 mg, 0.212 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (10 mL) 현탁액을 밤새 가열 환류하였다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 1: 1)로 정제하여 화합물 2 (30 mg, 41%)를 백색 고체로 얻었다.

[2871] 화합물 264의 제조

[2872] 화합물 2 (15 mg, 0.04 mmol) 및 *t*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (0.11 g of a 65% solution in water, 0.8 mmol)을 포함하는 메탄올 (5 mL) 혼합물을 암모늄 하이드록사이드 수용액 (1 mL)에 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 5: 1) 및 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 264 (5.8 mg, 40%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 1.068 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 364.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.23 (s, 2H), 6.95 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.11-3.15 (d, *J* = 15.6 Hz, 2H), 3.01-3.05 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.96-2.07 (m, 3H), 1.24-1.48 (m, 6H), 0.85-0.89 (m, 2H), 0.69-0.73 (m, 2H).

[2874] 실시예 218. 화합물 265의 제조



[2875]

[2876]

[2877]

포타슘 *tert*-부톡사이드(1.8 g, 15.5 mmol)을 포함하는 *tert*-부틸알콜 (60 mL) 용액에 벤질 트리페닐 포스포늄 클로라이드(4.8 g, 12.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 화합물 1 (3.0 g, 10.2 mmol)을 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사에 H₂O (100 mL)를 첨가하고, 에틸아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하고, 모은 유기층을 포화 식염수(50 mL x 2)로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 컬럼 실리카겔 크로마토그래피(석유에테르: 에틸아세테이트 = 100: 1 - 10: 1)로 정제하여 화합물 2 (2.8 g, 75%)을 백색 고체로 얻었다.

[2878]

화합물 3의 제조

[2879]

화합물 2 (2.8 g, 7.6 mmol), 에틸아세테이트 (150 mL) 및 PtO₂ (0.20 g, 0.88 mmol)의 혼합물을 실온, 1 atm 수소 분위기에서 밤새 교반하였다. 침전물을 걸러내고, 이를 에틸아세테이트 (50 mL x 2)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 진공에서 증발시켜 농축하였다. 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피(석유에테르: 에틸아세테이트 = 100: 1 to 10: 1) 및 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 10: 1)로 정제하여 화합물 3 (0.70 g, 24%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 2.41 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 369.0 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CD₃OD 400 MHz): δ 7.60-7.70 (m, 2H), 7.30-7.35 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 3H), 2.80-2.90 (s, 2H), 2.50-2.60 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.55-1.65 (m, 2H), 1.35-1.45 (m, 2H).

[2880]

화합물 4의 제조

[2881]

플라스크에 화합물 3 (0.30 g, 0.81 mmol), 무수 디클로로메탄 (6 mL) 및 TiCl₄ (3.2 mL, 3.2 mmol, 1 M in CH₂Cl₂)를 채워 넣었다. 튜브를 1시간 동안 실온에서 교반하였다. N, N'-메탄디일리덴 비스-(1,1,1-트리메틸실란아민) (0.45 g, 2.4 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음물(10 mL)로 교반하면서 주의하여 반응 종료하였다. 식염수(10 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 디클로로메탄

(10 mL x 3)으로 추출하였다. 모은 유기층을 포화 식염수(10 mL x 2)로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 **4** (0.31 g, 97% crude yield)을 연노란 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[2883] **화합물 5의 제조**

[2884] 스틸 클레이브에 화합물 **4** (0.31 g, 0.79 mmol), KCN (0.20 g, 3.16 mmol), (NH₄)₂CO₃ (0.80 g, 8.32 mmol), 에탄올 (3 mL) 및 H₂O (3 mL) 혼합물을 주의하여 채워 넣었다. 상기 혼합물을 80 °C에서 밤새 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 얼음물을 (40 mL)을 투입하였다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (10% 이소-프로판올 함유) (50 mL x 3)로 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척(50 mL x 3)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 미정제 화합물 **5** (0.36 g, 102% crude yield)을 백색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: t_R = 1.85 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 439.0 [M+H]⁺.

[2886] **화합물 6의 제조**

[2887] 플라스크에 화합물 **5** (0.25 g, 0.57 mmol, crude), K₂CO₃ (0.30 g, 0.22 mmol) 및 DMF (5 mL)의 혼합물을 채워 넣었다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 아이오도메탄 (90 mg, 0.63 mmol)을 포함하는 DMF (0.5 mL)를 교반하면서 시린지로 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 식염수 (100 mL)를 투입하였다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (10% 메탄올 함유) (20 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(20 mL x 2)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 실리카겔 분취 TLC(석유에테르: 에틸아세테이트 = 1: 1)로 정제하여 화합물 **6** (0.14 g, 54%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 2.29 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 453.3 [M+H]⁺.

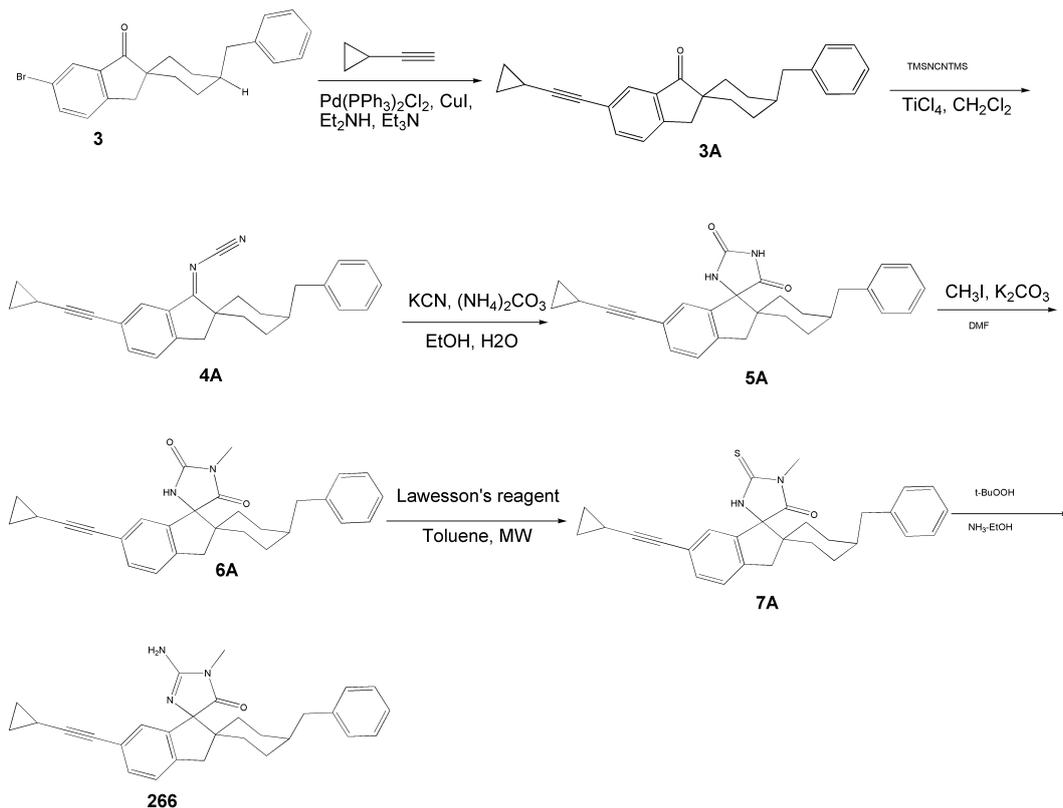
[2889] **화합물 7의 제조**

[2890] 밀봉된 튜브에 화합물 **6** (0.13 g, 0.29 mmol), 로슨 시약 (0.14 g, 0.35 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (3 mL)을 포함하는 혼합물을 질소하에 채워넣었다. 상기 혼합물을 130 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각한 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피(석유에테르: 에틸아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 **7** (60 mg, 44 %)을 백색 고체로 얻었다.

[2892] **화합물 265의 제조**

[2893] 화합물 **7** (60 mg, 0.13 mmol)을 포함하는 EtOH (4 mL) 용액에 NH₃-H₂O (1 mL) 및 tert-부틸 하이드록시퍼록사이드 (0.20 g, 2.2 mol)를 첨가하였다. 산성화 후, 상기 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **265** (30 mg, 51%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R=1.88 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 452.2 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.35-7.45 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 3H), 7.10-7.20 (m, 4H), 3.05-3.15 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.00-3.10 (s, 3H), 2.85-2.95 (d, J = 20.4 Hz, 1H), 2.55-2.65 (m, 2H), 1.80-2.00 (m, 2H), 1.45-1.80 (m, 5H), 1.25-1.35 (m, 1H), 1.05-1.15 (m, 1H).

[2895] 실시예 219. 화합물 266의 제조



[2896]

[2897] 화합물 3A의 제조

[2898] 플라스크에 실시예 218에서 기재된 **화합물 3** (0.30 g, 0.81 mmol), Et_3N (10 mL), Et_2N (2 mL), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.034 g, 0.48 mmol), CuI (0.009 g, 0.047 mmol) 및 에틸 시클로프로판 (3 mL) 질소하에 실온에서 순차적으로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 °C, 48시간 동안 교반하였다. 냉각한 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 에틸아세테이트 (100 mL)에 재용해시키고, 생성된 유기층을 1 N HCl 수용액 (30 mL), H_2O (30 mL) 및 식염수(30 mL x 2)로 연속적으로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 고체를 제거하였다. 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 적색 고체로 얻고, 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 100:1 to 5: 1)로 정제하여 화합물 **3A** (0.28 g, 97%)을 노란색 오일로 얻었다. LC-MS: $t_R = 2.51$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 355.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2900] 화합물 4A의 제조

[2901] 플라스크에 화합물 **3A** (0.15 g, 0.42 mmol), 건조된 디클로로메탄 (3 mL) 및 TiCl_4 (1.7 mL, 1.7 mmol, 1 M in CH_2Cl_2)을 채워 넣었다. 튜브를 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각 후, N,N'-메탄디일리덴 비스-(1,1,1-트리메틸실란아민) (0.24 g, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음 물(10 mL)로 주의깊게 교반하면서 반응을 종료하였다. 포화 식염수(10 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 디클로로메탄 (10 mL x 3)으로 추출하였다. 모은 유기층을 포화 식염수(10 mL x 2)로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 **4A** (0.16 g, 100% crude yield)을 연한 노란색 고체로 얻고, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[2903] 화합물 5A의 제조

[2904] 스틸 클레이브에 화합물 **4A** (0.31 g, 0.79 mmol), KCN (0.20 g, 3.16 mmol), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (0.80 g, 8.32 mmol), 에탄올 (3 mL) 및 H_2O (3 mL)을 주의하여 채워넣었다. 상기 혼합물을 80 °C에서 밤새 교반하고, 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 얼음물(40 mL)을 투입하였다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (10% 이소-프로판올 함유) (50 mL x 3)로 추출하고, 모은 유기층을 포화 식염수(50 mL x 3)로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조

및 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 컬럼 실리카겔 크로마토그래피(석유에테르: 에틸아세테이트 = 50:1 to 2: 1)로 정제하여 화합물 **5A** (0.40 g, 22%)을 연한 노란색 고체로 얻었다. **LC-MS**: $t_R=2.50$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 425.2$ [M+H]⁺.

[2906] **화합물 6A의 제조**

[2907] 플라스크에 화합물 **5A** (40 mg, 0.094 mmol), K₂CO₃ (50 mg, 0.36 mmol) 및 DMF (3 mL)을 채워넣었다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 교반하고, 아이오도메탄 (14 mg, 0.099 mmol)을 포함하는 DMF (0.5 mL) 용액을 교반하면서 시린지로 적가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 포화 식염수(50 mL)를 투입하였다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (20 mL x 2)로 추출하였다. 모은 유기층을 포화 식염수(20 mL x 2)로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 **6A** (40 mg, 97% crude yield)을 백색 고체로 얻고, 다음 단계에서 직접 사용하였다. **LC-MS**: $t_R = 2.50$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 425.2$ [M+H]⁺.

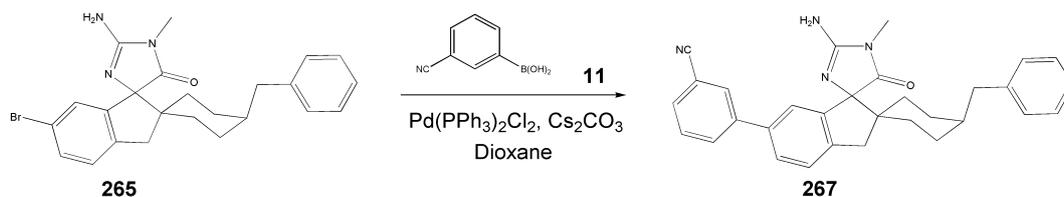
[2909] **화합물 7A의 제조**

[2910] 밀봉된 튜브에 화합물 **6A** (40 mg, 0.091 mmol), 로슨 시약 (40 mg, 0.099 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (1 mL) 질소하에 채워넣었다. 상기 혼합물을 130 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 40분 동안 가열하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 **7A** (10 mg, 24%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: $t_R = 2.65$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 455.2$ [M+H]⁺.

[2912] **화합물 266의 제조**

[2913] 화합물 **7A** (10 mg, 0.022 mmol)을 포함하는 EtOH (1 mL) 용액에 NH₃-H₂O (0.5 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (50 mg, 0.56 mol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **266** (9.1 mg, 94%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: $t_R = 1.97$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 438.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR: (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.15-7.25 (m, 1H), 7.10-7.15 (m, 3H), 7.00-7.10 (m, 4H), 3.05-3.15 (s, 3H), 2.97-3.05 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.90-2.97 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.50-2.60 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.40-1.75 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 2H), 1.05-1.15 (m, 1H), 0.70-0.80 (m, 2H), 0.50-0.60 (m, 2H).

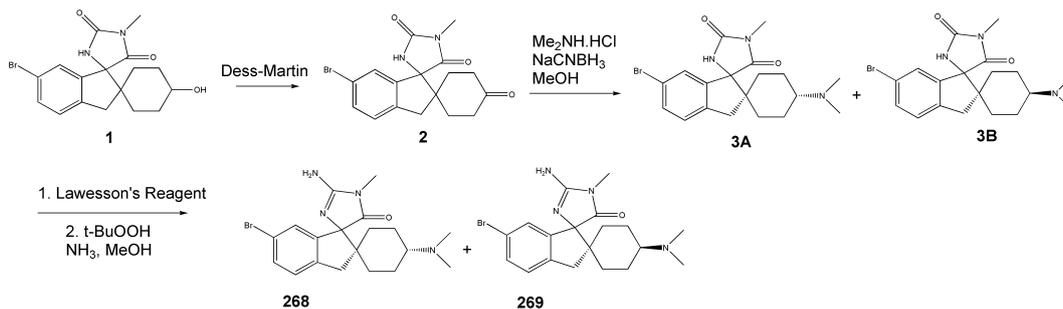
[2915] **실시예 220. 화합물 267의 제조**



[2916]

[2917] **화합물 265** (10 mg, 0.022 mmol), 3-시아노페닐보론산(5 mg, 0.034 mmol), Cs₂CO₃ (0.2 mL, 0.40 mmol, 2M in water) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1 mg, 0.0014 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (0.5 mL)의 혼합물을 질소하에 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 20분 동안 교반하였다. 냉각 후, 포화 식염수(10 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (10 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 포화 식염수(10 mL x 2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여, 생성되는 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **267** (7.7 mg, 74%)을 98%의 순도(LC-MS에 근거)의 연한 노란색 고체를 얻었다. **LC-MS**: $t_R = 1.93$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 475.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR: (CD₃OD 400 MHz): δ 7.95-8.00 (s, 1H), 7.85-7.95 (m, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.45-7.55 (s, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 3H), 3.17-3.25 (s, 3H), 3.05-3.17 (m, 2H), 2.55-2.65 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.55-1.85 (m, 5H), 1.20-1.45 (m, 3H).

[2919] 실시예 221. 268 및 269의 제조



[2920]

[2921] 화합물 2의 제조

[2922] 화합물 1 (0.2 g, 0.53 mmol)을 포함하는 1,2-디클로로ethane (1.5 mL)을 포함하는 10 mL CEM 마이크로웨이브 튜브 용액에, 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane) (247 mg, 0.58 mmol)을 첨가하였다. 생성 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서, 70 °C, 5분 동안 가열하고, 1N NaOH 수용액, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 제거하여 화합물 2 (156.0 mg, 77%)을 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

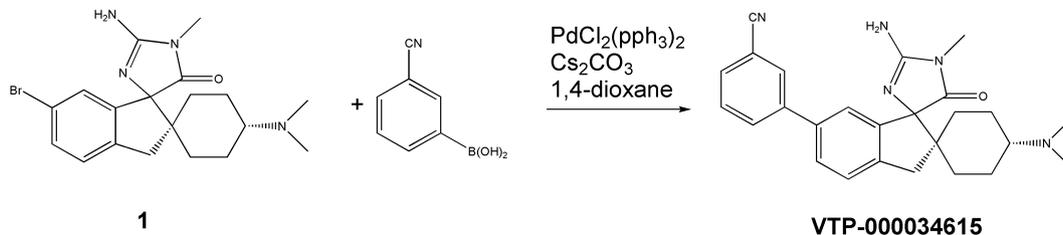
[2924] 화합물 3A 및 3B의 제조

[2925] 화합물 2 (156.0 mg, 0.41 mmol)을 포함하는 MeOH (3 mL) 용액에, 디메틸아민 하이드로클로라이드 (6.1 mg, 0.82 mmol), KOH (23 mg, 0.41mmol)를 첨가하고, 이어서 NaCNBH₃ (52 mg, 0.82 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 상온에서 일주일 동안 교반하고, HPLC로 정제하여 화합물 3A (82.8 mg, 39%), LC-MS t_R = 3.65 min in 16 min chromatography, MS (ESI) m/z 406 [M+H]⁺. 및 화합물 3B (60.5mg, 32%)를 얻었다. LC-MS t_R = 3.47 min in 16 min chromatography, MS (ESI) m/z 406 [M+H]⁺.

[2927] 화합물s 268 및 269의 제조

[2928] 화합물 291의 합성방법과 유사한 방법으로, 화합물 3A (50 mg, 0.12 mmol)로부터 화합물 268 (3.2 mg, 5%)을 TFA 염으로 얻었다. LC-MS t_R = 0.93 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 405 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.84-1.46 (m, 5H). 그리고, 화합물 3B (30 mg, 0.07 mmol)로부터 화합물 269 (1.90 mg, 5%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS t_R = 1.09 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 405 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.76 (m, 2H).

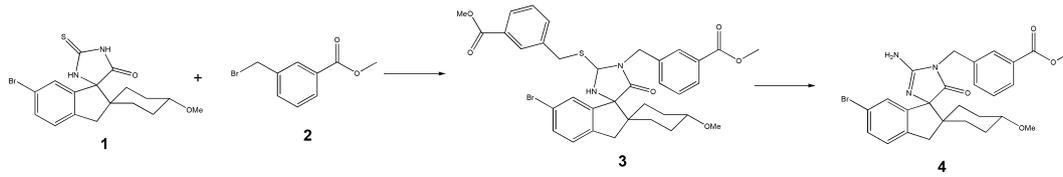
[2930] 실시예 222. 화합물 270의 제조



[2931]

[2932] 화합물 251의 합성방법과 유사한 방법에 따라, 화합물 1 (10.0 mg, 0.02 mmol)을 3-시아노페닐보론산과 반응시켜 최종생성 화합물 270 (0.91 mg, 8%)을 TFA 염으로 얻었다. LC-MS t_R = 1.08 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 428[M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.00 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 3.24 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.86 (s, 6H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.88-1.52 (m, 5H).

[2934] 실시예 223. 화합물 271의 제조



[2935]

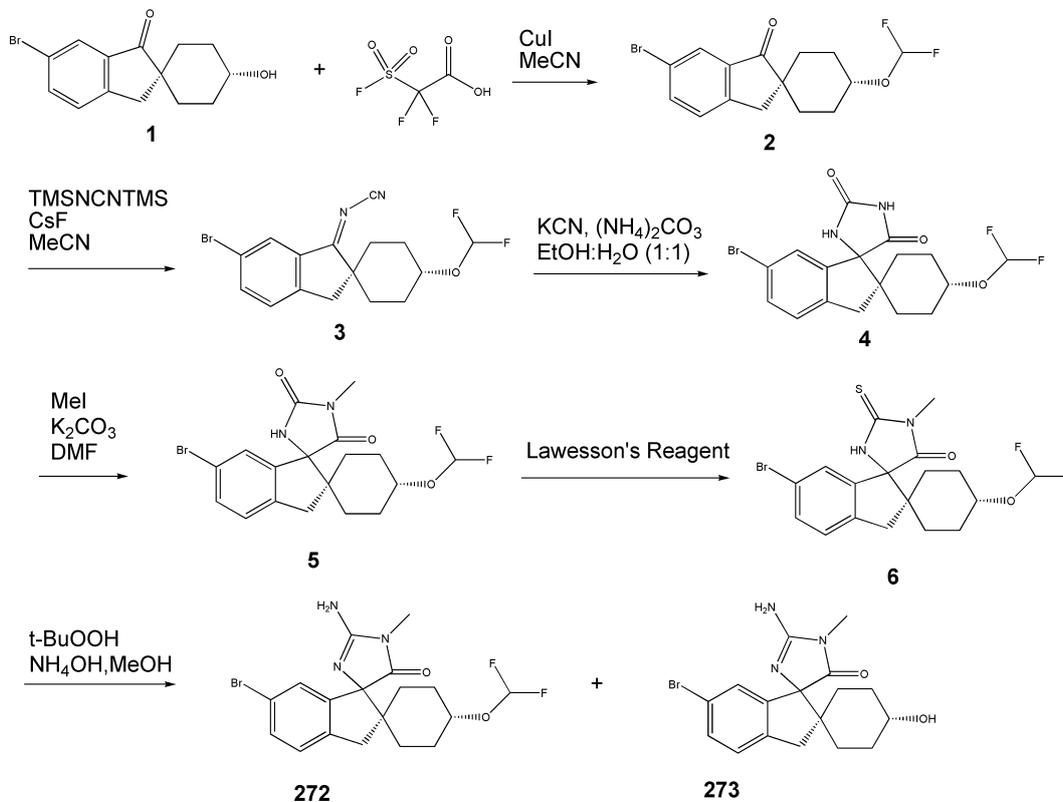
[2936] 단계 1.

[2937] 화합물 1 (67 mg, 0.17 mmol), 세슘카보네이트(130 mg, 0.4 mmol), 및 메틸 3-(브로모메틸)벤조에이트 (86 mg, 0.37 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL)가 들어있는 플라스크를 상온에서 밤새 교반하였다. 반응을 물로 희석하고, 수층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 여과하고, 용매를 증발시켜 화합물 3을 포함하는 미정제 혼합물을 얻었다. 상기 생성물을 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LC/MS ret = 2.3 min ES+ = 691 (M+1).

[2939] 단계 2.

[2940] 화합물3 (~.17 mmol), 암모니아 (7M in MeOH, 1 mL), 암모늄 아이오다이드 (123 mg, 0.85 mmol)을 포함하는 MeOH (6 mL)의 혼합물을 마이크로웨이브에서, 100 °C, 40분 동안 가열하였다. 용매를 증발시키고, 미정제 혼합물을 길슨(Gilson)으로 정제하여 화합물 271 (7 mg)을 얻었다. LC/MS tR = 1.64 min, ES+ = 526 (M+1). ¹HNMR (MeOD) δ 8.01 (ap d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.93 (s, 1H), 7.61 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.54 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 7.43 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.31 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 5.04 (d, 1H, J = 16.7 Hz), 4.92 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 3.92 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.16 (d, 1H, J = 16 Hz), 3.07 (d, 1H, J = 16 Hz), 1.99 (m, 2H), 1.79 (ap d, 1H, J =13.5 Hz), 1.48-1.22 (m, 5H).

[2942] 실시예 224. 화합물 272의 제조



[2943]

[2945] 화합물 2의 제조

[2946] (1r,4r)-6'-브로모-4-히드록시스피로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (1) (0.87 g, 2.95 mmol) 및 CuI (57.1 mg, 0.30 mmol)을 포함하는 무수 MeCN (9 mL) 용액을 60 °C, 질소하에 10분 동안 가열하여 맑은 용액을 얻었다. 2,2-디플루오로-2-(플루오로설포닐)아세트산 (0.55 g, 0.32 mL, 3.10 mmol)을 상기 용액에 적가하고,

얻은 용액을 5분 동안 동일한 온도에서 교반하고, 상온으로 냉각하고, 물(15 mL)로 반응을 종료한 다음, DCM (10 mL x 4)으로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 진공에서 농축하였다. 잔사를 플래시 크로마토그래피 (0 to 40% EtOAc/헥산)로 정제하여 (1r,4r)-6'-브로모-4-(디플루오로메톡시)스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (2) (0.55 g, 54%)을 얻었다. LC-MS t_R = 2.06 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 345 [M+H]⁺.

[2948] **화합물 3의 제조**

[2949] (1r,4r)-6'-브로모-4-(디플루오로메톡시)스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (2) (364 mg, 1.05 mmol) 및 CsF (0.64 g, 4.2 mmol)을 포함하는 무수 MeCN (10 mL) 용액에 N,N'-메탄디일리텐비스(1,1,1-트리메틸실란아민) (0.95 mL, 4.2 mmol)을 첨가하였다. 생성 용액을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응에 물(10 mL)을 첨가하고, DCM (10 mLx4)으로 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL)하고, Na₂SO₄로 건조한 다음, 용매를 진공에서 제거하여 (E)-N-((1r,4r)-5'-브로모-4-(디플루오로메톡시)스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-3'(1'H)-일리텐)시아나미드 (3) (0.39 g, 100%)을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS t_R = 2.04 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 369 [M+H]⁺.

[2951] **화합물 4의 제조**

[2952] 50 mL 밀봉 튜브에 (E)-N-((1r,4r)-5'-브로모-4-(디플루오로메톡시)스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-3'(1'H)-일리텐)시아나미드 (3) (0.39 g, 1.05 mmol), KCN (141 mg, 2.1 mmol), (NH₄)₂CO₃ (0.71 g, 7.3 mmol), 및 EtOH (3 mL) 및 물(3 mL)을 첨가하였다. 상기 튜브를 밀봉하고, 75 °C에서 밤새 교반하였다. 용액을 상온으로 냉각하고, 물(10 mL)로 희석하고, EtOAc (5 mL x 4)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL), Na₂SO₄로 건조, 및 용매를 진공에서 제거하여 히단토인 4 (423.3 mg)을 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS t_R = 1.62 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 415 [M+H]⁺.

[2954] **화합물 5의 제조**

[2955] 상기 미정제 히단토인 4 (158.9 mg, 0.38 mmol)을 포함하는 DMF (1 mL) 용액에 K₂CO₃ (0.42 g, 3.04 mmol)을 첨가하고, 이어서 MeI (59.7 mg, 0.42 mmol)를 첨가한 후, 얻어진 혼합물을 상온에서 45분 동안 교반하고, 반응 완결을 LC-MS로 확인하였다. 상기 혼합물을 물(5 mL)로 희석하고, DCM (5 mL x 4)으로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(5 mL), Na₂SO₄로 건조, 및 용매를 진공에서 제거하여 화합물 5 (170.1 mg)를 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS t_R = 1.76 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 429 [M+H]⁺.

[2957] **화합물 6의 제조**

[2958] 상기 미정제 화합물 5 (0.38 mmol)를 1,4-디옥산 (3 mL)에 녹이고, 10 mL CEM 튜브로 옮겼다. 로슨 시약 (154 mg, 0.38 mmol)을 상기 튜브에 넣고, 얻어진 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C, 130분 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피 (0 to 60% EtOAc/헥산)로 정제하여 티오-히단토인 6 (113.7 mg, 67%)을 얻었다. LC-MS t_R = 1.94 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 445 [M+H]⁺.

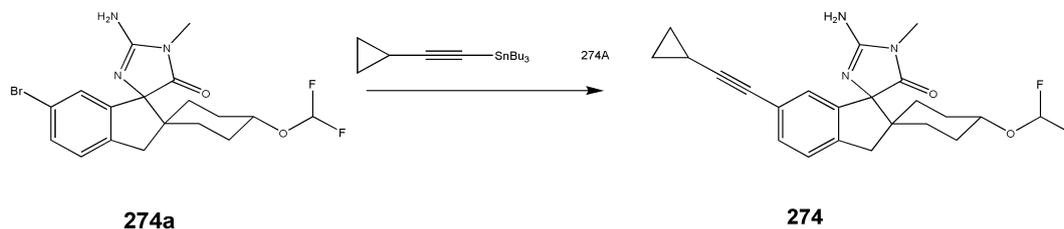
[2960] **화합물 272 및 273의 제조**

[2961] 티오-히단토인 6 (113.7 mg, 0.26 mmol)을 포함하는 MeOH (10 mL) 용액에 암모늄 하이드록사이드 (7 mL)를 첨가하고, 이어서 t-부틸 하이드록시퍼록사이드 (~5.5 mL in nonane, 0.8 mL)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 일주일 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 273 (1.10 mg, 1%)을 얻었다. LC-MS t_R = 1.52 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 428 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.54 (dd, J = 1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 76 Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.74-1.40 (m, 5H). ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -77.4, -82.3 (d, J = 76 Hz). 그리고 화합물 272 (1.54 mg, 1.6%), LC-MS t_R = 1.05 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 378 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.54 (dd, J =

1.2, 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.20-3.04 (m, 2H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.54-1.26 (m, 5H).

[2963] 실시예 225. 화합물 274의 제조

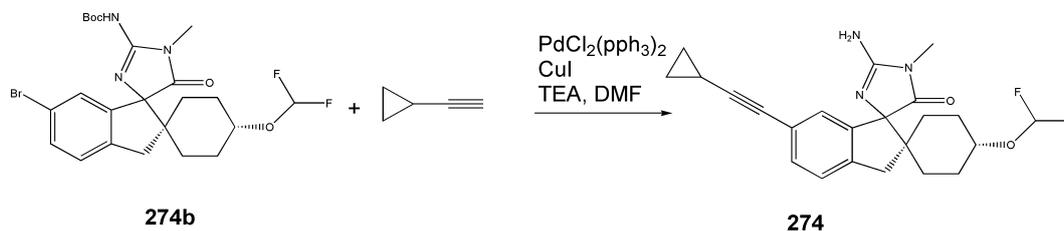
[2964] 방법 1.



[2965]

[2966] 화합물 274a (0.2 g, 0.468 mmol), 화합물 274A (0.5 g, 1.41 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (15 mL)을 포함하는 혼합물을 5분 동안 질소 흐름으로 버블링하여 탈산소화시켰다. 이후, PdCl₂(dppf) (20 mg, 0.023 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 130 °C, 45분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 희석하고, 짧은 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 상기 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 산성 분취 HPLC로 정제하여 화합물 274 (30 mg, 15%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 3.282$ min in 7 min chromatography, MS (ESI) m/z 414.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.34 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 6.22-6.60 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.11-3.21 (m, 5H), 2.01 (m, 2H), 1.87 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.40-1.60 (m, 5H), 0.8 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 376 MHz): δ -81.91

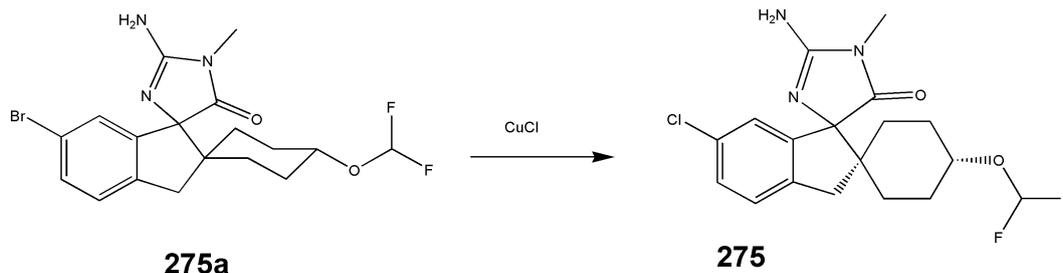
[2968] 방법 2:



[2969]

[2970] 10 mL CEM 마이크로웨이브 튜브에 화합물 274b (48.2 mg, 0.11 mmol), PdCl₂(pph₃)₂ (cat. amount), CuI (cat. amount), 트리에틸아민 (0.3 mL) 및 DMF (0.3 mL)을 장입하였다. 상기 혼합물을 탈기하고, 질소로 보호하였다. 별도의 튜브에, 에티닐시클로프로판이 들어있는 톨루엔을 -78 °C에서 탈기하고, 상온으로 승온하였다. 탈기 후, 과량의 에티닐시클로프로판이 들어있는 톨루엔을 마이크로웨이브 튜브에 다른 시약들과 함께 넣고, 얻어진 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C, 60분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고, HPLC로 정제하여 화합물 274 (5 mg, 11%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.64$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 414 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.34 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 6.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.76-1.40 (m, 6H), 0.86 (m, 2H), 0.66 (m, 2H). ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -77.1, -82.3 (d, $J = 76$ Hz).

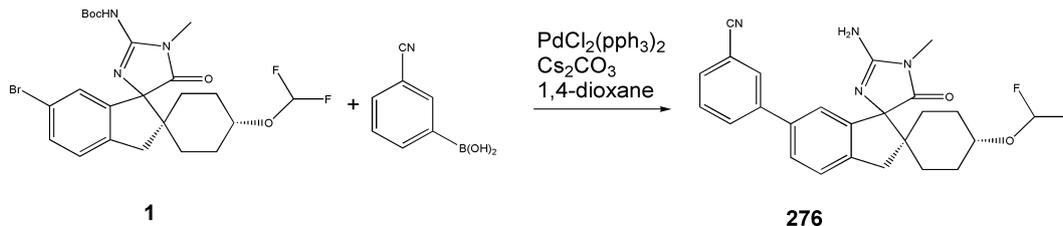
[2972] 실시예 226. 화합물 275의 제조



[2973]

[2974] 8 mL 바이알에 화합물 **275a** (20 mg, 0.047 mmol) 및 CuCl (23 mg, 0.234 mmol)를 장입하였다. DMF (3 mL)을 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 170 °C, 1시간 동안 조사하였다. 냉각 후, 고체를 여과하고, 여액을 진공에서 증발시켜 제거하고, 얻은 잔사를 산성 분취 HPLC로 정제하여 백색 고체의 화합물 **275** (2.5 mg, 37%)를 얻었다. LC-MS $t_R = 1.454$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 384.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.39 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 6.23-6.61 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 5H), 1.96-2.07 (m, 2H), 1.84-1.97 (m, 1H), 1.67-1.75 (m, 1H), 1.54-1.62 (m, 5H), 1.45-1.54 (m, 1H). ^{19}F NMR (CD_3OD 376 MHz) : δ -81.95.

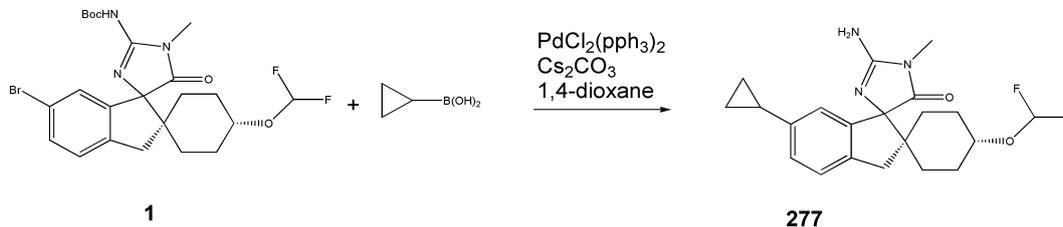
[2976] 실시예 227. 화합물 276의 제조



[2977]

[2978] 화합물 **251**의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 **1** (16.0 mg, 0.03 mmol)을 3-시아노페닐보론산과 반응시켜 최종 생성 화합물 **276** (10.1 mg, 74%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.52$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 428 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 8.02 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 6.40 (t, $J = 76$ Hz, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.20 (sm, 5H), 2.02 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.80-1.44 (m, 5H). ^{19}F NMR (CD_3OD , 376 MHz): δ -77.4, -82.2 (d, $J = 76$ Hz).

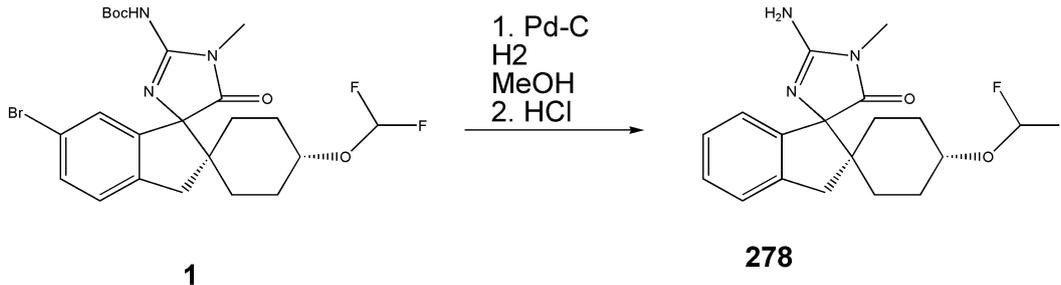
[2980] 실시예 228. 화합물 277의 제조



[2981]

[2982] 화합물 **251**의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 **1** (19.3 mg, 0.036 mmol)을 시클로프로필보론산과 반응시켜 최종 생성 화합물 **277** (2.9 mg, 20%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.51$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 390 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.38 (t, $J = 76$ Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 2.02-1.82 (m, 4H), 1.76-1.40 (m, 5H), 0.94 (m, 2H), 0.84 (m, 2H). ^{19}F NMR (CD_3OD , 376 MHz): δ -77.4, -82.2 (d, $J = 76$ Hz).

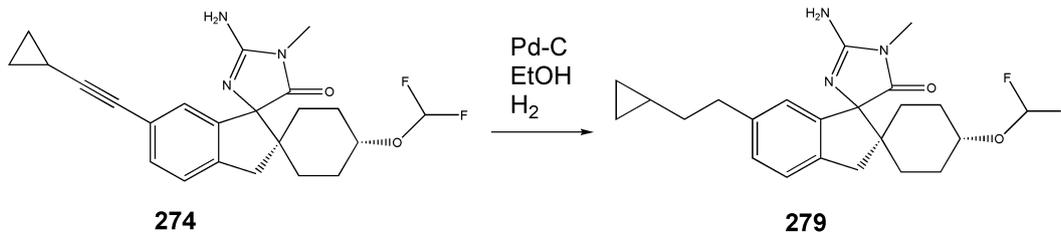
[2984] 실시예 229. 화합물 278의 제조



[2985]

[2986] 화합물 **1** (10 mg, 0.019 mmol) 및 Pd-C (cat. amount)을 포함하는 MeOH (1 mL) 용액을 탈기하고, 풍선으로 수소를 채워 넣고, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 농축하고, 4N HCl이 들어있는 1,4-디옥산 (2 mL)과 밤새 반응시켰다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 **278** (1.09 mg, 12%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.36$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 350 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.40 (t, $J = 76$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.04-1.40 (m, 8H); ^{19}F NMR (CD_3OD , 376 MHz): δ -77.5, -82.3 (d, $J = 76$ Hz).

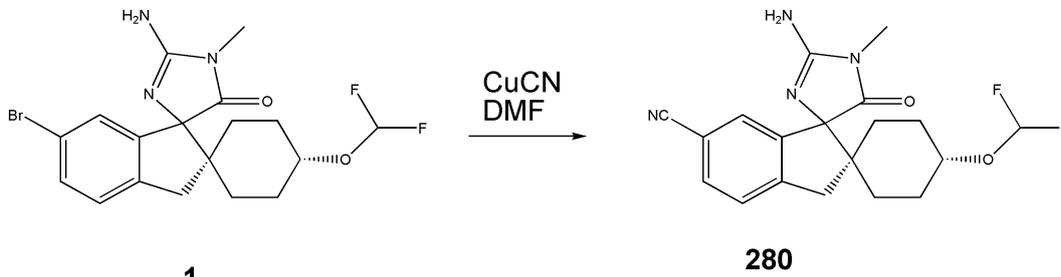
[2988] 실시예 230. 화합물 279의 제조



[2989]

[2990] 화합물 **274** (3 mg, 0.007 mmol) 및 Pd-C (cat. amount)을 포함하는 EtOH (1 mL) 용액을 탈기하고, 풍선으로 수소를 채워 넣고, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 HPLC로 정제하여 화합물 **279** (1.54 mg, 41%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.70$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 418 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.38 (t, $J = 76$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.04-1.40 (m, 10H), 0.66 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.02 (m, 2H). ^{19}F NMR (CD_3OD , 376 MHz): δ -77.4, -82.3 (d, $J = 76$ Hz).

[2992] 실시예 231. 화합물 280의 제조

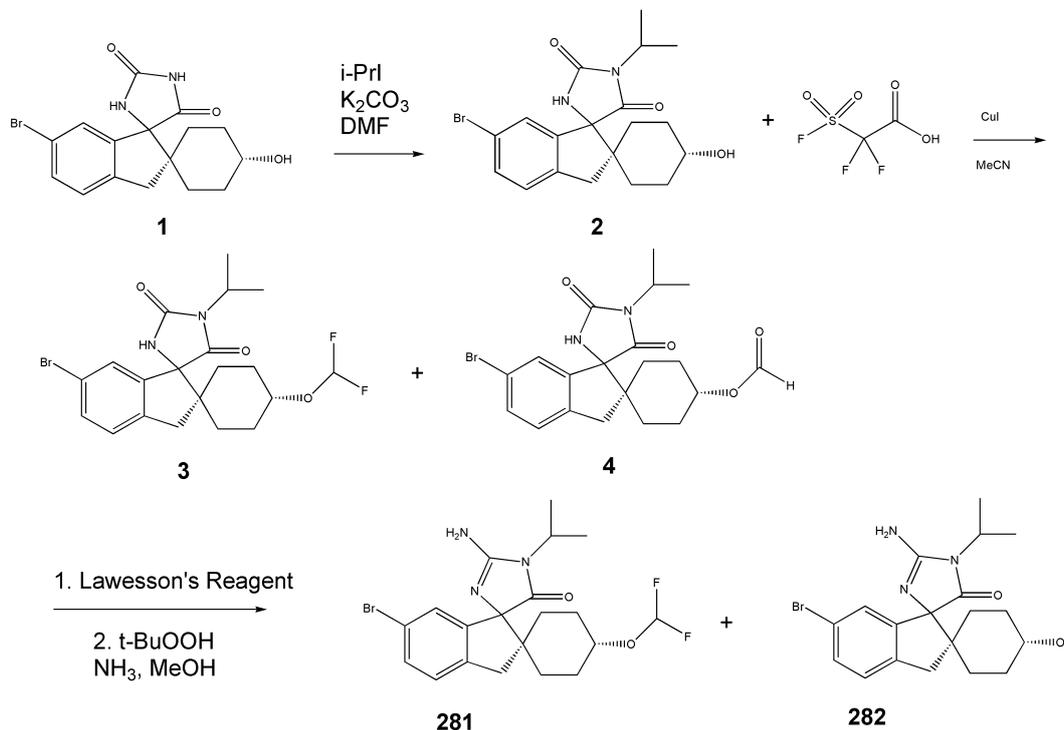


[2993]

[2994] 10 mL CEM 마이크로웨이브 튜브에 화합물 **1** (5 mg, 0.012 mmol), CuCN (과량)을 첨가하고, 이어서 DMF (0.2 mL)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서, 150 °C, 90분 동안 가열하였다. 후드에서, 얻은 혼합물에 주의하여 1 N HCl (0.3 mL)를 첨가하고, 여과 및 HPLC로 정제하여 화합물 **280** (3.0 mg, 51%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.29$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 375 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.40 (t, $J = 76$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.78-1.40 (m, 5H). ^{19}F NMR

(CD₃OD, 376 MHz): δ -77.4, -82.3 (d, J = 76 Hz).

[2996] 실시예 232. 화합물 281 및 282의 제조



[2997]

[2998] 화합물 2의 제조

[2999] 화합물 1 (0.29 g, 0.80 mmol)을 포함하는 DMF (1 mL) 용액에 K₂CO₃ (0.33 g, 2.4 mmol)를 첨가하고, 이어서 2-아이오도프로판 (52.6 mg, 0.88 mmol)을 첨가하였다. 상기 얻은 혼합물을 일주일 내내 상온에서 교반하고, 물(5 mL)로 희석, DCM (5 mLx4)으로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(5 mL), 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피 (0-70% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 2 (219.5 mg, 67%)를 얻었다. LC-MS t_R = 1.49 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 407 [M+H]⁺.

[3001] 화합물 3 및 4의 제조

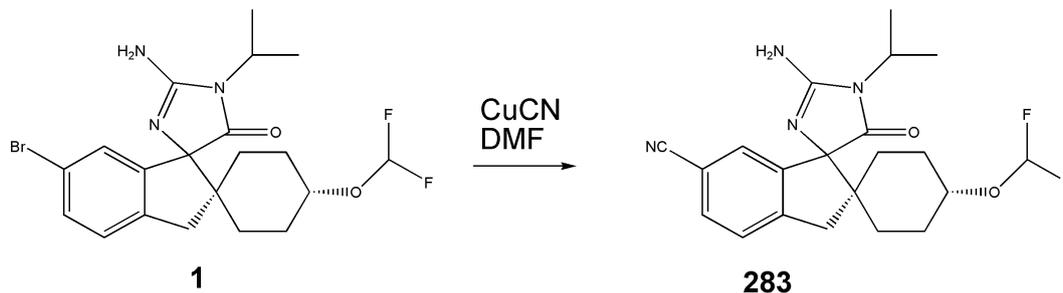
[3002] 화합물 1 (217.0 mg, 0.53 mmol) 및 CuI (10.0 mg, 0.05 mmol)을 포함하는 무수 MeCN (5 mL) 용액을 60 °C, 질소하에 10분 동안 가열하여 맑은 용액을 얻었다. 2,2-디플루오로-2-(2-(플루오로설포닐)아세트산 (99.1 mg, 0.56 mmol)을 상기 용액에 적가하고, 얻은 용액을 상온에서 5시간 교반하고, 상온으로 냉각한 후, 물(10 mL)로 반응을 종료하고, DCM (10 mL x 4)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 진공에서 농축하여 화합물 3 및 4를 2:1의 혼합물로 얻고(223.2 mg), 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 화합물 3: LC-MS t_R = 1.96 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 457 [M+H]⁺; 화합물 4: LC-MS t_R = 1.83 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 435 [M+H]⁺.

[3004] 화합물 281 및 282의 제조

[3005] 화합물 291의 합성과 유사한 방법에 따라서, 3 및 4 (221.7 mg, 0.48 mmol)의 혼합물로부터 화합물 281 (60.0 mg, 22%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS t_R = 1.56 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 456[M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.54 (dd, J = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.06-1.88 (m, 3H), 1.78-1.40 (m, 11H). ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -77.4, -82.24 (d, J = 76 Hz). 화합물 282 (6.95 mg)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS t_R = 1.42 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 456[M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ

7.54 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 1.90 (m, 3H), 1.70-1.28 (m, 11H).

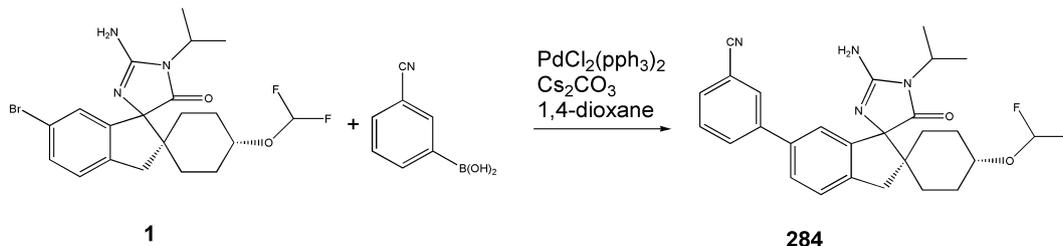
[3007] 실시예 233. 화합물 283의 제조



[3008]

[3009] 화합물 280의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 1 (5 mg, 0.01 mmol)을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 150 °C, 130분 동안 가열하여 화합물 283 (1.75 mg, 34%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.43$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 403[M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.76 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 6.40 (t, $J = 76$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 3H), 1.78-1.30 (m, 11H). ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -75.8, -82.34 (d, $J = 76$ Hz).

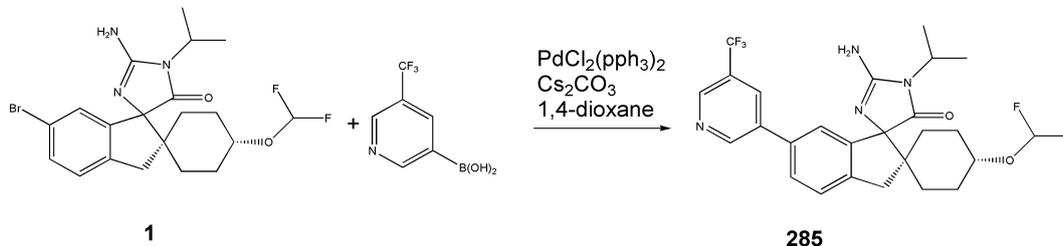
[3011] 실시예 234. 화합물 284의 제조



[3012]

[3013] 화합물 251의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 1 (5.0 mg, 0.01 mmol)을 3-시아노페닐보론산과 반응시켜 최종 생성 화합물 284 (1.42 mg, 24%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.70$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 479[M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.00 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 6.40 (t, $J = 76$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 3H), 1.80-1.40 (m, 11H). ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -77.6, -82.28 (d, $J = 76$ Hz).

[3015] 실시예 235. 화합물 285의 제조

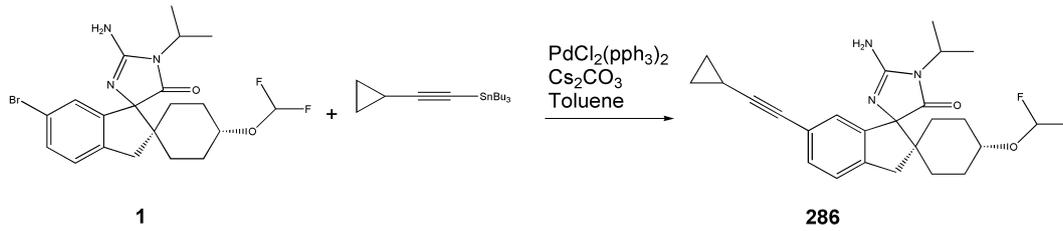


[3016]

[3017] 화합물 251의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 1 (13.6 mg, 0.03 mmol)을 5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)보론산과 반응시켜 최종 생성 화합물 285 (1.80 mg, 9%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.68$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 523[M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.04 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 6.40 (t, $J = 76$ Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 3H), 1.80-1.42 (m, 11H). ¹⁹F NMR

(CD₃OD, 376 MHz): δ -64.34, -77.6, -82.28 (d, J = 76 Hz).

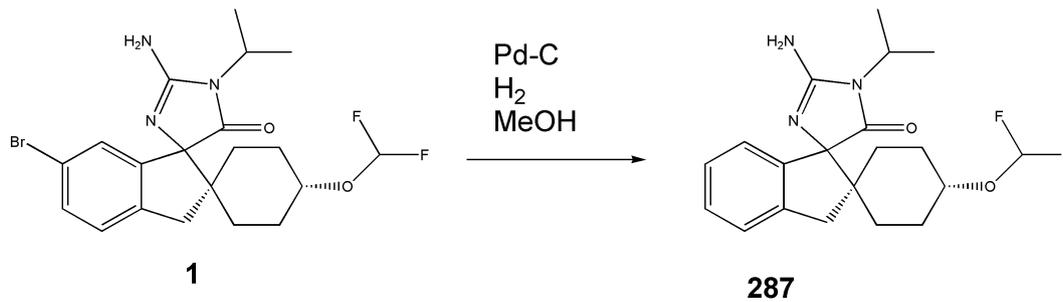
[3019] 실시예 236. 화합물 286의 제조



[3020]

[3021] 10 mL CEM 마이크로웨이브 튜브에 화합물 1 (13.0 mg, 0.028 mmol), PdCl₂(pph₃)₂, Cs₂CO₃ 및 톨루엔 (0.5 mL)을 장입하고, 2-3분 동안 탈기하고, 질소로 씻어주었다. 트리부틸(시클로프로필에틸닐)스타난(0.1 mL, 과량)을 첨가하고, 얻은 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C, 30분 동안 가열하였다. 여과 후, 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 286 (4.29 mg, 28%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS t_R = 1.80 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.34 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 6.40 (t, J = 76 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.16 (m, 2H), 2.04-1.84 (m, 3H), 1.76-1.40 (m, 12H), 0.86 (m, 2H), 0.68 (m, 2H). ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -77.1, -82.3 (d, J = 76 Hz).

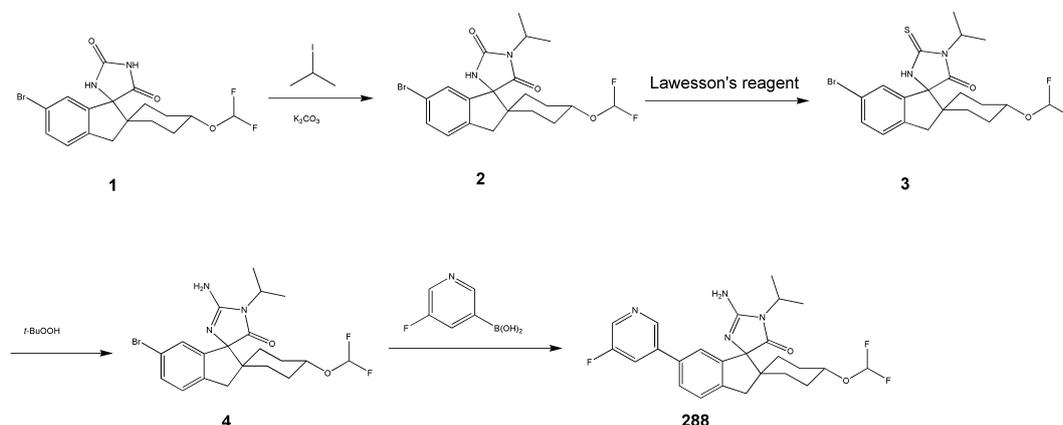
[3023] 실시예 237. 화합물 287의 제조



[3024]

[3025] 화합물 1 (15 mg, 0.03 mmol) 및 Pd-C (cat. amount)을 포함하는 MeOH (2 mL) 용액을 탈기하고, 풍선으로 수소를 채웠다. 얻은 혼합물을 상온에서 45분 동안 교반하였다. 여과 후, 여액을 농축하고, HPLC로 정제하여 화합물 287 (5.26 mg, 36%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS t_R = 1.43 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 378 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.38 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.40 (t, J = 76 Hz, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 3H), 1.78-1.40 (m, 11H). ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -77.4, -82.20 (d, J = 76 Hz).

[3027] 실시예 238. 화합물 288의 제조



[3028]

1. 화합물 2의 제조

[3029] 화합물 1 (0.23 g, 0.558 mmol)을 포함하는 DMF (3 mL) 용액에 K₂CO₃ (0.15 g, 1.116 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 얻은 혼합물을 상온에서 10분 동안 교반하였다. 아이오도메탄 (95 mg, 0.558 mmol)을 포함하는 DMF (1 mL)를 시린지를 통해 교반하면서 적가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 H₂O (25 mL) 및 에틸아세테이트 (25 mL)로 분리하였다. 분리된 유기층을 포화 식염수(3 x 20 mL)로 세척, 무수 Na₂SO₄로 건조, 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 이를 분취 TLC (헥산/EtOAc = 3/1)로 정제하여 화합물 2 (0.18 g, 71%)을 백색 고체로 얻었다.

2. 화합물 3의 제조

[3032] 35 mL 바이알에 화합물 2 (0.18 g, 0.395 mmol), 로슨 시약 (0.19 g, 0.474 mmol)을 장입하였다. 톨루엔 (5 mL)을 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 130 °C에서 1시간 동안 조사하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 얻은 잔사를 분취 TLC (헥산/EtOAc = 3/1)로 정제하여 화합물 6 (56 mg, 30%)을 백색 고체로 얻었다.

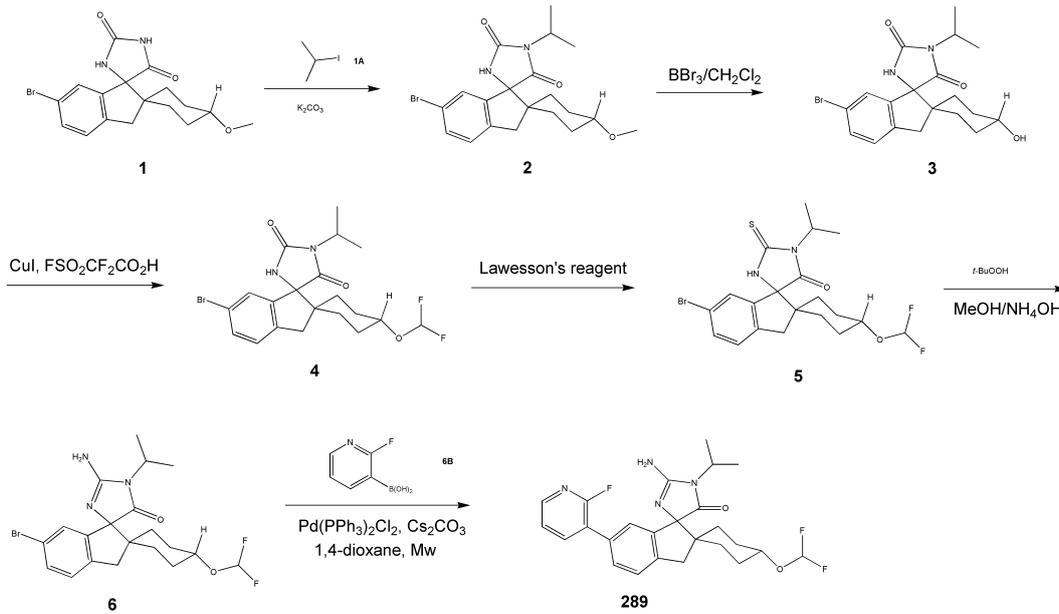
3. 화합물 4의 제조

[3033] 화합물 3 (56 mg, 0.118 mmol)을 포함하는 MeOH (4 mL) 용액에 NH₃-H₂O (0.8 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시피록사이드 (0.37 g, 2.36 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 EtOAc (contained 10% 메탄올) (5 mL) 및 H₂O (2 mL)로 분리하였다. 유기층을 분리하고, 식염수로 세척(5 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (EtOAc)로 정제하여 화합물 4 (15 mg, 28%)을 백색 고체로 얻었다.

4. 화합물 288의 제조

[3038] 화합물 4 (15 mg, 0.033 mmol), 화합물 4A (7 mg, 0.049 mmol)을 포함하는 디옥산 (2 mL) 및 Cs₂CO₃ 수용액(2 M, 0.6 mL)을 포함하는 혼합물을 5분 동안 상기 반응혼합물을 통해 질소 흐름으로 버블링시켜 탈산소화하였다. 이후, PdCl₂(dppf) (1.5 mg, 0.002 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응을 밤새 가열 환류하였다. 유기층을 분리하고, 물(2 x 10 mL)로 세척, 무수 Na₂SO₄로 건조, 및 진공에서 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 이를 산성 분취 HPLC로 정제하여 화합물 288 (6.6 mg, 42%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 3.016 min in 7 min chromatography, MS (ESI) m/z 473.4 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9.59 (s, 1H), 9.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.64 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.1-7.5 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 2.83-3.00 (m, 3H), 2.58-2.70 (m, 1H), 2.32-2.57 (m, 10H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 376 MHz) : δ -81.88, -128.26.

[3041] 실시예 239. 화합물 289의 제조



[3042]

[3043] 화합물 2의 제조

[3044] 화합물 1 (500 mg, 2.32 mmol)을 포함하는 DMF (15 mL) 용액에 K₂CO₃ (355 mg, 2.55 mmol) 및 화합물 1A (0.26 mL, 2.55 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 상온에서 밤새 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (15 mL x 4)로 추출하였다. 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (석유에테르: EtOAc= 3: 1)로 정제하여 화합물 2 (366 mg, 66%)을 백색 고체로 얻었다.

[3046] 화합물 3의 제조

[3047] 화합물 2 (80 mg, 0.19 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (1 mL) 용액에 BBr₃ (0.4 mL, 1 M in CH₂Cl₂, 0.4 mmol)를 질소하에 -78℃에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 승온하고, 1시간 동안 교반하였다. TLC로 화합물 2가 완전히 소모되었음을 확인하였다. 상기 반응을 0℃로 냉각하고, 1 N HCl로 반응 종료하고, EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 잔사를 농축하고, 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 3 (30 mg, 39%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.48 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.51 (s, mH), 3.09-2.91 (m, 2H), 1.88 (m, 3H), 1.46 (m, 1H), 1.43 (m, 8H), 1.24 (m, 2H).

[3049] 화합물 4의 제조

[3050] 화합물 3 (30 mg, 0.074 mmol) 및 CuI (3 mg, 0.015 mmol)을 포함하는 CH₃CN (1.5 mL) 용액을 70℃에서 30분 동안 교반하였다. FSO₂CF₂COOH (14 mg, 0.078 mmol)을 포함하는 CH₃CN (0.2 mL)을 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 70℃에서 15분 동안 계속해서 교반하고, 용매를 제거하였다. H₂O (10 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 4 (10 mg, 29%)을 백색 고체로 얻었다.

[3052] 화합물 5의 제조

[3053] 화합물 4 (25 mg, 0.055 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (2 mL) 용액에 로슨 시약 (33 mg, 0.082 mmol)을 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 130℃, 1시간 동안 가열하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 및 잔사를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 5 (12 mg, 46%)을 백색 고체로 얻었다.

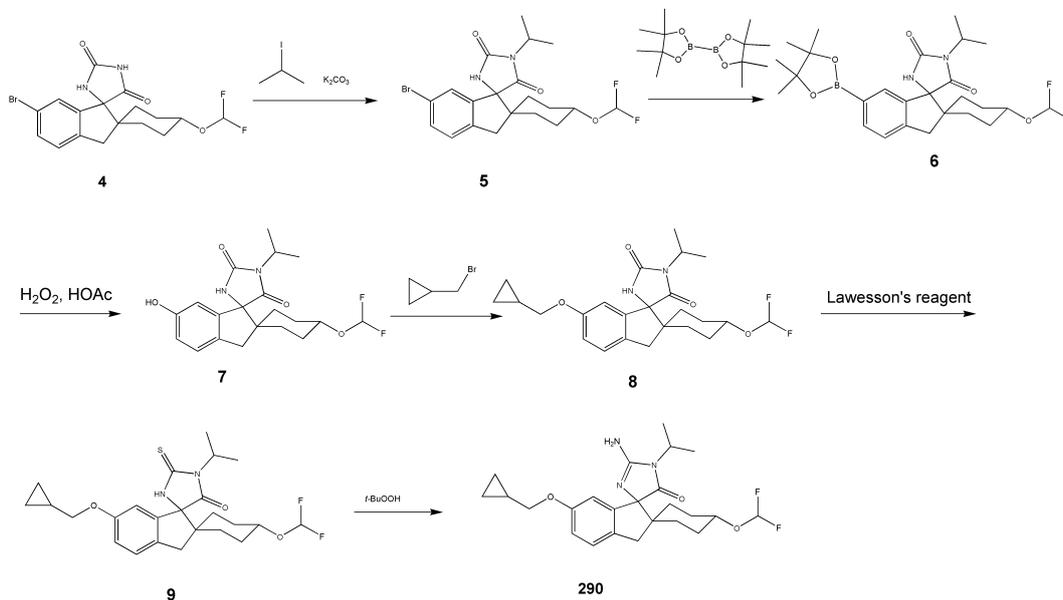
[3055] 화합물 6의 제조

[3056] 화합물 5 (12 mg, 0.021 mmol)을 포함하는 MeOH (3 mL) 및 NH₃·H₂O (0.6 mL) 용액에 *t*-BuOOH (65 mg, 0.424 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 4시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 6 (8 mg, 60%)을 백색 고체로 얻었다.

[3058] **화합물 289**

[3059] 화합물 6 (8 mg, 0.0175 mmol)을 포함하는 1, 4-디옥산 (1 mL) 용액에 화합물 6B (5 mg, 0.035 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg) 및 Cs₂CO₃ 용액(0.05 mL, 2M in H₂O, 0.1 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C, 15분 동안 가열하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 및 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 289 (2 mg, 24%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t*_R = 1.089 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 473 [M+H]⁺, ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.11 (m, 1H), 7.94 (t, *J* = 15.6, 8.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 10.0, 8.0 Hz, 34.4, 2H), 7.43 (m, 2H), 6.50-6.13 (t, *J* = 151.6, 67.6 Hz, 1H), 4.19 (m, 0.3H), 3.98. (m, 0.5H), 3.38 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.65 (m, 0.4 H), 1.53 (m, 5H), 1.43 (m, 3H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 19F 400 MHz): δ -74.081, -81.921

[3061] **실시예 240. 화합물 290의 제조**



[3062]

[3063] **1. 화합물 5의 제조**

[3064] 화합물 4 (0.28 g, 0.676 mmol)을 포함하는 DMF (10 mL) 용액에 K₂CO₃ (280 mg, 2.029 mmol) 및 2-아이오도-프로판 (0.172, 1.014 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 식염수(15 mL)를 첨가하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 분리하고, Na₂SO₄로 건조, 및 증발시켜 미정제 화합물 5 (280 mg, crude)을 백색 고체로 얻었다.

[3066] **2. 화합물 6의 제조**

[3067] 화합물 5 (280 mg, 0.614 mmol)을 포함하는 드라이 1, 4-디옥산 (5 mL) 용액에 화합물 5A (172 mg, 0.675 mmol), KOAc (174 mg, 1.781 mmol) 및 PdCl₂(dppf) (21 mg, 0.0307 mmol)을 질소하에 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 가열 환류하였다. 식염수(5 mL)를 첨가하여 반응을 종료하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 증발시켜 미정제 화합물 6 (300 mg, crude)을 백색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3069] **3. 화합물 7의 제조**

[3070] 화합물 6 (300 mg, 0.595 mmol)을 포함하는 THF (20 mL) 용액에 HOAc (30 mL) 및 H₂O₂ (10 mL)을 첨가하였다.

상기 용액을 상온에서 밤새 교반하였다. 포화 NaHSO_3 (20 mL)를 첨가하여 반응을 종료하였다. 이후, 상기 반응 혼합물을 포화 Na_2CO_3 로 중성화하고, 상기 용액을 EtOAc (2 x 150 mL)으로 추출하였다. 모든 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 증발시켰다. 잔사를 산성 분취 HPLC로 정제하여 화합물 7 (100 mg, 43%)을 백색 고체로 얻었다.

[3072] **4. 화합물 8의 제조**

[3073] 화합물 7 (50 mg, 0.127 mmol)을 포함하는 DMF (3 mL) 용액에 브로모메틸-시클로프로판 (22 mg, 0.165 mmol) 및 K_2CO_3 (53 mg, 0.381 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 상온에서 밤새 교반하였다. 포화 NH_4Cl (5 mL) 용액을 첨가하여 반응을 종료하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조, 진공에서 증발시켰다. 잔사를 산성 분취 HPLC로 정제하여 화합물 8 (10 mg, 18%)을 백색 고체로 얻었다.

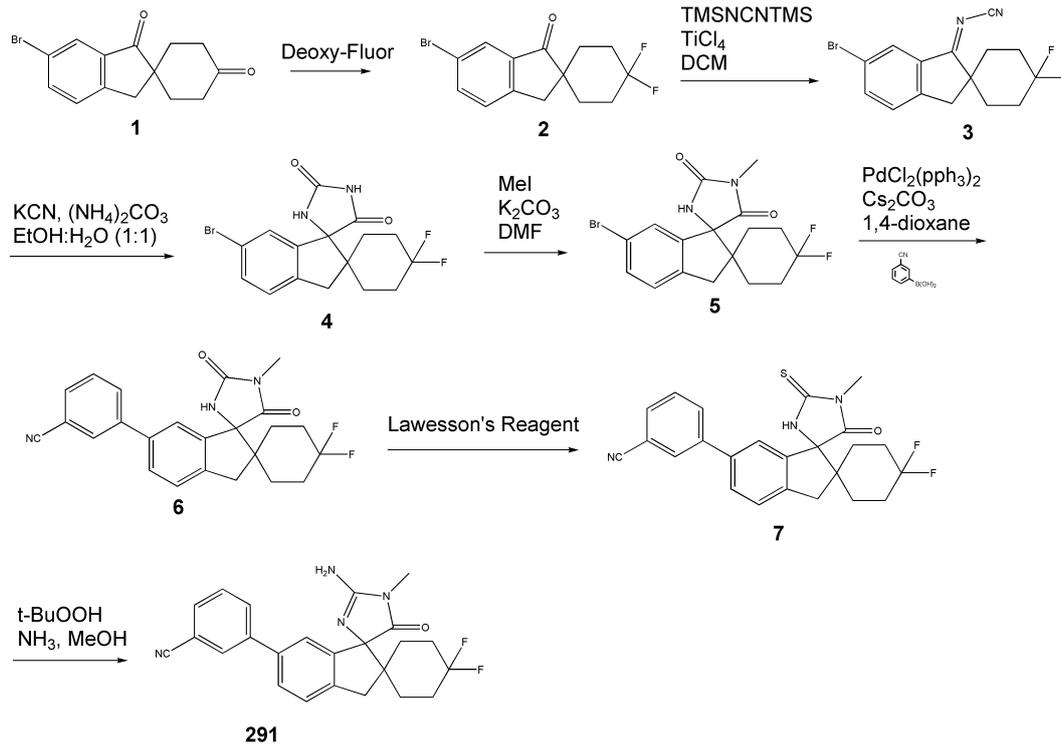
[3075] **5. 화합물 9의 제조**

[3076] 8 mL 바이알에 화합물 8 (20 mg, 0.0446 mmol), 로슨 시약 (22 mg, 0.0536 mmol)을 장입하였다. 톨루엔 (2 mL)을 첨가하고, 및 상기 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 130 °C에서 1시간 동안 조사하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 얻은 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc, 50: 1 to 10: 1)로 정제하여 화합물 9 (20 mg, 95%)을 백색 고체로 얻었다.

[3078] **6. 화합물 290의 제조**

[3079] 화합물 9 (20 mg, 0.0431 mmol)을 포함하는 MeOH (3 mL) 용액에 $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$ (0.6 mL) 및 *t*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (135 mg, 0.862 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 24시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 EtOAc (contained 10% 메탄올) (50 mL) 및 H_2O (20 mL)로 분리하였다. 유기층을 분리하고, 식염수로 세척(20 mL), Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 290 (9.0 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.161$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 300 MHz): δ 7.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 2.4, 7.4$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 5.90-6.40 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.83 (m, 2H), 1.54-1.84 (m, 3H), 1.32-1.51 (m, 2H), 1.23 (m, 9H), 1.47 (m, 1H), 0.35 (m, 2H), 0.08 (m, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3OD 376 MHz): δ -74.61

[3081] 실시예 241. 화합물 291의 제조



[3082]

[3083] 화합물 2의 제조

[3084] 6'-브로모스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1',4(3'H)-디온 (1) (1.04 g, 3.55 mmol) 및 실리카겔 (500 mg)을 포함하는 혼합물이 들어있는 50 mL 플라스틱 튜브에 디옥시-플루오르(Deoxy-Fluor) (20 mL, 50% in 톨루엔)를 서서히 첨가하였다. 초기에 열이 발생하였고, 디옥시-플루오르의 첨가를 나머지 시약들이 첨가되기 전까지 5분 동안 중단하였다. 상기 튜브를 닫고, 상기 혼합물을 4시간 동안 상온에서 교반하였다. 물을 서서히 첨가하고, 용액을 상온으로 냉각하였다. 톨루엔의 제거 후, 잔사를 플래시 크로마토그래피로 정제하여 6'-브로모-4,4-디플루오로스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (2) (120.0 mg, 11%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 2.00$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3086] 화합물 5의 제조

[3087] 화합물 250의 합성과 유사한 방법으로, 6'-브로모-4,4-디플루오로스파이로 [시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (2) (120.0 mg, 0.38 mmol)을 전환하여 화합물 5 (88.0 mg, 58% 3 steps)을 얻었다. 화합물 3: LC-MS $t_R = 1.96$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 화합물 4: LC-MS $t_R = 1.49$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 화합물 5: LC-MS $t_R = 1.78$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3089] 화합물 6의 제조

[3090] 10 mL CEM 튜브에 화합물 5 (35.8 mg, 0.09 mmol), PdCl₂(pph₃)₂ (3.0 mg), Cs₂CO₃ (87 mg, 0.27 mmol), 1,4-디옥산 (1 mL) 및 물(0.2 mL)을 장입하였다. 상기 튜브를 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C, 60분 동안 가열하였다. 상기 용액을 여과하고, 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 6 (30.7 mg, 81%)를 얻었다. LC-MS $t_R = 1.76$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 422 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

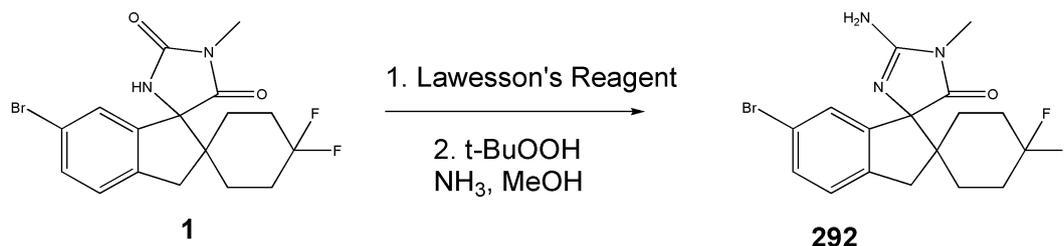
[3092] 화합물 291의 제조

[3093] 상기 화합물 6 (30.7 mg, 0.07 mmol)을 1,4-디옥산 (1 mL)에 녹이고, 10 mL CEM 튜브에 옮겼다. 로슨 시약 (29.5 mg, 0.07 mmol)을 상기 튜브에 첨가하고, 얻은 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C, 90분 동안

안 가열하고, 이후 130 °C에서 60분 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 플래시 크로마토그래피 (0 to 60% EtOAc/헥산)로 정제하여 티오-히단토인 **7** (24.0 mg, 78%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.92$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 438 [M+H]⁺.

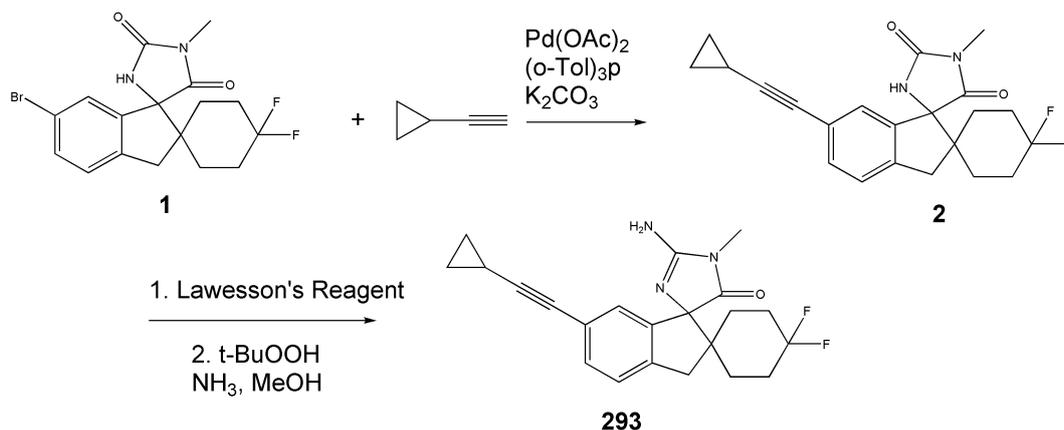
[3094] 티오-히단토인 **7** (24.0 mg, 0.05 mmol)을 포함하는 NH₃-MeOH (7 N in MeOH, 3 mL) 용액에 *t*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (~5.5 N in nonane, 0.5 mL)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거한 후, 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 **291** (5.7 mg, 21%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.43$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 421 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.02(s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.20-1.84 (m, 5H), 1.72 (m, 2H), 1.54 (m, 1H). ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -77.4, -93.78 (d, *J* = 237 Hz), -105.68 (d, *J* = 237 Hz).

[3096] 실시예 242. 화합물 292의 제조



[3097] 화합물 **291**의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 **1** (14 mg, 0.035 mmol)로부터 화합물 **292** (3.8 mg, 21%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.33$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 398 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.54 (dd, *J* = 0.8, 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.20-1.80 (m, 5H), 1.64 (m, 2H), 1.48 (m, 1H). ¹⁹F NMR (CD₃OD, 376 MHz): δ -77.4, -94.35 (d, *J* = 237 Hz), -105.68 (d, *J* = 237 Hz).

[3100] 실시예 243. 화합물 293의 제조



[3101] 화합물 **2**의 제조

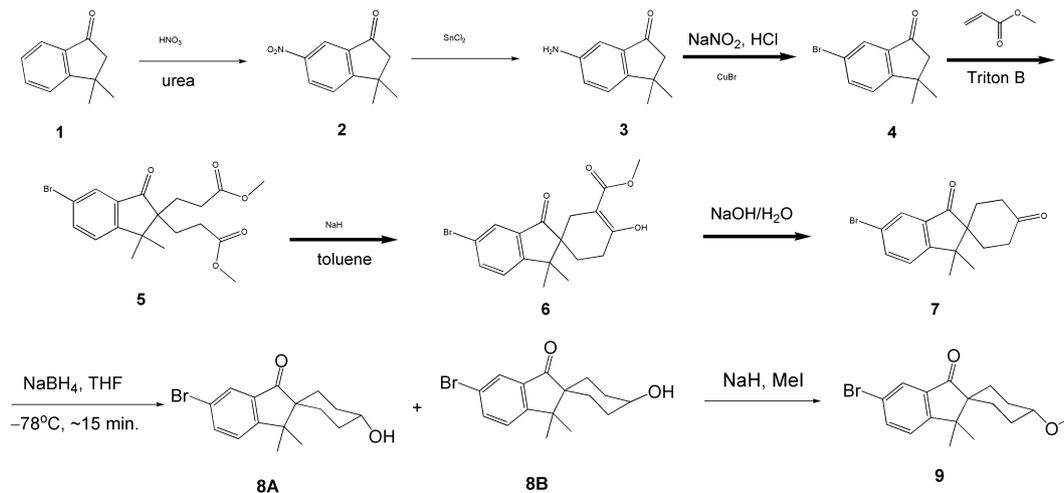
[3102] 10 mL CEM 마이크로웨이브 튜브에 화합물 **1** (107 mg, 0.27 mmol), Pd(OAc)₂ (6.1 mg, 10 mol%), (*o*-Tol)₃P (16.4 mg, 20mol%) 및 K₂CO₃ (75 mg, 0.54 mmol)를 장입하였다. 상기 혼합물을 탈기하고 질소로 보호하였다. 별도의 튜브에서, 에틸닐시클로프로판이 들어있는 톨루엔을 -78°C에서 탈기하고, 이후 상온으로 승온하였다. 탈기 후, 과량의 에틸닐시클로프로판을 포함하는 톨루엔을 다른 시약을 포함하고 있는 상기 마이크로웨이브 튜브에 첨가하고, 얻은 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C, 180 분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 여과 및 플래시 크로마토그래피 (0to 60% EtOAx/헥산)로 정제하여 화합물 **2** (28.9 mg, 11%)를 얻었다. LC-MS t_R

= 1.82 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 385 $[M+H]^+$.

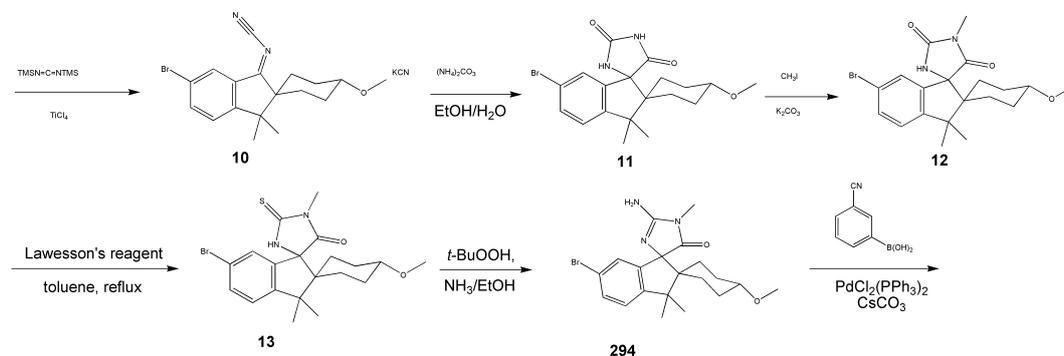
[3105] **화합물 293의 제조**

[3106] 화합물 291의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 2 (28.9 mg, 0.075 mmol)로부터 **화합물 293** (9.0 mg, 75%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS t_R = 1.49 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 384 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.34 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.16-1.80 (m, 5H), 1.64 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 0.84 (m, 2H), 0.64 (m, 2H). ^{19}F NMR (CD_3OD , 376 MHz): δ -77.4, -94.29 (d, J = 237 Hz), -105.69 (d, J = 237 Hz).

[3108] **실시예 244. 화합물294 및 295의 제조**



[3109]



[3110]

[3111] **화합물 2 의 제조**

[3112] 교반이 잘 된 건식 질산(fuming nitric acid)(40 mL) 용액에 우레아 (0.2 g, 3.3 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 상기 용액을 -15 °C까지 냉각하고, 30분 동안 교반하였다. 화합물 1 (10.0 g, 62.5 mmol)을 상기 용액에 서서히 첨가하였다. 얻은 혼합물을 -15 °C, 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 얼음 (50.0 g)을 넣고, 여과하여 고체를 얻고, 진공에서 건조하여 화합물 2 (10.2 g, 80%)을 백색 고체로 얻었다. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 2H), 1.48 (s, 6H).

[3114] **화합물 3의 제조**

[3115] SnCl_2 (44.9 g, 199 mmol)을 포함하는 진한 HCl (30 mL) 용액에 화합물 2 (10.2 g, 49.8 mmol)를 포함하는 95% 에탄올 (10 mL) 용액을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 50% NaOH 수용액 (100 mL)으로 처리하여 노란색 고체를 얻었다. 얻은 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 CH_2Cl_2 (200 mL)에 녹인 다음 여과하고, 여액을 Na_2SO_4 로 건조하고, 농축하여 화합물 3 (8.0 g, 92%)을 백색 고체로 얻었다.

[3117] **화합물 4 의 제조**

[3118] 화합물 3 (4.5 g, 25.7 mmol)을 포함하는 에탄올 (20 mL) 및 40% HBr (10 mL)의 혼합물을 $-5\text{ }^\circ\text{C} \sim 0\text{ }^\circ\text{C}$ 로 냉각하였다. 이후, 상기 혼합물에 NaNO_2 (2.13 g, 30.9 mmol)를 포함하는 H_2O (10 mL) 용액을 서서히 첨가하고, 온도는 $-5\text{ }^\circ\text{C} \sim 0\text{ }^\circ\text{C}$ 를 유지하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 $-5\text{ }^\circ\text{C} \sim 0\text{ }^\circ\text{C}$, 1시간 동안 교반하였다. 이후, 생성된 디아조늄 염 용액에 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 피펫으로 CuBr (4.38 g, 30.9 mmol)을 포함하는 40% HBr 수용액(20 mL)을 $95\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 첨가하고, 상기 혼합물을 가열 환류하고, 15분 동안 교반하였다. 냉각 후, 얻은 혼합물을 에틸아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na_2SO_4 로 건조 및 농축하여 미정제 화합물 4를 얻고, 이를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 100: 1)로 정제하여 화합물 4 (3.3 g, 54%)을 백색 고체로 얻었다.

[3120] **화합물 5 의 제조**

[3121] 화합물 4 (3.0 g, 12.6 mol)를 드라이 톨루엔 (400 mL)에 녹이고, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 질소하에서 가열하였다. 벤질트리메틸암모늄하이드록사이드 (3 mL, 0.92 g/mL)를 상기 반응 혼합물에 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 적가하고, $100\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. 메틸아크릴레이트 (40 mL, 0.954 g/mL)를 상기 반응 혼합물에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 밤새 환류하였다. TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5: 1)로 화합물 4 의 소진을 확인하였다. 상기 반응 혼합물에 물(600 mL)을 첨가하고, CH_2Cl_2 (200 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na_2SO_4 로 건조 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 5 (4.0 g)을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 10: 1)로 정제하여 순수한 화합물 5 (1.7 g, 33%)을 적색 오일로 얻었다.

[3123] **화합물 6 의 제조**

[3124] 화합물 5 (1.7 g, 4.24 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (100 mL) 혼합물에 NaH (0.7 g, 16.97 mmol)를 질소하에 서서히 첨가하였다. 얻은 혼합물을 밤새 가열 환류하였다. 상기 반응 혼합물에 물(200 mL)을 적가하고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na_2SO_4 로 건조 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 6 (1.1 g, crude)을 얻고, 다음 단계에 바로 사용하였다.

[3126] **화합물 7 의 제조**

[3127] 화합물 6 (1.1 g, 2.94 mmol)을 CH_3OH (20 mL) 및 NaOH/ H_2O (26 mL, 0.77 mol/L)에 녹였다. 얻은 혼합물을 4시간 동안 가열 환류하였다. TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5: 1)로 화합물 6 의 소모를 확인하였다. CH_2Cl_2 (50 mL)을 첨가하였다. 분리된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조 및 진공에서 농축하여 화합물 7 (970 mg, 92%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7.78 (s, 1H), 7.65 (dd, $J = 1.2\text{ Hz}, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.18 (s, 6H).

[3129] **화합물 8 의 제조**

[3130] 화합물 7 (700 mg, 2.18 mmol) 무수 THF (70 mL)에 녹이고, $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. NaBH_4 (24.8 mg, 0.66 mmol)를 상기 반응 혼합물에 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 5분 이내에, TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 1: 1)로 화합물 7 의 소모를 확인하였다. CH_3OH (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)를 첨가하고, 상온으로 승온시켰다. 물(50 mL)을 첨가하고, 진공에서 농축하여 THF 및 CH_3OH 를 제거하였다. EtOAc (30 mL x 3)를 재투입하여 잔사를 용해시켰다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 로 건조 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 8 (650 mg, 90% crude yield)을 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3132] **화합물 9 의 제조**

[3133] 화합물 8 (650 mg, 1.89 mmol)을 무수 THF (30 mL)에 녹이고, $0\text{ }^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. NaH (379 mg, 9.47 mmol)를

상기 반응 혼합물에 0 °C에서 서서히 적가하였다. 15분 교반 후, MeI (7.27 g, 37.89 mmol)를 상기 반응 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하고, 상온에서 밤새 교반하였다. TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5: 1)로 화합물 **8** 이 소진되었음을 확인하였다. 에틸아세테이트 (150 mL) 및 물 (100 mL)을 첨가하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하여, 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5: 1)로 정제하여 순수한 화합물 **9** (300 mg, 44% for the two steps)를 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 1.83 (m, 4H), 1.62 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.13 (s, 6H).

[3135] **화합물 10 의 제조**

[3136] 화합물 **9** (100 mg, 0.3 mmol)을 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (5 mL) 용액에 TiCl₄ (0.6 mL, 0.6 mmol, 1M in CH₂Cl₂)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 얻은 혼합물에 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (122 mg, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 얼음물을 붓고, CH₂Cl₂ (30 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 진공에서 농축하여 화합물 **10** (140 mg, 80%)을 얻었다.

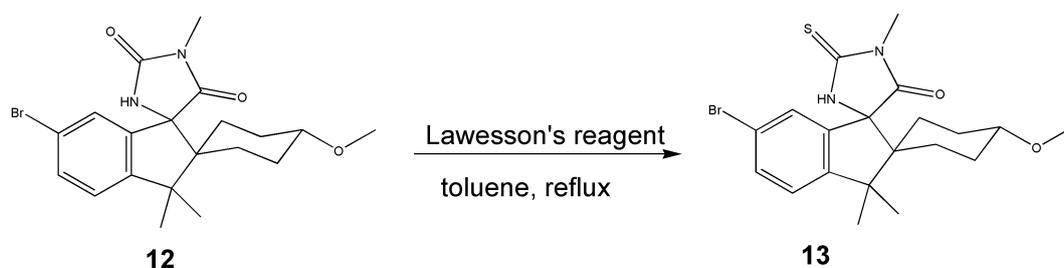
[3138] **화합물 11 의 제조**

[3139] 30 mL 스틸 오토클레이브에 화합물 **10** (140 mg, 0.39 mmol), KCN (100 mg, 1.56 mmol) 및 (NH₄)₂CO₃ (373 mg, 3.93 mmol)를 첨가하였다. 이 고체 혼합물에 EtOH (5 mL) 및 H₂O (5 mL)를 첨가하였다. 상기 스틸 오토클레이브를 가열하고, 70 °C에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 얼음물을 넣고, 고체를 여과하고, 진공에서 건조하여 화합물 **11** (44 mg, 29%)을 백색 고체로 얻었다.

[3141] **화합물 12 의 제조**

[3142] 화합물 **11** (44 mg, 0.073 mmol)을 포함하는 DMF (3 mL) 용액에 K₂CO₃ (20 mg, 0.146 mmol) 및 MeI (9 mg, 0.066 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 **12** (17 mg, 40%)을 백색 고체로 얻었다.

[3144] **화합물 13 의 제조**



[3145] 화합물 **12** (17 mg, 0.04 mmol) 및 로슨 시약 (16 mg, 0.04 mmol)을 포함하는 톨루엔 (2 mL) 혼합물을 130 °C, 30분동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 **13** (8 mg, 45%)을 얻었다.

[3148] **화합물 294 의 제조**

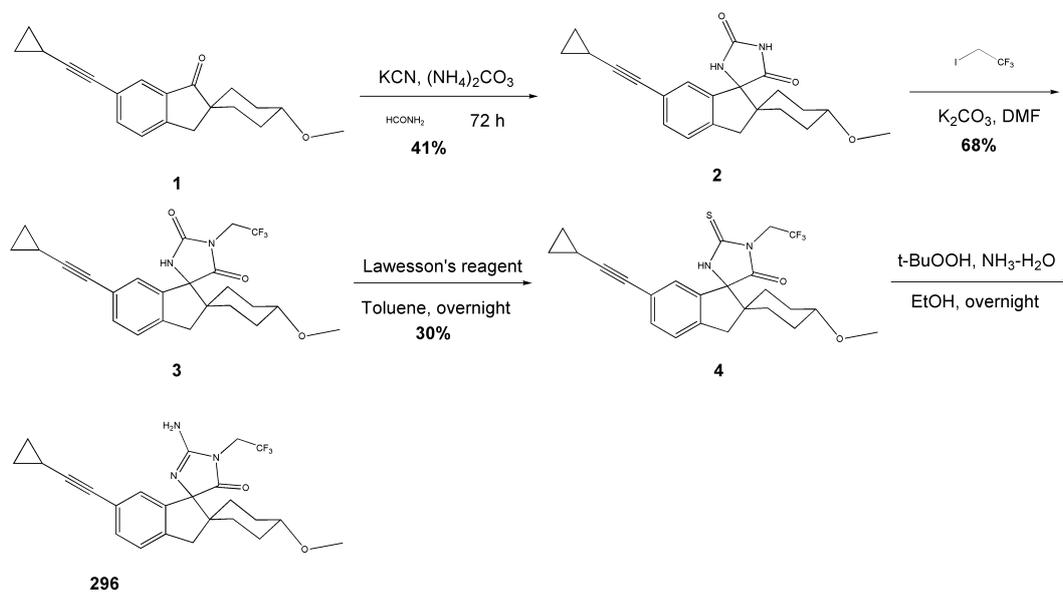
[3149] 화합물 **13** (8 mg, 0.02 mmol)을 포함하는 MeOH (2 mL) 및 NH₄OH (4 mL) 혼합물의 용액에 *t*-BuOOH (0.3 mL, 0.37 mmol, 65% in water)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 농축하였다. 물(15 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하고, 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 이를 HPLC로 정제하여 **화합물 294** (1.8 mg, 23%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: *t_R* = 0.977 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 419 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.58 (dd, *J* = 2.0, 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.29 (m, 1H), 2.05 (m,

2H), 1.76 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.91 (m, 1H).

[3151] **화합물 295의 제조**

[3152] Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 mg)을 포함하는 10 mL 플라스크에 질소하에 연속적으로 화합물 **화합물 294** (40 mg, 0.06 mmol)를 포함하는 1,4-디옥산 (3 mL), 및 화합물 **1A** (20 mg, 0.12 mmol), Cs₂CO₃ (2 N, 0.84 mL)로 처리하였다. 상기 혼합물을 120 °C, 15분 동안 질소하에 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 실리카겔 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) 및 by HPLC (0.1% TFA as additive)로 정제하여 화합물 **295** (8 mg, 24%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: t_R = 1.076 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 442, 443 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.02(d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.28 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.02 (m, 3H), 1.78 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.96 (m, 1H).

[3154] **실시예 245. 화합물 296의 제조**



[3155]

[3156] **화합물 2의 제조**

[3157] 스틸 오토클레이브에 화합물 **1** (1.5 g, 5.1 mmol), KCN (0.7 g, 10.7 mmol), 및 (NH₄)₂CO₃ (4.0 g, 41.7 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 포름아마이드(60 mL)를 상기 튜브에 첨가하였다. 상기 혼합물을 120 °C에서 72시간 동안 가열하고, 및 상기 반응 혼합물을 냉각한 후 얼음물 (200 mL)을 첨가하였다. 진한 HCl 수용액(10 mL)으로 산성화한 후, 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (4 x 100 mL)로 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 100 mL)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 5: 1 to 1: 1)로 정제하여 화합물 **2** (0.78 g, 41%)를 연한 노란색 고체로 얻었다. **LC-MS**: t_R=1.83 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 365.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.27 (s, 1H), 7.20-7.25 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.15-7.20 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 7.05-7.15 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 6.05 (s, 1H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 2H), 1.15-1.45 (m, 6H), 0.75-0.85 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H).

[3159] **화합물 3의 제조**

[3160] 스틸 오토클레이브에 화합물 **2** (0.15 g, 0.41 mmol), 1,1,1-트리플루오로-2-아이오도-에탄(0.30 g, 1.4 mmol) 및 K₂CO₃ (0.30 g, 5.2 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL)의 혼합물을 장입하였다. 상기 혼합물을 80 °C, 2시간 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 식염수(40 mL)를 넣었다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 20 mL)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하여, 얻은 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc

= 50:1 to 2:1)로 정제하여 화합물 **3** (0.12 g, 68%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R=2.11$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 447.1 $[M+H]^+$.

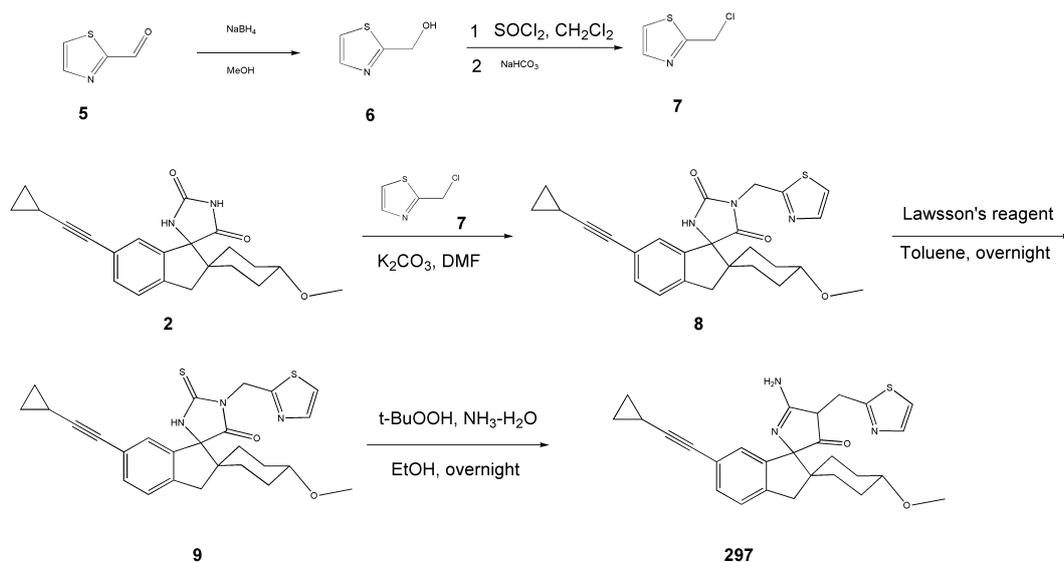
[3162] **화합물 4의 제조**

[3163] 응축기 및 질소 풍선이 구비된 플라스크에 화합물 **3** (0.12 g, 0.22 mmol), 로슨 시약 (0.48 g, 1.2 mmol)을 포함하는 톨루엔 (30 mL) 혼합물을 장입하였다. 상기 반응 혼합물을 130 °C에서 4시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 침전물을 여과하고, 에틸아세테이트 (2 x 40 mL)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 진공에서 농축하고, 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc, 50:1 to 2:1)로 정제하여 화합물 **4** 를 80% 순도(30 mg, 30%)을 백색 고체로 얻었다.

[3165] **화합물 296 의 제조**

[3166] 화합물 **4** (15 mg, 0.032 mmol)을 포함하는 EtOH (2 mL) 용액에 NH₃-H₂O (0.5 ml) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (0.10 g, 1.1 mol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 **296** (6.4 mg, 31%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R=1.75$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 446.2 $[M+H]^+$. ¹H NMR: (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.35-7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30-7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.18-7.22 (s, 1H), 4.58-4.70 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 1.95-2.15 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 4H), 1.25-1.40 (m, 2H), 0.85-0.95 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H).

[3168] **실시예 246. 화합물 297의 제조**



[3169]

[3170] **화합물 2의 제조**

[3171] 2-포르틸티아졸 (0.30 g, 2.65 mmol) 및 메탄올 (30 mL) 혼합물에 소듐 보로하이드라이드 (0.20 g, 5.30 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 얻은 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 물(1 mL)을 첨가하여 반응을 종료하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. H₂O (30 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 pH = 7-8로 1 N HCl을 첨가하여 조정하였다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (contained 10% 에탄올) (3 x 30 mL)로 추출하였다. 모운 유기층을 식염수로 세척 (2 x 30 mL), Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 화합물 **6** (0.30 g, 100% crude yield)을 노란색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.65-7.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.20-7.30 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.89-4.96 (s, 2H).

[3173] **화합물 7의 제조**

[3174] 화합물 **6** 을 포함하는 CH₂Cl₂ (30 mL) 용액에 SOCl₂ (0.34 g, 2.86 mmol)를 시린지로 0 °C, 질소 분위기에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 0 °C에서 1시간 동안 교반하고, 실온으로 승온하여 밤새 교반하였다. 포화 NaHCO₃

(15 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 다시 10분 동안 교반하였다. 교반 후, 상기 혼합물을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 10 mL), Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 **7** (0.26 g, 74% crude yield)을 적색 오일로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.75-7.85 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.40-7.45 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.90-4.95 (s, 2H).

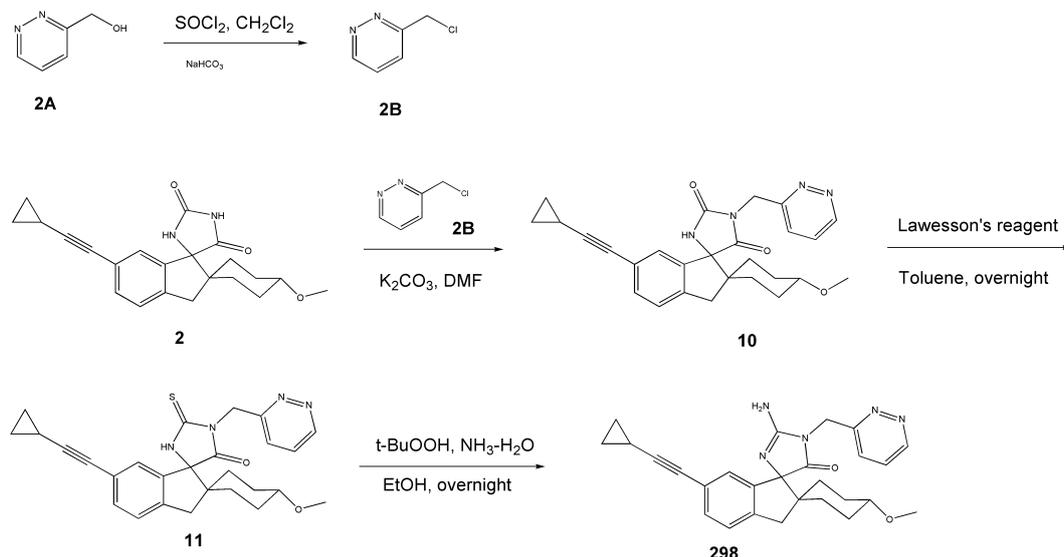
[3176] **화합물 297의 제조**

[3177] **화합물 296**의 합성과 유사한 방법으로, 실시예 245 에 기재된 화합물 **2**(0.10 g, 0.23 mmol)를 K₂CO₃ (0.10 g, 0.72 mmol)의 존재하에 화합물 **7** (50 mg, 0.37 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL)와 알킬화반응시켜, 화합물 **8** (0.12 g, 95%)을 노란색 고체로 얻었다. LC-MS: *t_R*= 1.99 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 462.1 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.55-7.85 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.32-7.40 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 2H), 5.70-5.75 (s, 1H), 5.00-5.10 (s, 2H), 3.35-3.45 (s, 3H), 3.18-3.22 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 2H), 1.35-1.50 (m, 6H), 0.85-0.95 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 2H).

[3178] 화합물 **8** (0.12 g, 0.26 mmol)을 로슨 시약 (0.25 g, 0.62 mmol)과 반응시켜 화합물 **9** 를 74%의 순도(30 mg, 25%)로 노란색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS: *t_R*=1.23 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 478 [M+H]⁺.

[3179] 최종적으로, 화합물 **9** (30 mg, 0.063 mmol)를 전환시켜 **화합물 297** (12 mg, 34%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: *t_R*= 1.70 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 461.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.78-7.82 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.60-7.70 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.35-7.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.25 (s, 1H), 5.27-5.35 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.20-5.27 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.15-3.25 (m, 2H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 5H), 1.25-1.35 (m, 1H), 0.85-0.95 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H).

[3181] **실시예 247. 화합물 298의 제조**



[3182]

[3183] **화합물 2B의 제조**

[3184] **2A** (200 mg, 1.8 mmol)을 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (10 mL) 용액에 SOCl₂ (428 mg, 3.6 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 0 °C에서 10분 동안 교반하고, 상온으로 밤새 승온시켰다. 반응을 포화 NaHCO₃(10 mL) 수용액으로 종료시키고, CH₂Cl₂ (2 x 10 mL)으로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 **2B** (100 mg, 43%)를 노란색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR:

(DMSO-*d*₆ 400 MHz): δ 9.21 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 5.05 (s, 2H).

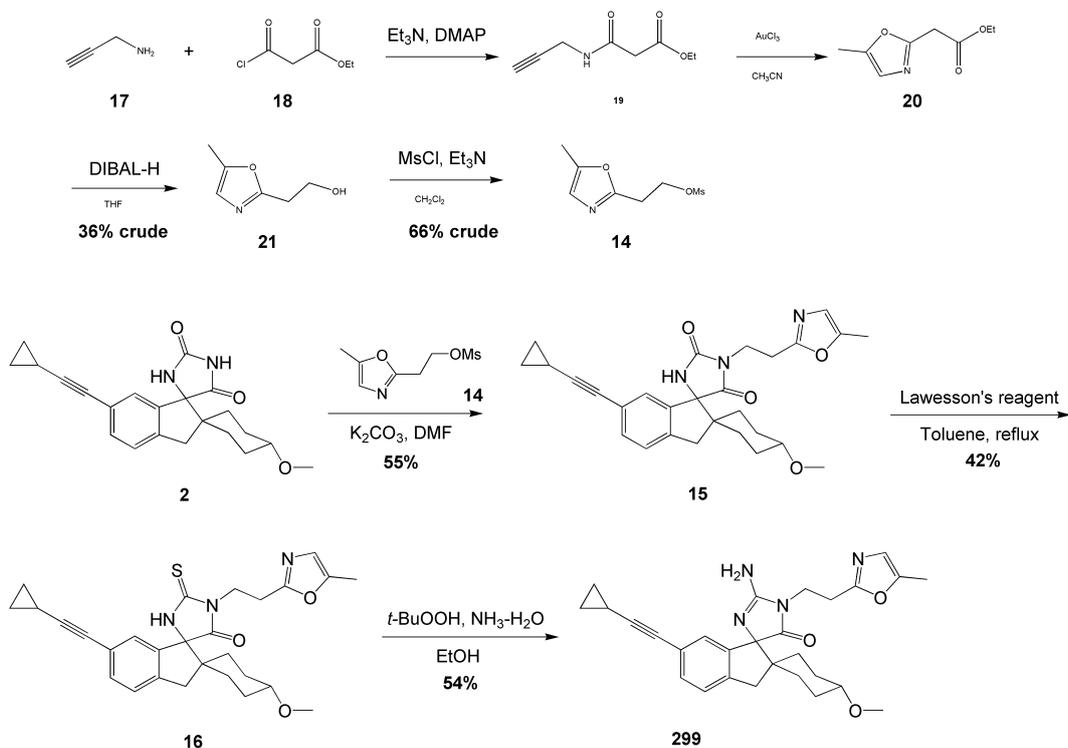
[3186] **화합물 298**

[3187] 화합물 296,의 합성과 유사한 방법에 따라서, 실시예 245에 기재된 화합물 2 (200 mg, 0.54 mmol)를 화합물 2B (77.3 mg, 0.60 mmol)와 알킬화반응시켜 화합물 10 (100 mg, 40%)를 노란색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: t_R = 1.239 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 457.2 [M+H]⁺.

[3188] 화합물 10 (15 mg, 0.032 mmol)을 로슨 시약 (13.2 mg, 0.032 mmol)과 질소 분위기에서 반응시켜 화합물 11 (10 mg, 64%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.313 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 473.1 [M+H]⁺.

[3189] 최종적으로, EtOH (1 mL) 에 포함된 화합물 11 (10 mg, 0.02 mmol)을 전환시켜 화합물 298 (1 mg, 10%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.750 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 456.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 5.18 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.15-3.21 (m, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.79-1.76 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.64-1.49 (m, 4H), 1.36-1.28 (m, 1H), 0.91(m, 2H), 0.7(m, 2H).

[3191] 실시예 248. 화합물 299의 제조



[3192]

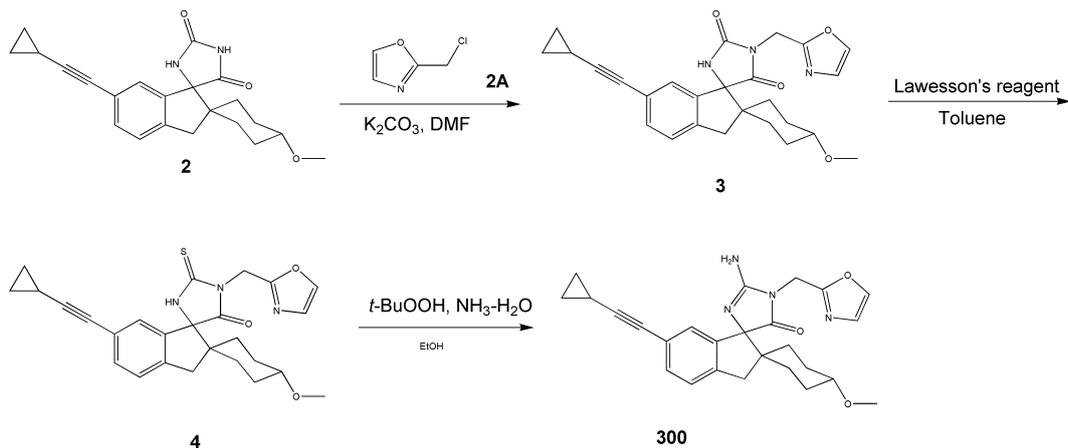
[3194] 화합물 19의 제조

[3195] 0 ℃에서 교반된 화합물 17 (2.00 g, 36.30 mmol), Et₃N (3.70 g, 36.30 mmol) 및 DMAP (85 mg, 7.80 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (2 mL)의 용액에 아르곤 하에 화합물 18 (5.50 g, 36.30 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (12 mL) 용액을 서서히 적가하였다. 상기 반응을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 온도를 상온으로 승온하였다. 상기 반응을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 미정제 생성물을 얻고, 실리카겔(헥산: 에틸아세테이트 (4:1))로 정제하여 화합물 19 (4.10 g, 67%)을 노란색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.02 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H).

[3197] 화합물 20의 제조

- [3198] 교반시킨 화합물 **19** (2.40 g, 14.2 mmol)을 포함하는 CH₃CN (40 mL)의 용액에 아르곤하에 상온에서 AuCl₃ (432 mg, 1.42 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응을 밤새 가열 환류하였다. 진공에서 용매를 제거하고, 미정제 생성물을 얻고, 실리카겔(헥산/에틸아세테이트 (10:1 to 5:1))로 정제하여 화합물 **20** (1.00 g, 42%)을 노란색 오일로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 6.65 (s, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.25-1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- [3200] *화합물 21의 제조*
- [3201] 화합물 **20** (0.60 g, 3.72 mmol)을 포함하는 무수 THF (30 mL) 용액에 DIBAL-H (4.5 mL, 4.5 mmol, 1 M in 톨루엔)을 0 °C, 질소하에 첨가하였다. 상기 혼합물을 0 °C에서 4시간 동안 교반하고, 밤새 실온으로 승온하였다. 상기 혼합물을 0 °C로 재냉각시키고, H₂O (0.18 mL), 15% NaOH aq. (0.18 mL) 및 H₂O (0.45 mL)을 첨가하여 반응을 종료하였다. 상기 혼합물을 실온으로 승온하고, MgSO₄ (5 g) 및 EtOAc (30 mL)를 교반하면서 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 침전물을 여과하고, EtOAc (20 mL)로 세척하였다. 모든 유기층을 진공에서 농축하여 미정제 화합물 **21** (0.17 g, 36% crude yield)을 노란색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다.
- [3203] *화합물 14의 제조*
- [3204] 화합물 **21** (0.16 g, 1.26 mmol, crude) 및 Et₃N (0.30 g, 2.96 mmol)을 포함하는 무수 THF (10 mL) 용액에 MsCl (0.22 g, 1.89 mmol)을 0 °C, 질소하에 교반하면서 첨가하였다. 상기 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하고, 밤새 실온으로 승온하였다. 상기 혼합물을 0 °C로 재냉각시키고, H₂O (20 mL) 및 EtOAc (20 mL)을 교반하면서 첨가하였다. 상기 혼합물을 분리하고, 수층을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(2 x 10 mL), Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 **14** (0.17 g, 66% crude yield)을 노란색 고체로 얻고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.
- [3206] *화합물 299의 제조*
- [3207] 화합물 **296**의 합성과 유사한 방법에 따라서, 실시예 245에 기재된 화합물 **2** (100 mg, 0.27 mmol)를 화합물 **14**와 알킬화반응시켜 화합물 **15** (70 mg, 55%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.897 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 474 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.24 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.23 (m, 1H), 3.80 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.98-3.05 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 1.85-2.03 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.15-1.35 (m, 6H), 0.80 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).
- [3208] 화합물 **15** (70 mg, 0.15 mmol)를 로슨 시약과 반응시켜 화합물 **16** (22 mg, 30%, 42% purity)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.434 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 490 [M+H]⁺.
- [3209] 최종적으로, 화합물 **16** (22 mg, 0.018 mmol, 42% purity)를 전환시켜 화합물 **299** (4.6 mg, 54%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.563 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 473 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.13 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.53 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.81 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.01 (m, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.89 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.05-1.50 (m, 6H), 0.75 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).

[3211] 실시예 249. 화합물 300의 제조



[3212]

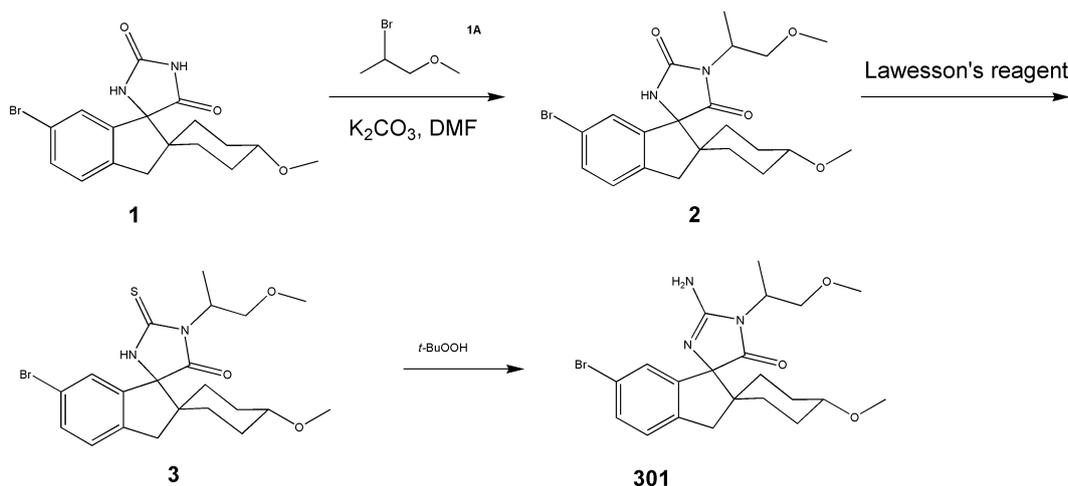
[3213] 화합물 296의 합성과 유사한 방법으로, 실시예 245에 기재된 화합물 2 (0.10 g, 0.27 mmol)를 2-클로로메틸-옥사졸 (2A) (0.032 g, 0.27 mmol)과 알킬화반응시켜 화합물 3 (0.056 g, 69%)을 연한 노란색 고체로 얻었다. LC-MS_{t_R} = 1.770 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 446 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.51 (s, 1H), 7.24 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.97 (d, *J* = 15.6, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.88 (m, 2H), 1.15–1.60 (m, 6H), 0.80 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).

[3214]

화합물 3 (65 mg, 0.15 mmol)을 로슨 시약 (70 mg, 0.17 mmol)과 반응시켜 화합물 4 (30 mg, 43%)를 연한 노란색 고체로 얻고, 이를 전환시켜 화합물 300 (9.9 mg, 34%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: *t_R* = 1.509 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 445 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.89 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.11 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.20–1.50 (m, 5H), 0.89 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

[3216]

실시예 250. 화합물 301의 제조



[3217]

[3219] 화합물 2의 제조

[3220] 화합물 1 (350 mg, 0.923 mmol)을 포함하는 DMF (15 mL) 용액에 K₂CO₃ (382 mg, 2.77 mmol)을 첨가하였다. 5분 교반 후, 화합물 1A (169 mg, 1.1 mmol)을 첨가하고, 및 상기 반응 혼합물을 상온에서 5시간 교반한 후, LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물에 물 (20 mL)을 넣고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하고, 분취 TLC (석유/에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 2 (233 mg, 56%)을 백색 고체로 얻었다.

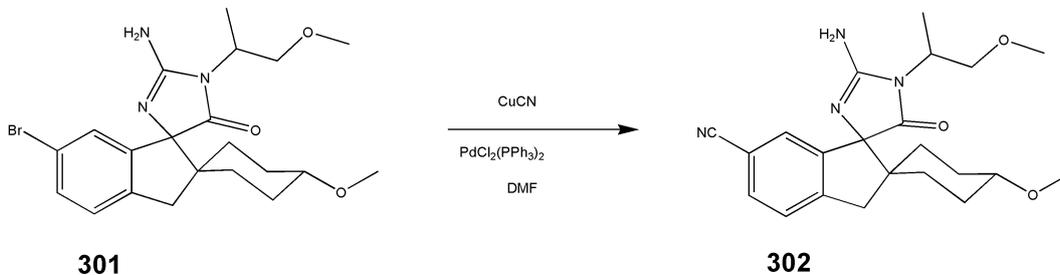
[3222] **화합물 3의 제조**

[3223] 화합물 2 (200 mg, 0.44 mmol) 및 로슨 시약 (197 mg, 0.487 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (20 mL) 용액을 질소하에 5시간 동안 가열하였다. LCMS로 반응 완료를 확인하였다, 상기 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 분취 TLC (석유/에틸아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 3 (180 mg, 87%)을 백색 고체로 얻었다.

[3225] **화합물 301의 제조**

[3226] 화합물 3 (180 mg, 0.385 mmol) 및 *t*-부틸 하이드록시퍼옥사이드 (1.07 g of a 65% solution in water, 7.7 mmol)을 포함하는 NH₄OH/MeOH (4/20 mL) 혼합물을 밤새 상온에서 교반하고, LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 용매를 감압하에 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (석유/에틸아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 **화합물 301** (130 mg, 75%)을 얻고, 일부를 분취 HPLC로 더 정제하여 화합물 **화합물 301** (5.5 mg delivered)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 1.002 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 450.1 & 452.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.40-7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.77-3.90 (tt, 1H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.38-3.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H), 3.12-3.18 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 1.96-2.06 (m, 2H), 1.86-1.92 (m, 1H), 1.59-1.65 (m, 1H), 1.24-1.44 (m, 7H).

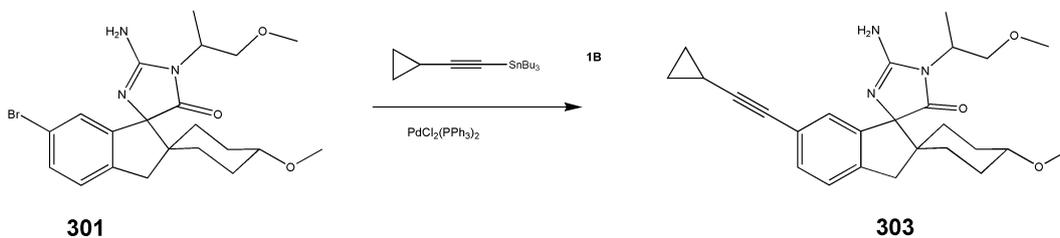
[3228] **실시예 251. 화합물 302의 제조**



[3229] **301** **302**

[3230] **화합물 301** (30 mg, 0.067 mmol)을 포함하는 DMF (5 mL) 용액에 PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mg) 및 CuCN (60 mg, 0.67 mmol)을 질소하에 첨가하고, 얻은 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼지하였다. 상기 반응을 180 °C, 30분 동안 마이크로웨이브에서 가열하였다. LCMS로 반응 완료를 확인하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 15:1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **302** (3.0 mg, 11%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 0.932 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 397.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.64-7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49-7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.35 (d, *J* = 20.4 Hz, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.78-3.90 (tt, 1H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.36-3.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H), 3.13-3.17 (m, 3H), 1.96-2.06 (m, 2H), 1.87-1.92 (m, 1H), 1.62-1.66 (m, 1H), 1.28-1.40 (m, 7H).

[3232] **실시예 252. 화합물 303의 제조**

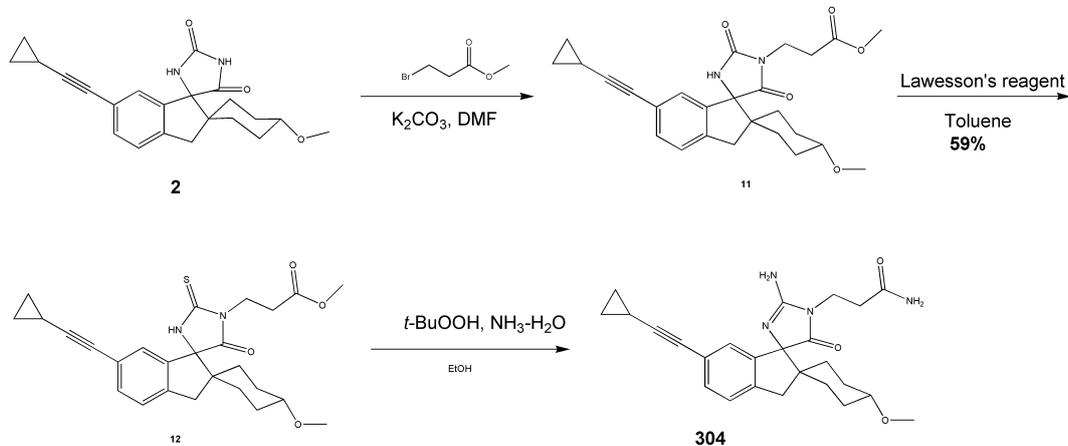


[3233] **301** **303**

[3234] **화합물 301** (30 mg, 0.067 mmol) 및 화합물 **1B** (47 mg, 0.133 mmol)을 포함하는 톨루엔 (4 mL) 용액을 5분 동안 상기 반응 혼합물을 통해 질소흐름으로 버블링시켜 탈산소화하였다. 이후, PdCl₂(PPh₃)₂ (3 mg)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 130 °C, 30분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 CsF 수용액 (4 M, 10 mL)으로 분리하고, 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (석유/에틸아세테이트 = 1:1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **303** (1.7 mg, 5.8%)을

백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.947$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 436.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.19-7.27 (q, 2H), 6.94 (s, 1H), 4.27-4.34 (m, 1H), 3.78-3.91 (tt, 1H), 3.46-3.53 (m, 1H), 3.36-3.38 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 3.13-3.19 (m, 3H), 1.83-2.09 (m, 3H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.22-1.49 (m, 8H), 0.84-0.93 (m, 2H), 0.65-0.78 (m, 2H).

[3236] 실시예 253. 화합물 304의 제조



[3237]

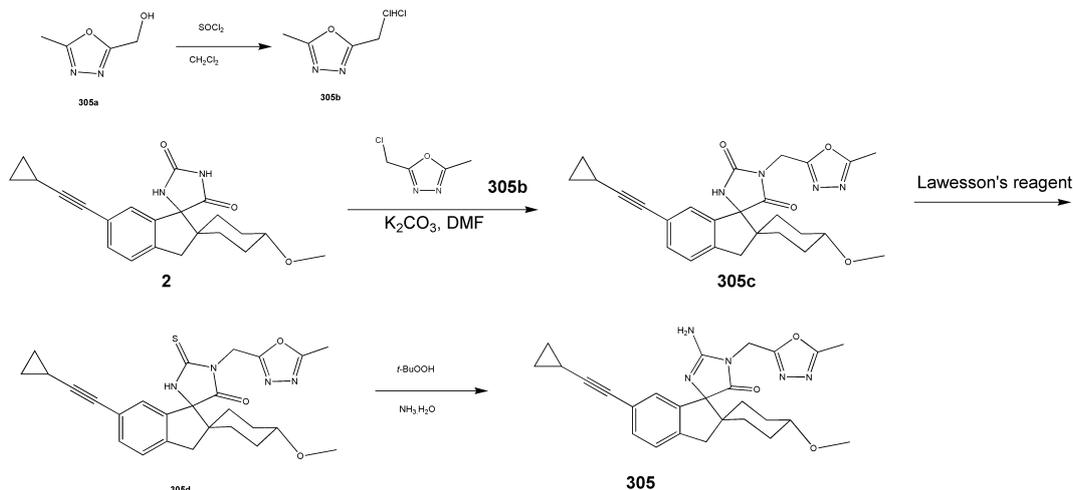
[3238] 화합물 296의 합성과 유사한 방법에 따라서, 실시예 245에 기재된 화합물 2 (65 mg, 0.18 mmol)을 3-브로모-프로피온산 메틸 에스테르 (36 mg, 0.22 mmol)와 알킬화반응시켜 화합물 11 (56 mg, 69%)을 백색 고체로 얻었다.

LC-MS: $t_R = 1.809$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 451$ $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.27 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.71 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.97 (d, $J = 21.2$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 1.70-2.10 (m, 3H), 1.15-1.40 (m, 6H), 0.80 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).

[3239] 화합물 11 (56 mg, 0.11 mmol)을 로슨 시약 (60 mg, 0.15 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (1 mL)과 질소하에 반응시켜 화합물 12 (25 mg, 59%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.931$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 467$ $[M+H]^+$.

[3240] 최종적으로, 화합물 12 (25 mg, 0.054 mmol)를 전환하여 화합물 304 (10.4 mg, 44%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.421$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 435$ $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.24 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 3.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 2.97 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.54 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.25-1.50 (m, 5H), 0.88 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).

[3242] 실시예 254. 화합물 305의 제조



[3243]

[3244] 화합물 305b의 제조

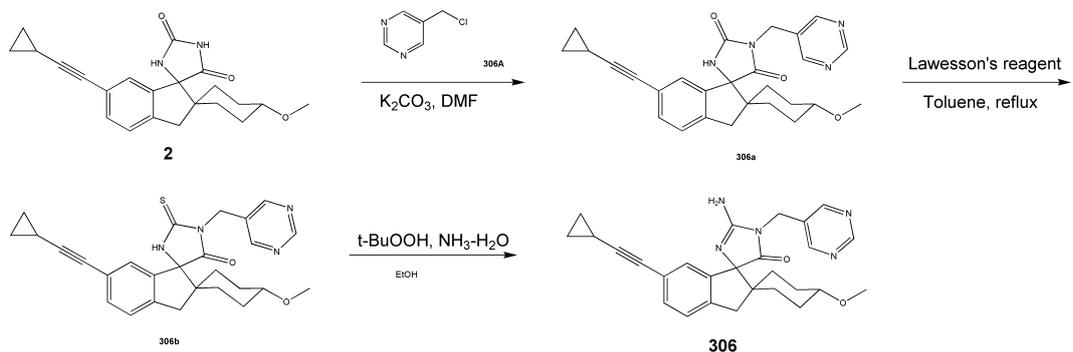
[3245] 화합물 305a (100 mg, 0.88 mmol)을 포함하는 무수 CH_2Cl_2 (50 mL) 용액에 SOCl_2 (130 mg, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 얻은 현탁액을 15 °C에서 12시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 농축하여 미정제 화합물 305b (95 mg, 80%)를 노란색 오일로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3247] 화합물 305의 제조

[3248] 화합물 296의 합성과 유사한 방법에 따라서, 실시예 245에 기재된 화합물 2 (70 mg, 0.19 mmol)를 화합물 38 (28 mg, 0.2 mmol)과 알킬화반응시켜 화합물 39 (70 mg, 80%)을 백색 고체로 얻었다.

[3249] 화합물 39 (40 mg, 0.9 mmol)를 로슨 시약 (40 mg, 1.0 mmol)과 반응시켜 화합물 39A (18 mg, 45%)을 백색 고체로 얻고, 전환시켜 화합물 305 (2.20 mg, yield 15%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: $t_R = 1.005$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 460.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.20–7.30 (m, 2H), 7.00–7.10 (s, 1H), 5.00–5.05 (s, 2H), 3.30–3.40 (s, 3H), 3.25–3.30 (m, 1H), 3.05–3.10 (m, 2H), 2.55–2.60 (s, 3H), 1.95–2.10 (m, 1H), 1.85–1.90 (m, 1H), 1.55–1.75 (m, 1H), 1.20–1.50 (m, 5H), 0.85–0.95 (m, 2H), 0.65–0.75 (m, 2H).

[3251] 실시예 255. 화합물 306의 제조



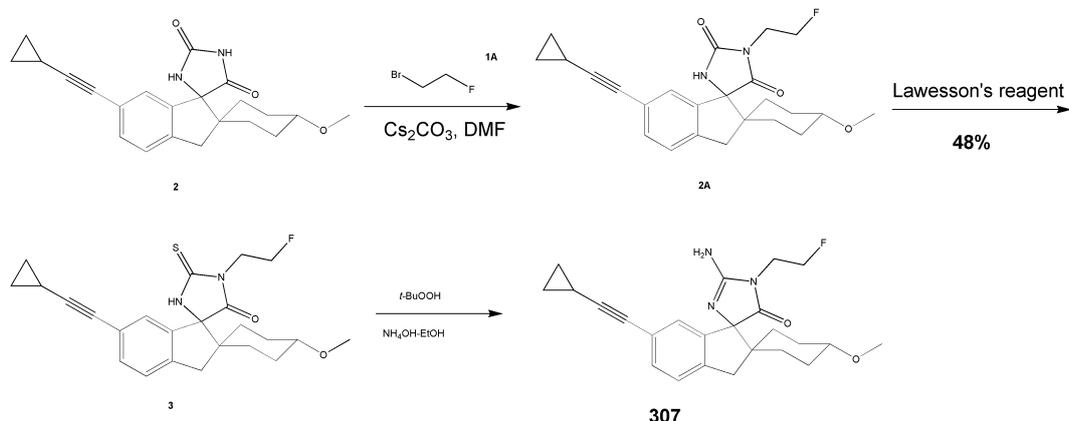
[3252]

[3253] 화합물 296의 합성과 유사한 방법에 따라서, 실시예 245에 기재된 화합물 2(100 mg, 0.27 mmol)를 5-클로로메틸 피리미딘(306A) (38 mg, 0.30 mmol)과 알킬화반응시켜 화합물 306a (95 mg, 77%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 2.130$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 457 [M+H]⁺.

[3254] 화합물 306a (90 mg, 0.20 mmol)을 로슨 시약 (120 mg, 0.30 mmol)과 반응시켜 화합물 306b (24 mg, 25%)을 백색 고체로 얻고, 이를 전환시켜 화합물 306 (6.0 mg, 26%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.639$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 456 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CD_3OD , 300 MHz): δ 9.09 (s, 1H), 8.74 (s, 2H),

7.21 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.14 (m, 3H), 1.85-2.10 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.25-1.60 (m, 6H), 0.85 (m, 2H), 0.70 (m, 2H).

[3256] 실시예 256. 화합물 307의 제조

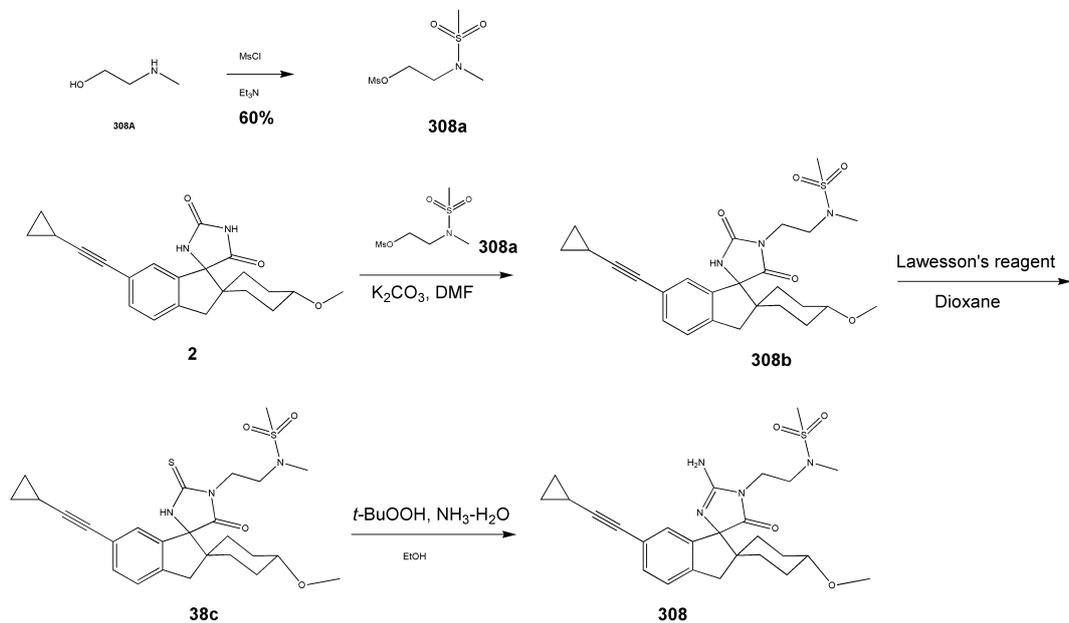


[3257]

[3258] 화합물 296의 합성과 유사한 방법에 따라서, 실시예 245에 기재된 화합물 2 (120 mg, 0.33 mmol)를 화합물 1A (50 mg, 0.40 mmol)와 알킬화반응시켜 화합물 2A (70 mg, 51%)을 백색 고체로 얻었다.

[3259] 화합물 2A (30 mg, 0.073 mmol)를 로슨 시약 (33 mg, 0.080 mmol)과 반응시켜 화합물 3 (15 mg, 48%)를 얻고, 전환시켜 화합물 307 (7.9 mg, 38%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.014$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 410.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.19 (m, 3H), 2.07 (m, 2H), 1.90 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 1.40 (m, 6H), 0.91 (m, 2H), 0.73 (m, 2H). ^{19}F NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ -76.97.

[3261] 실시예 267. 화합물 308의 제조



[3262]

[3263] 화합물 308a의 제조

[3264] 화합물 308A (1.0 g, 13.3 mmol) 및 Et_3N (4.0 g, 40 mmol)을 포함하는 CH_2Cl_2 (30 mL) 용액에 MsCl (3.2 g, 28 mmol)를 서서히 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 10 시간 동안 교반하였다. H_2O (100 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 CH_2Cl_2 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 진공에서 농축하여 미정제 화합물 308a (2.0 g, 60%)을 노란색 오일로 얻고, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

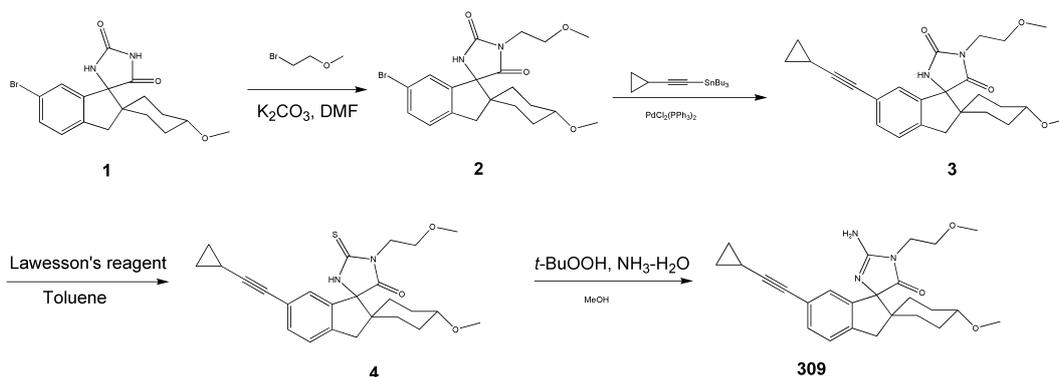
[3266] **화합물 308의 제조**

[3267] 화합물 296의 합성과 유사한 방법에 따라서, 실시예 245에 기재된 화합물 2 (70 mg, 0.19 mmol)와 화합물 308a (46 mg, 0.19 mmol)를 알킬화반응시켜 화합물 308b (93 mg, 80%)을 무색 오일로 얻었다.

[3268] 화합물 308b (90 mg, 0.17 mmol)를 로슨 시약 (75 mg, 0.18 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (4 mL)과 반응시켜 화합물 19 (31 mg, 30%)를 무색 오일로 얻고, 전환시켜 **화합물 308** (15 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다.

LCMS: $t_R = 1.00$ in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 499.2$ [M+H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD 300 MHz): δ 7.15-7.30 (m, 2H), 7.00-7.05 (s, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.00-3.30 (m, 4H), 2.80-2.90 (s, 6H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.20-1.55 (m, 6H), 0.80-0.90 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H).

[3270] **실시예 258. 화합물 309의 제조**



[3271]

[3272] **화합물 2의 제조**

[3273] 화합물 1 (500 mg, 1.3 mmol)을 포함하는 DMF (10 mL) 용액에 K₂CO₃ (550 mg, 4 mmol)를 첨가하였다. 5분 교반 후, 1-브로모-2-메톡시-에탄(185 mg, 1.3 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 10분 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 분취 HPLC로 정제하여 화합물 2 (400 mg, 80%)을 백색 고체로 얻었다.

[3275] **화합물 3의 제조**

[3276] 화합물 2 (100 mg, 0.23 mmol), 트리부틸-시클로프로필에티날-스타난(420 mg, 1.2 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (16 mg, 0.03 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (2.5 mL) 현탁액을 130 °C, 30분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 1: 1)로 정제하여 화합물 3 (50 mg, 50%)을 노란색 오일로 얻었다.

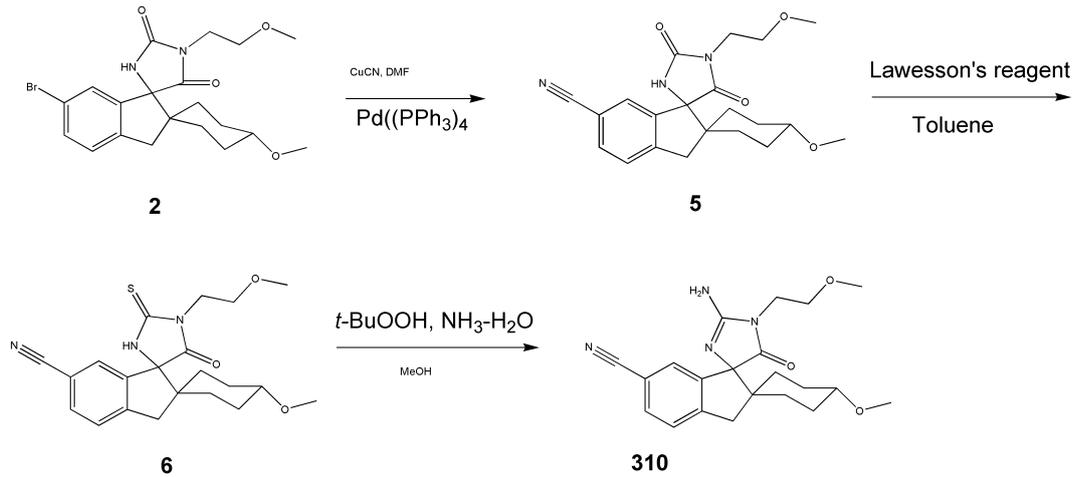
[3278] **화합물 4의 제조**

[3279] 화합물 3 (50 mg, 0.12 mmol) 및 로슨 시약 (50 mg, 0.13 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (2 mL) 현탁액을 130 °C, 35분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC (용리액: 석유에테르 / 에틸아세테이트 = 1/1)로 정제하여 화합물 4 (20 mg, 40%)을 무색 오일로 얻었다.

[3281] **화합물 309의 제조**

[3282] 화합물 4 (20 mg, 0.045 mmol), *t*-BuOOH (0.5 mL), NH₃·H₂O (0.5 mL)을 포함하는 MeOH (2 mL) 용액을 20 °C에서 10시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 309 (16 mg, 80%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS** $t_R = 1.020$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 422.2$ [M+H]⁺. **¹H NMR** (CD₃OD 300 MHz): δ 7.15-7.30 (m, 2H), 6.95-7.00 (s, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.45-3.55 (m, 2H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.00-3.30 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.20-1.55 (m, 5H), 0.80-0.90 (m, 2H), 0.65-0.75 (m, 2H).

[3284] 실시예 259. 화합물 310의 제조



[3285]

[3286] 화합물 5의 제조

[3287] A suspension of 화합물 **2** (100 mg, 0.23 mmol), CuCN (41 mg, 0.46 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (25 mg, 0.03 mmol)을 포함하는 dry DMF (2 mL) was heated under 180 °C for 45 min CEM 마이크로웨이브 반응기에서. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 1: 1)로 정제하여 화합물 **5** (56 mg, 60%)을 백색 고체로 얻었다.

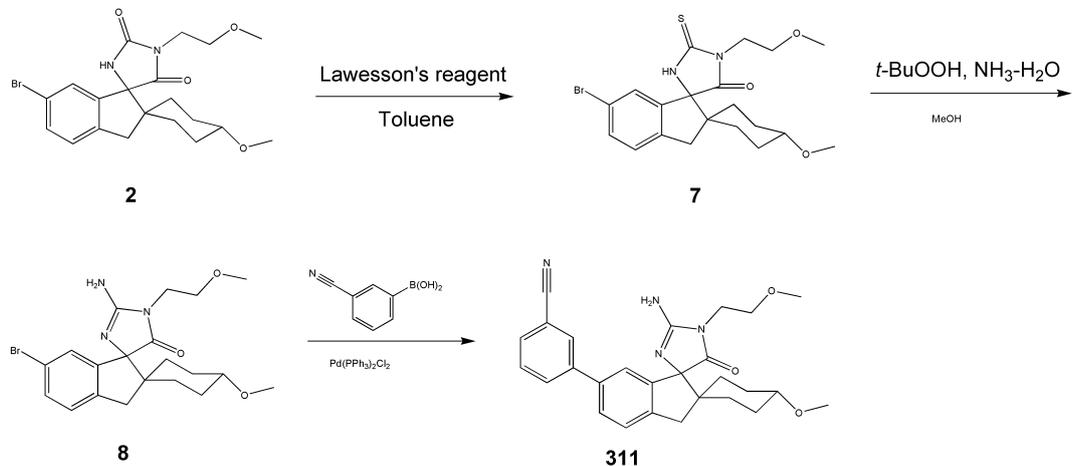
[3289] 화합물 6의 제조

[3290] 화합물 **5** (55 mg, 0.14 mmol) 및 로슨 시약 (60 mg, 0.15 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (2 mL) 현탁액을 130 °C, 35분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 칼럼 (용리액: 석유에테르 / 에틸아세테이트 = 2/1)로 정제하여 화합물 **6** (33 mg, 60%)을 무색 오일로 얻었다.

[3292] 화합물 310의 제조

[3293] 화합물 **6** (33 mg, 0.08 mmol), *t*-BuOOH (0.5 mL), NH₃·H₂O (0.5 mL)을 포함하는 EtOH (2 mL) 용액을 20 °C에서 10시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **310** 백색 고체로 (24 mg, 60%) 얻었다. LC-MS t_R = 1.450 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 383.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.60-7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.45-7.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.30 (s, 1H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.10-3.30 (m, 3H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.20-1.45 (m, 4H).

[3295] 실시예 260. 화합물 311의 제조



[3296]

[3297] 화합물 7의 제조

[3298] 화합물 **2** (60 mg, 0.14 mmol) 및 로슨 시약 (60 mg, 0.15 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (2 mL) 현탁액을 130 °C, 35분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **7** (24 mg, 40%)을 무색 오일로 얻었다.

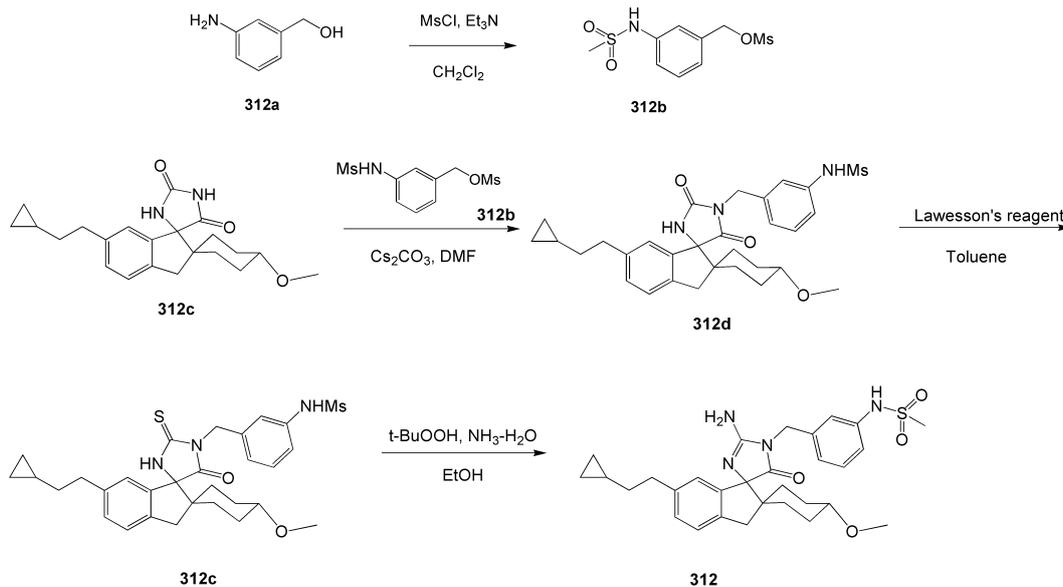
[3300] **화합물 8의 제조**

[3301] 화합물 **7** (24 mg, 0.05 mmol), *t*-BuOOH (0.5 mL), NH₃·H₂O (0.5 mL)을 포함하는 EtOH (2 mL) 용액을 20 °C, 10시간 동안 가열하였다. 이후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **8** (17 mg, 55%)을 백색 고체로 얻었다.

[3303] **화합물 311의 제조**

[3304] 화합물 **8** (17 mg, 0.04 mmol), 3-시아노페닐보론산(4 mg, 0.05 mmol), PdCl₂(PPh₃) (3 mg, 0.004 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.1 mL, 2 N in water)을 포함하는 1,4-디옥산 (1 mL) 현탁액을 120 °C, 15분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **311** (15 mg, 80%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.010 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 459.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.90-8.05 (m, 2H), 7.55-7.70 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 2H), 3.85-4.05 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.35-3.40 (m, 6H), 3.10-3.30 (m, 3H), 2.00-2.15 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.55-1.70 (m, 1H), 1.20-1.45 (m, 4H).

[3306] **실시예 261. 화합물 312의 제조**



[3307]

[3309] **화합물 312b의 제조**

[3310] (3-아미노-페닐)-메탄올 (0.20 g, 1.414 mmol) 및 Et₃N (0.50 g, 4.94 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (20 mL) 용액에 메탄 설포닐 클로라이드(0.50 g, 4.36 mmol)를 서서히 교반하면서 시린지를 이용하여 첨가하였다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응을 20 mL 포화 NaHCO₃ 를 교반하면서 첨가하여 반응을 종료시켰다. 상기 혼합물을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 포화 식염수(2 x 10 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 **312b** (0.40 g, 100%)을 갈색 오일로 얻고, 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[3312] **화합물 312의 제조**

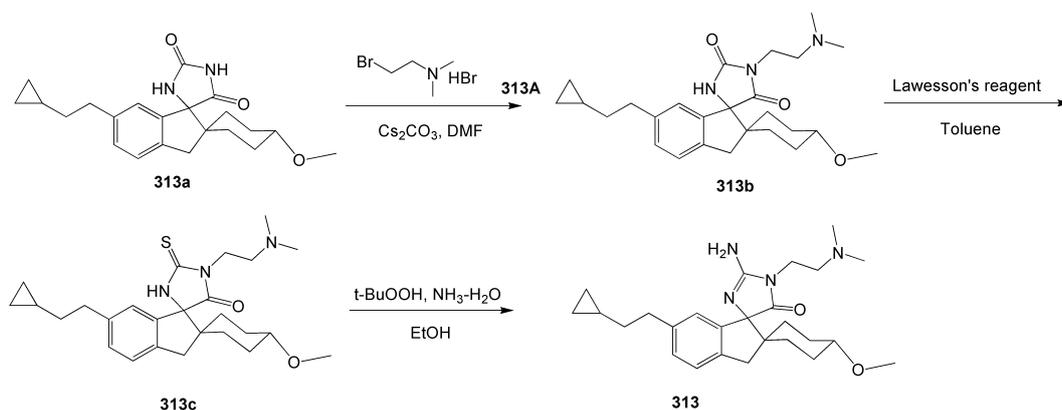
[3313] 화합물 296의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 **312c** (50 mg, 0.14 mmol)를 메탄설포닐 3-메탄설포닐아미노-벤질 에스테르 (58 mg, 0.21 mmol)와 Cs₂CO₃ (0.10 g, 0.31 mmol)의 존재하에 알킬화반응시켜 화합물 **312d** (40

mg, 52%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: $t_R = 1.894$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 520 $[M-31]^+$, 552 $[M+H]^+$, 574 $[M+23]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 8.77 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.16 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.09 (m, 5H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.85-2.10 (m, 3H), 1.20-1.50 (m, 7H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[3314] 화합물 **312d** (40 mg, 0.073 mmol)을 로슨 시약 (40 mg, 0.099 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (1 mL)과 반응시켜 화합물 **312e** (19 mg, 42%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: $t_R = 1.230$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 568 $[M+H]^+$.

[3315] 최종적으로, 화합물 **312e** (19 mg, 0.030 mmol)를 NH_3 -EtOH (1 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (100 mg, 1.11 mmol)와 반응시켜 화합물 **312** (16.7 mg, 92%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: $t_R = 1.424$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 551 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.33 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 6.87 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.69 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.20-1.50 (m, 6H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.03 (m, 2H).

[3317] 실시예 262. 화합물 **313**의 제조

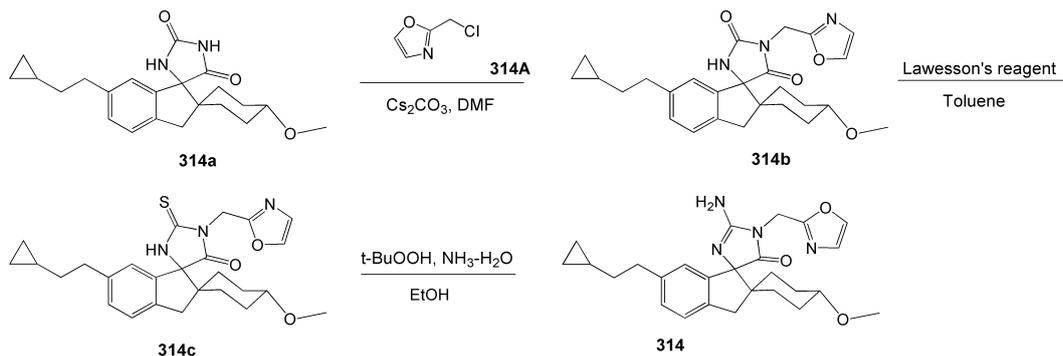


[3318]

[3319] 화합물 296의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 **313a** (50 mg, 0.14 mmol)을 화합물 **1A** (35 mg, 0.15 mmol)와 알킬화반응시켜 화합물 **313b** (28 mg, 47%)을 얻고, 이를 로슨 시약 (30.9 mg, 0.077 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2.5 mL)과 반응시켜 화합물 **313c** (21 mg, 70%)을 얻었다.

[3320] 화합물 **313c** (21 mg, 0.046 mmol)를 *t*-BuOOH (127.9 mg, 0.92 mmol)을 포함하는 NH_4OH (1 mL) 및 EtOH (2.5 mL)와 반응시켜 화합물 **313** (2.8 mg, 14%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: $t_R = 1.018$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 439.4 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.259 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 7.087 (s, 1H), 4.130 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.352 (m, 5H), 3.173 (m, 3H), 2.940 (s, 6H), 2.711 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 2.083 (m, 2H), 1.874 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 1.447 (s, 6H), 1.32 (m, 1H), 0.68 (s, 1H), 0.42 (s, 2H), 0.02 (s, 2H).

[3322] 실시예 263. 화합물 314의 제조



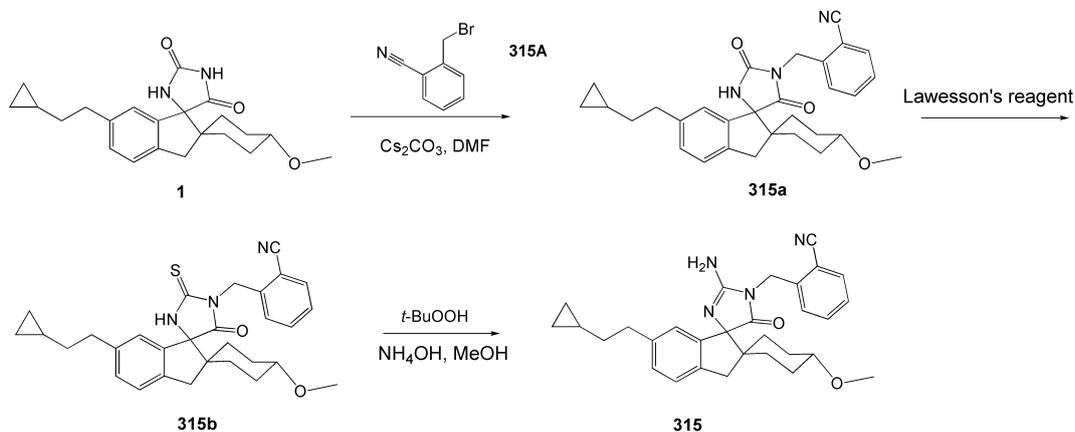
[3323]

[3324] 화합물 296의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 314a (50 mg, 0.14 mmol)를 2-클로로메틸 옥사졸(25 mg, 0.21 mmol)과 알킬화반응시켜 화합물 314b (40 mg, 63%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 2.038$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 450$ [M+H]⁺.

[3325] 화합물 314b (50 mg, 0.11 mmol) 를 로슨 시약 (60 mg, 0.15 mmol)과 반응시켜 화합물 314c (30 mg, 59%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.214$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 466$ [M+H]⁺.

[3326] 화합물 314c (30 mg, 0.064 mmol)를 이후 NH₃-EtOH (1 mL) 및 tert-부틸 하이드록시퍼옥사이드 (200 mg, 2.22 mmol)와 반응시켜 화합물 314 (20.6 mg, 72%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.383$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 449$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.88 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.89 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.09 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.20-1.50 (m, 5H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

[3328] 실시예 264. 화합물 315의 제조

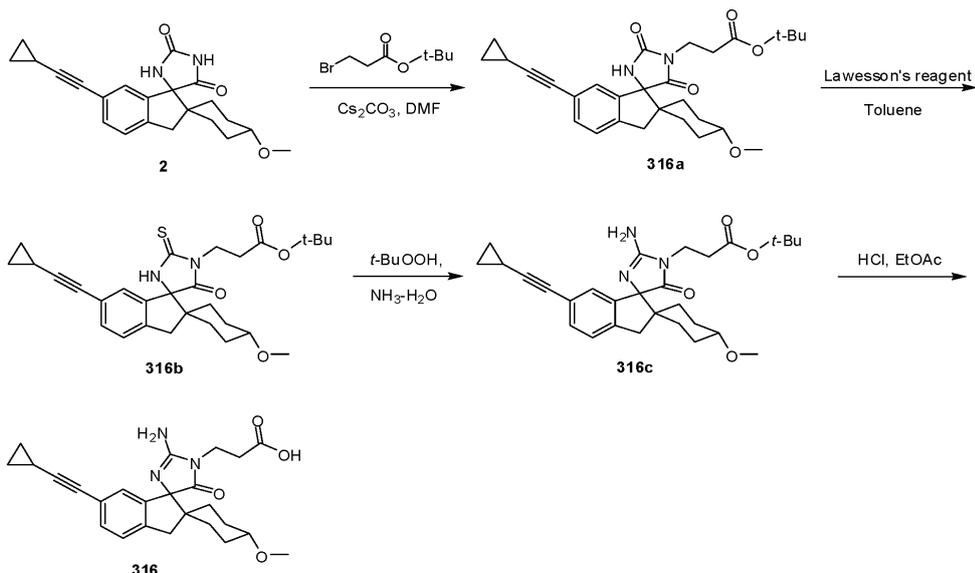


[3329]

[3330] 화합물 296의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 1 (50 mg, 0.14 mmol)을 화합물 315A (26.5 mg, 0.14 mmol)와 알킬화반응시켜 화합물 315a (26 mg, 41%)를 얻었다.

[3331] 화합물 315a (26 mg, 0.038 mmol)를 이후 로슨 시약(18.3 mg, 0.045 mmol)과 반응시켜 화합물 315b (20 mg, 75%)를 얻고, 이를 전환시켜 화합물 315 (11.2 mg, 58%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS : $t_R = 1.223$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 483$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.50 (m, 6H), 1.33 (m, 1H), 0.69 (m, 1H), 0.39 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[3333] 실시예 265. 화합물 316의 제조



[3334]

[3335] 화합물 316a의 제조

[3336] 화합물 296의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 2 (0.20 g, 0.55 mmol)를 tert-부틸 3-브로모프로파노에이트와 알킬화반응시켜 화합물 316a (0.20 g, 72%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.16 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 3.01 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.58 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.70-2.10 (m, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.20-1.35 (m, 6H), 0.85 (m, 2H), 0.75 (m, 2H).

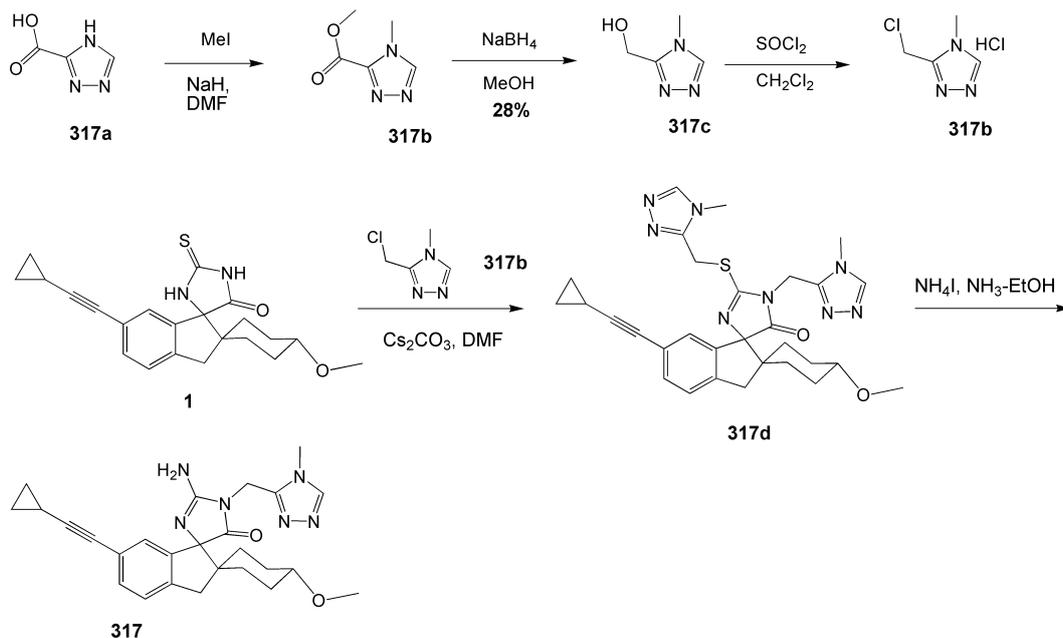
[3337] 화합물 316a (0.19 g, 0.39 mmol)를 로슨시약과 반응시켜 화합물 316b (60 mg, 30%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.346 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 453 [M-56]⁺, 531 [M+Na]⁺.

[3338] 화합물 316b (60 g, 0.12 mmol)를 전환시켜 화합물 316c (20 mg, 34%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.716 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 492 [M+H]⁺.

[3339] 화합물 316의 제조

[3340] 플라스크에 EtOAc (5 mL)를 넣고, 상기 플라스크를 얼음물에 5분 동안 담근 후, 드라이 HCl 기체를 상기 플라스크에 0 °C, 5분 동안 투입하여 버블링시켰다. 이후, 화합물 316c (18 mg, 0.037 mmol)를 첨가하고, 얻은 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 및 잔사를 분취 HPLC (TFA as buffer)로 정제하여 생성물을 백색 고체(순도 90%)로 얻고, 이를 분취 HPLC (TFA as buffer)로 재정제하여 순수한 화합물 316 (4.5 mg, 23%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.475 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 436 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.94 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (m, 3H), 2.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.25-1.50 (m, 6H), 0.85 (m, 2H), 0.65 (m, 2H).

[3342] 실시예 266. 화합물 317의 제조



[3343]

[3344] 화합물 317b 의 제조

[3345] 화합물 317a (500 mg, 4.4 mmol)을 포함하는 무수 DMF (10 mL) 용액에 NaH (318.5 mg, 13.2 mmol) 및 MeI (1.29 g, 8.8 mmol)를 첨가하였다. 얻은 현탁액을 50 °C, 1시간 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 교반하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척 (30 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 317b (200 mg, 32%)을 노란색 액체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.97 (s, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H).

[3347] 화합물 317c의 제조

[3348] 화합물 317b (200 mg, 1.41 mmol)을 포함하는 MeOH (5mL) 용액에 NaBH₄ (214 mg, 5.67 mmol)를 질소하에 첨가하고, 상기 반응 혼합물 밤새 가열 환류하였다. 냉각 후, 물(2 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3) 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 317c (50 mg, 28%)을 백색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.30 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

[3350] 화합물 317d 의 제조

[3351] 화합물 317c (50 mg, 0.44 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (2 mL) 용액에 SOCl₂ (58 mg, 0.48 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 실온으로 승온하고, 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응을 NaHCO₃ (5 mL)로 종료하고, CH₂Cl₂ (5 mL x 3)로 추출하고, 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 317d (46 mg, 80%)을 노란색 오일로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

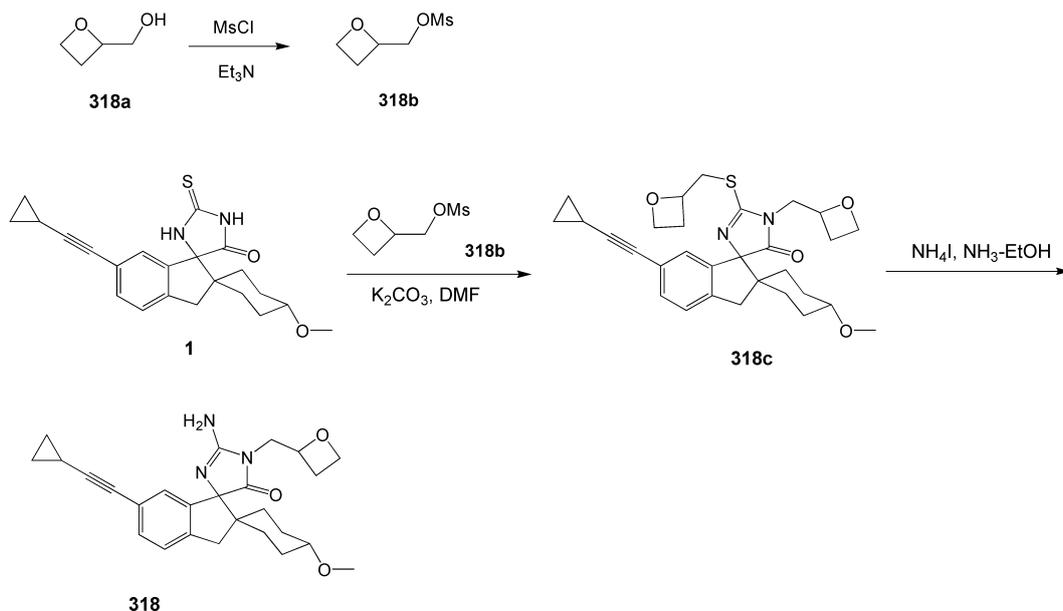
[3353] 화합물 317e의 제조

[3354] 화합물 1 (20 mg, 0.052 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL) 용액에 Cs₂CO₃ (68 mg, 0.21 mmol) 및 화합물 317d (27.6 mg, 0.21 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 EA (10 mL x 3)로 추출하고, 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조, 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(헥산: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 317e (10 mg, 33%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.153 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 571.3 [M+H]⁺.

[3356] 화합물 317의 제조

[3357] 화합물 **317e** (10 mg, 0.017 mmol), NH₄I (25 mg, 0.17 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N) 용액을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **317** (3.0 mg, 37%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: *t_R* = 1.004 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 459.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.32 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0, Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.91-3.88 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.19-3.12 (m, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.90-1.82 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 3H), 1.30-1.12 (m, 2H), 0.91-0.80 (m, 2H), 0.71-0.60 (m, 2H).

[3359] 실시예 267. 화합물 **318**의 제조



[3360]

[3361] 화합물 **318b**의 제조

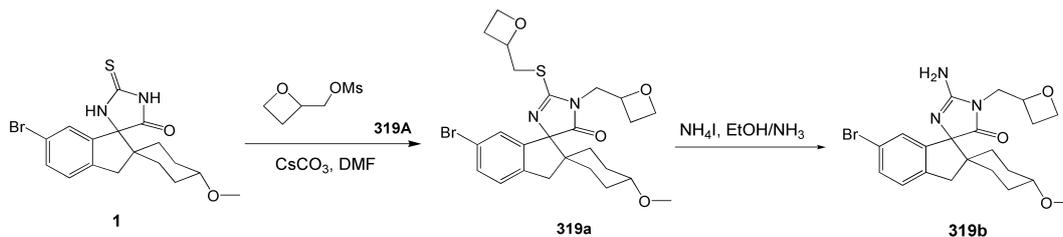
[3362] 화합물 **318a** (200 mg, 2.27 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (10 mL) 용액에 MsCl (286 mg, 2.50 mmol) 및 Et₃N (689 mg, 6.81 mmol)을 0 °C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, H₂O (20 mL)를 첨가하고, CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)로 추출한 다음, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 화합물 **318b** (160 mg, 42%)을 노란색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3364] 화합물 **318**의 제조

[3365] 화합물 **317**의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 **1** (200 mg, 0.53 mmol)을 화합물 **318b** (262 mg, 1.29 mmol)을 Cs₂CO₃ (511 mg, 1.59 mmol)의 존재하에 디알킬화반응시켜 화합물 **318c** (200 mg, 73%)을 백색 고체로 얻었다.

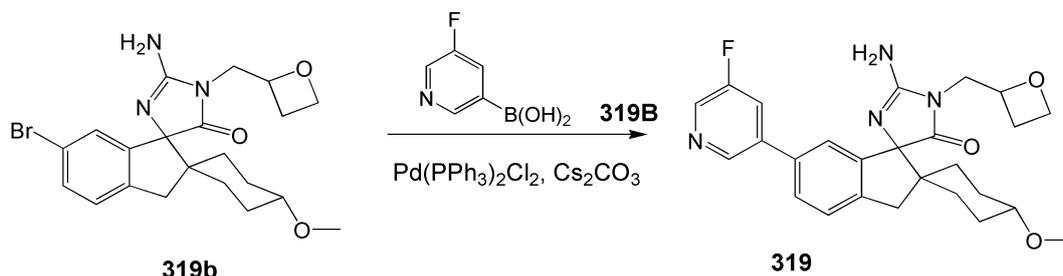
[3366] 화합물 **318c** (200 mg, 0.38 mmol)을 전환시켜 화합물 **318** (50 mg, 30%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 0.959 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 434 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.23 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 4.90 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.83 (m, 3H), 1.33 (m, 5H), 1.22 (m, 1H), 0.76 (m, 2H), 0.57 (m, 2H).

[3368] 실시예 268. 화합물 319의 제조



[3369]

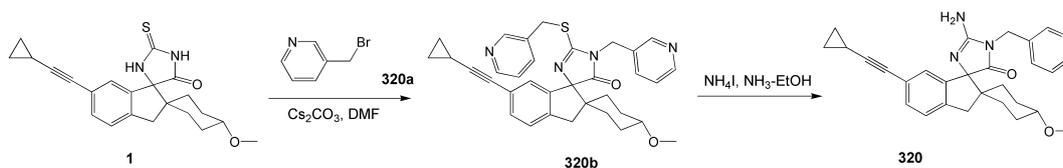
[3371] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (150 mg, 0.38 mmol)을 화합물 319A (190 mg, 1.14 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 319a (151 mg, 74%)을 백색 고체로 얻었다. 화합물 319a (100 mg, 0.18 mmol)를 NH₄I (217 mg, 1.49 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (3 mL, 0.5 N) 용액과 반응시켜 화합물 319b (50 mg, 59%)을 백색 고체로 얻었다.



[3372]

[3373] 질소하에 화합물 319b (20 mg, 0.04 mmol)을 포함하는 10 mL 플라스크에 화합물 319B (12.6 mg, 0.08 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (1 mL), Cs₂CO₃ (2 N, 0.06 mL, 0.12 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg)로 순차적으로 처리하였다. 상기 혼합물을 120 °C, 질소하에 마이크로웨이브에서 15분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) 및 HPLC (TFA buffer)로 정제하여 화합물 319 (3.0 mg, 15%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.930 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 465 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.57 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 1.39 (m, 4H), 1.23 (m, 1H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 19F): δ -128.25.

[3375] 실시예 269. 화합물 320의 제조



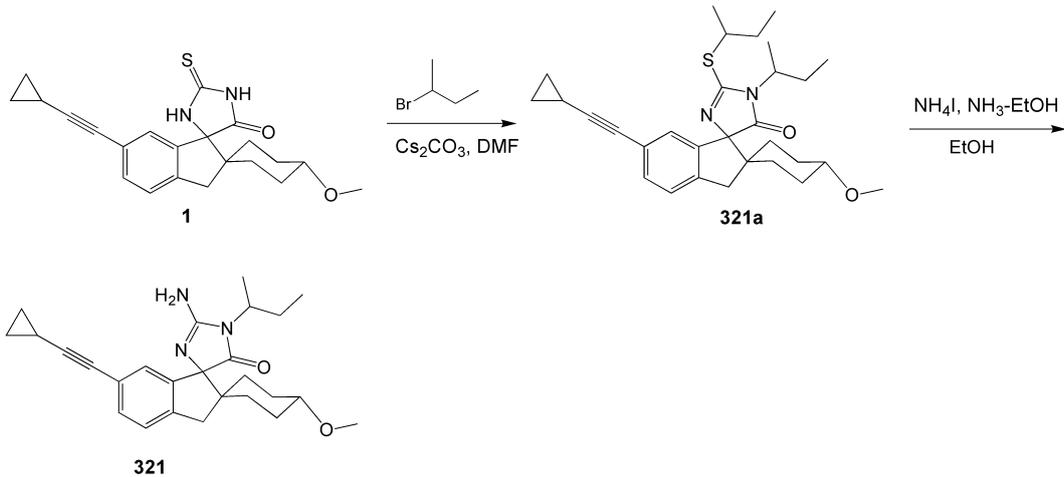
[3376]

[3377] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (30 mg, 0.076 mmol)을 화합물 320a (79.8 mg, 0.315 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 320b (20 mg, 45%)을 노란색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.003 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 563.2 [M+H]⁺.

[3378]

화합물 320b (20mg, 0.035 mmol)를 전환시켜 화합물 320 (2.0 mg, 13%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.918 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 455.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.54 (s, 1H), 8.50-8.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.85-7.75 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.01-6.80 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.19-3.05 (m, 3H), 2.10-1.91 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 1H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.50-1.41 (m, 1H), 1.41-1.20 (m, 4H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H).

[3380] 실시예 270. 화합물 321의 제조

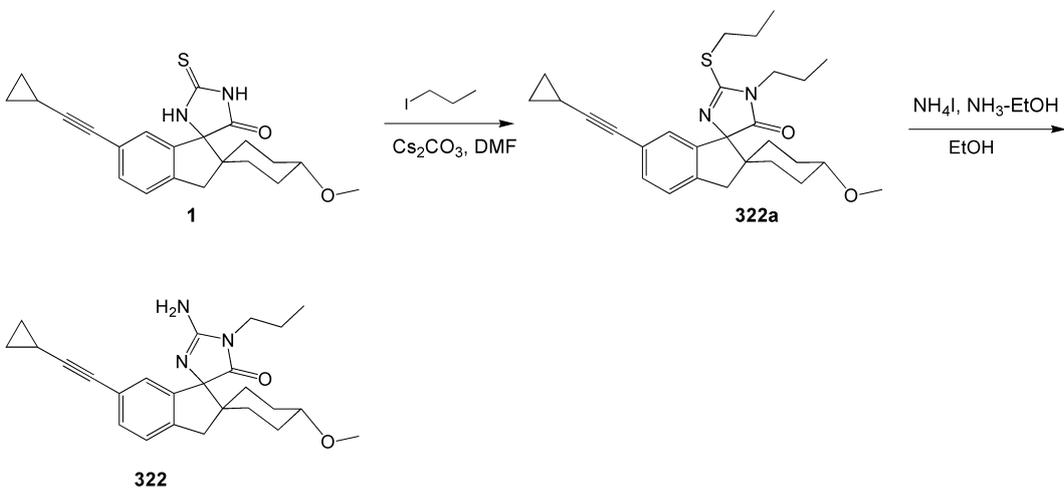


[3381]

[3382] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (30 mg, 0.079 mmol)을 2-브로모-부탄 (60 mg, 0.44 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL)와 디알킬화반응을 수행하여 화합물 321a (38 mg, 97%)을 백색 고체로 얻고, 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC-MS: $t_R = 2.002$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 493$ $[M+H]^+$.

[3383] 화합물 321a (38 mg, 0.077 mmol)을 NH₄I (100 mg, 0.69 mmol) 및 NH₃-EtOH (2 mL)와 반응시켜 화합물 321 (3.7 mg, 12%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.621$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 420$ $[M+H]^+$. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.13 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.99 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.95 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 1.93 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.15-1.45 (m, 8H), 0.82 (m, 5H), 0.61 (m, 2H).

[3385] 실시예 271. 화합물 322의 제조

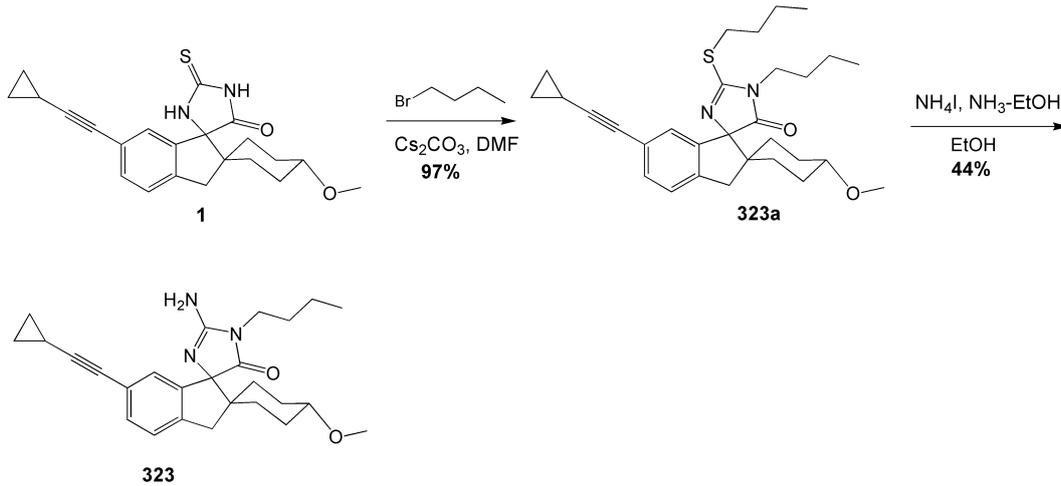


[3386]

[3387] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (30 mg, 0.079 mmol)을 디알킬화반응시켜 화합물 322a (33 mg, 89%)을 연한 노란색 고체로 얻고, 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC-MS: $t_R = 1.862$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 465$ $[M+H]^+$.

[3388] 화합물 322a (33 mg, 0.071 mmol)를 전환시켜 화합물 322 (14.3 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.561$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 406$ $[M+H]^+$. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.26 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 3.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.67 (m, 3H), 1.25-1.50 (m, 5H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87 (m, 2H), 0.73 (m, 2H).

[3390] 실시예 272. 화합물 323의 제조



[3391]

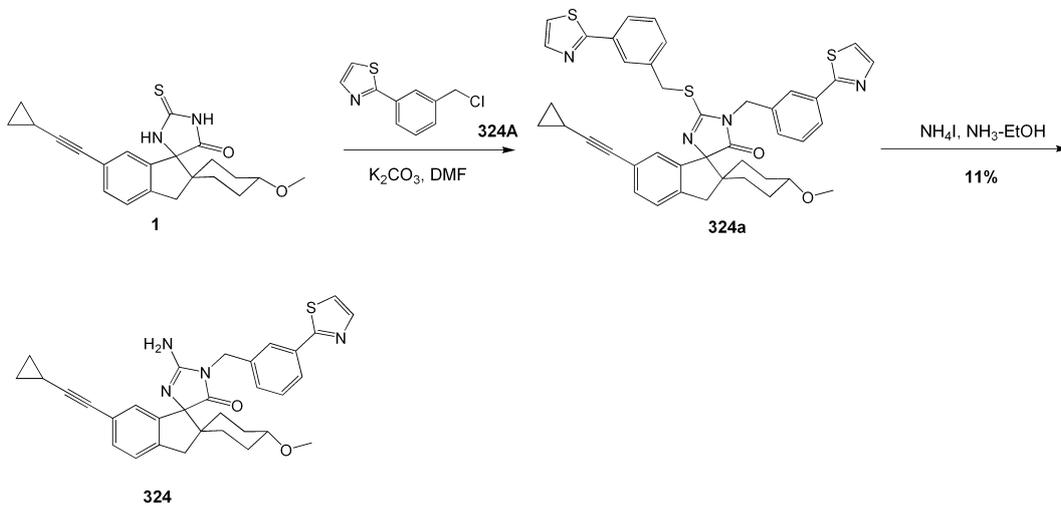
[3392] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (30 mg, 0.079 mmol)을 디알킬화반응시켜 화합물 323a (38 mg, 97%)을 백색 고체로 얻고, 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC-MS: t_R = 2.010 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 493 [M+H]⁺.

[3393]

화합물 323a (38 mg, 0.077 mmol)를 전환시켜 화합물 323 (14.3 mg, 44%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.620 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 420 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.16 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 3.45 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.97 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 1.25-1.40 (m, 7H), 0.88 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.79 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).

[3395]

실시예 273. 화합물 324의 제조



[3396]

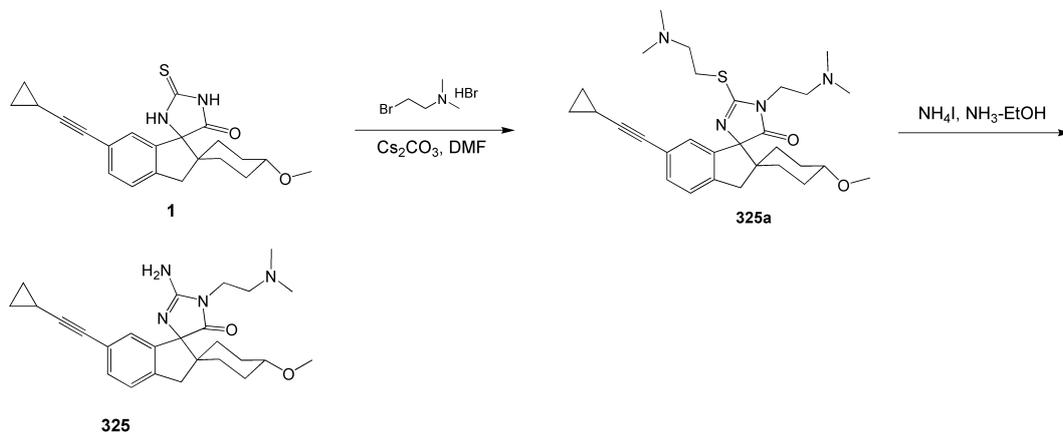
[3397] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (30 mg, 0.080 mmol)을 화합물 324A (35 mg, 0.17 mmol)와, K₂CO₃ (54 mg, 0.40 mmol)의 존재하에 디알킬화반응시켜 화합물 324a (42 mg, 74%)를 백색 고체로 얻었다.

[3398]

화합물 324a (42 mg, 0.058 mmol)를 NH₄I (84 mg, 0.58 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2.5 mL)와 반응시켜 화합물 324 (3.3 mg, 11%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.127 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 537.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.94 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 4.90 (m, 2H), 3.32 (m, 3H), 3.16 (m, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.47 (m,

5H), 1.32 (m, 1H), 0.90 (m, 2H), 0.072 (m, 2H).

[3400] 실시예 274. 화합물 325의 제조

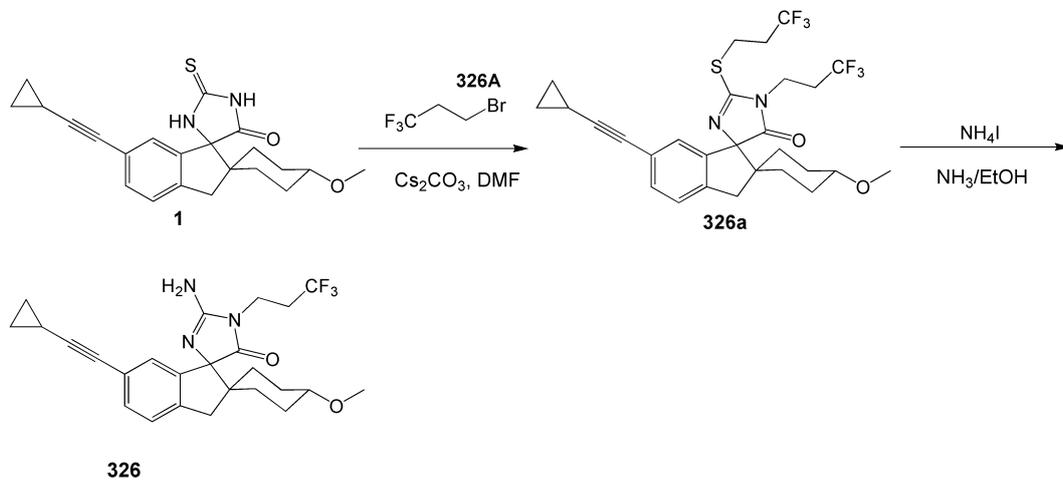


[3401]

[3402] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (0.030 g, 0.079 mmol)를 (2-브로모-에틸)-디메틸-아민 하이드로브로마이드 염 (0.25 g, 1.07 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 325a (15 mg, 10%)를 노란색 오일로 얻었다.

[3403] 화합물 325a (15 mg, 0.029 mmol)를 NH₄I (50 mg, 0.35 mmol) 및 NH₃-EtOH (1 mL)와 반응시켜 화합물 325 (5.0 mg, 40%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.275 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 435 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.18 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 3.64 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.08 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.55 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.15-1.40 (m, 5H), 0.80 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).

[3405] 실시예 275. 화합물 326의 제조

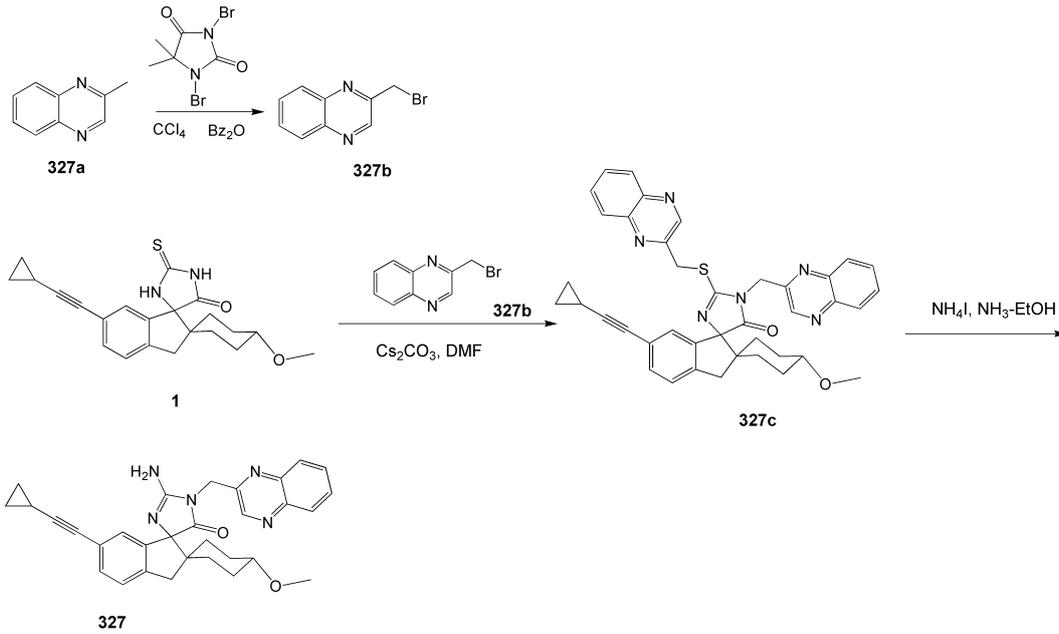


[3406]

[3407] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (50 mg, 0.13 mmol) 화합물 326A (70 mg, 0.13 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 326a (34 mg, 45%)을 백색 고체로 얻었다.

[3408] 화합물 326a (54 mg, 0.09 mmol)를 NH₄I (137 mg, 0.94 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (2.5 mL)와 반응시켜 화합물 326 (3.3 mg, 8%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.061 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 460.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.37 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.17 (m, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.02 (m, 3H), 1.42 (m, 6H), 0.89 (m, 2H), 0.71 (m, 2H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz): δ -77.05, -66.31.

[3410] 실시예 276. 화합물 327의 제조



[3411]

[3412] 화합물 9의 제조

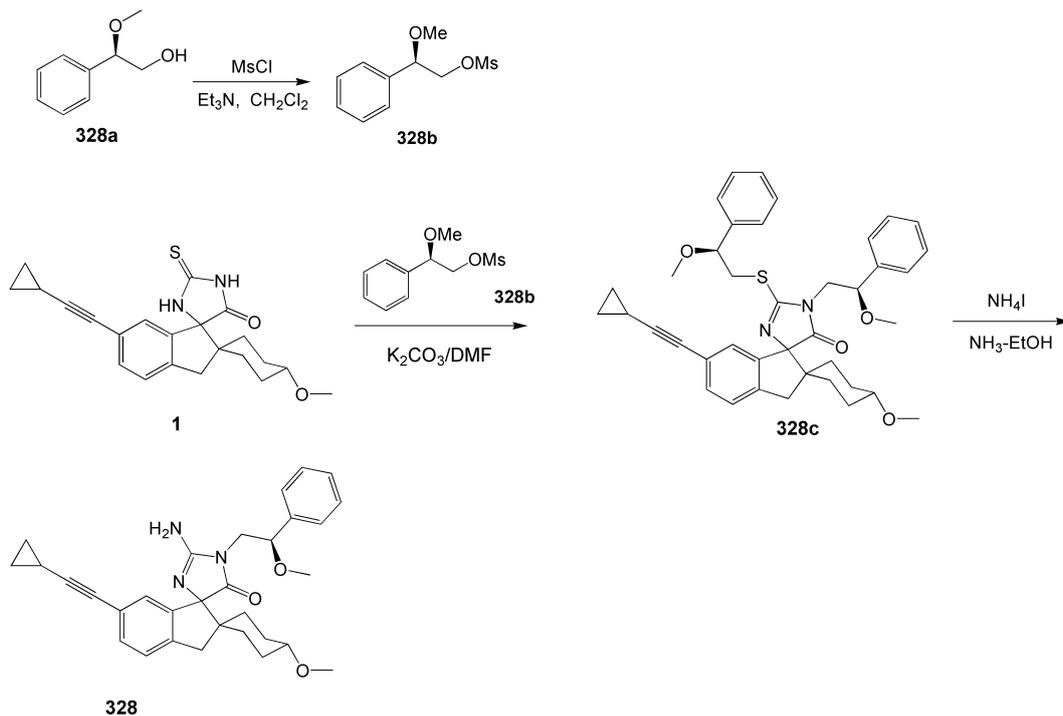
[3413] 화합물 327a (500 mg, 3.47 mmol)을 포함하는 무수 CCl₄ (10 mL) 용액에 1, 3-디브로모-5,5-디메틸-이미다졸리딘-2,4-디온 (694 mg, 2.42 mmol) 및 Bz₂O (92 mg, 0.38 mmol)을 첨가하였다. 얻은 현탁액을 12시간 동안 환류하였다. 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC(헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 327b (50 mg, 6%)을 노란색 액체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ 8.93 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 2H), 4.72 (s, 2H).

[3415] 화합물 327의 제조

[3416] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (30 mg, 0.076 mmol)을 2-(브로모메틸)퀴놀린 (327b)과 디알킬화반응시켜 화합물 327c (20 mg, 38%)을 노란색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.418 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 665.2 [M+H]⁺.

[3417] 화합물 327c (20 mg, 0.03 mmol)을 전환시켜 화합물 327 (2.20 mg, 14%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 0.935min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 506.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.85-8.80 (s, 1H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.90-7.70 (m, 2H), 7.45-7.41 (s, 1H), 7.29-7.25 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.40-5.30 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 5.40-5.30 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.05-2.95 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 4H), 1.30-1.10 (m, 1H), 0.91-0.81 (m, 2H), 0.72-0.61 (m, 2H).

[3419] 실시예 277. 화합물 328의 제조



[3420]

[3421] 화합물 328b의 제조

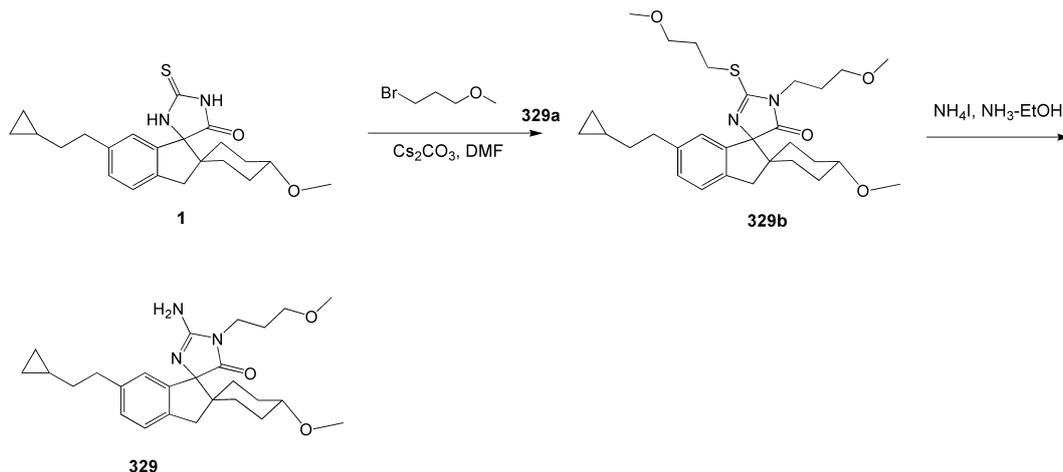
[3422] 화합물 328a (200 mg, 1.32 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (10 mL) 용액에 MsCl (226 mg, 1.97 mmol) 및 Et₃N (266 mg, 2.63 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 상기 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, H₂O (20 mL)를 첨가하고, EtOAc (3 x 20 mL)를 첨가하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 화합물 328b (350 mg, crude)을 노란색 오일로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3424] 화합물 328의 제조

[3425] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (60 mg, 0.16 mmol)을 화합물 328b (181 mg, 0.79 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 328c (100 mg, 98%)을 얻었다.

[3426] 화합물 328c (125 mg, 0.19 mmol)을 이후 NH₄I (280 mg, 1.93 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (3 mL)와 반응시켜 화합물 328 (15.0 mg, 16%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.128 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 498.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.40 (m, 6H), 7.31 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.27 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 3.18 (m, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.34 (m, 6H), 0.90 (m, 2H), 0.72 (m, 2H).

[3428] 실시예 278. 화합물 329의 제조

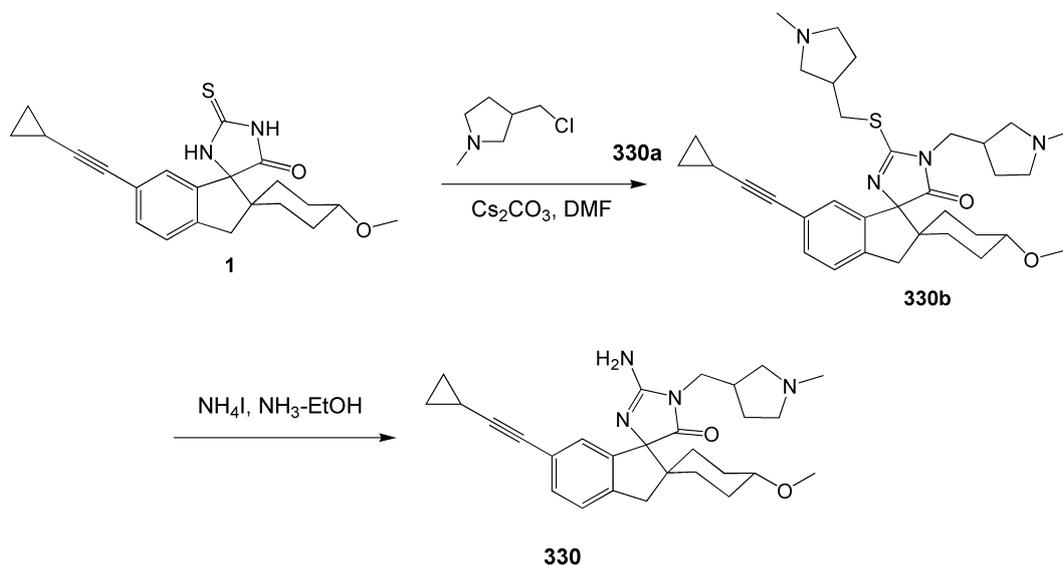


[3429]

[3430] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (30 mg, 0.078 mmol)을 1-브로모-3-메톡시-프로판 (329a) (35 mg, 0.23 mmol)과 디알킬화반응을 수행하여 화합물 329b (25 mg, 61%)을 백색 고체로 얻었다.

[3431] 화합물 329b (25 mg, 0.048 mmol)를 이후 NH_4I (100 mg, 0.69 mmol) 및 $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL)와 반응시켜 화합물 329 (18.3 mg, 87%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.604$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 440$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.59 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.09 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 3.01 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.80-2.10 (m, 5H), 1.61 (m, 1H), 1.25-1.50 (m, 6H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

[3433] 실시예 279. 화합물 330의 제조



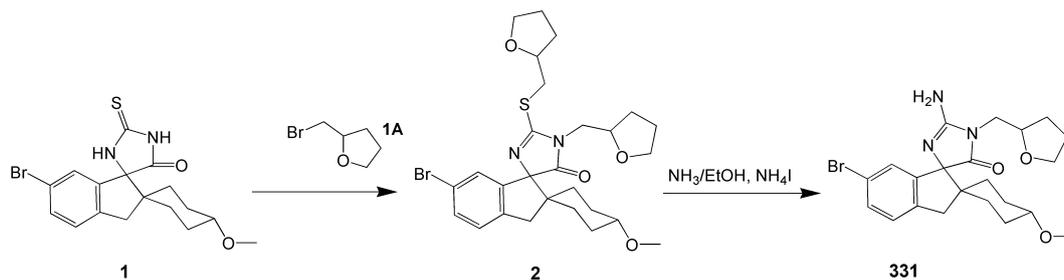
[3434]

[3435] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (50 mg, 0.13 mmol)을 3-클로로메틸-1-메틸-피롤리딘 (330a) (52 mg, 0.39 mmol)과 디알킬화반응을 수행하여 화합물 330b (40 mg, 53%)를 연한 노란색의 끈적한 oily로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.166$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z 575$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3436] 화합물 330b (40 mg, 0.070 mmol)을 이후 전환시켜 화합물 330 (10.0 mg, 31%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.298$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z 461$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$: (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.21 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 3.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.07 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.68 (m, 4H), 2.35 (m, 4H), 1.75-2.10 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.25-1.50 (m, 5H), 0.85-1.05 (m,

6H), 0.87 (m, 2H), 0.69 (m, 2H).

[3438] 실시예 280. 화합물 331의 제조

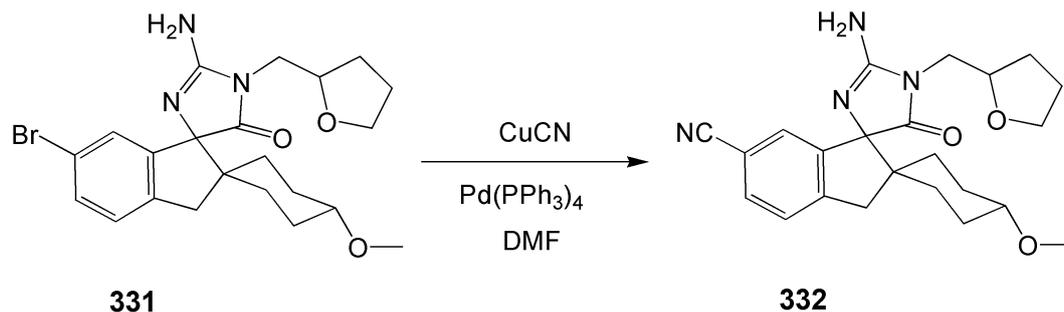


[3439]

[3440] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (100 mg, 0.25 mmol)을 화합물 1A (166 mg, 1.02 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 2 (100 mg, 70%)을 얻었다.

[3441] 화합물 2 (100 mg, 0.18mmol)를 이후 NH₄I (257.5 mg, 1.78 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (5.0 N, 2mL)와 반응시켜 화합물 331 (25.1 mg, 31%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 0.953 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 462 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.70-3.90 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.15 (m, 3H), 2.11-1.86 (m, 6H), 1.62 (m, 1H), 1.45 (m, 4H), 1.32 (m, 1H).

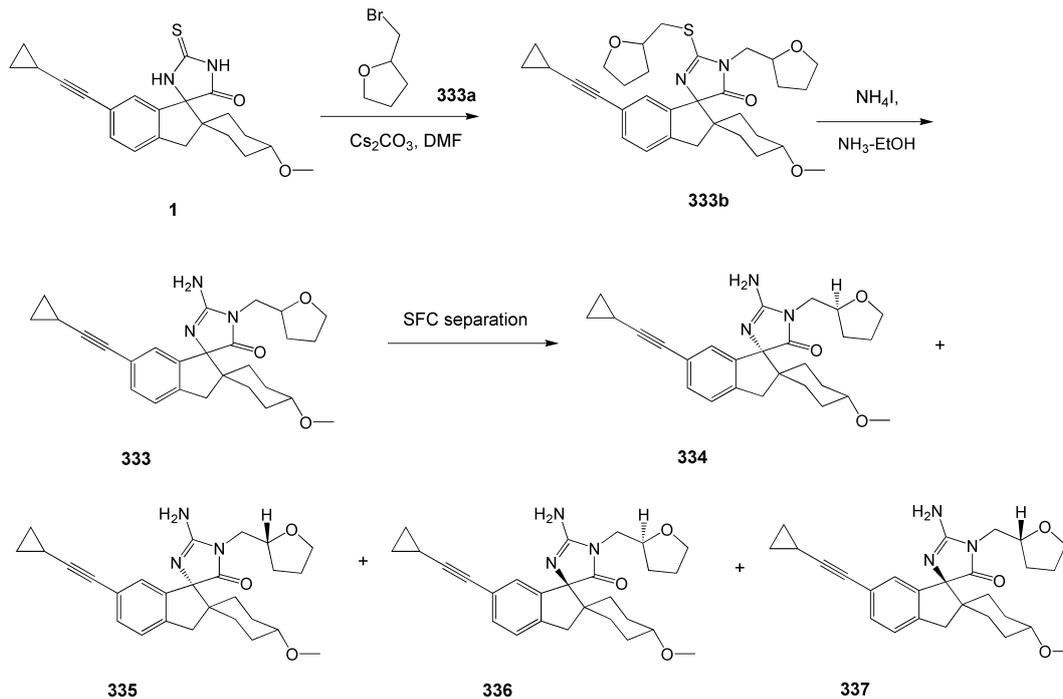
[3443] 실시예 281. 화합물 332의 제조



[3444]

[3445] 화합물 331 (25 mg, 0.054 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL) 용액에 CuCN (10 mg, 0.108 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0.005 mmol)을 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 180 °C, 40분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에 서 가열하였다. 상기 반응 혼합물에 물(20 mL)을 첨가하고, EtOAc (30 mL)로 추출한 다음, 모은 유기층을 감압하에 농축하고, HPLC (0.1% TFA as buffer)로 정제하여 화합물 332 (5.7 mg, 41%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 0.892 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 409 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.70-3.90 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.15 (m, 3H), 2.11-1.86 (m, 6H), 1.62 (m, 1H), 1.45 (m, 4H), 1.32 (m, 1H).

[3447] 실시예 282. 화합물 333, 334, 335, 336 및 337의 제조



[3448]

[3449] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (130 mg, 0.34 mmol)을 화합물 333a (225.7 mg, 1.36 mmol)와 알킬화반응시켜 화합물 333b (77 mg, 41%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.408$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 549.3$ [M+H]⁺.

[3450]

화합물 333b (20 mg, 0.036 mmol)를 NH₄I (52.3 mg, 0.36 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N)과 반응시켜 화합물 333 (2.00 mg, 12%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.162$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 448.4$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.21-4.10 (m, 1H), 4.01-3.91 (m, 2H), 3.81-3.62 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.09-2.97 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.20-2.01 (m, 2H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.70-1.51 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 5H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.95-0.82 (m, 2H), 0.82-0.62 (m, 2H).

[3451]

화합물 333b (70 mg, 0.127 mmol)의 다른 일부분을 NH₄I (183.3 mg, 1.27 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH와 반응시키고, 분취 SFC로 정제하여 화합물 334 (3.20 mg, 6%) LC-MS $t_R = 1.060$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 448.2$ [M+H]⁺. SFC: $t_R = 6.22$ min in 15 min chromatography, ee = 86%. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 4.21-4.11 (m, 1H), 4.11-3.92 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.09-3.01 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.20-1.85 (m, 6H), 1.72-1.51 (m, 1H), 1.50-1.30 (m, 5H), 1.31-1.21 (m, 1H), 0.93-0.82 (m, 2H), 0.82-0.61 (m, 2H).

[3452]

및 화합물 335 (3.50 mg, 6%) LC-MS $t_R = 1.022$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 448.1$ [M+H]⁺. SFC: $t_R = 6.49$ min in 15 min chromatography, ee = 98%. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.91-3.71 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.61-3.40 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.00-2.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.01-1.70 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.40-1.10 (m, 5H), 0.80-0.71 (m, 2H), 0.70-0.51 (m, 2H).

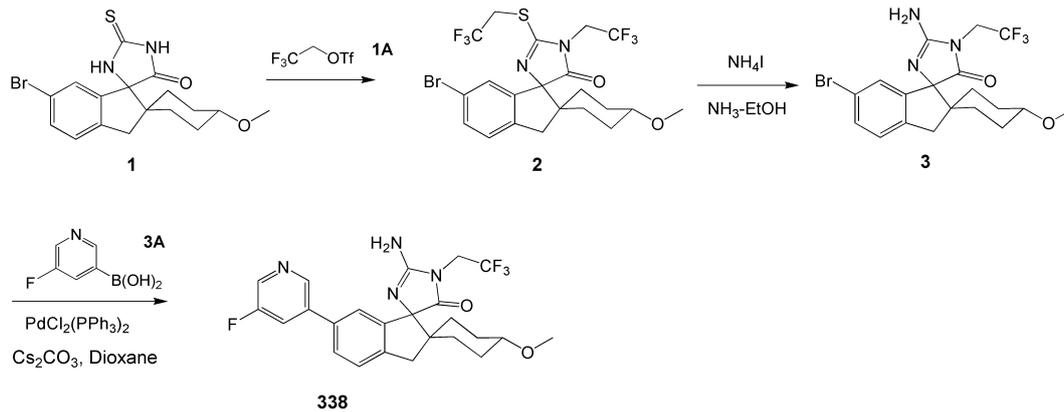
[3453]

및 화합물 336 (2.50 mg, 4%) LC-MS $t_R = 1.053$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 448.2$ [M+H]⁺. SFC: $t_R = 6.95$ min in 15 min chromatography, ee = 100%. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.90-3.71 (m, 2H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.34

(s, 3H), 3.16-3.14 (m, 1H), 3.08-2.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.02-1.71 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.40-1.31 (m, 5H), 1.30-1.10 (m, 1H), 0.82-0.72 (m, 2H), 0.71-0.52 (m, 2H).

[3454] 및 화합물 337 (2.80 mg, 5%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.054$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 448.2$ [M+H]⁺. SFC: $t_R = 7.44$ min in 15 min chromatography, ee = 92%. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.32 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.10-3.91(m, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.18-3.10 (m, 1H), 3.08-2.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.10-1.71 (m, 6H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.40-1.21 (m, 5H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.82-0.72 (m, 2H), 0.72-0.62 (m, 2H).

[3456] 실시예 283. 화합물 338의 제조



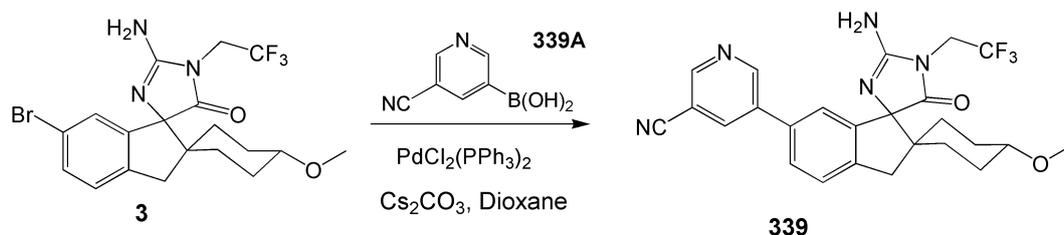
[3457] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (40 mg, 0.10 mmol)을 화합물 1A (47 mg, 0.2 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 2 (43 mg, 76%)을 백색 고체로 얻었다.

[3459] 화합물 2 (43 mg, 0.08 mmol)를 NH₄I (112 mg, 0.77 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (2.5 mL)와 반응시켜 화합물 3 (13 mg, 37%)을 백색 고체로 얻었다.

[3461] 화합물 338의 제조

[3462] 화합물 3 (13 mg, 0.03 mmol), 화합물 3A (6 mg, 0.04 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mg) 및 Cs₂CO₃ (0.2 mL, 2 N in water)을 포함하는 1,4-디옥산 (0.72 mL) 현탁액을 120 °C, 15분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 산성 분취 HPLC로 정제하여 화합물 338 (3.0 mg, 22%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.841$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 477.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.64(m, 1H), 7.56(d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.25 (m, 3H), 2.14 (m, 3H), 1.47 (m, 5H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz): δ -73.34, -77.21, -128.26.

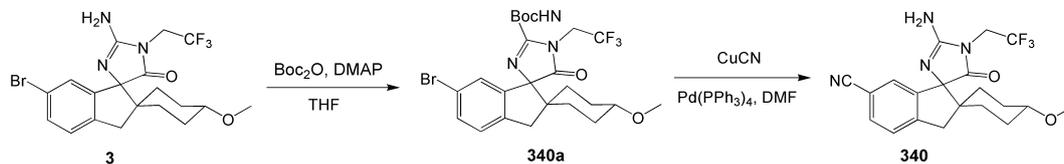
[3464] 실시예 284. 화합물 339의 제조



[3465] 실시예 283에 기재된 화합물 3(30 mg, 0.07 mmol), 화합물 339A (15 mg, 0.10 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (5 mg) 및 Cs₂CO₃ (0.5 mL, 2 N in water)을 포함하는 1,4-디옥산 (1.7 mL) 현탁액을 120 °C, 15분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 산성 분취 HPLC로 정제하여 화합물 339 (7.4 mg, 23%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 2.686$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 484.2

[M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.38(m, 3H), 3.33(m, 3H), 2.07 (m, 3H), 1.48 (m, 5H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz): δ -77.14, -71.99.

[3468] 실시예 285. 화합물 340의 제조



[3469]

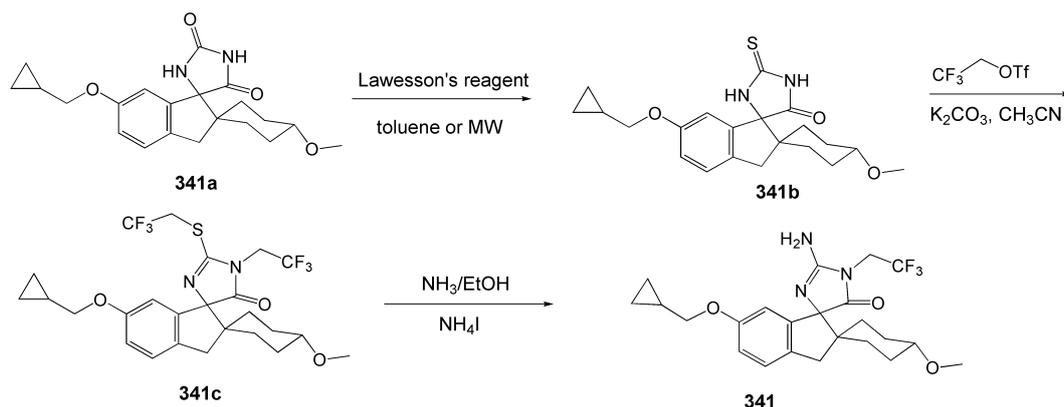
[3470] 화합물 340a의 제조

[3471] 실시예 283에 개시된 화합물 3 (15 mg, 0.033 mmol, crude), Boc₂O (14 mg, 0.066 mmol) 및 DMAP (0.008 g, 0.066 mmol)을 포함하는 THF (3 mL) 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발시켜 미정제 생성물을 얻고, 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 340a (17 mg, 71%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.609 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 504, 506 [M-56]⁺

[3473] 화합물 340의 제조

[3474] 밀봉된 튜브에 화합물 340a (17 mg, 0.03 mmol), CuCN (30 mg, 0.33 mmol), Pd(PPh₃)₄ (2 mg, 0.0017 mmol) 및 DMF (1 mL)을 질소하에 순차적으로 장입하였다. 상기 튜브를 180 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 1.5시간 동안 가열하였다. 에틸아세테이트 (10 mL) 및 메탄올 (1 mL)을 교반하면서 첨가하고, 얻은 침전을 여과하고, 에틸아세테이트 (10 mL)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 모으고, 식염수로 세척(10 mL x 2), Na₂SO₄로 건조, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 340 (6.2 mg, 51%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.527 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 407, [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.6, Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.22 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.35 (m, 3H). ¹⁹F NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ -71.96

[3476] 실시예 286. 화합물 341의 제조



[3477]

[3478] 화합물 341b의 제조

[3479] 화합물 341a (80 mg, 0.21 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2 mL) 용액에 로슨 시약 (84.8 mg, 0.21 mmol)을 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 110 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC (헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 341b (50 mg, 60%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.258 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 387.2(M+H)⁺.

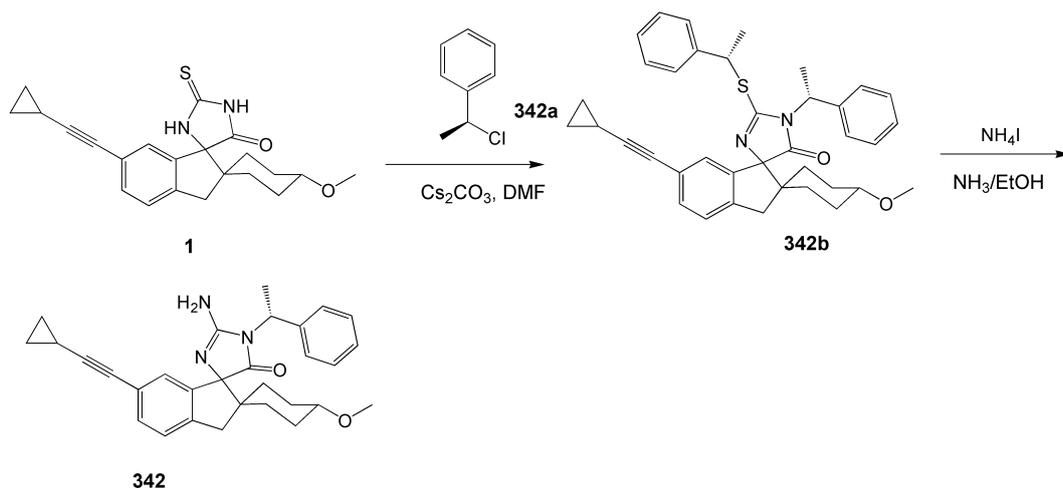
[3481] **화합물 341c** 의 제조

[3482] 화합물 **341b** (20 mg, 0.05 mmol)을 포함하는 CH₃CN (2 mL) 용액에 K₂CO₃ (27.6 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 5분 교반 후, 화합물 **341b** (48 mg, 0.20 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 °C, 4시간 동안 교반하였다. 침전을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 분취 TLC(헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 **341c** (20 mg, 70%)을 백색 고체로 얻었다. **LCMS**: t_R = 1.622 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 551.2 (M+H)⁺.

[3483] **화합물 341**의 제조

[3484] 화합물 **341c** (20 mg, 0.036 mmol), NH₄I (50 mg, 0.36 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N) 용액을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **341** (2.0 mg, 20%)을 백색 고체로 얻었다. **LCMS**: t_R = 1.968 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 452.2 (M+H)⁺. ¹H-NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.27-3.17 (m, 1H), 3.05-2.97 (s, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.60-1.57 (m, 1H), 1.57-1.44 (m, 2H), 1.34-1.20 (m, 3H), 0.7-0.50 (m, 2H), 0.40-0.20 (m, 2H). ¹⁹F NMR (CD₃OD): δ : -66.52

[3486] **실시예 287. 화합물 342**의 제조

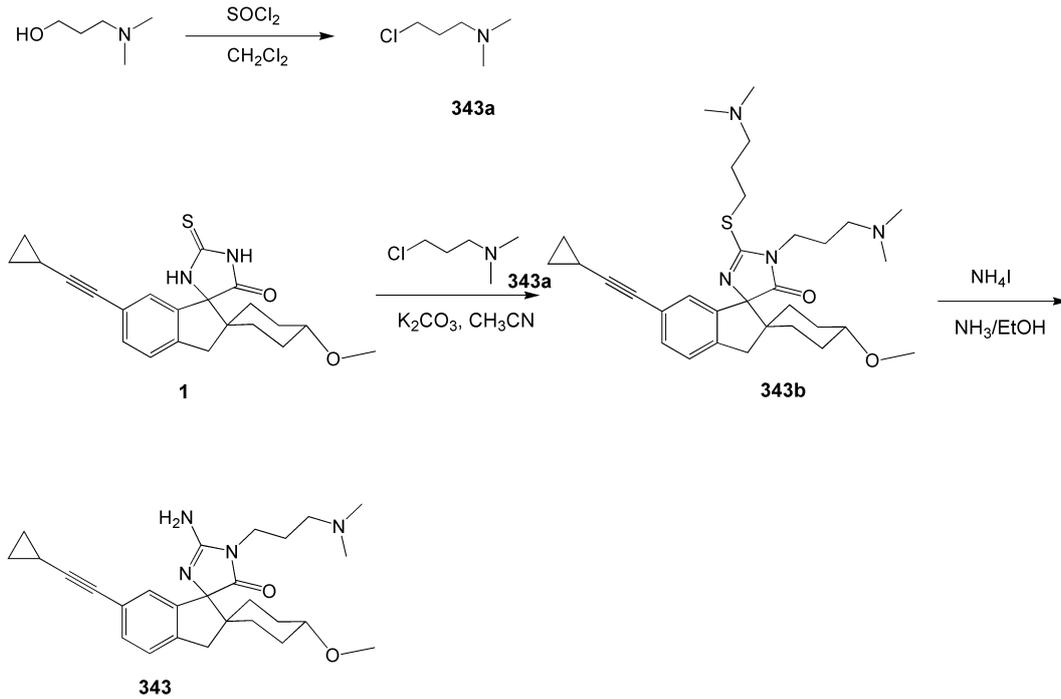


[3487]

[3488] 화합물 **317**의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 **1** (40 mg, 0.10 mmol)을 (S)-(1-클로로에틸)벤젠 (**342a**)과 디알킬화반응시켜 화합물 **342b** (15 mg, 24%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: t_R = 1.812 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 589.3 [M+H]⁺.

[3489] 화합물 **342b** (15 mg, 0.025 mmol)를 전환시켜 **화합물 342** (2.00 mg, 16%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: t_R = 0.988 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 468.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.48-6.95 (m, 8H), 5.38-5.32 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.10-1.89 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 3H), 1.60-1.20 (m, 5H), 1.20-0.9 (m, 3H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.7-0.6 (m, 2H).

[3491] 실시예 288. 화합물 343의 제조



[3492]

[3493] 화합물 20의 제조

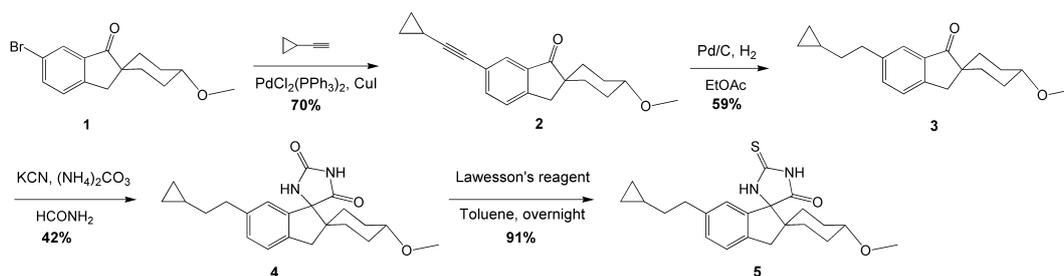
[3494] 3-디메틸아미노-프로판-1-올 (1.0 g, 9.7 mmol)을 포함하는 무수 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 SOCl_2 (1.26 g, 10.6 mmol)를 0 °C, 질소하에서 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 상온으로 승온하고, 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 화합물 343a (0.94 g, 80%)을 백색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 300 MHz): δ 3.84-3.5 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.40-3.10 (m, 2H), 3.0-2.60 (d, $J = 5.1$ Hz, 6H), 2.50-2.20 (m, 2H).

[3496] 화합물 343의 제조

[3497] 화합물 317의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (30 mg, 0.078 mmol)을 화합물 343a (38 mg, 0.32 mmol)와 디알킬화반응을 수행하여 화합물 343b (0.021 g, 50%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 0.782$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 551.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3498] 화합물 343b (20 mg, 0.036 mmol)를 NH_4I (52.1 mg, 0.36 mmol) 및 $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL)과 반응시켜 화합물 343 (2.50 mg, 15%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.863$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 449.3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.27 (s, 2H), 6.90-6.80 (s, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.09-2.91 (d, 15.6 Hz, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.40-2.30 (s, 3H), 2.30-2.20 (s, 3H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.40-1.30 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H), 0.65-0.55 (m, 2H).

[3500] 실시예 I-6. 티오히단토인 중간체의 제조



[3501]

[3502] 화합물 2의 제조

[3503] 응축기와 질소풍선이 구비된 플라스크에 화합물 1 (7.5 g, 24.3 mmol), Et₂NH (20 mL), Et₃N (100 mL), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1.0 g, 1.5 mmol), CuI (0.29 g, 1.5 mmol) 및 에틸닐 시클로프로판 (15 mL)을 순차적으로 질소하에 장입하였다. 상기 반응 혼합물을 60 °C에서 밤새 교반하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사에 에틸아세테이트 (150 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 실리카겔 패드로 여과하고, 에틸아세테이트 (50 mL x 2)로 세척하였다. 모은 유기 여과물을 식염수로 세척(100 mL x 2), Na₂SO₄로 건조, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 얻은 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 (100: 1 to 10: 1)로 정제하여 화합물 2 (5.0 g, 70%)를 적갈색 고체로 얻었다. ¹H NMR: (CDCl₃ 300 MHz): δ 7.75 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.35-1.55 (m, 5H), 0.75-0.95 (m, 4H).

[3505] 화합물 3의 제조

[3506] **화합물 2** (4.0 g, 13.6 mmol), Pd/C (1.0 g), 에틸아세테이트 (200 mL) 및 MeOH (20 mL)의 혼합물을 1 atm 수소하에 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 에틸아세테이트 (100 mL x 2)로 세척하였다. 여액을 진공에서 증발시켜 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 3 (2.4 g, 59%)을 연한 노란색 오일로 얻었다. LC-MS: t_R = 2.371 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 299 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CDCl₃ 300 MHz): δ 7.65 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.27 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.25-1.55 (m, 6H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

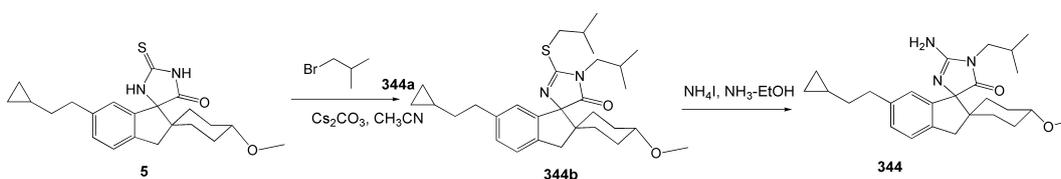
[3508] 화합물 4의 제조

[3509] 스틸 오토클레이브에 화합물 3 (2.1 g, 7.0 mmol), (NH₄)₂CO₃ (4.0 g, 41.7 mmol), 포름아마이드(60 mL) 및 KCN (1.2 g, 18.5 mmol)의 혼합물을 조심스럽게 장입하였다. 상기 혼합물을 120-130 °C에서 72시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 반응 혼합물에 얼음물(300 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (20% 이소-프로판올 함유) (200 mL x 3)로 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척(200 mL x 3)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 미정제 화합물을 노란색 오일로 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 4 (1.1 g, 42%)를 노란색 오일로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.747 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 369 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.45, (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 2.90 (d, J = 15.2, 1H), 2.60 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.90-2.10 (m, 3H), 1.40-1.50 (m, 4H), 1.30-1.40 (m, 3H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

[3511] 화합물 5의 제조

[3512] 응축기와 질소 풍선이 구비된 플라스크에 화합물 4 (1.1 g, 2.98 mmol), 로슨 시약 (1.3 g, 3.21 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (15 mL) 혼합물을 질소하에 장입하였다. 상기 혼합물을 130 °C에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 (50:1 to 5:1)로 정제하여 화합물 5 (1.0 g, 91%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 2.037 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 385 [M+H]⁺.

[3514] 실시예 289. 화합물 344의 제조



[3515]

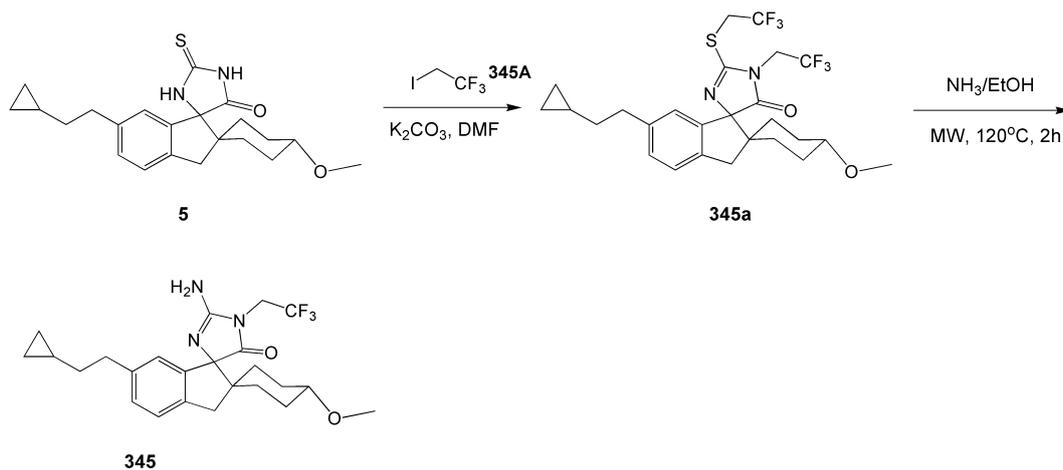
[3516] 화합물 344a의 제조

[3517] 밀봉된 튜브에 실시예 I-6 에 기재된 화합물 **5** (30 mg, 0.078 mmol), DMF (2 mL), Cs₂CO₃ (0.10 g, 0.31 mmol) 및 1-브로모-2-메틸-프로판 (50 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 80 °C에서 2.5시간 동안 가열하였다. 냉각 후, H₂O (30 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (10 mL x 2)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL x 2)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 (4: 1))로 정제하여 화합물 **344b** (28 mg, 72%)을 연한 노란색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 2.695 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 497 [M+H]⁺.

[3519] 화합물 **344**의 제조

[3520] 밀봉된 튜브에 화합물 **344b** (28 mg, 0.056 mmol), NH₄I (100 mg, 0.69 mmol) 및 NH₃-EtOH (1 mL)을 장입하였다. 상기 혼합물을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 에틸아세테이트 (30 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 식염수(10 mL x 2)로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과하고, 진공에서 농축하여 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **344** (10.2 mg, 42%)을 백색 고체로 얻었다; LC-MS: t_R = 4.207 min in 7 min chromatography, MS (ESI) m/z = 424 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 3.02 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.75-2.20 (m, 5H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.25-1.50 (m, 6H), 0.85-1.05 (m, 6H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

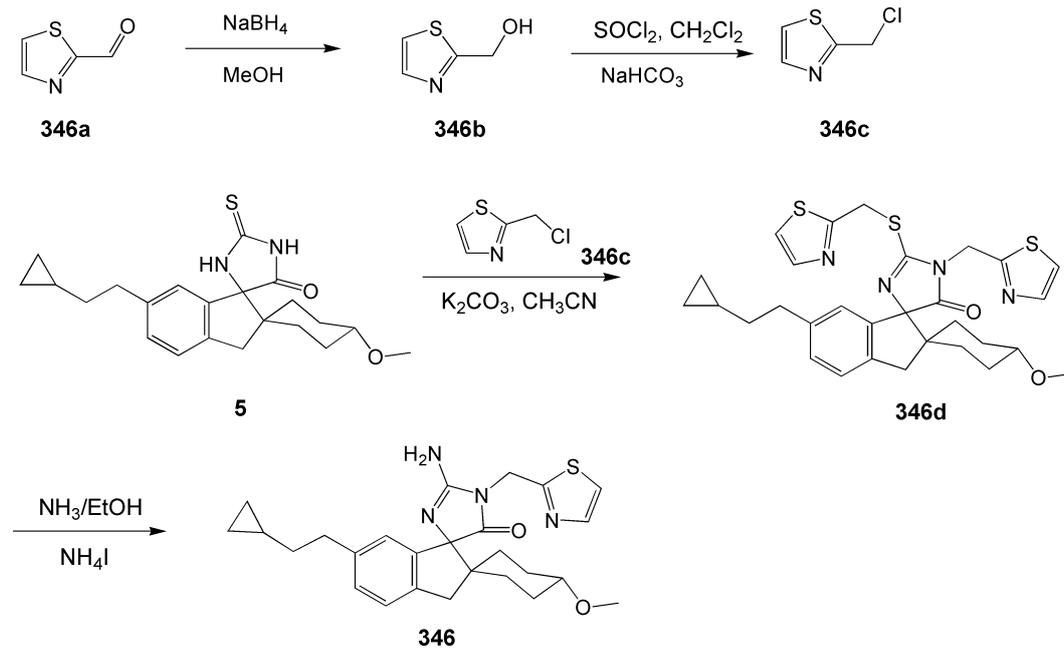
[3522] 실시예 290. 화합물 **345**의 제조



[3523] 화합물 **344**의 합성과 유사한 방법에 따라서, 실시예 I-6에 기재된 화합물 **5** (50 mg, 0.13 mmol)을 화합물 **345A** (109 mg, 0.52 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 **345a** (29 mg, 41%)을 백색 고체로 얻었다.

[3525] 화합물 **345a** (29mg, 0.053mmol)를 NH₄I (77mg, 0.53mmol)을 포함하는 포화 NH₃/EtOH (2 mL)와 반응시켜 화합물 **345** (3.20 mg, 13%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.095 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 450.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.18-7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09-7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.28-4.35 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.09-3.15 (m, 1H), 3.04-3.05 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.64-2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95-2.02 (m, 2H), 1.84-1.86 (m, 1H), 1.56-1.59 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 1.35-1.47 (m, 4H), 1.28-1.31 (d, 2H), 0.64-0.68 (m, 1H), 0.38-0.41 (m, 2H), 0.02 (m, 2H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 19F): δ -71.87.

[3527] 실시예 291. 화합물 346의 제조



[3528]

[3529] 화합물 346b의 제조

[3530] 화합물 346a (300 mg, 2.65 mmol)을 포함하는 MeOH (30 mL) 용액에 NaBH₄ (0.2 g, 5.26 mmol)를 0°C에서 첨가 하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 상온으로 승온하고, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 H₂O (10 mL)로 종료하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 화합물 346b (200 mg, 66%)을 노란색 고체로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz): δ 7.81 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.82-4.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H).

[3532] 화합물 346c의 제조

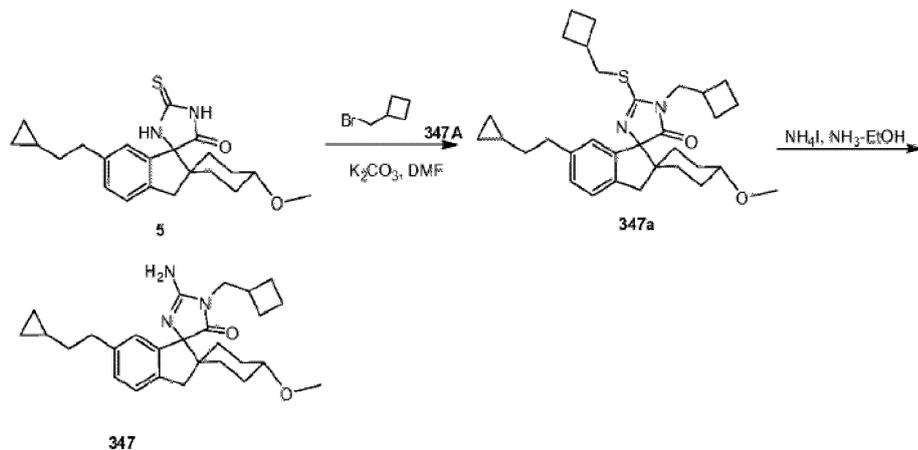
[3533] 화합물 346b (70 mg, 0.60 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (2 mL) 용액에 SOCl₂ (79.6 mg, 0.66 mmol)를 0°C에서 첨가 하고, 첨가 후, 상기 혼합물을 상온으로 승온하고, 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응을 NaHCO₃ (5 mL) 수용액으로 종료하고, CH₂Cl₂ (5 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 화합물 346c (56.9 mg, 70%)을 노란색 오일로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3535] 화합물 346의 제조

[3536] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (20 mg, 0.05 mmol)를 화합물 346c (27.6 mg, 0.20 mmol)과 알킬화반응시켜 화합물 346d (20 mg, 66%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: *t*_R = 1.555 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 579.2 [M+H]⁺.

[3537] 화합물 346d (20 mg, 0.034 mmol)를 NH₄I (49.6 mg, 0.34 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N)와 반응시켜 화합물 346 (3.00 mg, 19%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: *t*_R = 1.204 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 465.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.77 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.24-3.20 (m, 1H), 3.11-3.04 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.10-2.01 (m, 2H), 1.81- 1.78 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 5H), 1.45-1.27 (m, 2H), 0.69-0.64 (m, 1H), 0.40-0.37 (m, 2H), 0.11-0.05 (m, 2H).

[3539] 실시예 292. 화합물 347의 제조

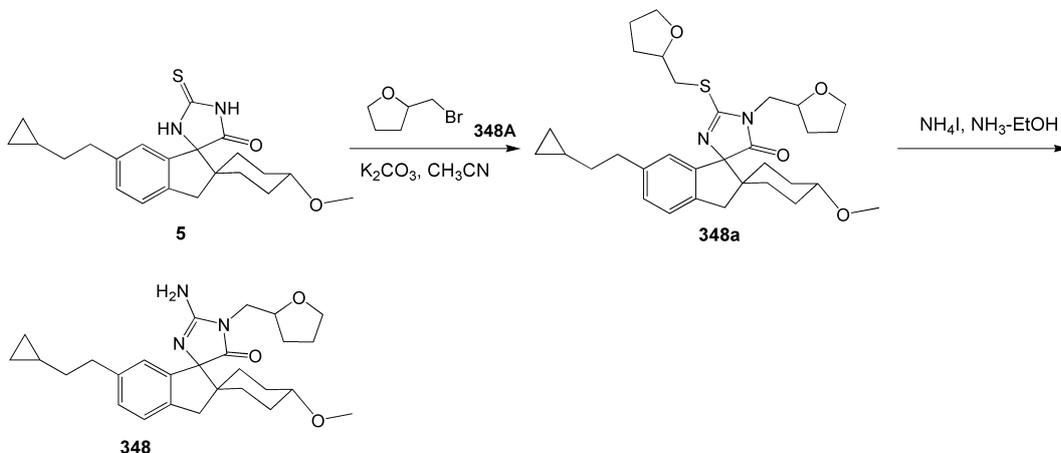


[3540]

[3541] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (50 mg, 0.13 mmol)를 화합물 347A (77 mg, 0.52 mmol)와 알킬화반응시켜 미정제 생성물 347a (40 mg, 80%)를 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3542] 화합물 347a (40 mg, 0.076 mmol)를 NH_4I (111 mg, 0.76 mmol)을 포함하는 $NH_3/EtOH$ (5 mL, 5 N) 용액과 반응시켜 화합물 347 (21 mg, 38%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.146$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 436.2 $[M+H]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 11.4 (m, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 26, 18.4$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.1 (m, 3H), 2.66 (m, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.90 (m, 6H), 1.49 (m, 7H), 0.65 (m, 1H), 0.39 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[3544] 실시예 293. 화합물 348의 제조

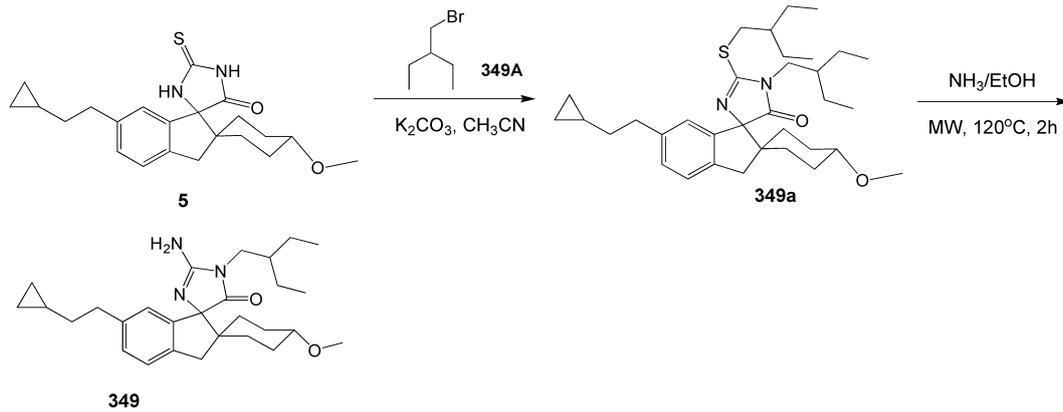


[3545]

[3546] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (30 mg, 0.078 mmol)를 화합물 348A (32 mg, 0.20 mmol)와 알킬화반응시켜 화합물 348a (22 mg, 51%)를 얻었다.

[3547] 화합물 348a (22 mg, 0.040 mmol)를 NH_4I (58 mg, 0.40 mmol)을 포함하는 NH_3-EtOH (2.5 mL)와 반응시켜 화합물 348 (2.2 mg, 12%)를 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.110$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 452.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.15 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.28 (m, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 1.87 (m, 6H), 1.41 (m, 8H), 0.60 (m, 1H), 0.36 (m, 2H), 0.049 (m, 2H).

[3549] 실시예 294. 화합물 349의 제조

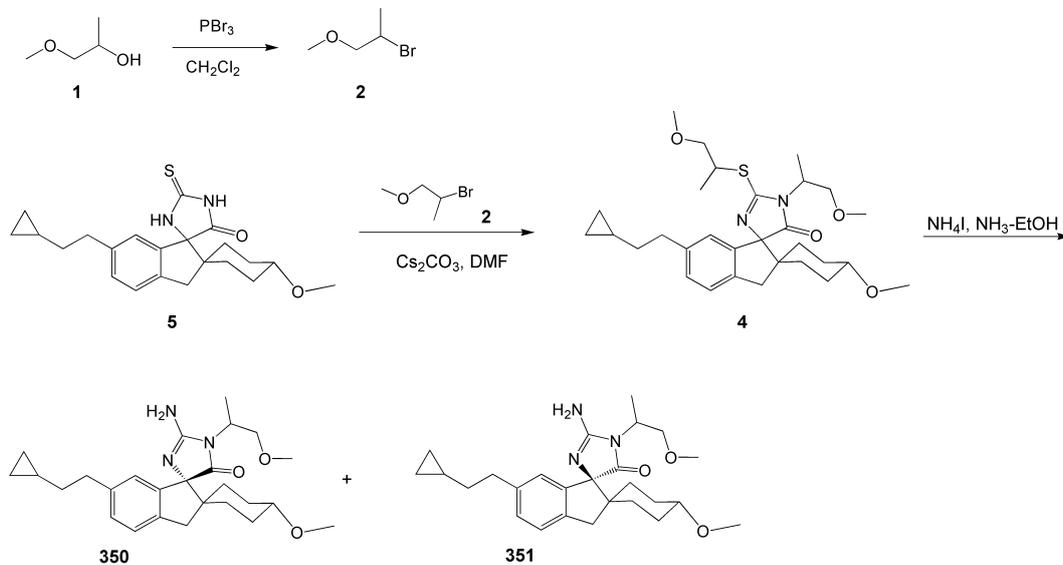


[3550]

[3551] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (30 mg, 0.078 mmol)를 화합물 349A (32 mg, 0.20 mmol)와 알킬화반응시켜 화합물 349a (44 mg, 44%)을 백색 고체로 얻었다.

[3552] 화합물 349a (44 mg, 0.080 mmol)를 NH_4I (116 mg, 0.80 mmol)을 포함하는 NH_3-EtOH (2.5 mL)과 반응시켜 화합물 349 (11.8 mg, 33%)를 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.195$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 452.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.31 (m, 3H), 3.12 (m, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 0.93 (m, 6H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[3554] 실시예 295. 화합물 350 및 351의 제조



[3555]

[3556] 화합물 2의 제조

[3557] 화합물 1 (3.68 g, 0.04 mol)을 포함하는 CH_2Cl_2 (40 mL) 용액에 포스포리트리브로마이드 (5.4 g, 1.9 mL, 0.02 mol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 18시간 동안 가열 환류하였다. 상기 혼합물을 5% $NaHCO_3$ 수용액으로 반응 종료시키고, CH_2Cl_2 (3 x 40 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 40 mL), Na_2SO_4 로 건조, 감압하에 농축하여 화합물 2 (3.1 g, 51%)를 노란색 오일로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3559] 화합물 350 및 351의 제조

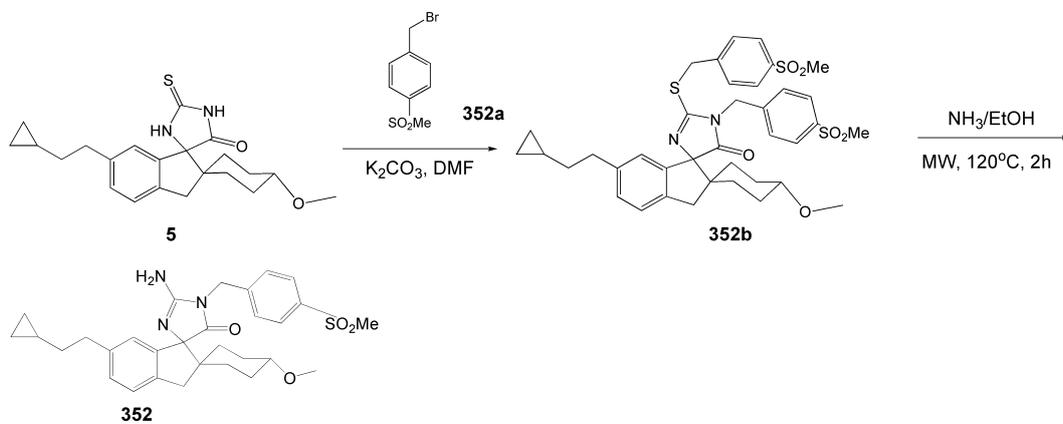
[3560] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (100 mg, 0.26 mmol)를 화합물 2 (159 mg, 1.04 mmol)와, Cs_2CO_3 (339 mg, 1.04 mmol)의 존재하에, 알킬화반응시켜 화합물 4 (73 mg, 53%)를 얻었다.

[3561] 화합물 4 (79 mg, 0.15 mmol)를 NH₄I (217 mg, 1.5 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (2 mL) 용액과 반응시켜 화합물 350 (2.8 mg, 5%), LC-MS t_R = 1.052 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 440.2 [M+H]⁺, ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.18-7.25 (m, 2H), 6.98-7.02 (d, J = 7.6, Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.49-3.58 (m, 1H), 3.30-3.43 (m, 6H), 3.01-3.12 (m, 4H), 2.68-2.72 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.00-2.08 (m, 3H), 1.32-1.48 (m, 10H), 0.67 (m, 1H), 0.38-0.40 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.01 (s, 2H).

[3562] 및 화합물 351 (7.8 mg, 15%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.096 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 440.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.20-7.28 (dd, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91-7.00 (d, J = 38.4 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 3.73-3.87 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.30-3.31 (m, 6H), 3.01-3.18 (m, 3H), 2.69-2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.00-2.09 (m, 3H), 1.36-1.51 (m, 10H), 0.65-0.70 (m, 1H), 0.38-0.42 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

[3563]

[3564] 실시예 296. 화합물 352의 제조

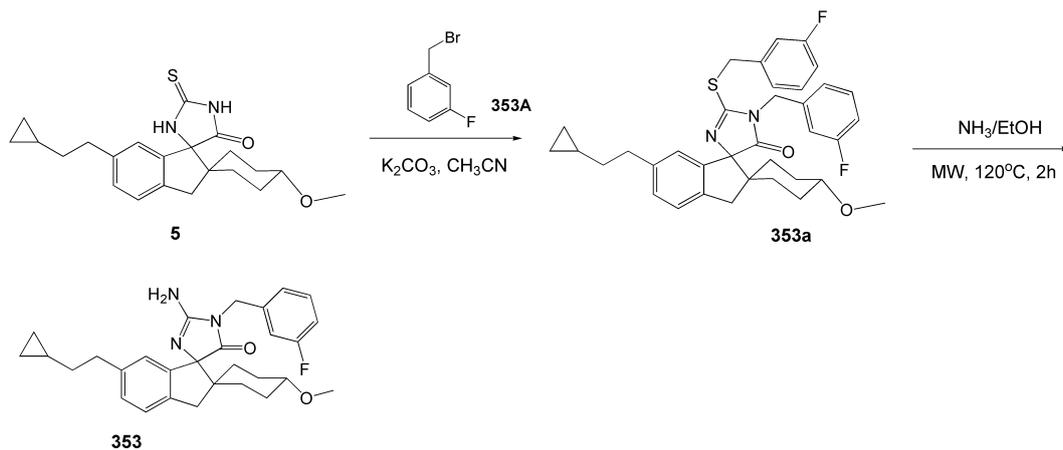


[3565]

[3566] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (30 mg, 0.078 mmol)를 화합물 352a (38.9 mg, 0.156 mmol)와 알킬화반응시켜 화합물 352b (30 mg, 53%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.165 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 415.1[M+H]⁺.

[3567] 화합물 352b (30 mg, 0.041 mmol)를 NH₄I (59 mg, 0.41 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N)와 반응시켜 화합물 352 (11.0 mg, 57%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS t_R = 1.196 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 536.2(M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.99-7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56-7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30-7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.00 (m, 6H), 2.71-2.69 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.50-1.20 (m, 7H), 0.71-0.60 (m, 1H), 0.40-0.30 (m, 2H), 0.10-0.01 (m, 2H).

[3569] 실시예 297. 화합물 353의 제조



[3570]

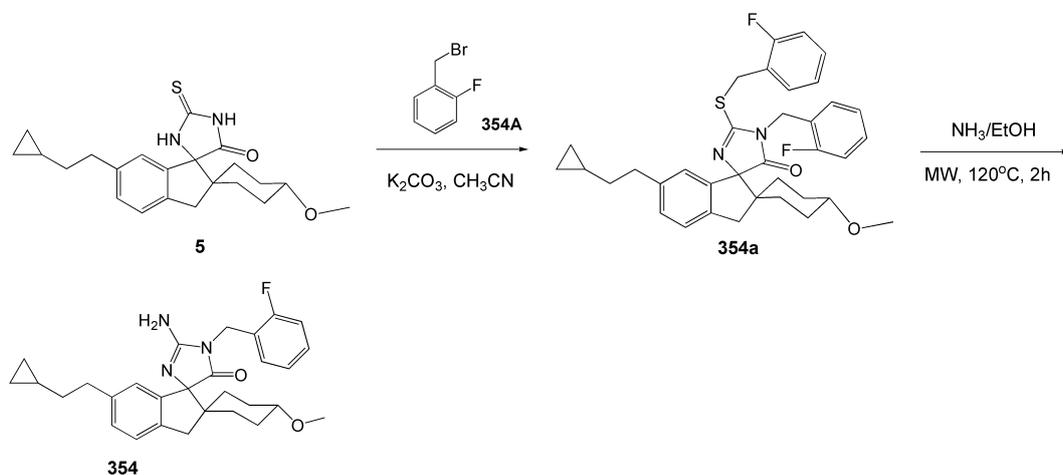
[3571] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (50 mg, 0.13 mmol)를 화합물 353A (98 mg, 0.52 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 353a (45 mg, 56%)을 백색 고체로 얻었다.

[3572]

화합물 353a (45 mg, 0.075 mmol)를 NH_4I (109 mg, 0.75 mmol)을 포함하는 $NH_3/EtOH$ (2 mL, 5 N) 용액과 반응시켜 화합물 353 (9.2 mg, 26%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.152$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 476.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.39-7.44 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26-7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20-7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.04-7.14 (m, 3H), 6.97 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.11-3.14 (m, 3H), 2.68-2.72 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.81-1.83 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.41-1.49 (m, 5H), 1.27-1.35 (m, 2H), 0.60-0.68 (m, 1H), 0.37-0.40 (m, 2H), 0.03 (m, 2H). ^{19}F NMR (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -113.92

[3574]

실시예 298. 화합물 354의 제조



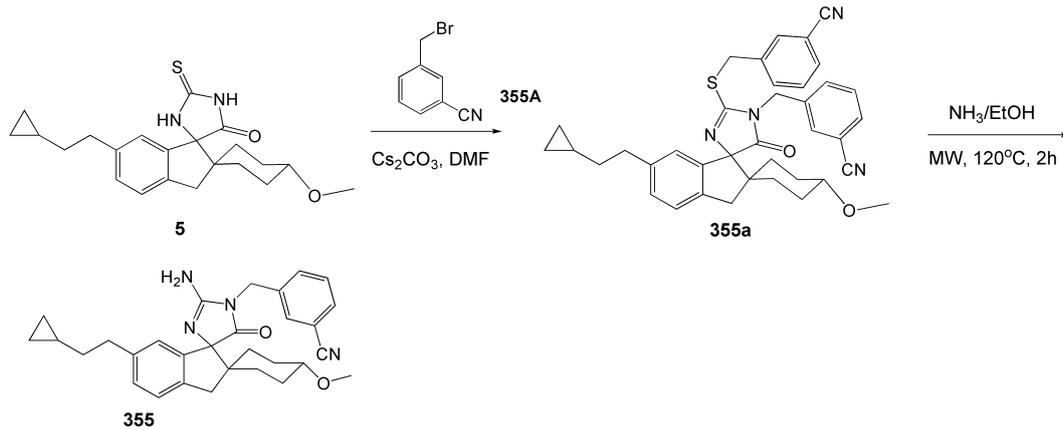
[3575]

[3576] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (50 mg, 0.13 mmol)를 화합물 354A (98 mg, 0.52 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 354a (45 mg, 58%)을 백색 고체로 얻었다.

[3577]

화합물 354a (45 mg, 0.075 mmol)를 NH_4I (109 mg, 0.75 mmol)을 포함하는 $NH_3/EtOH$ (2 mL, saturated)와 반응시켜 화합물 354 (5.00 mg, 14%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.127$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 476.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.40-7.43 (m, 1H), 7.32-7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.15-7.26 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.00-3.17 (m, 3H), 2.69-2.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.42-1.53 (m, 5H), 1.23-1.35 (m, 2H), 0.63-0.69 (m, 1H), 0.36-0.43 (m, 2H), 0.02 (m, 2H). ^{19}F NMR (CD_3OD 400 MHz): δ -118.84

[3579] 실시예 299. 화합물 355의 제조



[3580]

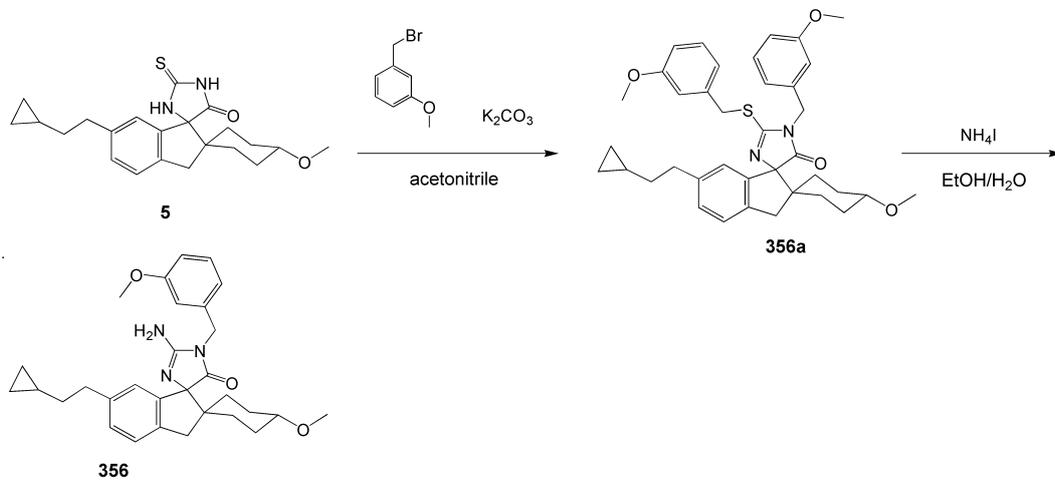
[3581] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (50 mg, 0.13 mmol)을 화합물 355A (95 mg, 0.52 mmol) 디알킬화반응시켜 화합물 355a (45 mg, 56%)을 백색 고체로 얻었다.

[3582]

화합물 355a (45 mg, 0.07 mmol)를 NH_4I (107 mg, 0.7 mmol)을 포함하는 NH_3/EtOH (2 mL, 5 N) 용액과 반응시켜 화합물 355 (2.7 mg, 8%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.120$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 483.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.73-7.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.57-7.73 (m, 3H), 7.26-7.28 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21-7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28-6.99 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.05-3.19 (m, 3H), 2.69-2.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.77-1.80 (m, 1H), 1.41-1.48 (m, 4H), 1.28-1.35 (m, 3H), 0.62-0.67 (m, 1H), 0.36-0.39 (m, 2H), -0.01-0.00 (m, 2H).

[3584]

실시예 300. 화합물 356의 제조



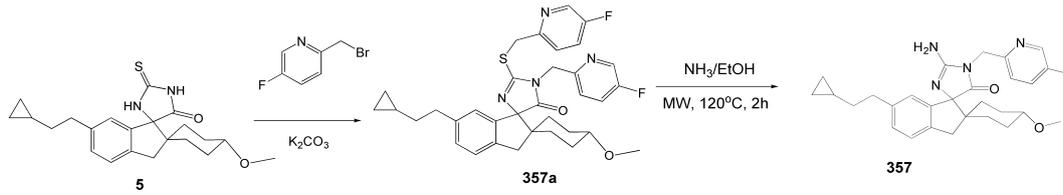
[3585]

[3586] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (50 mg, 0.13 mmol)를 1-브로모메틸-3-메톡시-벤젠 (65 mg, 0.326 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 356a (30 mg, 38%)을 백색 고체로 얻었다.

[3587]

화합물 356a (30 mg, 0.049 mmol)을 NH_4I (77 mg, 0.492 mmol) 및 $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL, 5 N)와 반응시켜 화합물 356 (8.0 mg, 33%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.257$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.21 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84 (m, 4H), 4.60-4.70 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.31 (m, 3H), 3.00-3.15 (m, 3H), 1.81-2.02 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.22-1.48 (m, 6H), 0.65 (m, 1H), 0.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 0.01 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H).

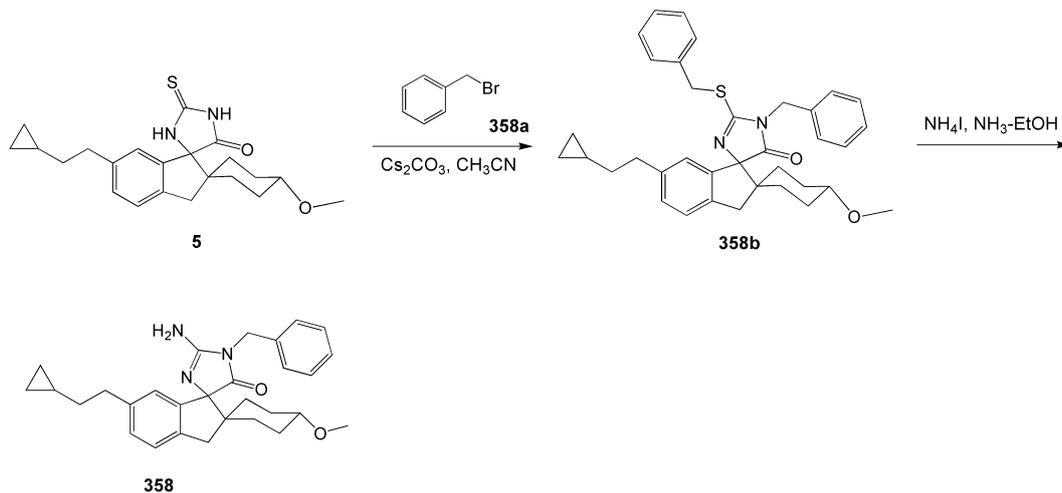
[3589] 실시예 301. 화합물 357의 제조



[3590]

[3591] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (50 mg, 0.13 mmol)를 2-(브로모메틸)-5-플루오로피리딘과 디알킬화반응시켜 화합물 357a (20 mg, 0.033 mmol)을 얻고, 이를 NH₄I (47.6 mg, 0.33 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (2 mL, 5 N)와 반응시켜 화합물 357 (9.10 mg, 57%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 2.128 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 477.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.41-8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60-7.55 (td, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.38-7.30 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.10 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.01(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.90-6.80 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.2-3.10 (m, 1H), 3.09-3.05 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.05-2.95 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 1H), 1.51-1.21 (m, 6H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.50-0.30 (m, 2H), 0.10-0.01 (m, 2H).

[3593] 실시예 302. 화합물 358의 제조

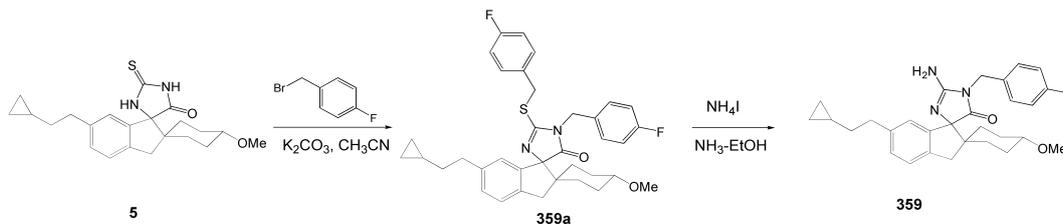


[3594]

[3595] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (30 mg, 0.078 mmol) 브로모메틸벤젠 (50 mg, 0.29 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 358b (34 mg, 77%)을 얻은 노란색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 2.500 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 565 [M+H]⁺.

[3596] 화합물 358b (34 mg, 0.060 mmol)을 NH₄I (100 mg, 0.69 mmol) 및 NH₃-EtOH (1 mL)와 반응시켜 화합물 358 (14.4 mg, 59%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 4.202 min in 7 min chromatography, MS (ESI) m/z 458 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.29 (m, 5H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 6.78 (s, 1H), 4.76 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.13 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.30-1.50 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

[3598] 실시예 303. 화합물 359의 제조

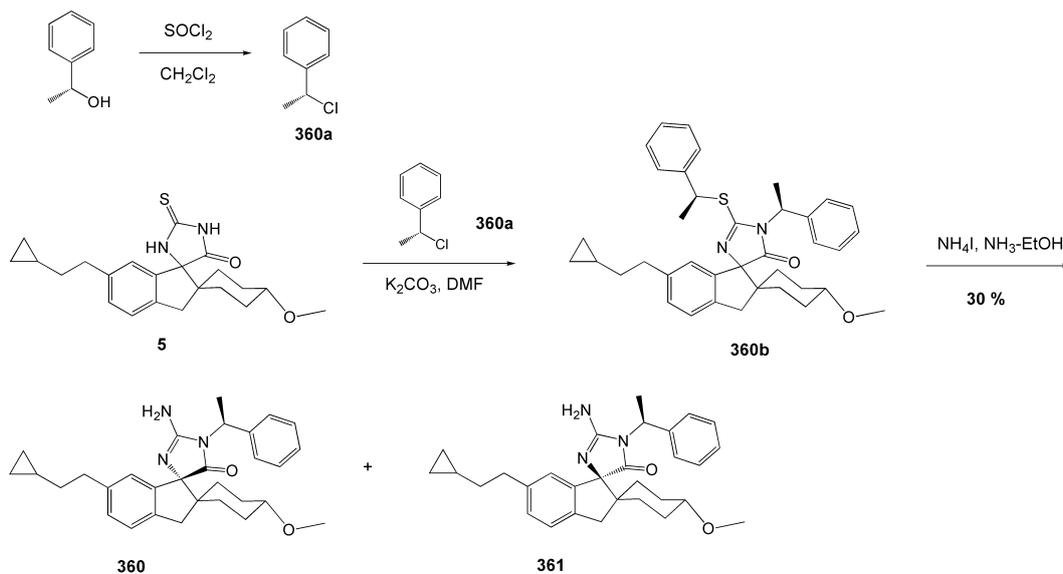


[3599]

[3600] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (50 mg, 0.13 mmol)를 1-브로모메틸-4-플루오로-벤젠 (55 mg, 0.3 mmol)과 반응시켜 화합물 359a (54 mg, 80%)을 백색 고체로 얻었다.

[3601] 화합물 359a (50 mg, 0.08 mmol)를 NH₄I (60 mg, 0.4 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (3 mL, 5 N) 용액과 반응시켜 화합물 359 (17 mg, 45%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.92 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 476.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.30-7.40 (m, 2H), 7.20-7.25 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.15-7.20 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.00-7.10 (m, 2H), 6.80-6.85 (s, 1H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.30-1.50 (m, 5H), 1.20-1.30 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 1H), 0.35-0.45 (m, 2H), 0.05-0.10 (m, 2H). ¹⁹F NMR: (CD₃OD 400 MHz): δ -115.20.

[3603] 실시예 304. 화합물 360 및 361의 제조



[3604]

[3605] 화합물 360a의 제조

[3606] 1-페닐-에탄올 (100 mg, 0.81 mmol)을 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (2 mL) 용액에 SOCl₂ (107 mg, 0.90 mmol)를 0 °C, 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하여 화합물 360a (90 mg, 80%)을 노란색 오일로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆ 400 MHz): δ 7.41-7.39 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 5.28-5.26 (m, 1H), 1.72-1.71 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

[3608] 화합물 360 및 361의 제조

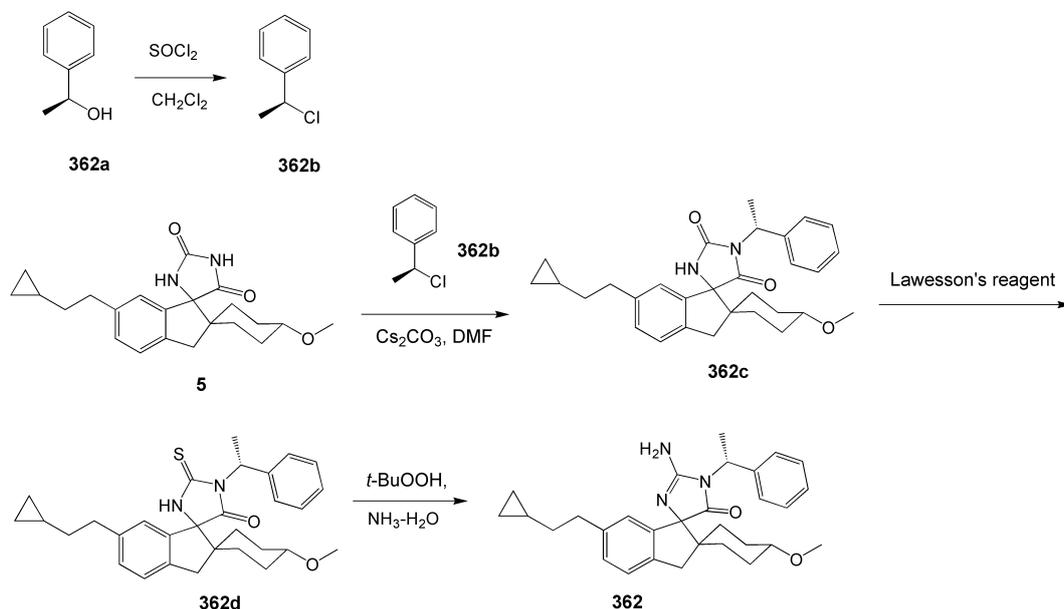
[3609] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (30 mg, 0.077 mmol)를 화합물 360a (21.9 mg, 0.15 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 360b (20 mg, 43%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.678 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 593.3 [M+H]⁺.

[3610] 화합물 360b (20 mg, 0.033 mmol)를 NH₄I (48.4 mg, 0.33 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N)와 반응시키고, 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하

고, 잔사를 분취 TLC (디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **360** (3.00 mg, 19%), LC-MS: $t_R = 2.091$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 472.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.47-7.45 (m, 3H), 7.44-7.28 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 2H), 7.28-7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19-7.7.10 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.59-5.57 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.31-3.14 (m, 1H), 3.08-3.03 (m, 2H), 2.67-2.62 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.75-1.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.56-1.10 (m, 7H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.40-0.30 (m, 2H), 0.10-0.05 (m, 2H).

[3611] 및 화합물 **361** (1.80 mg, 11%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 2.330$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 472.3$ $[M+H]^+$. 1H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.38-7.33 (m, 5H), 7.30-7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20-7.10 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.50-5.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.31-3.20 (m, 1H), 3.18-3.10 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 3.10-3.00 (d, $J = 17.2$ Hz, 2H), 2.71-2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.95-1.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.58-1.30 (m, 7H), 0.71-0.61 (m, 1H), 0.50-0.30 (m, 2H), 0.10-0.03 (m, 2H).

[3613] 실시예 305. 화합물 **362**의 제조



[3614]

[3615] 화합물 **362b**의 제조

[3616] 실시예 304에 기재된 화합물 **360a**의 합성과 유사한 방법으로, 화합물 **362a** (100 mg, 0.81 mmol)를 SOCl₂와 반응시켜 화합물 **362b** (90 mg, 80%)를 노란색 오일을 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 1H NMR (DMSO-*d*₆ 400 MHz): δ 7.41-7.39 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 3H), 5.34-5.20 (m, 1H), 1.72-1.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[3618] 화합물 **362c**의 제조

[3619] 실시예 304에 기재된 화합물 **360b**의 합성과 유사한 방법으로, 화합물 **5** (50 mg, 0.14 mmol) 및 화합물 **362b**를 반응시키고 실리카겔 분취 TLC (헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 **362c** (35 mg, 54%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.515$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 473.2$ $[M+H]^+$.

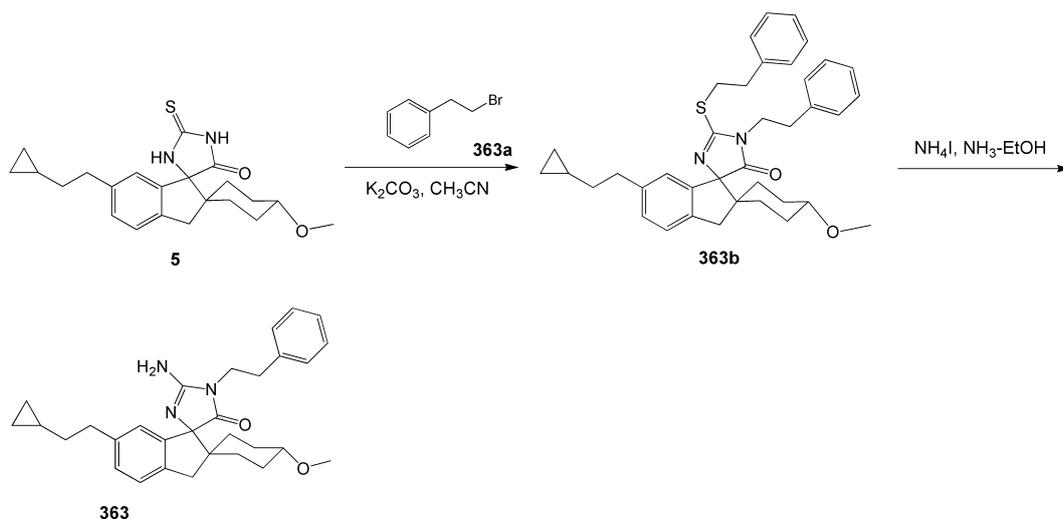
[3621] 화합물 **362d**의 제조

[3622] 화합물 **362c** (35 mg, 0.077 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2 mL) 용액에 로슨 시약 (32.9 mg, 0.081 mmol)을 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 130 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 40분 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 정제하여 미정제 생성물을 얻고, 실리카겔 분취 TLC (헥산: EtOAc =3: 1)로 정제하여 화합물 **362d** (15 mg, 41%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.628$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 489.2$ $[M+H]^+$.

[3624] **화합물 362의 제조**

[3625] 화합물 **362d** (15 mg, 0.03 mmol)을 포함하는 EtOH (10 mL) 용액에 *t*-BuOOH (1.0 mL) 및 NH₃·H₂O (3.0 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, LCMS로 화합물 **362d**의 소진을 확인한 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1) 및 prep-HPLC로 정제하여 화합물 **362** (1.80 mg, 12.5%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.017$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 472.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.48-7.24 (m, 5H), 7.25-7.11(d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11-7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84-6.62 (s, 1H), 5.46-5.34 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21-3.14 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, .2H), 2.66-2.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.99-1.81 (m, 2H), 1.80-1.76 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.56-1.20 (m, 7H), 0.68-0.61 (m, 1H), 0.41-0.30 (m, 2H), 0.10-0.03 (m, 2H).

[3627] **실시예 306. 화합물 363의 제조**

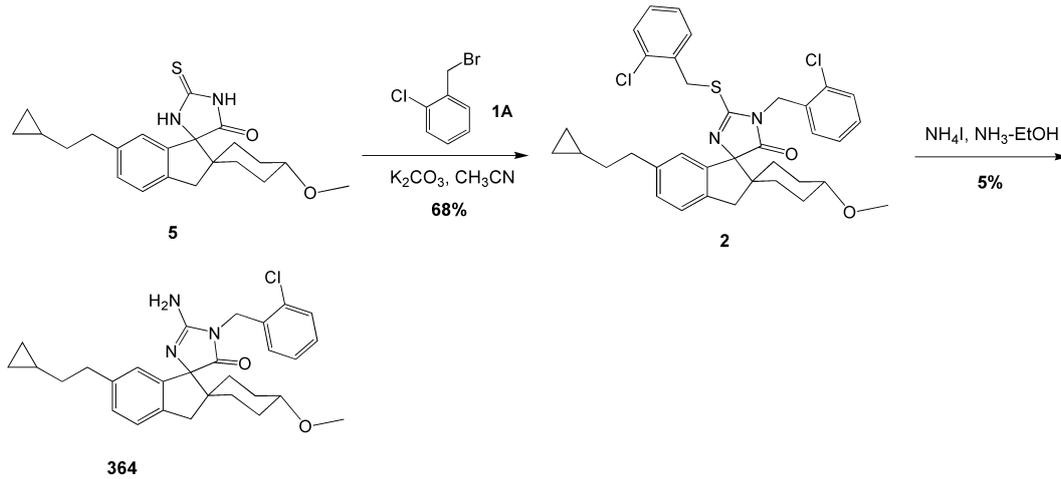


[3628]

[3629] 화합물 **344**의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 **5** (50 mg, 0.13 mmol)를 2-브로모에틸-벤젠 (**363a**) (0.10 g, 0.54 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 **363b** (56 mg, 72%)을 연한 노란색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 2.649$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 593$ [M+H]⁺.

[3630] 화합물 **363b** (56 mg, 0.084 mmol)를 NH₄I (100 mg, 0.69 mmol) 및 NH₃-EtOH (1 mL)와 반응시켜 화합물 **363** (15.2 mg, 38%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.887$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 472$, [M+H]⁺. ¹H NMR: (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.25 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.70-3.85 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.95 (m, 4H), 2.66 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.20 (m, 1H), 1.05 (m, 1H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

[3632] 실시예 307. 화합물 364의 제조

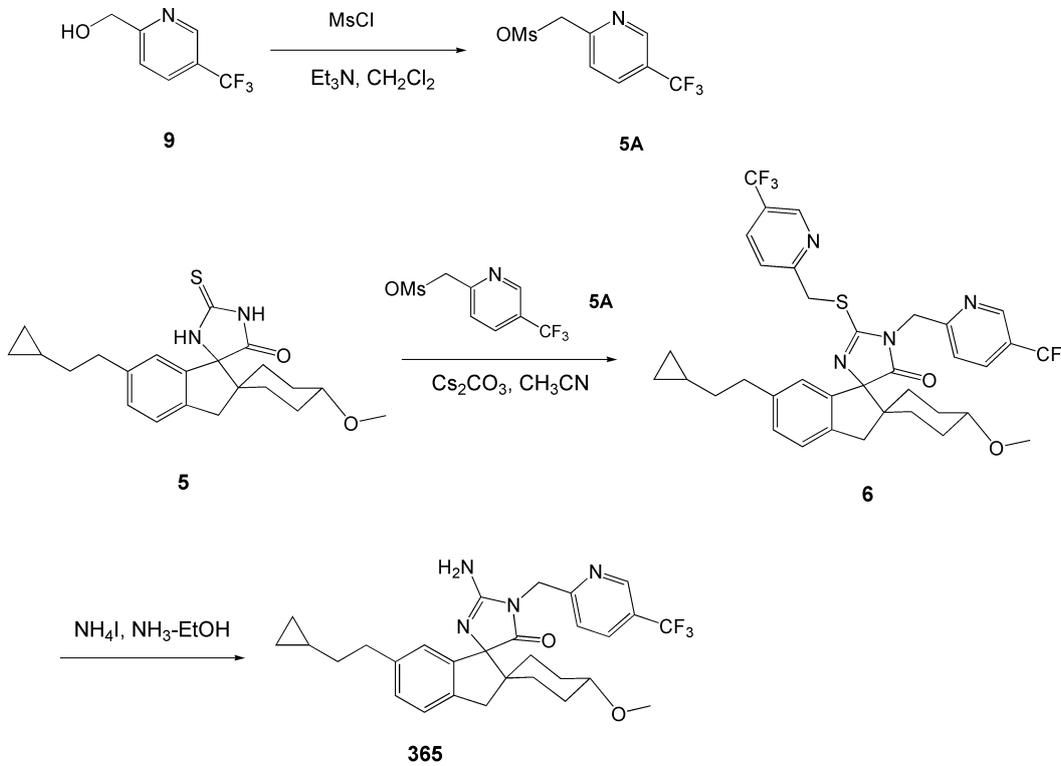


[3633]

[3634] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (50 mg, 0.13 mmol)를 화합물 1A (66 mg, 0.33 mmol)와 디알킬화반응시켜 미정제 화합물 2 (56 mg, 68%)를 얻고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[3635] 화합물 2 (56 mg, 0.089 mmol)를 NH_4I (128.5 mg, 0.89 mmol)을 포함하는 NH_3-EtOH (2.5 mL)와 반응시켜 화합물 364 (2 mg, 5%)를 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.295$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 492.4$ $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.49 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.31 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 1.48 (m, 4H), 1.35 (m, 1H), 0.66 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

[3637] 실시예 308. 화합물 365의 제조



[3638]

[3640] 화합물 5A의 제조

[3641] 화합물 9 (100 mg, 0.56 mmol)을 포함하는 CH_2Cl_2 (2 mL) 용액에 Et_3N (114 mg, 1.12 mmol) 및 $MsCl$ (71 mg, 0.61 mmol)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 H_2O (10 mL)로

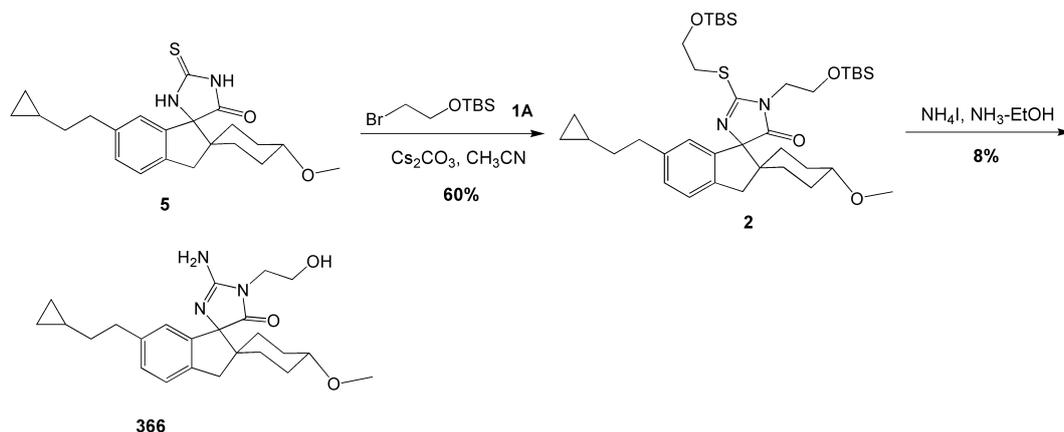
중요하고, CH₂Cl₂ (5mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 화합물 **5A** (86 mg, 60%)를 노란색 오일로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.90 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.10 (s, 3H).

[3643] **화합물 365의 제조**

[3644] 화합물 **344**의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 **5** (30 mg, 0.078 mmol)를 화합물 **5A** (39.8 mg, 0.156 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 **6** (30 mg, 55%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: *t_R* = 1.561 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 703.2 [M+H]⁺.

[3645] 화합물 **6** (30 mg, 0.042 mmol)을 NH₄I (61.3 mg, 0.42mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N)와 반응시켜 **화합물 365** (4.90 mg, 26%)를 백색 고체로 얻었다. LCMS: *t_R* = 1.149 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 527.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.80 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.15-2.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.17-1.94 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 1H), 1.51-1.30 (m, 5H), 1.30-1.27 (m, 1H), 0.71-0.69(m, 1H), 0.43-0.35 (m, 2H), 0.1-0.05 (m, 2H). ¹⁹F NMR (CD₃OD 19F 400 MHz): δ -63.844.

[3647] **실시예 309. 화합물 366의 제조**

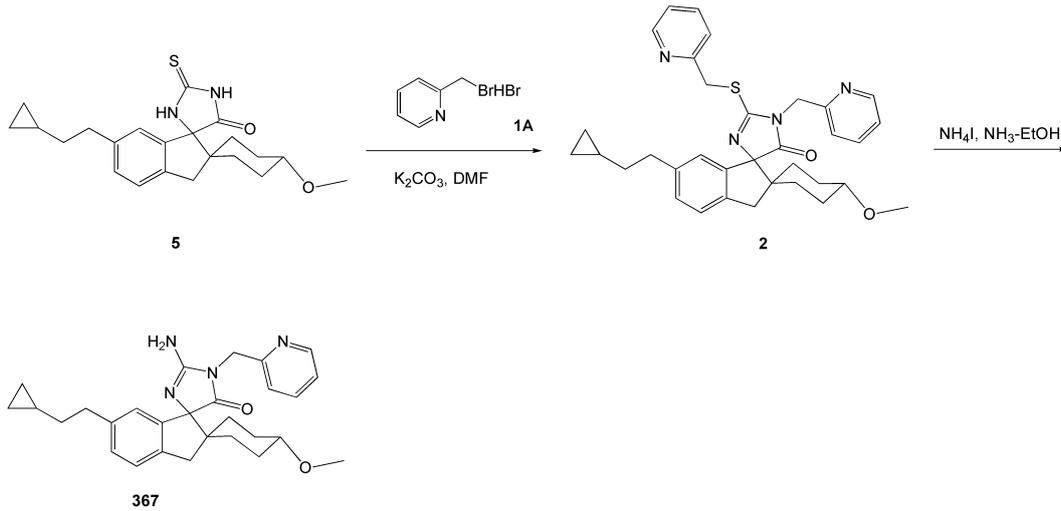


[3648]

[3649] 화합물 **344**의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 **5** (45 mg, 0.12 mmol)를 화합물 **1A** (84 mg, 0.35 mmol)와, Cs₂CO₃ (191 mg, 0.59 mmol)의 존재하에, 디알킬화반응시켜 화합물 **2** (41 mg, 60%)를 얻었다.

[3650] 화합물 **2** (41 mg, 0.070 mmol)를 NH₄I (101 mg, 0.70 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2.5 mL)와 반응시켜 **화합물 366** (2.4 mg, 8%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: *t_R* = 1.137 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 412.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.29 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 3.10 (m, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.45 (m, 5H), 1.32 (m, 1H), 0.69 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

[3652] 실시예 310. 화합물 367의 제조

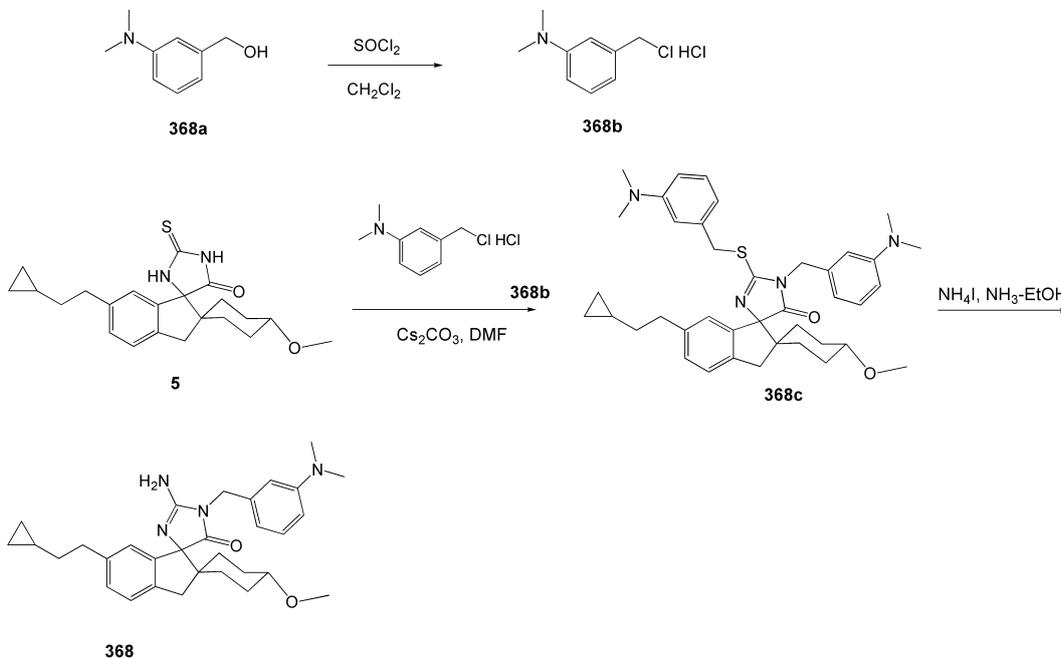


[3653]

[3654] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (50 mg, 0.13 mmol)를 화합물 1A (134 mg, 0.52 mmol)와, Cs_2CO_3 (170 mg, 0.52 mmol)의 존재하에, 디알킬화반응시켜 화합물 2 (45 mg, 56%)을 백색 고체로 얻었다.

[3655] 화합물 2 (49 mg, 0.086 mmol)를 NH_4I (125 mg, 0.86 mmol)을 포함하는 $NH_3/EtOH$ (2 mL, 5 N) 용액과 반응시켜 화합물 367 (3.4 mg, 12%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.085$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 459.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8.51-8.52 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.79-7.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11-7.42 (m, 5H), 4.97-5.06 (m, 2H), 3.24-3.25 (m, 3H), 3.03-3.24 (m, 3H), 2.70-2.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.02-2.03 (m, 2H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.28-1.52 (m, 7H), 0.65-0.69 (m, 1H), 0.37-0.39 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

[3657] 실시예 311. 화합물 368의 제조



[3658]

[3659] 화합물 368b의 제조

[3660] (3-디메틸amino-페닐)-메탄올 (0.20 g, 1.32 mmol)을 포함하는 CH_2Cl_2 (20 mL) 용액에 $SOCl_2$ (0.3 mL)를, 시린지를 통해, 서서히 교반하면서 첨가하였다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 미정제 화합물 368b (0.31 g, 100% crude)을 적색 고체로 얻고, 다음 단계에서 직접

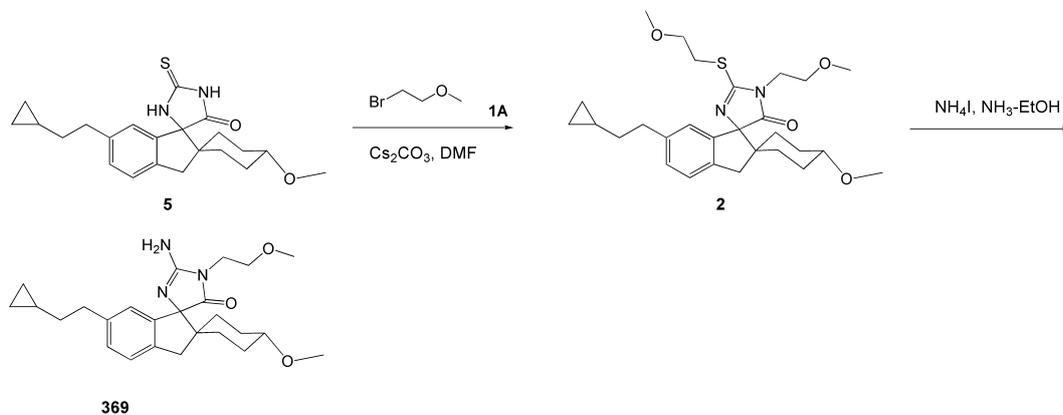
사용하였다.

[3662] 화합물 368의 제조

[3663] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (30 mg, 0.078 mmol)을 화합물 368b (60 mg, 0.29 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 368c (13 mg, 26%)을 노란색 오일로 얻었다. LC-MS: $t_R = 2.323$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 651 [M+H]⁺.

[3664] 화합물 386c (13 mg, 0.060 mmol)를 NH₄I (100 mg, 0.69 mmol) 및 NH₃-EtOH (2 mL)와 반응시켜 화합물 386 (5.4 mg, 54%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.622$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 501 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.71 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.85-2.05 (m, 3H), 1.61 (m, 1H), 1.35-1.50 (m, 4H), 1.25-1.35 (m, 2H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

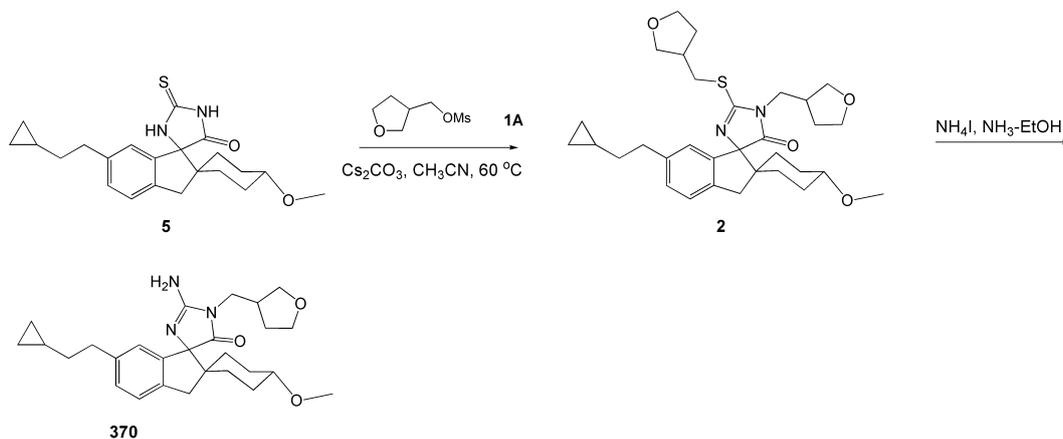
[3666] 실시예 312. 화합물 369의 제조



[3667]

[3668] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (45 mg, 0.12 mmol)를 화합물 1A (40mg, 0.29 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 2 (28 mg, 47%)를 얻고, 이를 NH₄I (80.8 mg, 0.56 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (5.0 N, 3mL)와 반응시켜 화합물 369 (10 mg, 42%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.053$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 426$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.34 (s, 6H), 3.15 (m, 1H), 3.10 (m, 2H), 2.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.46 (m, 7H), 0.66 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

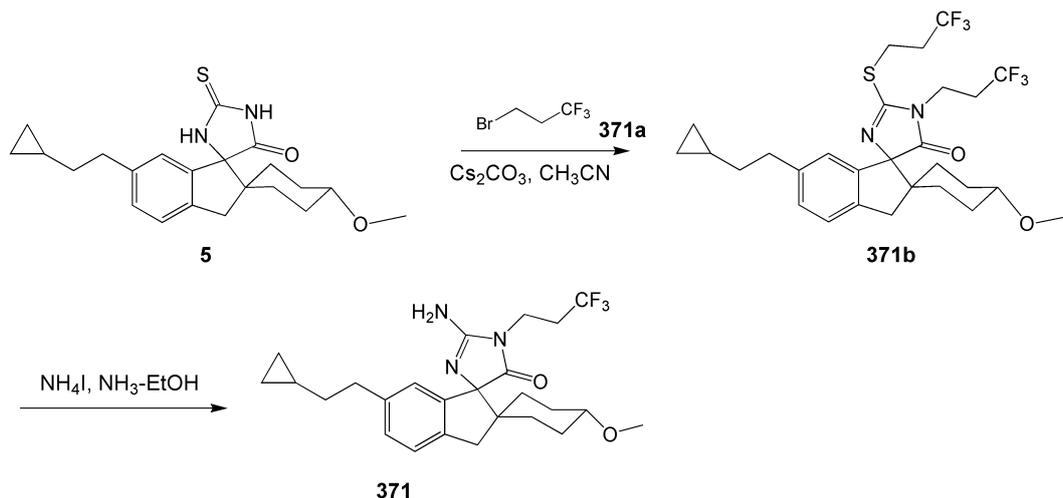
[3670] 실시예 313. 화합물 370의 제조



[3671]

[3672] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (30 mg, 0.078 mmol)를 화합물 1A (17.0 mg, 0.166 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 2 (31 mg, 72%)를 얻고, 이를 NH₄I (81.4 mg, 0.56 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (5.0 N, 3mL)와 반응시켜 화합물 370 (5.7 mg, 30%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.077$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 452$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.25 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.72 (m, 4H), 3.45 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.12 (m, 3H), 2.01 (m, 3H), 1.89 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.45 (m, 6H), 1.30 (m, 1H), 0.65 (m, 1H), 0.38 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[3674] 실시예 314. 화합물 371의 제조

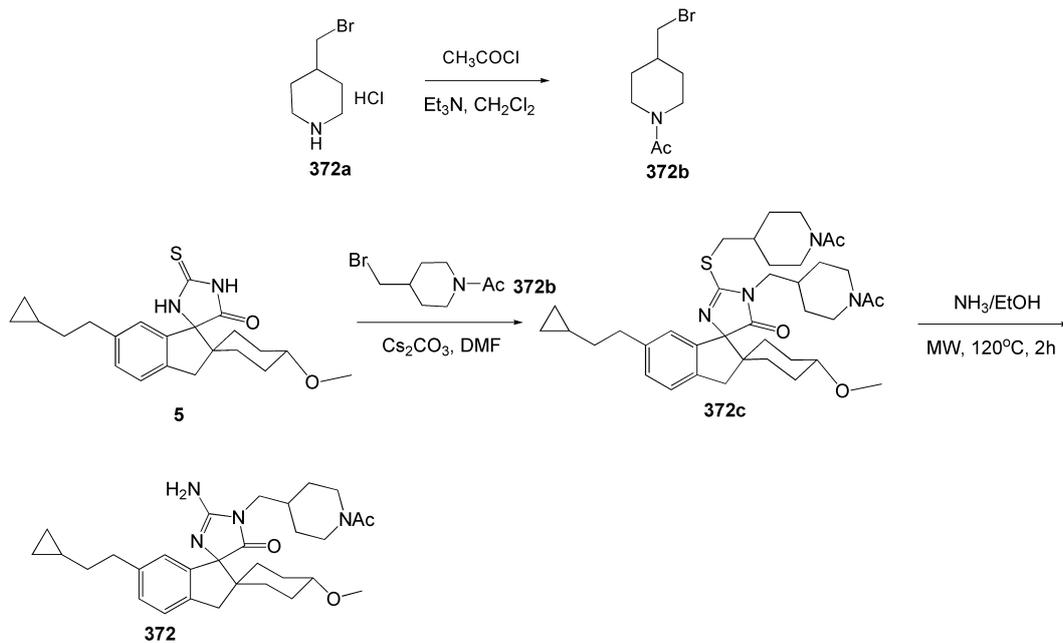


[3675]

[3676] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (30 mg, 0.078 mmol)를 3-브로모-1,1,1-트리플루오로-프로판 (50 mg, 0.28 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 371b (36 mg, 80%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 2.581$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 424$ [M+H]⁺.

[3677] 화합물 371b (36 mg, 0.062 mmol)을 NH₄I (100 mg, 0.69 mmol) 및 NH₃-EtOH (2 mL)와 반응시켜 화합물 371 (7.7 mg, 27%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.658$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 464$ [M+H]⁺. ¹H NMR: (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.05 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.56 (m, 2H), 1.75-2.10 (m, 3H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.25-1.50 (m, 6H), 0.85-1.05 (m, 6H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H). ¹⁹F NMR: (CD₃OD 400 MHz): δ -66.676

[3679] 실시예 315. 화합물 372의 제조



[3680]

[3682] 화합물 372b의 제조

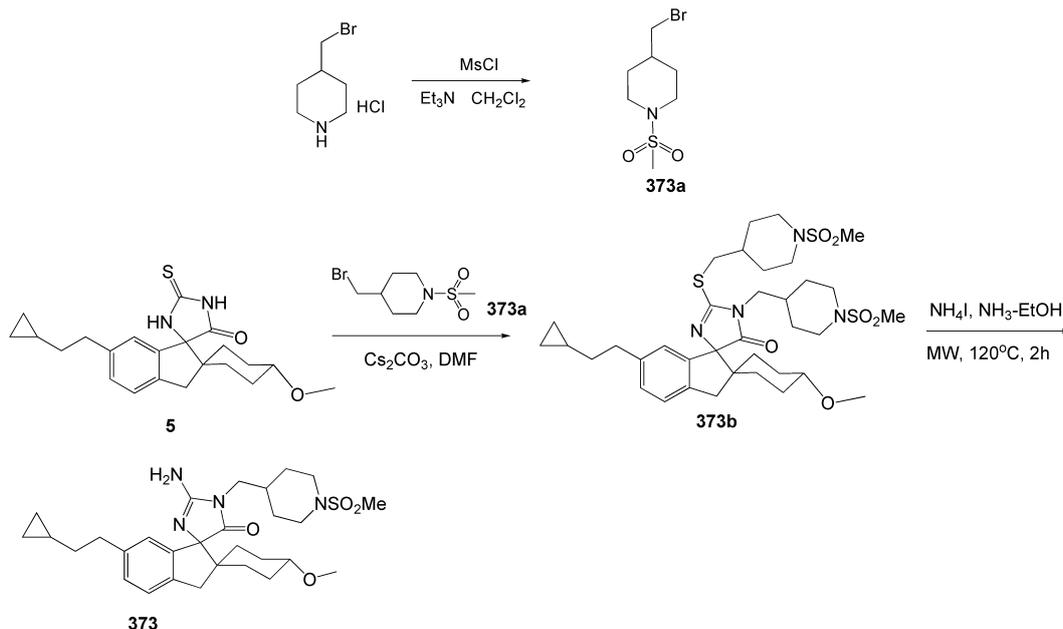
[3683] 4-브로모메틸-피페리딘 하이드로클로라이드 염 (0.10 g, 0.47 mmol) 무수 디클로로메탄 (10 mL) 용액에 아세틸 클로라이드 (75 mg, 0.94 mmol) 및 트리에틸-아민 (0.10 g, 0.99 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응을 교반하면서 식염수 (10 mL)를 첨가하여 종료하였다. 상기 혼합물을 분리하고, 수층을 디클로로메탄 (10 mL x 2)으로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척 (10 mL x 2)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 미정제 화합물 372b (0.12 g, crude)을 적색 오일로 얻고, 다음 단계에서 추가 정제 없이 직접 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 4.68 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.24 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.96 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

[3685] 화합물 372의 제조

[3686] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (30 mg, 0.078 mmol)를 화합물 372b (60 mg, 0.078 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 372c (44 mg, 85%)을 노란색 오일로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.944 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 663 [M+H]⁺.

[3687] 화합물 372c (40 mg, 0.060 mmol)를 NH₄I (100 mg, 0.69 mmol) 및 NH₃-EtOH (2 mL)와 반응시켜 화합물 372 (9.0 mg, 30%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.557 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 507 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.01 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.67 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.85-2.05 (m, 3H), 1.50-1.80 (m, 3H), 1.25-1.50 (m, 6H), 1.00-1.25 (m, 2H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

[3689] 실시예 316. 화합물 373의 제조



[3690]

[3692] 화합물 373a의 제조

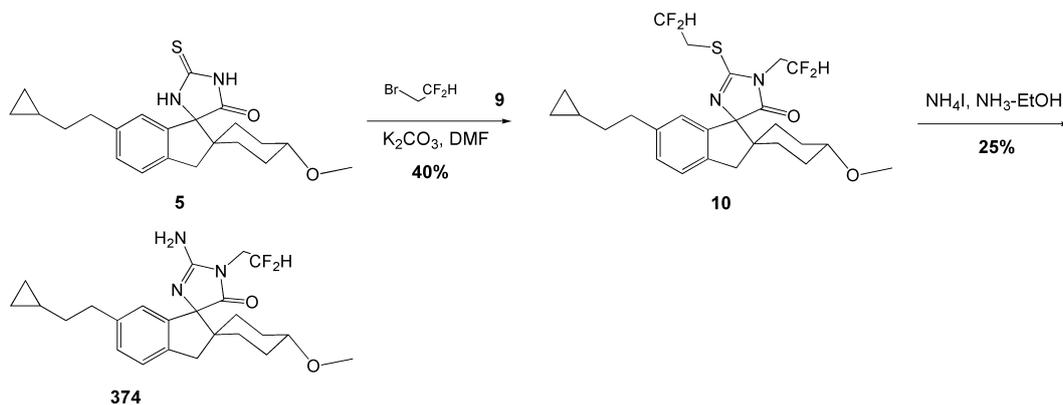
[3693] 화합물 372b의 합성과 유사한 방법으로, 4-브로모메틸-피페리딘 하이드로클로라이드 염을 MsCl와 반응시켜 미정제 화합물 373a (0.11 g, crude)를 얻은 노란색 오일로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 바로 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 3.80 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.63 (m, 2H), 1.92 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.16 (dt, J = 4.0, 12.4 Hz, 2H).

[3695] 화합물 373의 제조

[3696] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (30 mg, 0.078 mmol)를 화합물 화합물 373a 와 알킬화반응시켜 화합물 373b (47 mg, 82%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 2.082 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 735 [M+H]⁺.

[3697] 화합물 373b (40 mg, 0.054 mmol)를 전환시켜 화합물 373 (10.7 mg, 36%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.610 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 543 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.71 (m, 2H), 3.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.09 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85-2.05 (m, 4H), 1.50-1.80 (m, 3H), 1.20-1.50 (m, 8H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

[3699] 실시예 317. 화합물 374의 제조

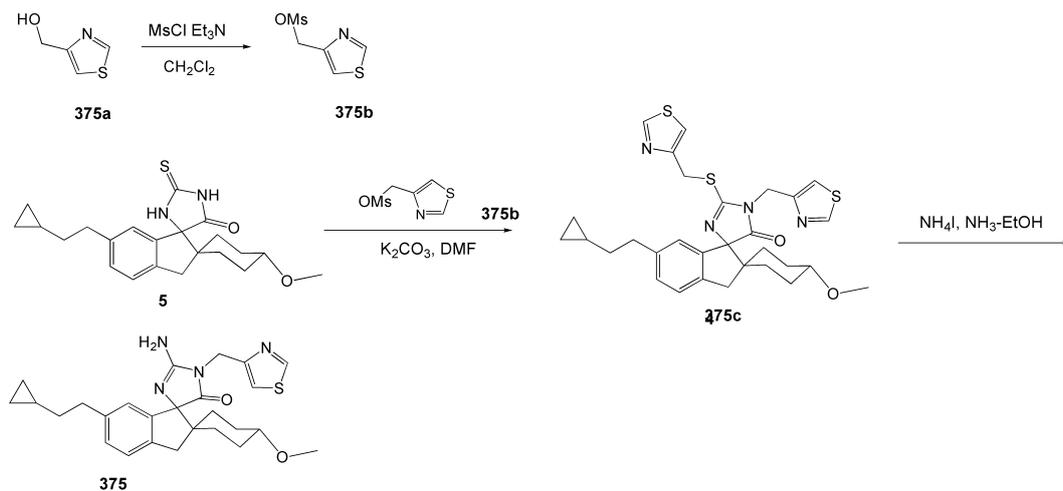


[3700]

[3701] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (50 mg, 0.13 mmol)를 2-브로모-1,1-디플루오로-에탄(9) (33 mg, 0.3 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 10 (24 mg, yield 40%)을 백색 고체로 얻었다.

[3702] 화합물 10 (20 mg, 0.04 mmol)을 NH₄I (60 mg, 0.4 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (3 mL, 5 N) 용액과 반응시켜 화합물 374 (5 mg, 25%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.58 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 432.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.00-7.20 (m, 2H), 6.75-6.85 (s, 1H), 5.80-6.30 (m, 1H), 3.85-4.00 (m, 2H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.00-3.20 (m, 3H), 2.60-2.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 3H), 1.30-1.70 (m, 7H), 0.60-0.70 (m, 1H), 0.35-0.45 (m, 2H), 0.05-0.10 (m, 2H). ¹⁹F NMR: (CD₃OD 400 MHz): δ -124.396

[3704] 실시예 318. 화합물 375의 제조



[3705]

[3706] 화합물 27의 제조

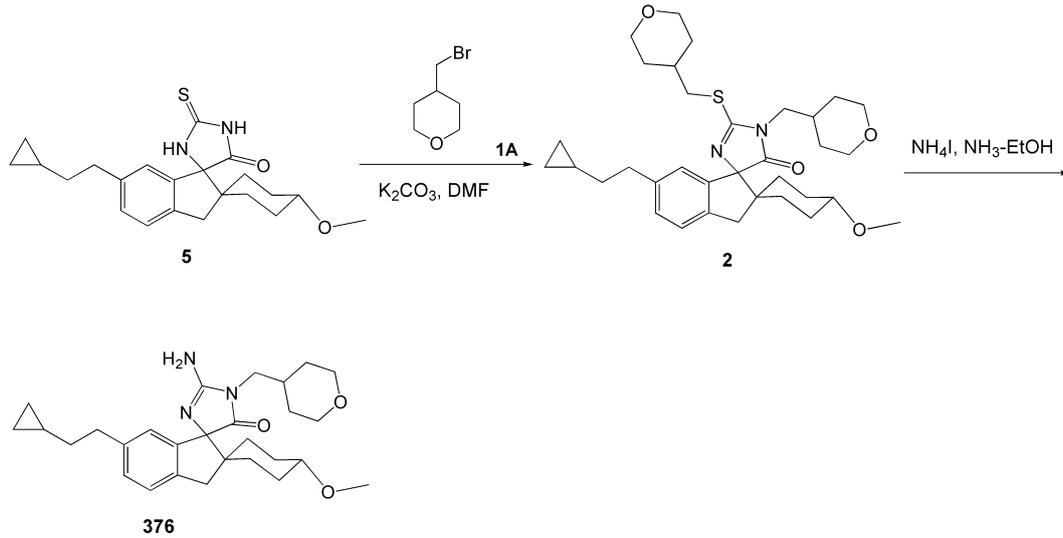
[3707] 화합물 375a (100 mg, 0.86 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (2 mL) 용액에 Et₃N (175.4 mg, 1.73 mmol) 및 MsCl (109.3 mg, 0.95 mmol)을 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 H₂O (10 mL)로 종료하고, CH₂Cl₂ (5 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 화합물 375b (72.8 mg, 75%)를 노란색 오일로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.79-8.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35-7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.65 (s, 3H).

[3709] 화합물 375의 제조

[3710] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (30 mg, 0.077 mmol)를 화합물 27 (28.9 mg, 0.156 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 375c (30 mg, 55%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R=1.626 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 579.3 [M+H]⁺.

[3711] 화합물 375c (20 mg, 0.034 mmol)를 NH₄I (49.6 mg, 0.34 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N)와 반응시켜 화합물 375 (8.10 mg, 51%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.075 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 465.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.98-8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54-7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10-7.04 (s, 1H), 5.10-5.01 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.10-3.05 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 2.70-2.66 (t, J = 15.2 Hz, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.60-1.35 (m, 5H), 1.35-1.20 (m, 2H), 0.67-0.64 (m, 1H), 0.41-0.38 (m, 2H), 0.10-0.07 (m, 2H).

[3713] 실시예 319. 화합물 376의 제조

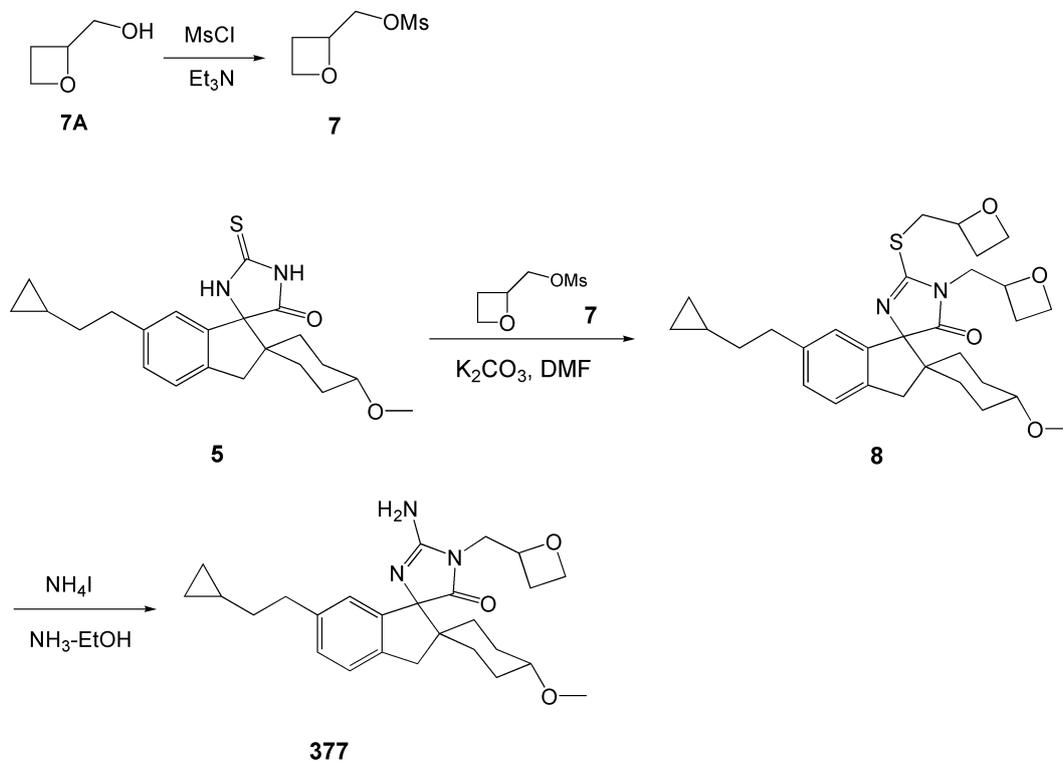


[3714]

[3715] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (50 mg, 0.13 mmol)를 화합물 1A (77 mg, 0.52 mmol)와 디알킬화반응시켜 미정제 생성물 2 (45 mg, 80%)를 얻고, 이를 NH_4I (98 mg, 0.68 mmol)을 포함하는 NH_3 /EtOH (5 mL, 5 N) 용액과 반응시켜 화합물 376 (15 mg, 42%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.057 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 466.2 $[M+H]^+$; 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.13 (dd, J = 32.8, 7.6 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 3.95 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 3.4 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.35 (m, 3H), 3.15 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.0 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.6 (t, J = 15.6 Hz, 2H), 2.0 (m, 5H), 1.6(m, 2H), 1.4 (m, 8H), 0.6 (m, 1H), 0.39 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 0.68 (d, J = 12.4 Hz, 2H).

[3717]

실시예 320. 화합물 377의 제조



[3718]

[3719] 화합물 7의 제조

[3720] 화합물 7A (200 mg, 2.27 mmol)을 포함하는 CH_2Cl_2 (10 mL) 용액에 MsCl (286 mg, 2.50 mmol) 및 Et_3N (689 mg,

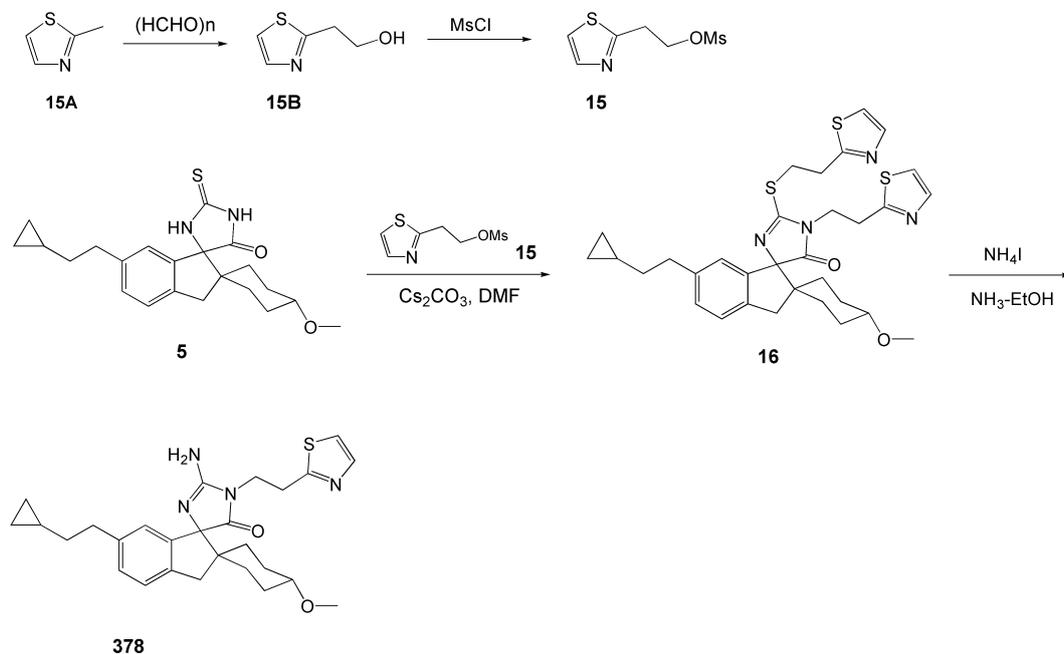
6.81 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 상기 혼합물을 0 ℃, 1시간 동안 교반하였다. 이후, H₂O (20 mL)를 첨가하고, CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)로 추출하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 화합물 7 (160 mg, 42%)을 노란색 오일로 얻었고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3721] 화합물 377의 제조

[3722] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (30 mg, 0.078 mmol)를 화합물 7 (38.9 mg, 0.234 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 8 (16 mg, 39%)을 백색 고체로 얻었다.

[3723] 화합물 8 (20 mg, 0.038 mmol)을 NH₄I (44.2 mg, 0.305 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (2 mL, 0.5 N) 용액과 반응시켜 화합물 377 (4.3 mg, 26%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.920 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 438 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD varian 400 MHz): δ 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.12 (m, 3H), 2.69 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.40 (m, 6H), 0.71 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[3725] 실시예 321. 화합물 378의 제조



[3726]

[3727] 화합물 15B의 제조

[3728] 화합물 15A (6 g, 60.5 mmol) 및 (HCHO)_n (2.76 g, 30.25 mmol)을 밀봉된 튜브에서 165 ℃, 3시간 동안 함께 가열하였다. 냉각한 후, 상기 반응 혼합물을 주의하여 제거하고, 컬럼 크로마토그래피 (CH₂Cl₂: EtOAc=1: 1)로 정제하여 화합물 15B (1.6 g, 20%)을 노란색 오일로 얻었다.

[3730] 화합물 15의 제조

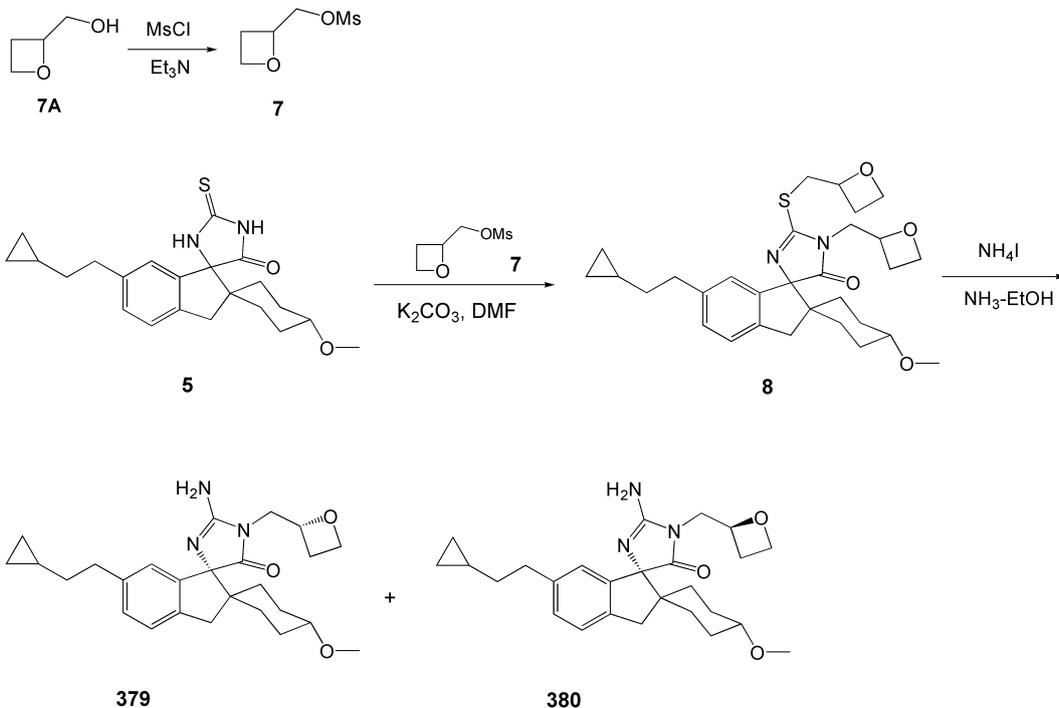
[3731] 화합물 15B (200 mg, 1.55 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (5 mL) 용액에 MsCl (195 mg, 1.70 mmol) 및 Et₃N (470 mg, 4.65 mmol)을 0 ℃에서 첨가하고, 상기 혼합물을 0 ℃, 1시간 동안 교반하였다. 이후 H₂O (20 mL)를 첨가하고, CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)로 추출하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 화합물 15 (150 mg, 47%)를 노란색 오일로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3733] 화합물 378의 제조

[3734] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 5 (30 mg, 0.078 mmol)를 화합물 15 (48.5 mg, 0.234 mmol)와 디알킬화반응시켜 화합물 16 (40 mg, 85%)을 백색 고체로 얻었다.

[3735] 화합물 **16** (45 mg, 0.074 mmol)을 NH₄I (86 mg, 0.593 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (2 mL, 5 N) 용액과 반응시켜 화합물 **378** (2.5 mg, 7%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.081 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 479 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.68 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.00 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.47 (m, 5H), 1.31 (m, 2H), 0.69 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[3737] 실시예 323. 화합물 **379** 및 **380**의 제조



[3738]

[3739] 화합물 **7**의 제조

[3740] 화합물 **7A** (200 mg, 2.27 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (10 mL) 용액에 MsCl (286 mg, 2.50 mmol) 및 Et₃N (689 mg, 6.81 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, H₂O (20 mL)를 첨가하고, CH₂Cl₂ (3 x 20 mL)로 추출하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 화합물 **7** (160 mg, 42%)을 노란색 오일로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[3742] 화합물 **379** 및 **380**의 제조

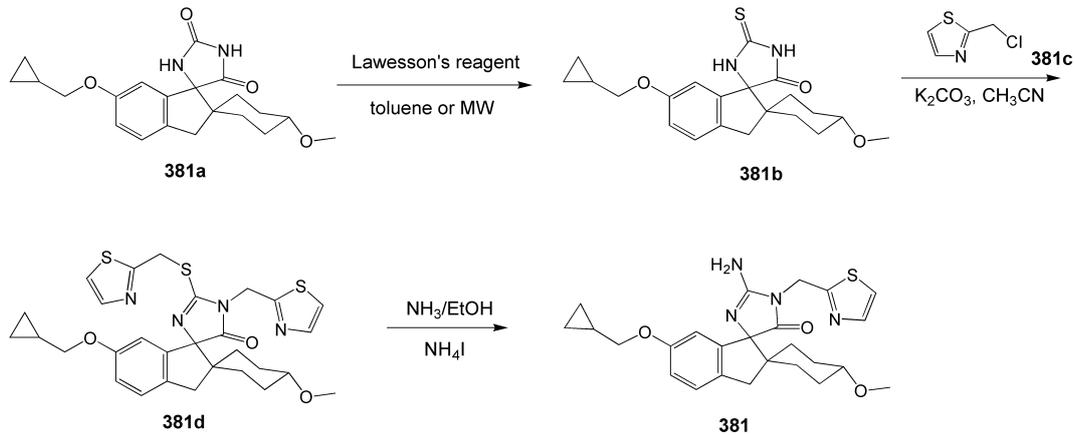
[3743] 화합물 **344**의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 **5** (30 mg, 0.078 mmol)를 화합물 **7** (38.9 mg, 0.234 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 **8** (16 mg, 39%)을 백색 고체로 얻었다.

[3744] 화합물 **8** (20 mg, 0.038 mmol)을 NH₄I (44.2 mg, 0.305 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (2 mL, 0.5 N) 용액과 반응시키고, 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) 및 HPLC 및 SFC로 정제하여 화합물 **379** (3.0 mg, 37%), SFC: t_R = 6.15 min in 16 min chromatography, ee = 98%, LC-MS t_R = 1.025 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 438 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.22 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.85 (m, 1H), 1.40 (m, 6H), 1.38 (m, 1H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[3745] 및 화합물 **380** (3.2 mg, 38%)을 백색 고체로 얻었다. SFC: t_R = 6.84 min in 16 min chromatography, ee = 98%, LC-MS t_R = 1.030 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 438 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.21 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.09 (m, 2H), 2.71 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.00

(m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.40 (m, 6H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[3747] 실시예 323. 화합물 381의 제조



[3748]

[3749] 화합물 381b의 제조

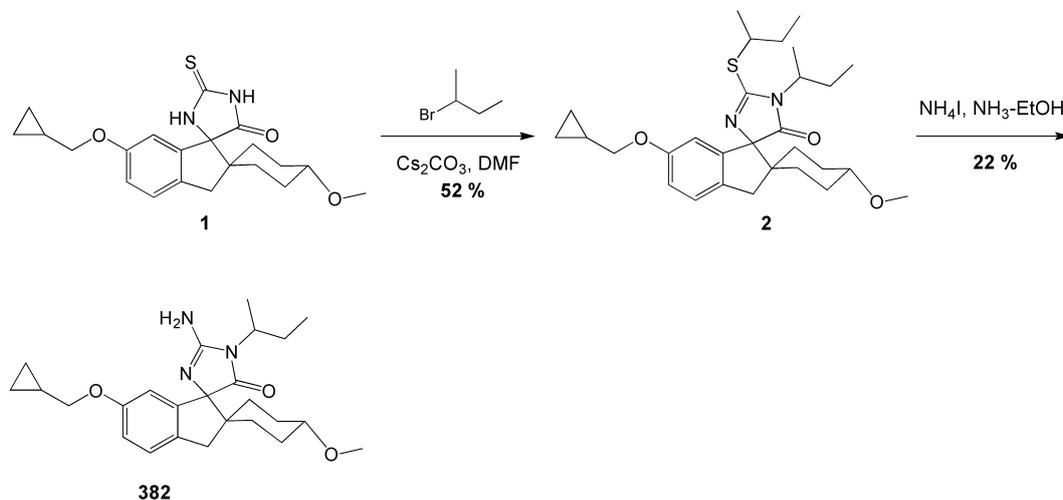
[3750] 화합물 381a (80 mg, 0.21mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2 mL) 용액에 로슨 시약 (84.8 mg, 0.21 mmol)을 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 110 °C, 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 미정제 생성물을 실리카겔 분취 TLC(헥산: EtOAc = 3: 1)으로 정제하여 화합물 381b (50 mg, 60%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: $t_R=1.258$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 387.2$ [M+H]⁺.

[3752] 화합물 381의 제조

[3753] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 381b (20 mg, 0.05 mmol)을 화합물 381c (26.7 mg, 0.20 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 381d (20 mg, 66%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: $t_R=1.427$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 387.2$ [M+H]⁺.

[3754] 화합물 381d (20 mg, 0.034 mmol)를 이후 NH₄I (49.4 mg, 0.34 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N)와 반응시켜 화합물 381 (1.20 mg, 8%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: $t_R = 1.827$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 467.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.80 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.35-3.33 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.14-2.93 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 1H), 1.50-1.10 (m, 5H), 0.63-0.59 (m, 2H), 0.38-0.32 (m, 2H).

[3756] 실시예 324. 화합물 382의 제조



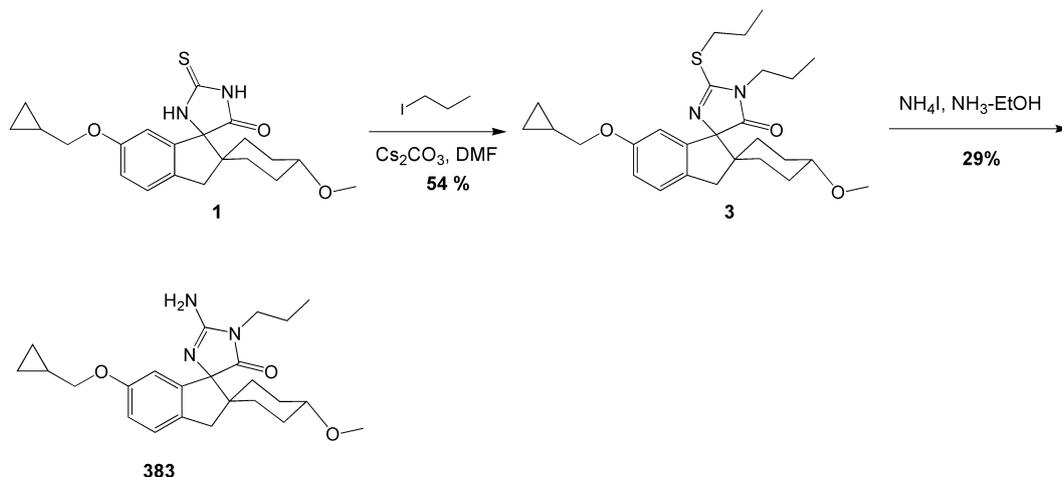
[3757]

[3758] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (30 mg, 0.077 mmol)을 2-브로모-부탄 (42.4 mg, 0.31

mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 **2** (20 mg, 52%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.488$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 499.3$ [M+H]⁺.

[3759] 화합물 **2** (20 mg, 0.045 mmol)를 NH₄I (57 mg, 0.40 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N)와 반응시켜 화합물 **382** (3.80 mg, 22%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.05$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 426.3$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.07-7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80-6.69 (dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.01-3.82 (m, 1H), 3.73-3.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.95-2.89 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.87-2.82 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.01-1.70 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.40-1.26 (m, 2H), 1.31-1.22 (m, 3H), 1.22-1.05 (m, 3H), 0.90-0.71 (m, 3H), 0.60-0.40 (m, 2H), 0.31-0.21 (m, 2H).

[3761] 실시예 325. 화합물 383의 제조

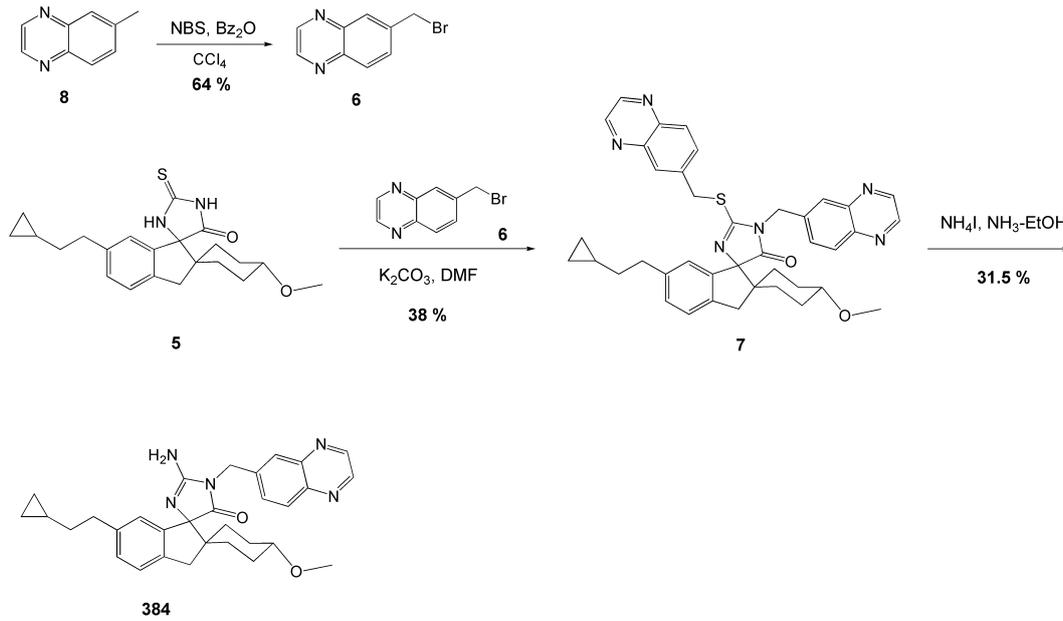


[3762]

[3763] 화합물 **344**의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 **1** (30 mg, 0.077 mmol)을 1-아이오도-프로판 (52.6 mg, 0.31 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 **3** (20 mg, 54%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.37$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 471.2$ [M+H]⁺.

[3764] 화합물 **3** (20 mg, 0.042 mmol)을 NH₄I (61 mg, 0.42 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N)와 반응시켜 화합물 **383** (5.10 mg, 29%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.02$ in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 412.2$ [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.08-7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80-6.65 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.41-3.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.95-2.90 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 2.95-2.85 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 2.01-1.80 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.64-1.40 (m, 3H), 1.41-1.22 (m, 2H), 1.22-1.05 (m, 3H), 0.85-0.71 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 0.60-0.40 (m, 2H), 0.31-0.12 (m, 2H).

[3766] 실시예 326. 화합물 384의 제조



[3767]

[3768] 화합물 6의 제조

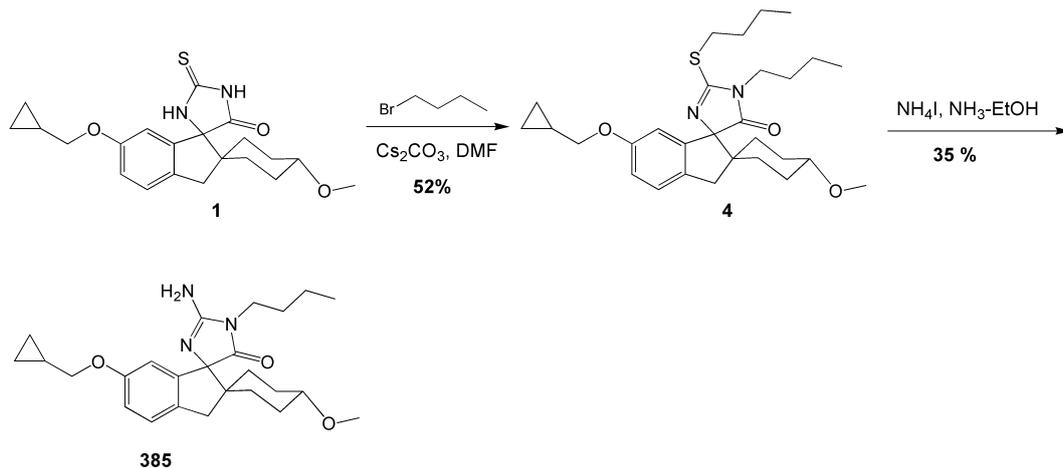
[3769] 화합물 8 (100 mg, 0.69 mmol)을 포함하는 무수 CCl_4 (2 mL) 용액에 NBS (135.9 mg, 0.76 mmol) 및 Bz_2O (3.80 mg, 0.015 mmol)을 첨가하였다. 얻은 현탁액을 12시간 동안 가열 환류하였다. 상기 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC (헥산: EtOAc = 3:1)로 정제하여 화합물 6 (100 mg, 64%)을 노란색 액체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 8.4-8.25 (m, 2H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.82-7.74 (dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, 1H), 4.62 (s, 2H).

[3771] 화합물 384의 제조

[3772] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 5 (30 mg, 0.078 mmol)를 화합물 6 (69.1 mg, 0.31 mmol)과 반응시켜 화합물 7 (20 mg, 38%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.436$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 669.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3773] 화합물 7 (20 mg, 0.029 mmol)을 NH_4I (42.9 mg, 0.29 mmol)을 포함하는 $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL, 5 N)과 반응시켜 화합물 384 (4.80 mg 31%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 0.940$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 510.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 300 MHz): δ 9.03-8.97 (s, 2H), 8.25-8.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.05-7.95 (s, 1H), 7.90-7.80 (dd, $J = 1.8, 6.0$ Hz, 1H), 7.35-7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.30-7.20 (dd, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 1H), 7.09-7.01 (s, 1H), 5.23 (s, 2H) 3.38 (s, 3H), 3.25-3.10 (m, 3H), 2.80-2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.20-2.02 (m, 2H), 2.03-1.81 (m, 1H), 1.70-1.20 (m, 7H), 0.75-0.60 (m, 1H), 0.50-0.30 (m, 2H), 0.30-0.01 (m, 2H).

[3775] 실시예 327. 화합물 385의 제조



[3776]

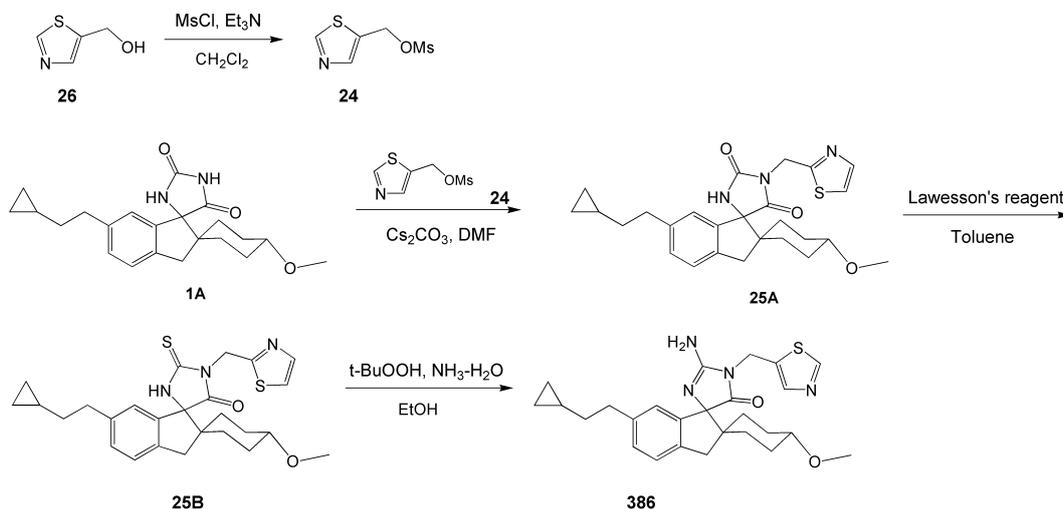
[3777] 화합물 344의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (30 mg, 0.077 mmol)을 2-브로모-부탄 (42.4 mg, 0.31 mmol)과 디알킬화반응시켜 화합물 4 (20 mg, 52%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.47 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 499.3 [M+H]⁺.

[3778]

화합물 4 (20 mg, 0.045 mmol)를 이후 NH₄I (57 mg, 0.40 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N)와 반응시켜 화합물 385 (9.20 mg, 35%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.056 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 426.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.20-7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.80-6.60 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.45-3.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.95-2.90 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.90-2.81 (d, J = 14.8 Hz, 2H), 2.01-1.80 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.64-1.46 (m, 3H), 1.41-1.05 (m, 7H), 0.90-0.80 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.60-0.40 (m, 2H), 0.31-0.12 (m, 2H).

[3780]

실시예 328. 화합물 386의 제조



[3781]

[3782] 화합물 24의 제조

[3783]

티아졸-5-일-메탄올 (0.20 g, 1.74 mmol) 및 Et₃N (0.40 g, 3.95 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (10 mL) 용액에 메탄 설포닐 클로라이드(0.40 g, 3.49 mmol)를 시린지를 이용하여 서서히 교반하면서 첨가하였다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 10 mL 식염수를 교반하면서 첨가하여 종료시켰다. 상기 혼합물을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂ (10 mL x 2)으로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL x 2), Na₂SO₄로 건조, 여과하고, 진공에서 농축하여 미정제 화합물 24 (0.40 g, crude)를 갈색 오일로 얻고, 다

음 단계에서 직접 사용하였다.

[3784]

화합물 386의 제조

[3785]

화합물 296의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1A (50 mg, 0.14 mmol)를 화합물 24 와 알킬화반응시켜 화합물 25A (31 mg, 48%)을 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 varian 400 MHz): δ 8.73 (s, 1H), 7.86, (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.18 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.15 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.85-2.10 (m, 3H), 1.15-1.50 (m, 7H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[3786]

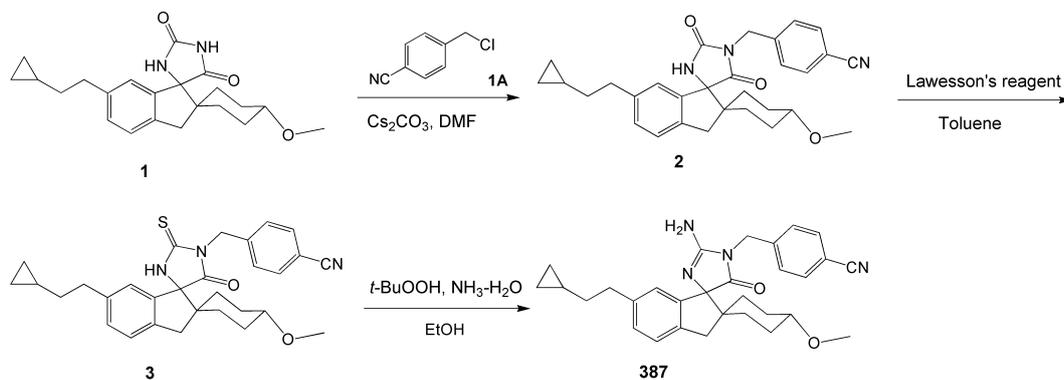
화합물 25A (31 mg, 0.069 mmol)를 로슨 시약과 반응시켜 화합물 25B (13 mg, 41%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.214$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 482$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3787]

최종적으로, 화합물 25B (13 mg, 0.027 mmol)를 전환시켜 화합물 386 (9.7 mg, 78%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.382$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 465$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 8.95 (s, 1H), 7.90, (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.11 (m, 2H), 3.03 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 2.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.80-2.00 (m, 3H), 1.15-1.50 (m, 7H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[3789]

실시예 329. 화합물 387의 제조



[3790]

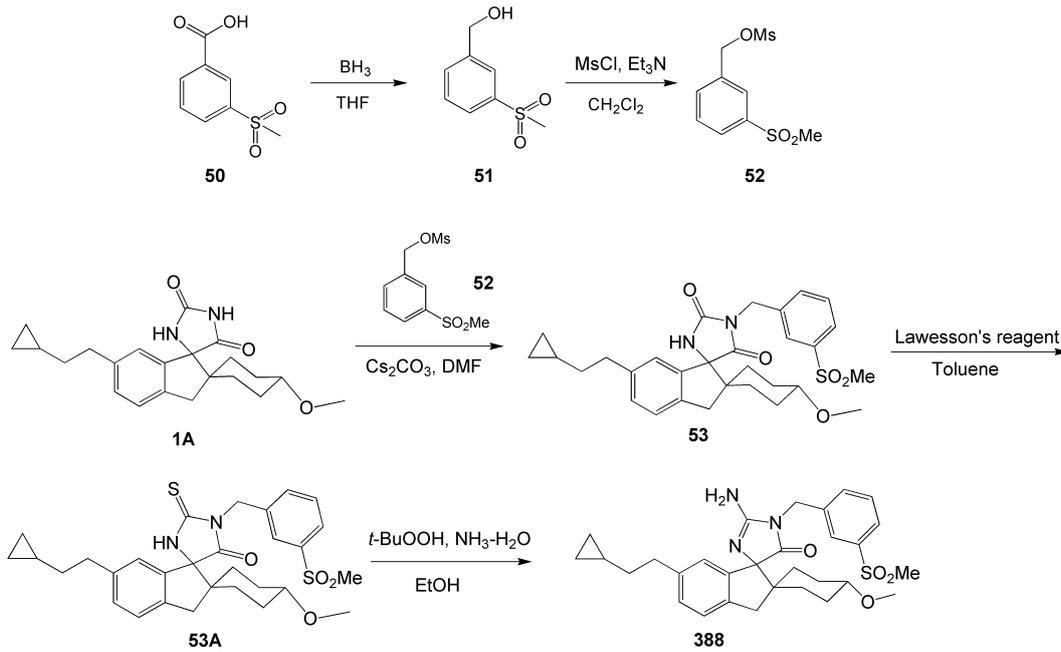
[3791]

화합물 296의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (50 mg, 0.14 mmol)을 화합물 1A (23 mg, 0.149mmol) 와 알킬화반응시켜 화합물 2 (20 mg, 31%)을 백색 고체로 얻었다.

[3792]

화합물 2 (20 mg, 0.041 mmol)를 로슨 시약 (18 mg, 0.046 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2.5 mL)과 반응시켜 미정제 생성물 3 (25 mg)을 얻고, 이를 전환시켜 화합물 387 (2.5 mg, 10%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.008$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 483.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.92 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.16 (m, 3H), 2.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.48 (m, 7H), 0.62 (m, 1H), 0.39 (m, 2H), 0.00 (m, 2H).

[3794] 실시예 330. 화합물 388의 제조



[3795]

[3796] 화합물 51의 제조

[3797] 질소 풍선이 구비된 플라스크에 3-메탄설포닐-벤조산 (0.50 g, 2.5 mmol) 및 무수 THF (10 mL)를 장입하였다. 상기 혼합물을 0 °C까지 얼음조로 냉각시켰다. BH₃-THF (3.0 mL, 3.0 mmol, 1 M in THF) 복합체를 0 °C에서 교반하면서 서서히 첨가하고, 상기 혼합물을 실온까지 승온한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 주의하여 메탄올 (10 mL)을 첨가하여 반응 종료시켰다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 잔사를 에틸아세테이트 (100 mL)에서 재용해시켰다. 상기 혼합물을 1N NaOH 수용액 (30 mL), 식염수(30 mL x 2)로 순차적으로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 농축하여 미정제 화합물 **51** (0.25g, 50% crude yield)을 무색의 오일로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3799] 화합물 52의 제조

[3800] 미정제 화합물 **51** (25 mg, 1.30 mmol) 및 Et₃N (0.40 g, 3.95 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (10 mL) 용액에 메탄설포닐 클로라이드(400 mg, 3.49 mmol)를 교반하면서 시린지로 서서히 첨가하였다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 상기 반응을 교반하면서 30 mL 식염수를 첨가하여 종료시켰다. 상기 혼합물을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂ (10 mL x 2)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL x 2), Na₂SO₄로 건조, 여과하고, 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 **52** (100 mg, 29%)을 연한 노란색 오일로 얻었다.

[3802] 화합물 388의 제조

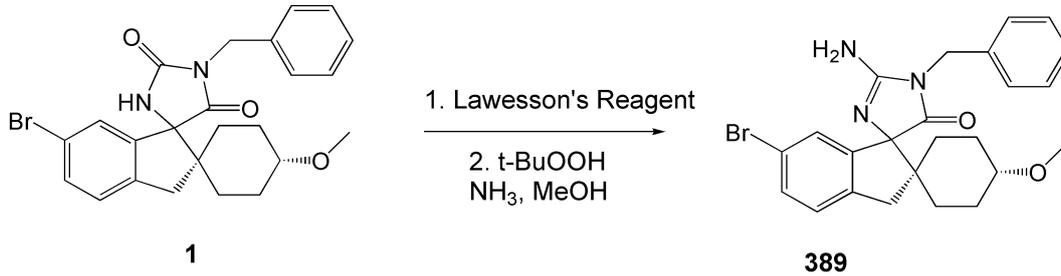
[3803] 화합물 **296**의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 **1A** (50 mg, 0.14 mmol)를 화합물 **52** 와 알킬화반응시켜 화합물 **53** (34 mg, 45%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ varian 400): δ 7.89 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.06 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.14 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.65 (td, J = 2.8, 7.4 Hz, 2H), 1.80-2.10 (m, 3H), 1.20-1.50 (m, 7H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[3804] 화합물 **53** (31 mg, 0.069 mmol)을 로슨 시약과 반응시켜 화합물 **53A** (27 mg, 77 %)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.245 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 521 (M-31), 575 (M+23).

[3805] 최종적으로, 화합물 **53A** (27 mg, 0.027 mmol)를 전환시켜 화합물 **388** (14.9 mg, 57%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.382 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z = 465 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87, (s, 1H), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6

Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.89 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.071 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 1H), 1.20-1.60 (m, 7H), 0.65 (m, 1H), 0.40 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

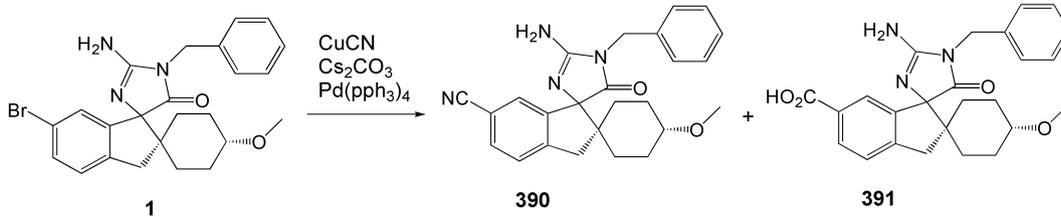
[3807] 실시예 331. 화합물 389의 제조



[3808]

[3809] 화합물 291의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1로부터 화합물 389 (25 mg)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.45$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 468 [M+]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.76 (m, 1H), 7.74-7.28 (m, 7H), 4.90 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.20-3.04 (m, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.42 (m, 3H), 1.24 (m, 2H).

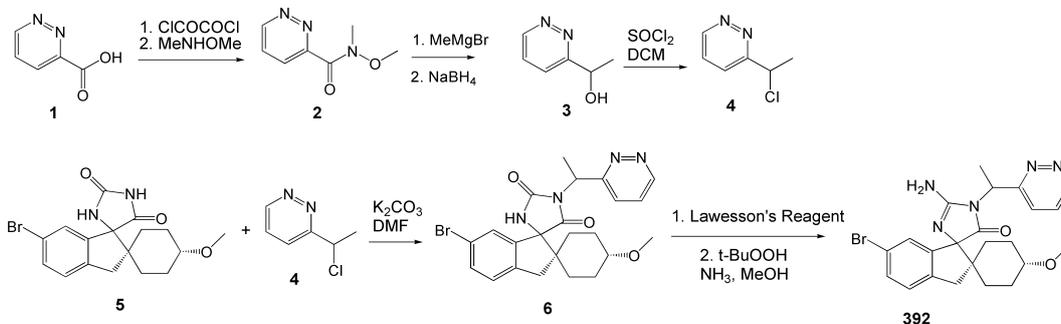
[3811] 실시예 332. 화합물 390 및 391의 제조



[3812]

[3813] 화합물 1 (10 mg, 0.021 mmol)을 포함하는 DMF (0.5 mL) 용액에, 10 mL CEM 마이크로웨이브 튜브에서, CuCN (excess), Cs₂CO₃ (2 eq), 및 Pd(pph₃)₄ (cat. amount)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 160 °C, 180분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 HPLC에 바로 로딩하여 화합물 390 (5.9 mg, 52%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.35$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 415 [M+]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.76 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 5H), 4.90 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.24-3.06 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.46-1.20 (m, 5H); 그리고 화합물 391 (2.9 mg, 25%)을 부생성물로서 또한 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.19$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 433 [M]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.90 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 4.90 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.42-1.24 (m, 5H).

[3815] 실시예 333. 화합물 392의 제조



[3816]

[3817] 단계 1. N-메톡시-N-메틸피리다진-3-카복사미드 (2)의 제조

[3818] 피리다진-3-카복실산 (1) (0.44 g, 3.47 mmol)을 포함하는 DCM (10 mL) 용액에, 옥살릴클로라이드(0.67 g, 5.2 mmol)를 첨가하고, 이어서 2방울의 DMF를 첨가하였다. 상기 반응을 1시간 동안 상온에서 교반하고, 용매를

진공에서 제거하여 염산(acid chloride)을 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[3819] 상기 생성물에 K₂CO₃ (1.44 g, 10.4 mmol) 및 N,0-디메틸하이드록실아민 하이드록클로라이드 (0.69 g, 5.2 mmol)를 첨가하고, MeCN (10 mL)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 카튼 볼(cotton ball)로 여과하고, 여액을 농축하여 N-메톡시-N-메틸피리다진-3-카복사미드 (**2**) (0.41 g, 두 단계 수율 71%)를 얻었다.

[3821] 단계 2. 1-(피리다진-3-일)에탄올 (**3**)의 제조

[3822] N-메톡시-N-메틸피리다진-3-카복사미드 (**2**) (0.41 g, 2.45 mmol)을 포함하는 무수 THF (8 mL) 용액에, -78 °C에서 메틸 그리나드 시약(Grignard reagent) (1.4 N in toluene/THF (75:25), 3.5 mL)을 첨가하였다. 첨가를 종료한 후, 상기 반응을 상온에서 1시간 동안 교반하고, MeOH로 반응을 종료하고, 0°C까지 승온하였다.

[3823] 상기 용액에 NaBH₄ (과량)을 첨가하고, 얻은 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반하고, 상온으로 승온시키고, 아세톤으로 반응을 종료시켰다. 실리카겔 (5 g)을 첨가 후, 용매를 제거하고, 잔사를 정제용 컬럼에 로딩하였다. 상기 컬럼을 용리액(0 to 10% MeOH in DCM)으로 용리하여 1-(피리다진-3-일)에탄올 (**3**) (0.19 g, 두 단계 수율 63%)을 얻었다.

[3825] 단계 3. 3-(1-클로로에틸)피리다진 (**4**)의 제조

[3826] 1-(피리다진-3-일)에탄올 (**3**) (50 mg, 0.40 mmol)을 포함하는 DCM (1 mL) 용액에, 설피러스 디클로라이드 (sulfurous dichloride) (0.2 mL)를 첨가하였다. 얻은 용액을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 3-(1-클로로에틸)피리다진 (**4**)을 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

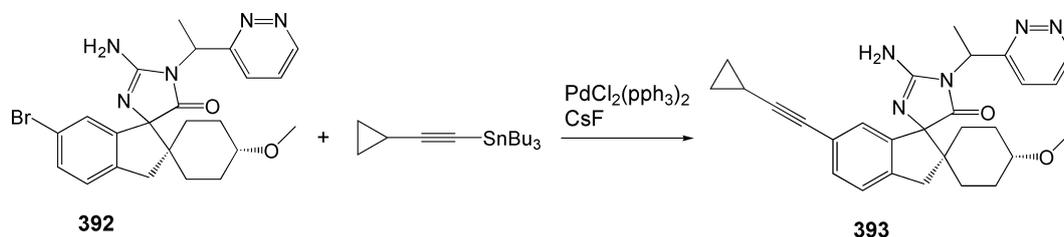
[3828] 단계 4. 화합물 6의 제조

[3829] 히단토인 **5** (53.0 mg, 0.14 mmol)을 포함하는 DMF (0.2 mL) 용액에, K₂CO₃ (과량)을 첨가하고, 3-(1-클로로에틸)피리다진 (**4**) (0.2 mmol)을 포함하는 DMF (0.25 mL)을 첨가한 다음, 얻은 혼합물을 70 °C에서 4시간 동안 가열하고, 상온까지 냉각시키고, 물(5 mL)을 첨가한 다음, DCM (5 mLx4)으로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 용매를 제거하여 화합물 **6** (60.7 mg, 89%)을 얻었다. LC-MS t_R = 1.45 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 4875 [M]⁺.

[3831] 단계 5. 화합물 392의 제조

[3832] 화합물 **291**과 유사한 합성방법에 따라서, 화합물 **6** (30.4 mg, 0.06 mmol)으로부터 화합물 **392** (11.0 mg, 36 %)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS t_R = 1.21 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 484 [M]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.18 (m, 1H), 7.90 (m, H), 7.78 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.24-2.86 (m, 3H), 2.10-1.80 (m, 5H), 1.60 (m, 1H), 1.42-1.24 (m, 5H).

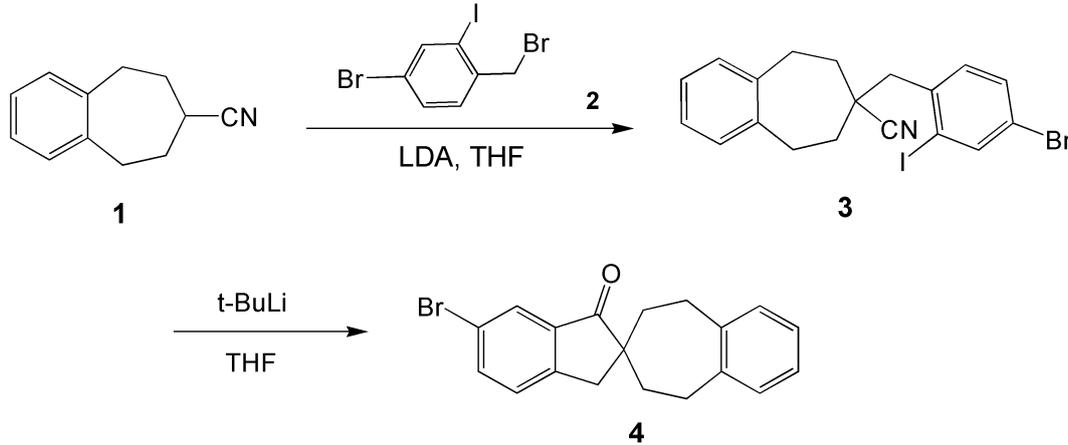
[3834] 실시예 334. 화합물 393의 제조



[3835]

[3836] 10 mL CEM 마이크로웨이브에 화합물 **392** (7 mg, 0.01 mmol), PdCl₂(pph₃)₂ (cat.) 및 CsF (3 eq)를 첨가하고, 고체를 탈기하고, 상기 튜브를 통해 질소를 불어 넣었다. 톨루엔 (0.5 mL)을 첨가하고, 상기 시스템을 다시 한번 탈기하고, 트리부틸 (시클로프로필에틸닐)스타난 (과량)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C, 30분 동안 가열하고, 여과, 용매를 제거하고, 잔사를 HPLC로 정제하여 화합물 **393** (3.4 mg, 52%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS t_R = 1.39 min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 470 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 9.16 (m, 1H), 7.90 (m, H), 7.78 (m, 1H), 7.32-7.20 (m, 3H), 5.78 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.22-2.94 (m, 3H), 2.08-1.80 (m, 6H), 1.60-1.20 (m, 6H), 0.86 (d, 2H), 0.72 (m, 2H).

[3838] 실시예 I-7. 6'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로스피로[벤조[7]아놀렌-7,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (4)의 제조



[3839]

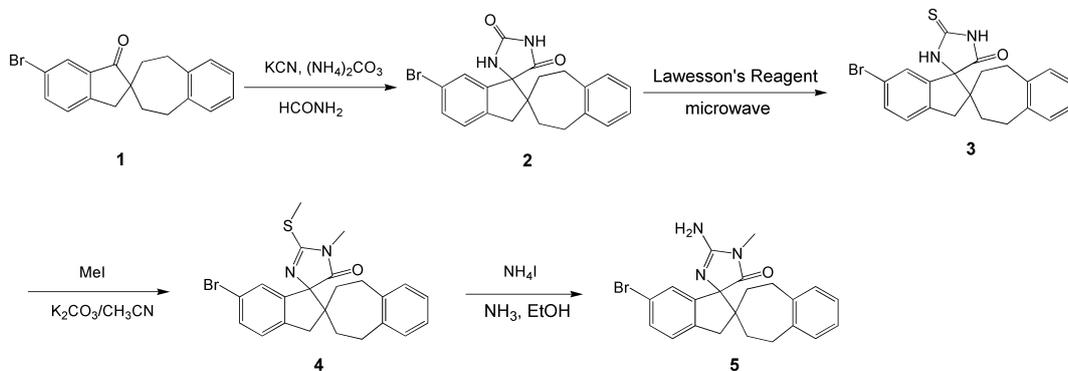
[3840] 화합물 3의 제조

[3841] LDA (23.4 mL, 42.1mmol, 1.8 M in THF)을 포함하는 THF (150 mL) 용액에 서서히 화합물 1 (3.6 g, 21.05 mmol)을 포함하는 THF (77 mL) 용액을 -60 °C, 질소하에 첨가하였다. -60 °C에서 1시간 동안 교반 후, 화합물 2 (7.05 g, 18.9 mmol)을 포함하는 THF (23mL) 용액을 상기 용액에 서서히 첨가하였다. 얻은 혼합물을 -60 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물 물(15 mL)로 반응 종료시켰다. 수층을 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조 및 감압하에 농축하였다. 잔사를 칼럼 실리카 겔 크로마토그래피 (석유: 에틸아세테이트, 10:1)로 정제하여 화합물 3 (2.5 g, yield 26%)을 노란색 고체로 얻었다.

[3843] 화합물 4의 제조

[3844] 열건조된 100 mL RBF에 화합물 3 (2.11 g, 4.5 mmol) 및 무수 THF (80 mL)을 질소하에 첨가하였다. 얻은 용액을 교반하고, -70 °C까지 냉각시키고, t-BuLi (1.3 M, in 헥산 6.95 mL, 9 mmol, 2 eq.)을 적가하였다. 진한 적색이 첨가반응 중에 관찰되었다. 상기 첨가 후, 반응을 다시 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 MeOH (0.4 mL)로 종료시키고, 염산 수용액 (2 M, 8 mL)을 첨가하였다. 얻은 용액을 농축하여 유기 용매를 제거하였다. 잔사를 0.5 M HCl 수용액 (40 mL)에서 교반시켰다. 현탁액을 가열 환류(오일 중탕 105°C)하였다. 상기 반응을 상온으로 냉각시키고, 여과하였다. 덩어리를 물로 세척하였다. 밝은 노란색 고체를 모으고, MeOH와 함께 2회 증발시켜 물을 제거하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 크로마토그래피로 정제하여 6'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로스피로[벤조[7]아놀렌-7,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (4) (450 mg, yield 35%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.80-8.01 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.00-7.18 (m, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.91-2.97 (m, 2H), 2.81 (brs, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.57-1.62 (m, 2H).

[3846] 실시예 I-8. 히단토인 5의 제조-방법 1



[3847]

[3848] 화합물 2의 제조

[3849] 스틸 오토클레이브에 화합물 1 (1 g, 2.94 mmol), KCN (573 mg, 8.82 mmol) 및 (NH₄)₂CO₃ (2.82 g, 29.4 mmol)

1)을 포함하는 포름아마이드(30 mL) 혼합물을 장입하였다. 상기 혼합물을 110 °C, 72시간 동안 교반하고, 상온으로 냉각한 후, 얼음 (20 g)을 넣었다. 진한 염산 수용액 (10 mL)으로 산성화시킨 후, 얻은 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 에틸아세테이트 (100 mL)에 용해시키고, 물 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 화합물 2 (80 mg, yield 8%)를 노란색 고체로 얻었다.

[3851] 화합물 3의 제조

[3852] 화합물 2 (20 mg, 0.049 mmol) 및 로슨 시약 (20 mg, 0.049 mmol)을 포함하는 무수 디옥산 (1 mL)의 현탁액을 150 °C, 35분 동안, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 prep-TLC로 정제하여 화합물 3 (20 mg, 96%)을 노란색 고체로 얻었다.

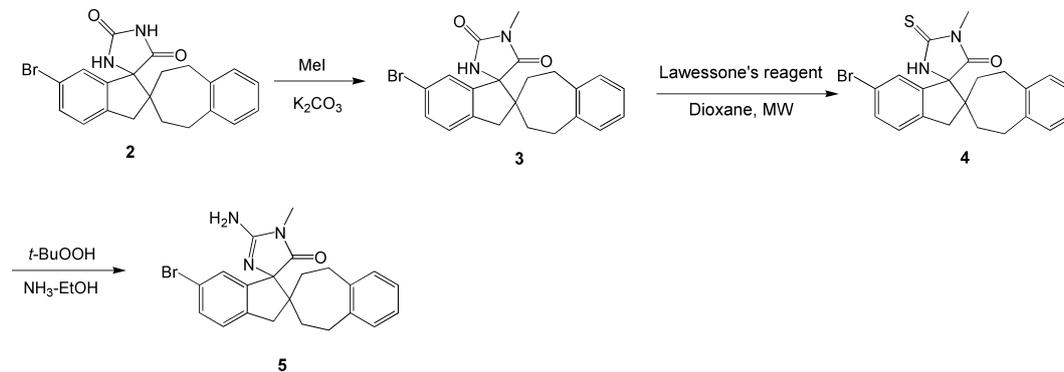
[3854] 화합물 4의 제조

[3855] 화합물 3 (20 mg, 0.047 mmol)을 포함하는 CH₃CN (2 mL) 용액에 MeI (13.3 mg, 0.094 mmol) 및 K₂CO₃ (26 mg, 0.188mmol)를 첨가하였다. 마이크로웨이브에서, 60°C, 10분 동안 교반한 후, 추가 MeI (13.3 mg, 0.094 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 80°C, 10분 동안 마이크로웨이브에서 교반하고, 진공에서 농축하여 화합물 4 (25 mg, 100%)를 노란색 고체로 얻었다.

[3857] 화합물 5의 제조

[3858] 화합물 4 (40 mg, 0.088 mmol) 및 NH₄I (127 mg, 0.088 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (5.0 N, 2 mL) 용액을 120 °C, 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔사에 CH₂Cl₂ (15 mL)를 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 화합물 5 (35 mg, yield 92%)를 노란색 고체로 얻었다.

[3860] 실시예 I-9. 히단토인 5의 제조-방법 2



[3861]

[3862] 화합물 3의 제조

[3863] 화합물 2 (500 mg, 0.86 mmol)을 포함하는 DMF (10 mL) 용액에 K₂CO₃ (510 mg, 3.72 mmol) 및 MeI (350 mg, 0.86 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 물(50 mL)를 첨가하고, 침전물을 여과하여 모으고, 진공에서 건조하여 미정제 화합물 3 (300 mg, 58%)을 백색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[3865] 화합물 4의 제조

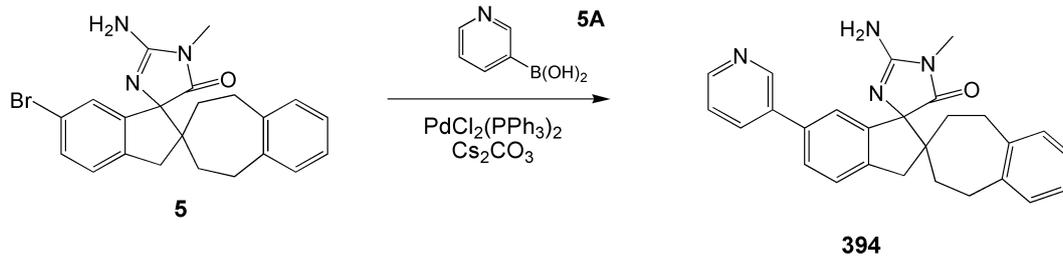
[3866] 화합물 3 (300 mg, 0.42 mmol) 및 로슨 시약 (186 mg, 0.46 mmol)을 포함하는 디옥산 (10 mL) 혼합물을 150 °C, 30분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 4 (180 mg, 58%)를 얻었다.

[3868] 화합물 5의 제조

[3869] 화합물 4 (500 mg, 1.14 mmol)을 포함하는 MeOH (30 mL) 및 NH₃-EtOH (6 mL) 혼합물 용액에 t-BuOOH (2 mL, 22.8 mmol, 65% in water)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 농축하였다. 물(25 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하여 잔사를

얻고 이를 RP-HPLC로 정제하여 화합물 5 (250 mg, 52%)을 백색 고체로 얻었다.

[3871] 실시예 335. 화합물 394의 제조

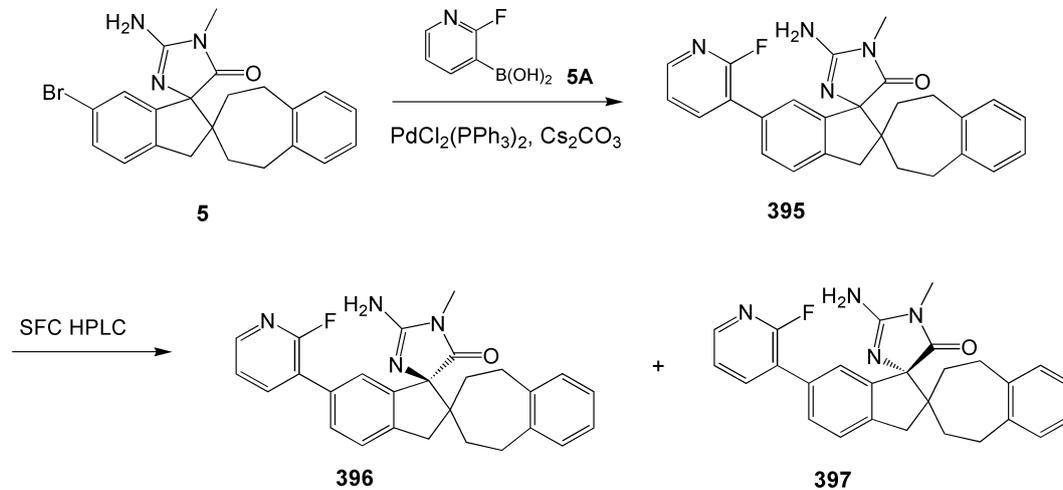


[3872]

[3873] 히단토인 5 (25 mg, 0.057 mmol) 및 화합물 5A (11 mg, 0.089 mmol)을 포함하는 디옥산 (1.5 mL), 및 Cs₂CO₃ 수용액(2 M, 0.4 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 질소 흐름으로 상기 반응 혼합물을 버블링시켜 탈산소화하였다. 이후, PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mg)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 120 °C, 15분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 짧은 셀라이트 패드로 여과하였다. 상기 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH, 10:1) 및 HPLC로 정제하여 화합물 394 (2.8 mg, yield 11%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.863 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 423 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.77 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.50-7.52(m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.07-7.08 (m, 4H), 3.23-3.33 (m, 2H), 3.07-3.11 (m, 1H), 3.05(s, 3H), 3.95-3.04 (m, 1H), 2.69-2.73 (m, 1H), 2.55-2.67 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 1H); 1.68 (s, 2H), 1.29-1.35(m, 1H).

[3874]

[3875] 실시예 336. 화합물 395, 396 및 397의 제조



[3876]

[3877] 화합물 395의 제조

[3878] 화합물 394의 합성과 유사한 방법에 따라서, 히단토인 5 (350 mg, 0.62 mmol), 1,4-디옥산 (12 mL)을 화합물 5A (175 mg, 1.24 mmol)와 반응시켜 화합물 395 (80 mg, 31%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.921 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 441 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.11 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.47 (m, 2H).

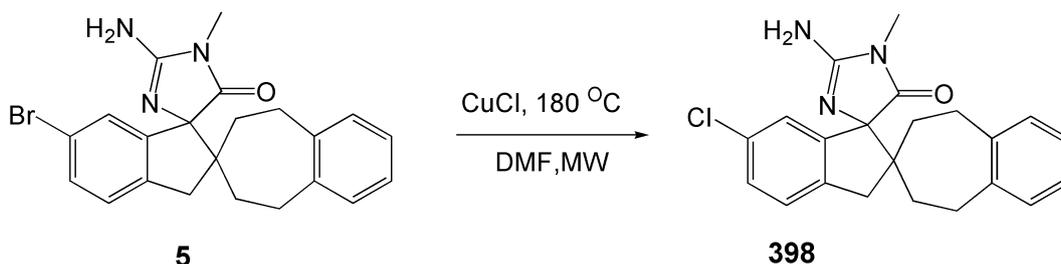
[3880] 화합물 396 및 397의 제조

[3881] 화합물 395 (43 mg)를 분취 SFC로 정제하여 2개의 대장체 화합물 396 (16 mg, 38%), LC-MS t_R = 1.033 min in

2 min chromatography, MS (ESI) m/z 441 [M+H]⁺. SFC: t_R = 2.630 min in 4 min chromatography, ee = 100%.

¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.11 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.48 (m, 2H); 및 **화합물 397** (19 mg, 44%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.028 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 441 [M+H]⁺. SFC: t_R = 3.1580 min in 4 min chromatography, ee = 98.7%. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.20 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.11 (m, 4H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.48 (m, 2H).

[3883] 실시예 337. 화합물 398의 제조

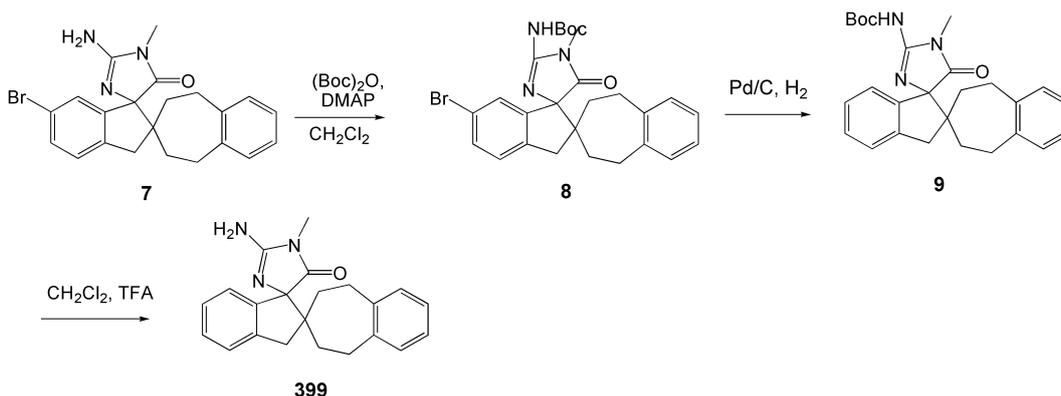


[3884]

[3885] 화합물 5 (20 mg, 0.047 mmol)을 포함하는 DMF (4 mL) 용액에 CuCl (64 mg, 0.85 mmol)을 첨가하고, 얻은 혼합물을 180 °C, 마이크로웨이브 반응기의 CEM 튜브에서 0.5시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고 이를 분취-근간 HPLC로 정제하여 화합물 398 (8.4 mg, 31%)을 백색 고체로 얻었다.

LC-MS t_R = 1.062 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 380.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.28-7.33 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.98-6.70 (m, 4H), 3.38-3.42 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 3H), 2.81-2.88 (t, J = 14.0 Hz, 1H), 2.61-2.65 (m, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.47-2.52 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 1.58-1.63 (m, 1H), 1.19-1.37 (m, 2H).

[3887] 실시예 338. 화합물 399의 제조



[3888]

[3889] 화합물 8의 제조

[3890] 화합물 7 (45 mg, 0.1 mmol) 및 DMAP (25 mg, 0.2 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (8 mL) 용액에 (Boc)₂O (45 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 25 °C, 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 4: 1)로 정제하여 화합물 8 (50 mg, 95%)을 백색 고체로 얻었다.

[3892] 화합물 9의 제조

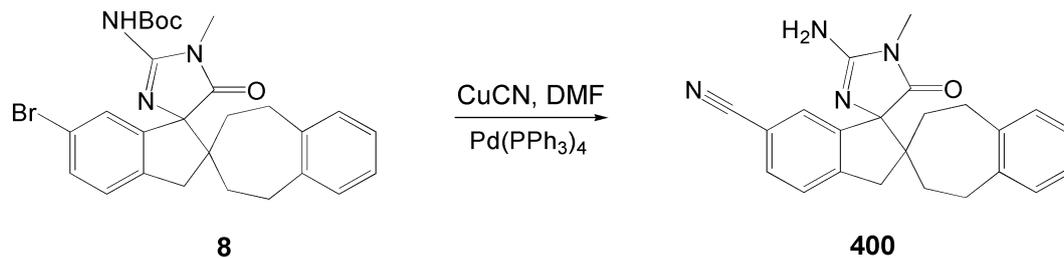
[3893] 화합물 8 (20 mg, 0.038 mmol) 및 Pd/C (4 mg)을 포함하는 MeOH (5 mL) 용액을 수소분위기 (10 Psi), 25 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하고, 미정제 화합물 9 (18 mg,

crude yield 100%)을 얻고, 바로 다음 단계에서 사용하였다.

[3895] **화합물 399의 제조**

[3896] 화합물 **9** (18 mg, 0.046 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (8 mL) 용액에 TFA (1 mL)을 적하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C, 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 **399** (8.8 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: *t_R* = 1.69 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 346.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.34-7.46 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.18-7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.04 (m, 4H), 3.50-3.55 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.29-3.31 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.11-3.14 (m, 1H), 2.95-3.02 (m, 1H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.57-2.63 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 1H), 1.38-1.48 (m, 2H).

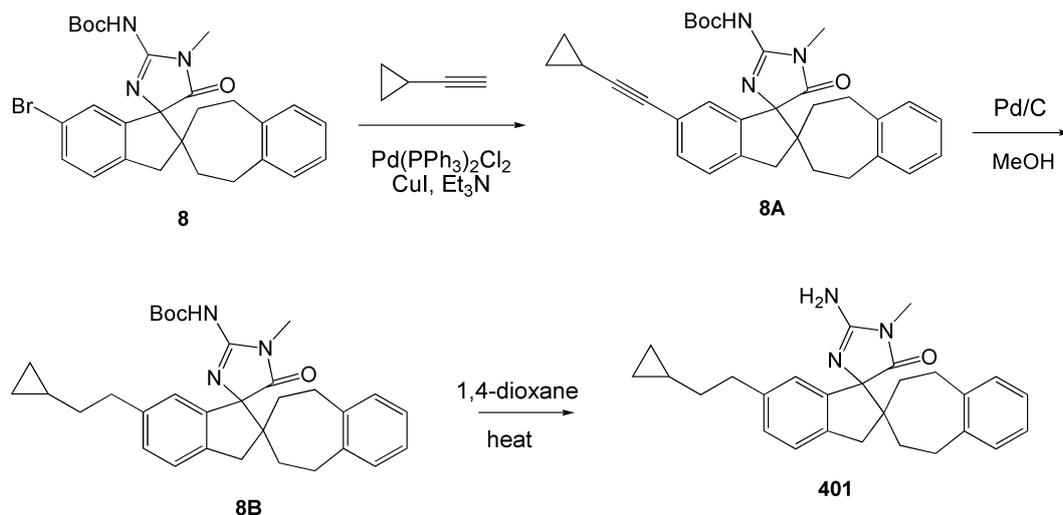
[3898] **실시예 339. 화합물 400의 제조**



[3899]

[3900] 스틸 오토클레이브에 화합물 **8** (30 mg, 0.057 mmol), CuCN (14 mg, 0.16 mmol), Pd(PPh₃)₄ (6 mg, 0.0052 mmol) 및 DMF (3 mL) 혼합물을 장입하였다. 상기 혼합물을 120 °C, 10시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 RP-HPLC로 정제하여 **화합물 400** (5.8 mg, 15%)을 백색 고체로 얻었다; LCMS: *t_R* = 1.65 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 371.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.79-7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (s, 4H), 3.61-3.65 (d, *J* = 12.4, Hz, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.09-3.16 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 1H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 1.64-1.69 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 1H).

[3902] **실시예 340. 화합물 401의 제조**



[3903]

[3904] **화합물 8A의 제조**

[3905] 응축기가 구비된 오븐 건조된 3목 둥근바닥플라스크에 화합물 **8** (66 mg, 0.126 mmol), Et₃N (4 mL) 및 Et₂NH (0.8 mL)을 질소하에 장입하였다. 이 용액에 CuI (1.2 mg, 0.0063 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (4.4 mg, 0.0063 mmol)를 첨가하였다. 상기 시스템을 재탈기하고, 이후, 시클로프로필 아세틸렌(0.8 mL, excess)를 첨가하고, 상기 혼합물을 60 °C (오일중탕)에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시키고, 잔사를 에틸아세테이트

(20 mL) 및 물(10 mL)로 분리하였다. 수층을 에틸아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조, 및 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 분취 TLC (석유: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 **8A** (50 mg, 78%)를 노란색 고체로 얻었다.

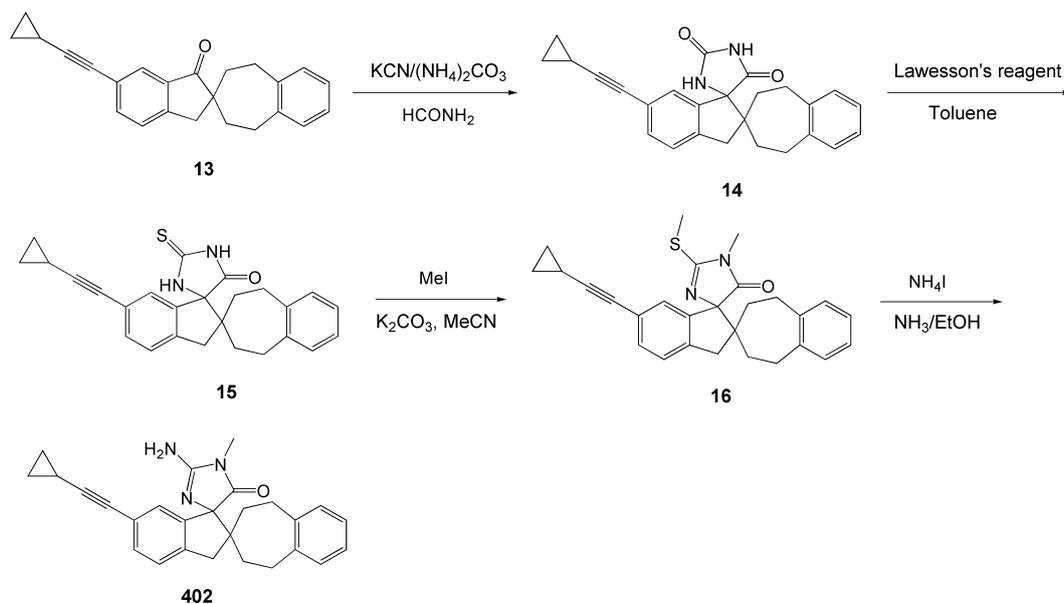
[3907] 화합물 **8B**의 제조

[3908] 화합물 **8A** (25mg, 0.049 mmol)을 포함하는 MeOH (3 mL) 용액에 Pd/C (5 mg)를 첨가하고, 상기 혼합물을 수소 분위기(1 atm)하에 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 셀라이트 패드로 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 **8A** (8 mg, 32%)을 백색 고체로 얻었다.

[3910] 화합물 **401**의 제조

[3911] 화합물 **4** (8 mg, 0.002 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (1 mL) 용액을 120 °C, 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 미정제 화합물 얻고, 이를 HPLC로 정제하여 화합물 **401** (4.5 mg, 52%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 1.193 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 414 [M+H]⁺; ¹H-NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 4H), 6.99 (s, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.23-3.32 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.86-3.10 (m, 2H), 2.67-2.71 (m, 3H), 2.54-2.59 (m, 1H), 2.11-2.16 (m, 1H), 1.68-1.71 (m, 1H), 1.27-1.48 (m, 4H); 0.67-0.68 (m, 1H), 0.38-0.40 (m, 2H), 0.01-0.03 (m, 2H).

[3913] 실시예 341. 화합물 **402**의 제조



[3914]

[3915] 화합물 **14**의 제조

[3916] 스틸 오토클레이브에 화합물 **13** (0.40 g, 1.2 mmol), KCN (0.15 g, 2.4 mmol) 및 (NH₄)₂CO₃ (1.0 g, 11.0 mmol)을 포함하는 포름아마이드(20 mL) 혼합물을 장입하였다. 상기 혼합물을 120 °C, 72시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 얼음물(200 mL)을 부었다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 100 mL)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하였다. 얻은 잔사를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **14** (70 mg, 18%)를 노란색 고체로 얻었다. LC-MS: *t_R* = 1.40 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 397.1 [M+H]⁺.

[3918] 화합물 **15**의 제조

[3919] 밀봉된 튜브에 화합물 **14** (55 mg, 14 mmol), 로슨 시약 (0.15 g, 0.37 mmol)을 포함하는 톨루엔 (30 mL)을 장입하고, 120 °C에서 6시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 침전물을 여과하고, 에틸아세테이트 (2 x 40 mL)로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 얻은 잔사를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 (2: 1)로 정제하여 화

합물 15 (25 mg, 43%)를 노란색 고체로 얻었다.

[3920] LC-MS: $t_R = 2.21$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 413.1 [M+H]⁺.

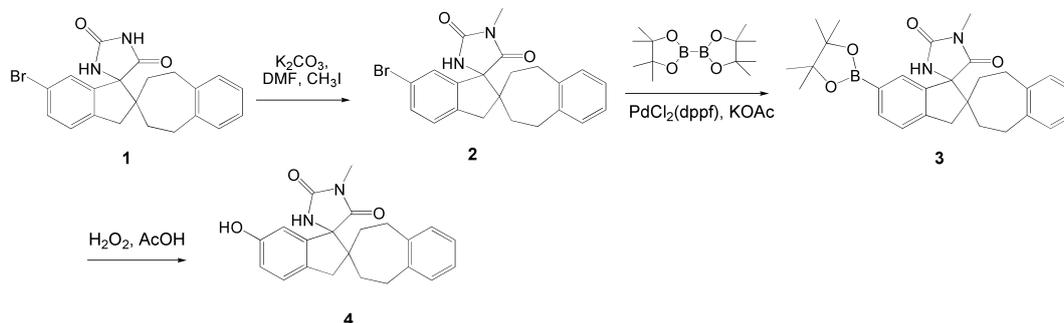
[3922] **화합물 16 의 제조**

[3923] 화합물 15 (25 mg, 0.061 mmol), 아이오도메탄 (20 mg, 0.14 mmol) 및 K₂CO₃ (50 mg, 0.36 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL) 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 식염수(30 mL)를 부었다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 10 mL)하였다. 분리된 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하고, 얻은 잔사를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 (10: 1)로 정제하여 화합물 16 (15 mg, 55%)을 노란색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 2.25$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 441.1 [M+H]⁺.

[3925] **화합물 402 의 제조**

[3926] 밀봉된 튜브에 화합물 16 (15 mg, 0.034 mmol), NH₄I (30 mg, 0.21 mmol) 및 NH₃ 가 들어있는 에탄올 (2 mL) 혼합물을 장입하였다. 상기 혼합물을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 잔사를 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 402 (3.0 mg, 21%)를 99% 순도, 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.89$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 410.2 [M+H]⁺. ¹H NMR: (CD₃OD 400 MHz): δ 7.30-7.40 (s, 2H), 7.10-7.15 (s, 1H), 7.00-7.10 (s, 4H), 3.05-3.15 (s, 3H), 3.00-3.05 (m, 1H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.30-1.45 (m, 2H), 1.20-1.30 (m, 2H), 0.75-0.85 (m, 2H), 0.60-0.70 (m, 2H).

[3928] **실시예 I-10. 중간체 히단토인 4의 제조**



[3929]

[3930] **화합물 2의 제조**

[3931] 화합물 1 (200 mg, 0.49 mmol)을 포함하는 DMF (5 mL) 용액에 K₂CO₃ (200 mg, 1.46 mmol) 및 CH₃I (76 mg, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 30 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 2 (175 mg, 85%)을 백색 고체로 얻었다.

[3933] **화합물 3의 제조**

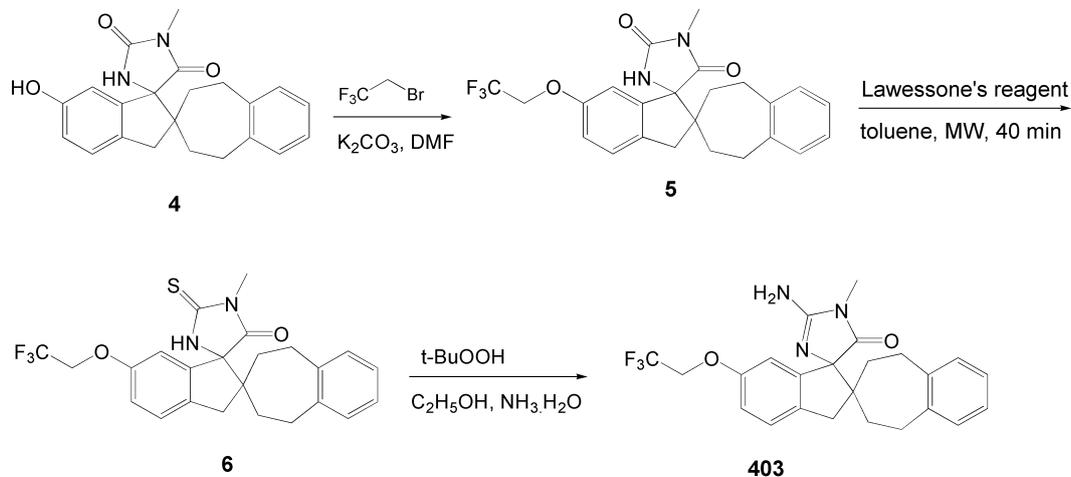
[3934] 화합물 2 (170 mg, 0.4 mmol), 화합물 2A (112 mg, 0.44 mmol), PdCl₂(dppf)₂ (50 mg, 0.08 mmol) 및 KOAc (118 mg, 1.2 mmol)을 포함하는 무수 1,4-디옥산 (6 mL)을 100 °C, 60 분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 3 (140 mg, 70%, 67% purity)을 노란색 고체로 얻었다.

[3936] **화합물 4의 제조**

[3937] 화합물 3 (140 mg, 0.39 mmol)을 포함하는 THF (8 mL) 용액에 AcOH (1 mL) 및 H₂O₂ (3 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 30 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃ (6 mL)를 첨가하여 반응 종료시키고, EtOAc (2 x 20 mL) 및 물(10 mL)로 분리하였다. 유기층을 모으고, 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분

취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 1: 1)로 정제하여 히단토인 4 (89 mg, 70%)을 무색 오일로 얻었다.

[3939] 실시예 342. 화합물 403의 제조



[3940]

[3941] 화합물 5의 제조

[3942] 화합물 4 (45 mg, 0.12 mmol)을 포함하는 DMF (4 mL) 용액에 K₂CO₃ (35 mg, 0.25 mmol)를 첨가하였다. 5분 교반 후, 2-브로모-1,1,1-트리플루오로-에탄(30 mg, 0.18 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 25 °C, 10시간 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 5 (31 mg, 78%)을 백색 고체로 얻었다.

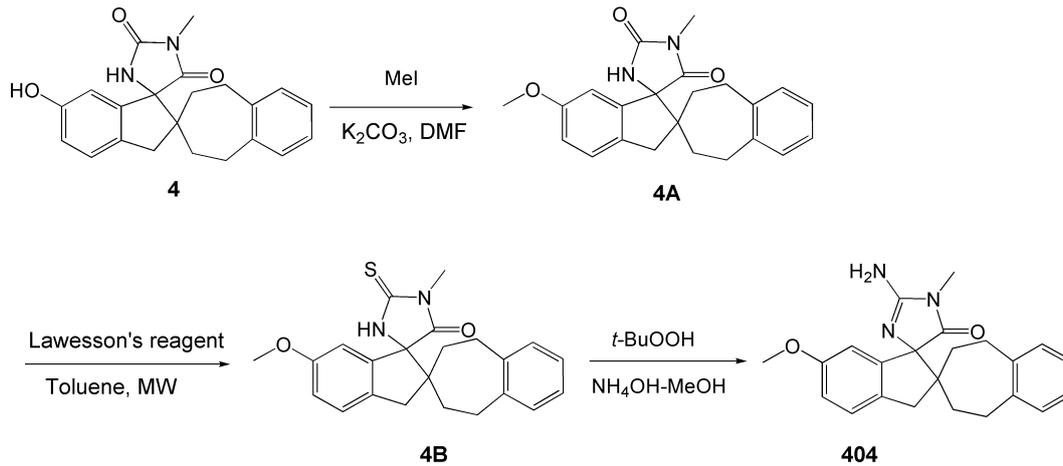
[3944] 화합물 6의 제조

[3945] 화합물 5 (27 mg, 0.06 mmol) 및 로슨 시약 (24 mg, 0.06 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (1 mL) 용액을 130 °C, 40분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 6 (21 mg, 65%, 73% purity)을 백색 고체로 얻었다.

[3947] 화합물 403의 제조

[3948] 화합물 6 (21 mg, 0.046 mmol), *t*-BuOOH (90 mg, 0.9 mmol), NH₃·H₂O (1 mL)을 포함하는 EtOH (3 mL) 용액을 30 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 403 (5.0 mg, 25%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: *t*_R = 1.79 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 444.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.40-7.47 (d, 1H), 7.05-7.38 (m, 5H), 6.92 (s, 1H), 4.49-4.59 (m, 2H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.08-3.13 (m, 1H), 2.92-3.01 (m, 1H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 1H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.35-1.50 (m, 2H).

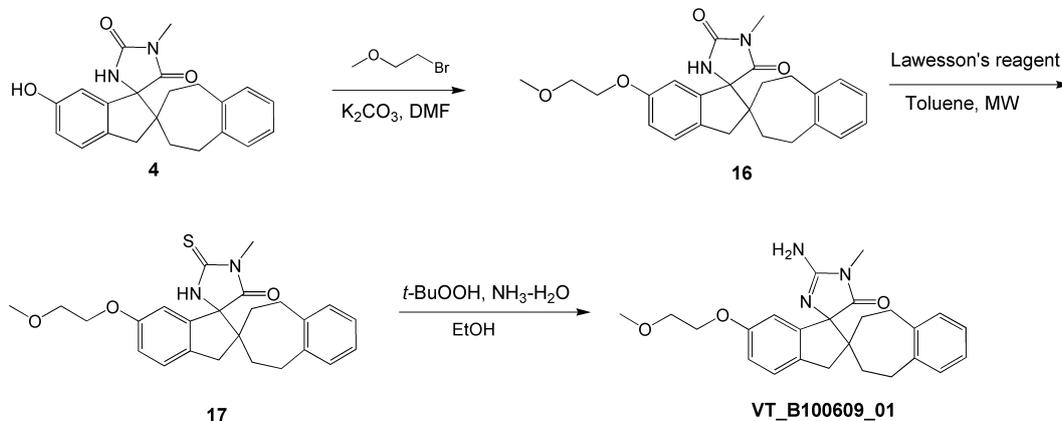
[3950] 실시예 343. 화합물 404의 제조



[3951]

[3952] 화합물 403의 합성과 유사한 방법에 따라서, 히단토인 4 (30 mg, 0.08 mmol)을 CH_3I (13 mg, 0.09 mmol)와 메틸화반응시켜 화합물 4A (15 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다. 화합물 4A (15 mg, 0.04 mmol)를 이후 로슨 시약 (18 mg, 0.04 mmol)과 반응시켜 화합물 4B (11 mg, 70%)을 백색 고체로 얻었다. 최종적으로, 화합물 4B (11 mg, 0.03 mmol)를 전환시켜 화합물 404 (4.60 mg, 40%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.73$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 376.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.15-7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 4H), 6.70-6.75 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.45-6.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.60-3.65 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 4H), 2.75-2.90 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.50-1.60 (s, 2H), 1.10-1.20 (m, 1H).

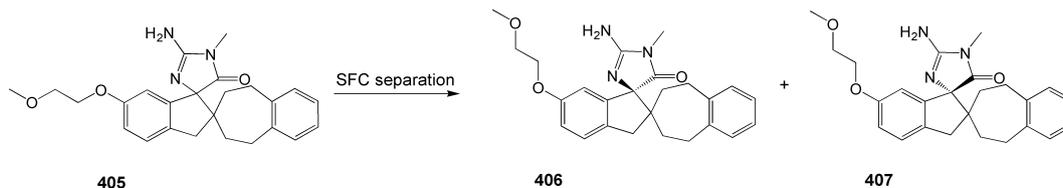
[3954] 실시예 344. 화합물 405, 406 및 407의 제조



[3955]

[3956] 화합물 403의 합성과 유사한 방법에 따라서, 히단토인 4 (800 mg, 2.2 mmol)를 1-브로모-2-메톡시-에탄(350 mg, 2.4 mmol)과 알킬화반응시켜 화합물 16 (430 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다. 화합물 16 (420 mg, 1 mmol)을 티오히단토인 17 (300 mg, 50%)으로 로슨시약(420 mg, 1.05 mmol)에 의해 전환시켜 백색 고체로 얻었다; 최종적으로, 화합물 17 (300 mg, 0.69 mmol)로부터 화합물 405 (170 mg, 55%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: $t_R = 1.553$ min in 3 min chromatography, MS ESI m/z 420.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 300 MHz): δ 7.25-7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05-7.10 (m, 4H), 6.90-7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.75-6.80 (s, 1H), 4.00-4.10 (s, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 4H), 3.05-3.10 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 1H), 2.50-2.75 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.35-1.40 (m, 2H).

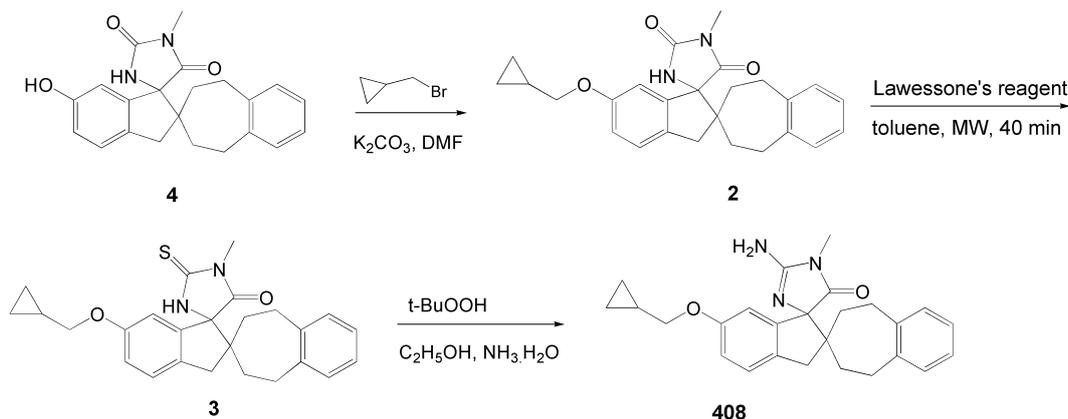
[3958] **화합물 406 및 407의 제조**



[3959]

[3960] **화합물 405** (50 mg, 0.12 mmol)를 분취 SFC로 정제하여 **화합물 406** (13.40 mg, 30%)을 백색 고체로 얻고, LCMS: $t_R = 1.565$ min in 3 min chromatography, MS ESI m/z 420.1 $[M+H]^+$. SFC: $t_R = 1.434$ min in 8 min chromatography, ee = 100%. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.25-7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H,), 7.05-7.10 (s, 4H), 6.90-7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H,), 6.75-6.80 (s, 1H), 4.00-4.10 (s, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 4H), 3.05-3.10 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 1H), 2.50-2.75 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.35-1.40 (m, 2H); 및 **화합물 407** (18.10 mg, 32%)을 백색 고체로 얻었다, LCMS: $t_R = 1.561$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 420.1 $[M+H]^+$. SFC: $t_R = 3.338$ min in 8 min chromatography, ee = 100%. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.25-7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H,), 7.05-7.10 (s, 4H), 6.90-7.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H,), 6.75-6.80 (s, 1H), 4.00-4.10 (s, 2H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.35-3.45 (m, 4H), 3.10-3.25 (m, 4H), 3.05-3.10 (m, 1H), 2.85-3.00 (m, 1H), 2.50-2.75 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 1H), 1.65-1.80 (m, 1H), 1.35-1.40 (m, 2H).

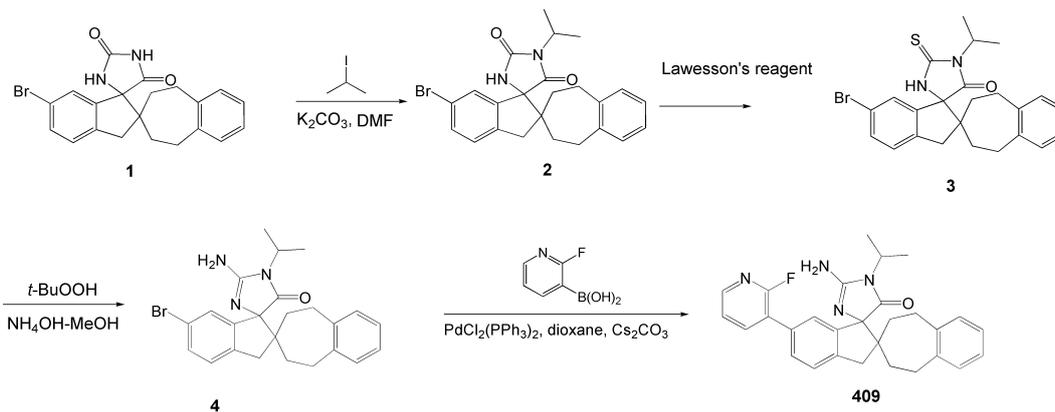
[3962] **실시예 345. 화합물 408의 제조**



[3963]

[3964] **화합물 403의 합성과 유사한 방법에 따라서**, 히단토인 **4** (44 mg, 0.12 mmol)을 브로모메틸시클로프로판 (24 mg, 0.18 mmol)과 반응시켜 **화합물 2** (29 mg, 61%)을 백색 고체로 얻었다. **화합물 2** (22 mg, 0.05 mmol)를 티오-히단토인 **3** (19 mg, 85%, 90% purity)으로 로슨 시약 (23 mg, 0.06 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2 mL)과 반응시켜 전환하였고, **화합물 3** 을 암모니아와 산화반응 조건에서 더 반응시켜 **화합물 408** (7.20 mg, 40%) 를 백색 고체로 얻었다. LCMS: $t_R = 1.81$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 416.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.31-7.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 4H), 6.94-6.97 (dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.41-3.45 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 3.20-3.24 (d, $J = 19.2$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.09-3.13 (m, 1H), 2.93-3.00 (m, 1H), 2.63-2.68 (m, 1H), 2.58-2.61 (m, 1H), 2.14-2.17 (m, 1H), 1.73-1.77 (m, 1H), 1.31-1.44 (m, 2H), 1.19-1.27 (m, 1H), 0.56-0.64 (m, 2H), 0.28-0.39 (m, 2H).

[3966] 실시예 406. 화합물 409의 제조



[3967]

[3968] 화합물 2의 제조

[3969] 화합물 1 (700 mg, 1.7 mmol)을 포함하는 DMF (15 mL) 용액에 K₂CO₃ (700 mg, 5.2 mmol)를 첨가하였다. 5분 교반 후, 2-아이오도-프로판 (300 mg, 1.8 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 25 °C, 10시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 에틸아세테이트 (2 x 40 mL)로 세척하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 2 (410 mg, 52%)을 백색 고체로 얻었다.

[3971] 화합물 3의 제조

[3972] 화합물 2 (180 mg, 0.4 mmol) 및 로슨 시약 (180 mg, 0.44 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (4 mL) 현탁액을 130 °C, 35분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 칼럼 (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 5: 1)로 정제하여 화합물 3 백색 고체로 (96 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다.

[3974] 화합물 4의 제조

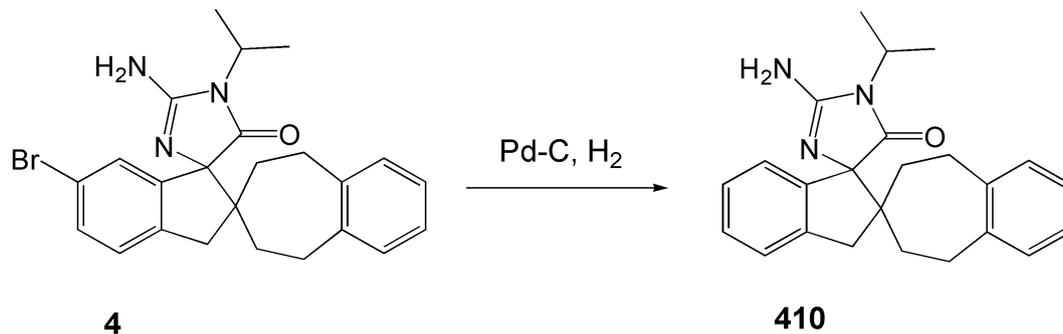
[3975] 화합물 3 (95 mg, 0.2 mmol), *t*-BuOOH (1.5 mL), NH₃·H₂O (1.5 mL)을 포함하는 MeOH (8 mL) 용액을 25 °C, 10시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (용리액: 디클로로메탄: MeOH = 12: 1)로 정제하여 화합물 4 (47 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.26 min, in 3 min chromatography; MS (ESI) *m/z* 452.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.30-7.35 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 7.15-7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 5H), 4.05-4.15 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.05-3.15 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.25-1.35 (m, 6H), 1.15-1.20 (m, 1H).

[3976]

[3977] 화합물 409의 제조

[3978] 화합물 4 (14 mg, 0.03 mmol), 2-플루오로-3-피리딘 보론산(5.5 mg, 0.03 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (2 mg, 2.8 x 10⁻³ mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.1 mL, 2 N in water)을 포함하는 1,4-디옥산 (3 mL) 현탁액을 120 °C, 15분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 409 (3.1 mg, 28%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.85 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 469.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.16-8.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.61-7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54-7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.07-7.10 (m, 4H), 4.21-4.26 (m, 1H), 3.53-3.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.28-3.34 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.09-3.16 (m, 1H), 2.93-3.00 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 2.57-2.62 (m, 1H), 2.21-2.26 (m, 1H), 1.70-1.75 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 8H).

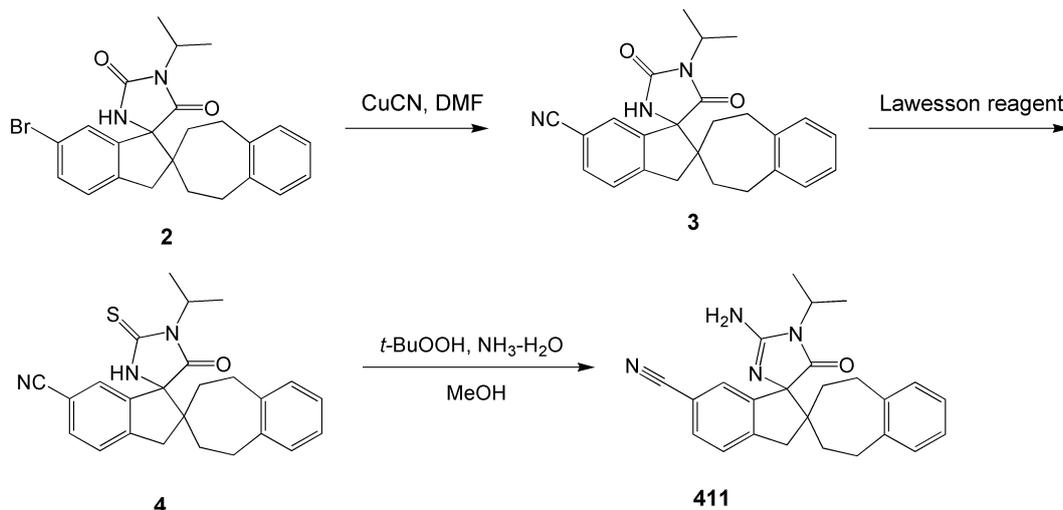
[3980] 실시예 347. 화합물 410의 제조



[3981]

[3982] 실시예 346 (10 mg, 0.022 mmol)에 기재된 화합물 4 및 Pd/C (2 mg)을 포함하는 MeOH (4 mL) 용액을 25 °C, H₂ (10 psi)에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과 하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC (디클로로메탄: MeOH = 12: 1)로 정제하여 화합물 410 (4.3 mg, 55%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.82 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 374.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.20-7.35 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 1H), 6.90-7.05 (m, 5H), 4.05-4.15 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 1H), 3.05-3.15 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.75-2.85 (m, 1H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.05-2.10 (m, 1H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.25-1.35 (m, 6H), 1.15-1.20 (m, 1H).

[3984] 실시예 348. 화합물 411의 제조



[3985]

[3986] 화합물 3의 제조

[3987] 화합물 2 (100 mg, 0.22 mmol)을 포함하는 DMF (10 mL) 용액에 CuCN (40 mg, 0.44 mmol), Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0.01 mmol)을 N₂ 하에 상온에서 첨가하였다. 얻은 혼합물을 30 분 동안 180 °C, 마이크로웨이브 반응기에서 교반 하였다. 물(15 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 농축한 후, 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5: 1)로 정제하여 화합물 3 (46 mg, 52%)을 백색 고체로 얻었다.

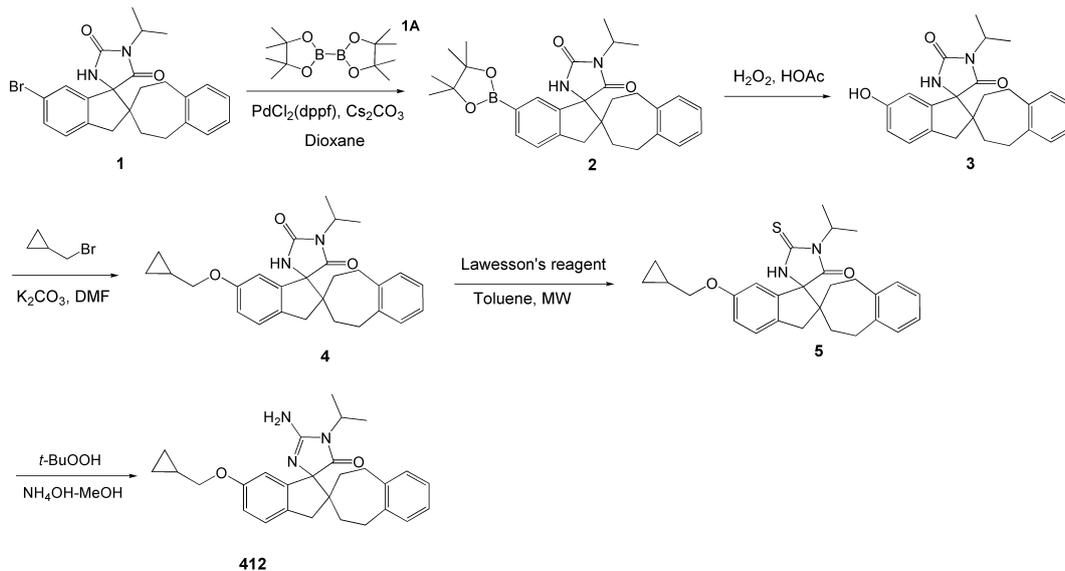
[3989] 화합물 4의 제조

[3990] 화합물 3 (46 mg, 0.115 mmol) 및 로슨 시약(70 mg, 0.175 mmol)을 포함하는 톨루엔 (2 mL) 혼합물을 130 °C, 30분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 질소하에 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)로 정제하여 화합물 4 (19 mg, 40%)을 백색 고체로 얻었다.

[3992] 화합물 411의 제조

[3993] 화합물 4 (19 mg, 0.045 mmol)을 포함하는 MeOH (10 mL) 및 NH₄OH (2 mL) 혼합물의 용액에 *t*-BuOOH (0.5 mL, 65% in water)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반한 후, 농축하였다. 물(15 mL) 및 EtOAc (3 x 10 mL)를 추가하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조하고, 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 411** (8.1 mg, 44%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS** : *t_R* = 0.931 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 399 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.78 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (m, 4H), 4.24 (m, 1H), 3.60 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.20(m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H), 1.39 (m, 1H).

[3995] **실시예 349. 화합물 412의 제조**



[3996]

[3997] **화합물 2의 제조**

[3998] 화합물 1 (220 mg, 0.48 mmol), 화합물 1A (185 mg, 0.73 mmol), PdCl₂(dppf) (70 mg, 0.1 mmol) 및 KOAc (150 mg, 1.5 mmol)을 포함하는 드라이 1,4-디옥산 (5 mL) 현탁액을 100 °C, 60분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에 서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)으로 정제하여 화합물 2 (300 mg, crude yield 100%)를 노란색 고체로 얻었다.

[4000] **화합물 3의 제조**

[4001] 화합물 2 (300 mg, 0.6 mmol)을 포함하는 THF (15 mL) 용액에 AcOH (1 mL) 및 H₂O₂ (3 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 30 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포화 NaHCO₃ (6 mL)로 반응종료시키고, 이후 EtOAc (2 x 20 mL) 및 물(10 mL)로 분리하였다. 유기층을 모으록, 진공에서 농축하여 잔사를 얻고 이를 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 1: 1)로 정제하여 화합물 3 (70 mg, 35%)을 무색 오일로 얻었다.

[4003] **화합물 4의 제조**

[4004] 화합물 3 (35 mg, 0.09 mmol)을 포함하는 DMF (4 mL) 용액에 K₂CO₃ (40 mg, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 5분 교반 후, 브로모메틸-시클로프로판 (13 mg, 0.10 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 25 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 4 (12 mg, 25%)을 백색 고체로 얻었다.

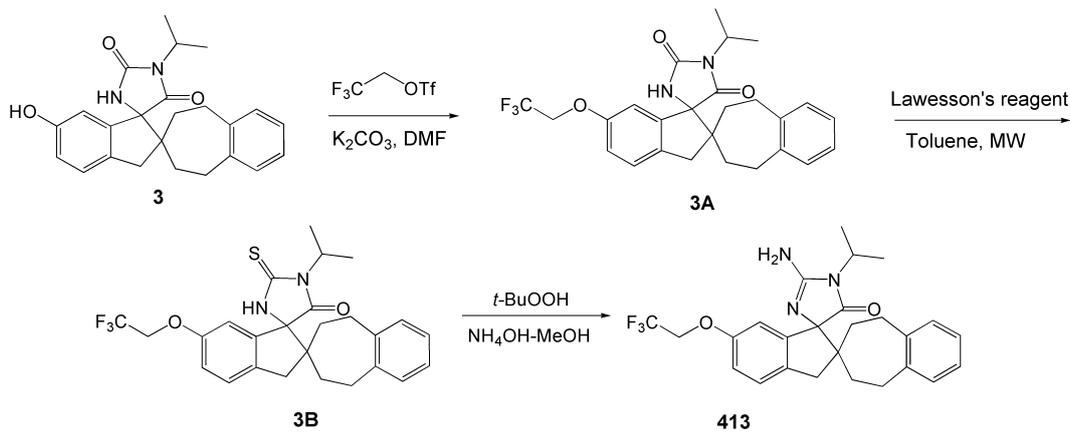
[4006] **화합물 5의 제조**

[4007] 화합물 4 (13 mg, 0.03 mmol) 및 로슨 시약 (13 mg, 0.03 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (1 mL) 현탁액을 130 °C, 40분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 칼럼 (용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 5: 1)로 정제하여 화합물 5 (6 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다.

[4009] 화합물 412의 제조

[4010] 화합물 5 (6 mg, 0.046 mmol), *t*-BuOOH (0.5 mL), NH₃·H₂O (0.5 mL)을 포함하는 MeOH (2 mL) 용액을 25 °C, 10 시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 412 (0.8 mg, 15%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: *t*_R = 1.94 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 443.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.35-7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.00-7.15 (m, 4H), 6.85-6.90 (d, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 6.50-6.55 (s, 1H), 4.15-4.35 (m, 1H), 3.75-3.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.20-3.30 (s, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 1.50-1.70 (m, 5H), 1.30-1.50 (m, 6H), 1.20-1.30 (m, 2H), 0.45-0.55 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H).

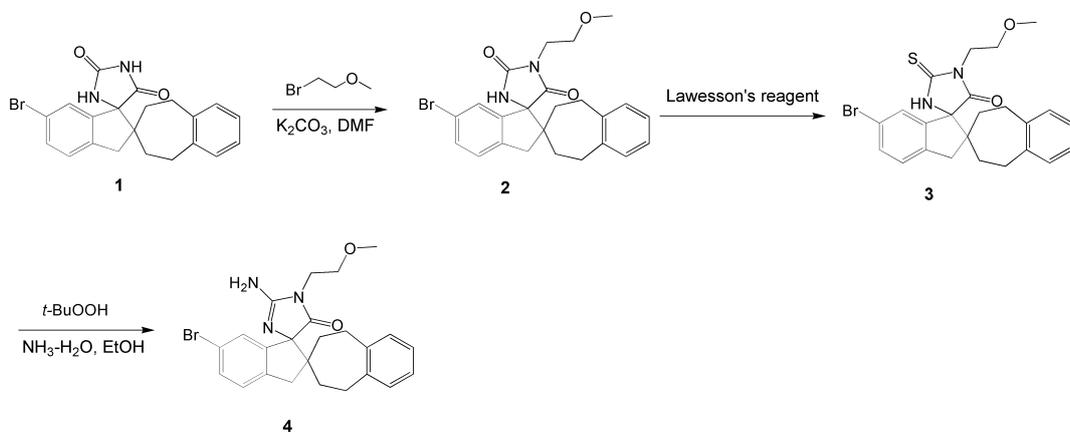
[4012] 실시예 350. 화합물 413의 제조



[4013]

[4014] 화합물 412의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 3 (35 mg, 0.09 mmol)을 트리플루오로-메탄설폰산 2, 2, 2-트리플루오로-에틸에스테르 (23 mg, 0.10 mmol)과 알킬화반응시켜 화합물 3a (18 mg, 45%)을 백색 고체로 얻었다. 화합물 3a (18 mg, 0.04 mmol) 현탁액을 로슨 시약 (17 mg, 0.04 mmol)과 반응시켜 화합물 3B (8 mg, 45%)을 백색 고체로 얻었다. 최종적으로, 화합물 3B (8 mg, 0.016 mmol)를 전환시켜 화합물 413 (1.90 mg, 25%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: *t*_R = 1.93 min in 3 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 472.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.15-7.20 (m, 1H), 6.90-7.00 (m, 4H), 6.85-6.90 (dd, *J* = 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.50-6.55 (s, 1H), 4.30-4.40 (m, 2H), 4.15-4.35 (m, 1H), 3.75-3.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.20-3.30 (s, 1H), 3.15-3.20 (m, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.10-2.25 (m, 1H), 1.50-1.60 (s, 2H), 1.30-1.50 (m, 6H), 1.20-1.30 (m, 1H).

[4016] 실시예 I-11. 히단토인 4의 제조

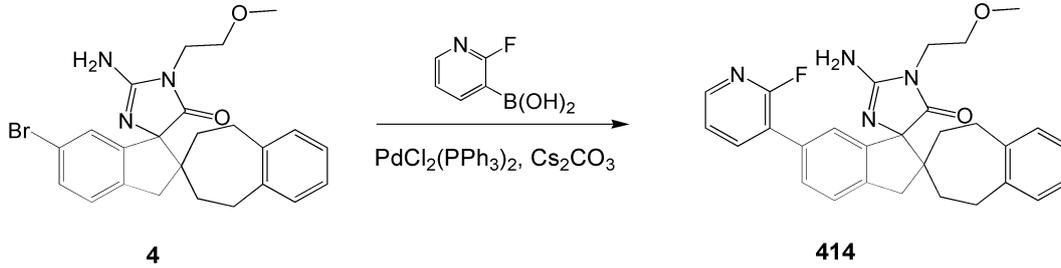


[4017]

[4018] 실시예 346에 개시된 화합물 4의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 1 (500 mg, 1.17 mmol)을 1-브로모-2-메톡시-에탄(180 mg, 1.3 mmol)과 알킬화반응시켜 화합물 2 (360 mg, 65%)을 백색 고체로 얻었다. 화합물 2 (200

mg, 0.43 mmol)를 로슨 시약 (190 mg, 0.47 mmol)과 반응시켜 화합물 3 (84 mg, 50%)을 백색 고체로 얻고, 화합물 3 (80 mg, 0.17 mmol)을 전환시켜 히단토인 4 (55 mg, 70%)을 백색 고체로 얻었다.

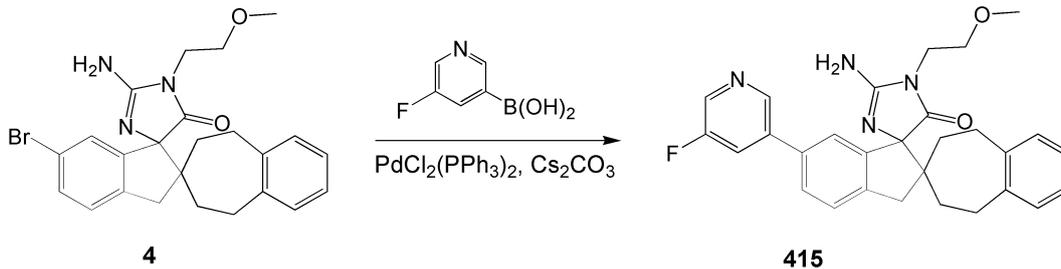
[4020] 실시예 351. 화합물 414의 제조



[4021]

[4022] 화합물 4 (25 mg, 0.05 mmol), 2-플루오로-3-피리딘 보론산(10 mg, 0.06 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (4 mg, 0.005 mmol) 및 Cs₂CO₃ (0.2 mL, 2 N in water)을 포함하는 1,4-디옥산 (1 mL) 현탁액을 120 °C, 15분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 414 (5.0 mg, 20%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.086 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 485.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.20-8.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.05-8.10 (m, 1H), 7.65-7.70 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.55-7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.05-7.15 (m, 4H), 3.80-4.00 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 3H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.30-3.35 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 1H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 1H), 1.40-1.55 (m, 2H).

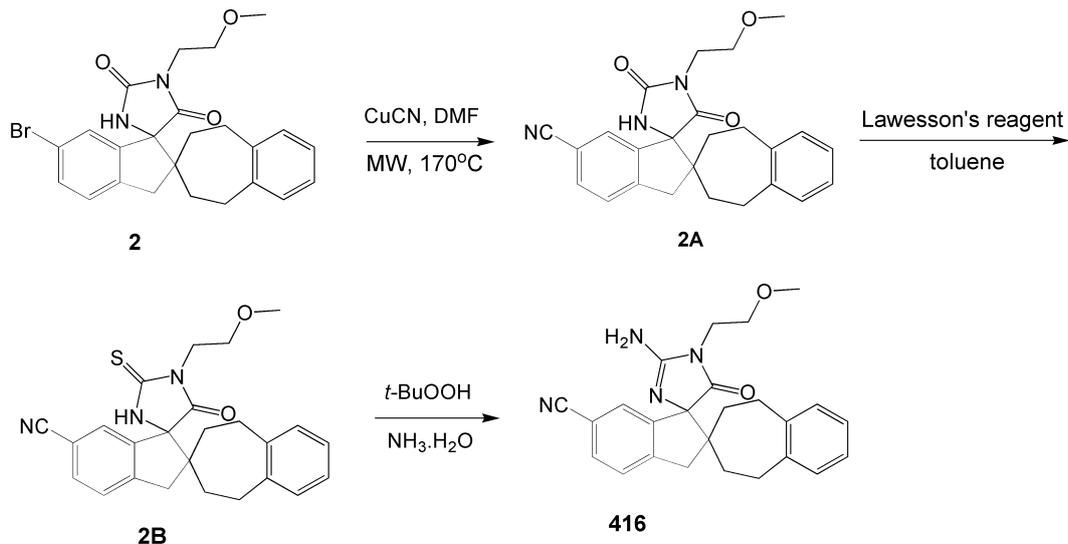
[4024] 실시예 352. 화합물 415의 제조



[4025]

[4026] 화합물 414의 합성과 유사한 방법에 따라, 화합물 4 (25 mg, 0.05 mmol)를 5-플루오로-3-피리딘 보론산(10 mg, 0.06 mmol)과 반응시켜 화합물 415 (3.7 mg, 20%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.088 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 485.2 [M+H]⁺. ¹⁹F NMR: (CD₃OD 19f): δ -128.50. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.20-8.25 (s, 1H), 8.50-8.55 (s, 1H), 8.30-8.35 (m, 1H), 7.75-7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50-7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45-7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.15 (s, 1H), 6.90-7.00 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 4H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 1H).

[4028] 실시예 353. 화합물 416의 제조



[4029]

[4030] 화합물 2A의 제조

[4031] 화합물 2 (70 mg, 0.15 mmol), CuCN (27 mg, 0.30 mmol) 및 Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.02 mmol)을 포함하는 무수 DMF (2 mL) 현탁액을 180 °C, 45분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 =1: 1)로 정제하여 화합물 2A (34 mg, 55 %)을 백색 고체로 얻었다.

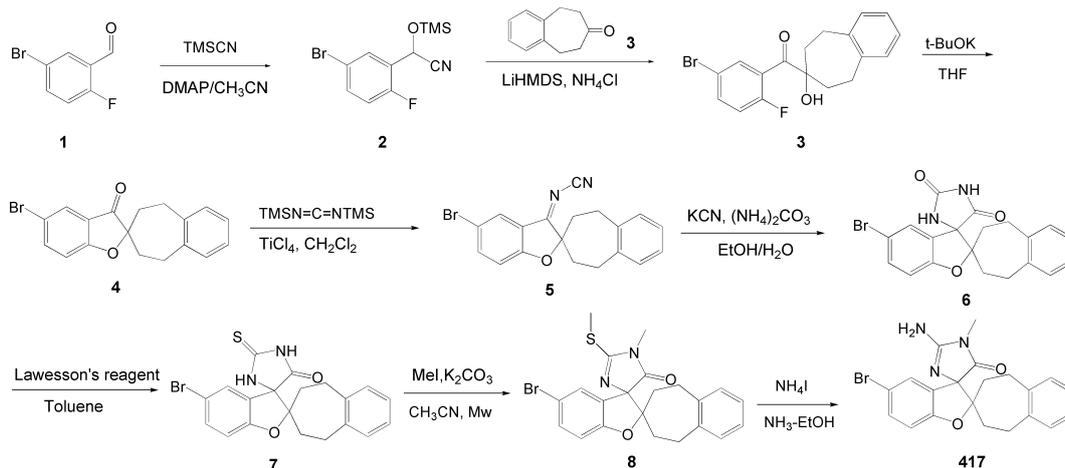
[4033] 화합물 2B의 제조

[4034] 화합물 2A (34 mg, 0.08 mmol) 및 로슨 시약 (35 mg, 0.09 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (2 mL) 현탁액을 130 °C, 35분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼(용리액: 석유에테르: 에틸아세테이트 = 3: 1)으로 정제하여 화합물 2B (16 mg, 40%)을 백색 고체로 얻었다.

[4036] 화합물 416의 제조

[4037] 화합물 2B (16 mg, 0.04 mmol), *t*-BuOOH (0.5 mL), NH₃·H₂O (0.5 mL)을 포함하는 EtOH (2 mL) 용액을 20 °C, 10시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 416 (1.70 mg, 10%)을 백색 고체로 얻었다. LCMS: t_R = 1.028 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* = 415.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.50-7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40-7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10-7.15 (s, 1H), 6.90-7.00 (m, 4H), 3.55-3.65 (m, 2H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 4H), 2.90-3.00 (m, 1H), 2.80-2.90 (m, 1H), 2.55-2.60 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 2.00-2.10 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 2H).

[4039] 실시예 354. 화합물 417의 제조



[4040]

[4041] 화합물 2의 제조

[4042] 화합물 1 (4.27 g, 21 mmol) 및 DMAP (0.029 g, 0.24 mmol)을 포함하는 무수 CH₃CN (40 mL) 용액에 TMSCN (2.82 g, 28.4 mmol)를, 시린지를 이용하여, 질소 분위기하 상온에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 4시간 동안 교반하고, 용매를 감압하에 제거하여 미정제 화합물 2 (6.35 g, 100%)을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[4044] 화합물 3의 제조

[4045] 화합물 2 (6.35 g, 21 mmol)을 포함하는 THF (20 mL) 용액에 LiHMDS (1 M in THF, 22 mL, 22 mmol)를, 시린지를 이용하여 -78 °C, 질소 분위기하에 첨가하였다. 1시간 후, 화합물 2A (3.31 g, 20.66 mmol)을 포함하는 THF (32 mL) 용액을 -78°C에서 적가하였다. 상기 혼합물을 -78 °C에서 1.5시간 동안 교반한 다음 포화 NH₄Cl (50 mL) 용액을 첨가하여 반응을 종료하고, 얻은 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 에틸아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 50 mL), 소듐설페이트로 건조, 진공에서 농축하고, 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: THF = 40: 1)로 정제하여 화합물 3 (3.21 g, 42%)을 연한 노란색 고체로 얻었다.

[4047] 화합물 4의 제조

[4048] 화합물 3 (3.21 g, 8.8 mmol)을 포함하는 THF (50 mL) 용액에 t-BuOK (1.19 g, 10.6 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50분 동안 가열 환류하고, 상온으로 냉각시키고, 물(30 mL)로 희석하고, 에틸아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 30 mL), 황산나트륨으로 건조, 진공에서 농축하고, 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 40: 1)로 정제하여 화합물 4 (1.57 g, 51%) 노란색 고체로 얻었다.

[4050] 화합물 5의 제조

[4051] 화합물 4 (800 mg, 2.34 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (16 mL) 용액에 TiCl₄ (4.10 mL, 1.0 M in 디클로로메탄, 4.10 mmol)을 적가하였다. 상온에서 1시간 동안 교반한 후, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (1.20 g, 6.45 mmol)을 첨가하고, 최종 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응을 얼음물 (30 mL)로 종료시키고, 15분 교반하고, CH₂Cl₂ (3 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 농축하여 화합물 5 (840 mg, crude)를 얻고, 다음 단계에 사용하였다.

[4053] 화합물 6의 제조

[4054] 화합물 5 (840 mg, 2.30 mmol)을 포함하는 EtOH (8 mL) 및 H₂O (8 mL) 용액에 KCN (596 mg, 9.18 mmol) 및 (NH₄)₂CO₃ (2.23 g, 23 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응을 75 °C에서 밤새 교반하였다. 상기 반응을 상온으로 냉각시키고, EtOAc (200 mL)에 녹이고, 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 농축하여 화합물 6 (800 mg, 80% crude)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (DMSO-d₆ 300 MHz): δ 11.02 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.46 (m, 2H),

7.14 (m, 4H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.66 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.53 (m, 2H).

[4056] **화합물 7의 제조**

[4057] **화합물 6** (600 mg, 1.46 mmol)을 포함하는 톨루엔 (24 mL)에 로슨 시약 (647 mg, 1.60 mmol)을 질소 분위기에 서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 130 °C, 40분 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 20: 1)로 정제하여 **화합물 7** (570 mg, 90%)을 백색 고체로 얻었다.

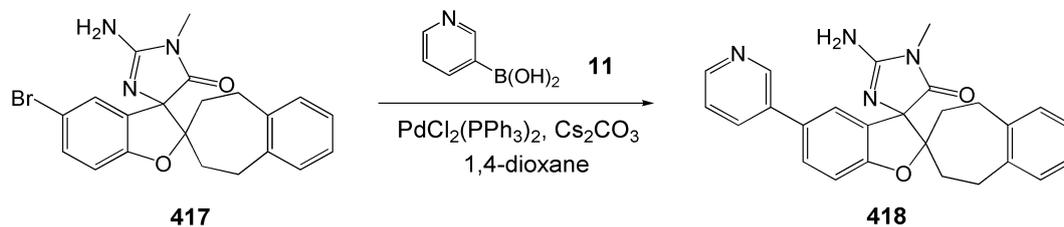
[4059] **화합물 8의 제조**

[4060] **화합물 7** (570 mg, 1.33 mmol)을 포함하는 CH₃CN (45 mL) 용액에 K₂CO₃ (554 mg, 3.99 mmol)을 첨가하고, 이어서 MeI (1.17 g, 7.97 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 °C, 10분 동안 가열하고, 100 °C, 10분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 용액을 여과하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 30: 1)로 정제하여 **화합물 8** (420 mg, 69%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.06 (s, 4H), 6.82 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.62-2.39 (m, 7H), 1.67 (m, 1H), 1.36 (m, 1H).

[4062] **화합물 417의 제조**

[4063] **화합물 8** (20 mg, 0.044 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL) 용액에 NH₄I (52 mg, 0.35 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 2시간 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 분취 RP-HPLC로 정제하여 **화합물 417** (4.2 mg, 22%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.199$ min in 2 min chromatography, m/z 428.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.58 (m, 2H), 7.19 (s, 4H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.73-2.55 (m, 4H), 2.23 (m, 1H), 1.71-1.52 (m, 2H).

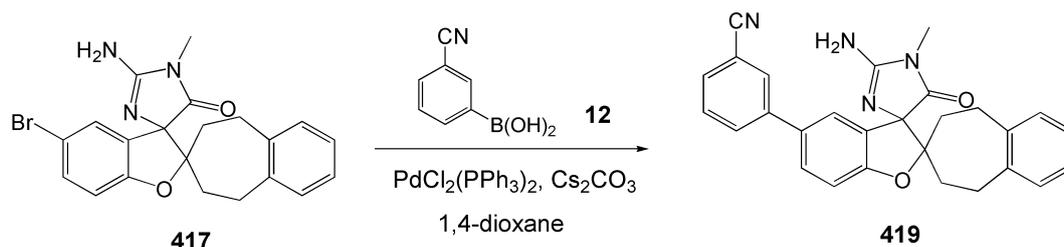
[4065] **실시예 355. 화합물 418의 제조**



[4066]

[4067] **화합물 417** (40 mg, 0.094 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (1 mL) 용액에 **화합물 11** (23 mg, 0.19 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (10 mg) 및 Cs₂CO₃ 수용액(0.1 mL, 2M in H₂O)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 질소 분위기에서 가열하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 잔사를 분취 RP-HPLC로 정제하여 **화합물 418** (8 mg, 20%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.016$ min in 2 min chromatography, m/z 425.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 8.93 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 7.83 (m, 3H), 7.22-7.11 (m, 5H), 3.46 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.74-2.61 (m, 3H), 2.35 (m, 1H), 1.78-1.57 (m, 2H).

[4069] **실시예 356. 화합물 419의 제조**

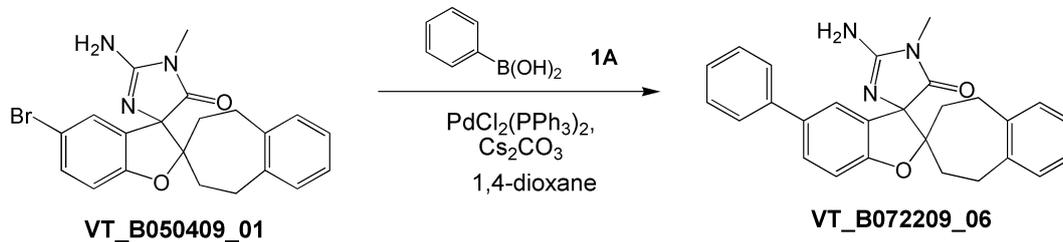


[4070]

[4071] **화합물 418의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 417** (20 mg, 0.047 mmol)을 **화합물 12** (14 mg, 0.094

mmol)와 반응시켜 **화합물 419** (7.5 mg, 36%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.237$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 449.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.96 (m, 2H), 7.77-7.59 (m, 4H), 7.14 (m, 5H), 3.46 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.69 (m, 3H), 2.33 (m, 1H), 1.74-1.53 (m, 2).

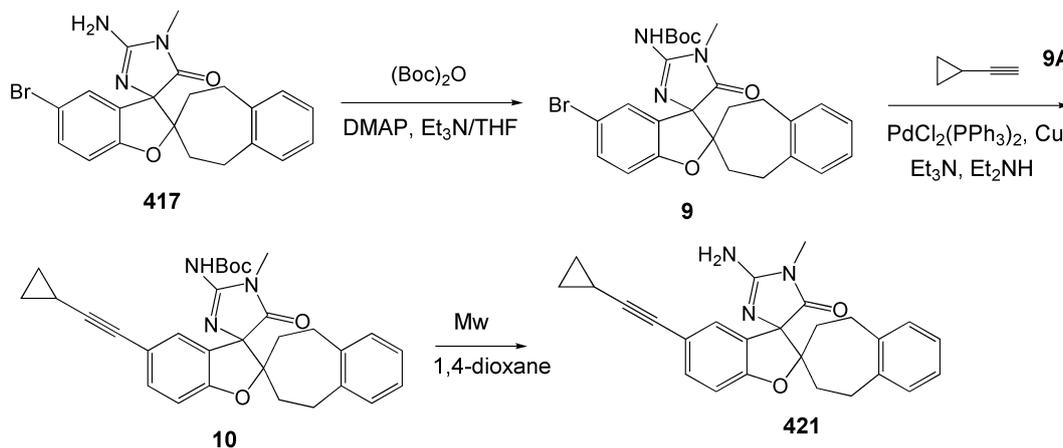
[4073] 실시예 357. 화합물 420의 제조



[4074]

[4075] 화합물 418의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 **417** (20 mg, 0.047 mmol)을 화합물 **1A** (12 mg, 0.094 mmol)와 반응시켜 **화합물 420** (6.1 mg, 30%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.265$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 424.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.38-7.43 (m, 3H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.06-7.07 (s, 1H), 6.97 (s, 4H), 6.87-6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H).

[4077] 실시예 358. 화합물 421의 제조



[4078]

[4079] 화합물 9의 제조

[4080] 화합물 **417** (50 mg, 0.12 mmol)을 포함하는 THF (3 mL) 용액에 (Boc)₂O (32 mg, 0.14 mmol), Et₃N (14 mg, 0.14 mmol) 및 DMAP (5 mg, 0.04 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 상온에서 밤새 교반하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 5: 1)로 정제하여 화합물 **9** (60 mg, 99%)을 백색 고체로 얻었다.

[4082] 화합물 10의 제조

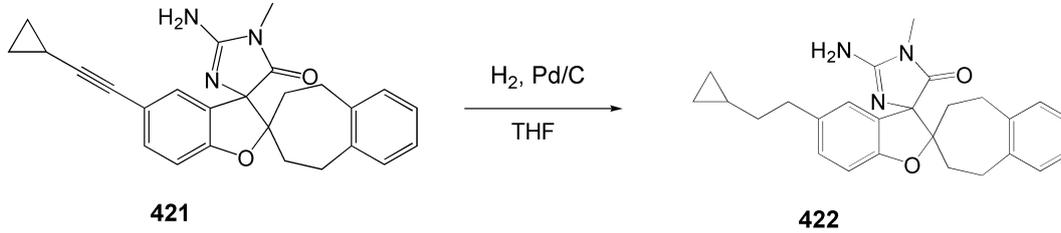
[4083] 화합물 **9** (60 mg, 0.11 mmol)을 포함하는 Et₃N (5 mL) 및 Et₂NH (1 mL) 용액에 CuI (22 mg, 0.11 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (32 mg, 0.046 mmol)을 질소 분위기에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밀봉하고, **9A** (75 mg, 0.11 mmol)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 50 °C에서 밤새 가열하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 4: 1)로 정제하여 화합물 **10** (38 mg, 65%) 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 300 MHz): δ 8.72 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.28 (m, 3H), 7.07 (m, 4H), 7.03 (s, 1), 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.58 (m, 3H), 2.14 (m, 1 H) 1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (m, 1H), 0.37 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

[4085] 화합물 421의 제조

[4086] 화합물 **10** (38 mg, 0.074 mmol)을 1, 4-디옥산 (1 mL)에 용해하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C, 15

분 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 분취 RP-HPLC로 정제하여 **화합물 421** (12 mg, 40%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.257$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 412.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 300 MHz): δ 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.13 (s, 4H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.65 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.48 (m, 1H), 0.88 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

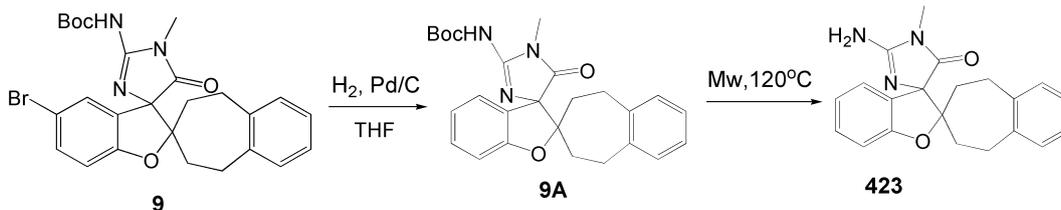
[4088] 실시예 329. 화합물 422의 제조



[4089]

[4090] 화합물 **421** (10 mg, 0.0243 mmol)을 포함하는 THF (3 mL) 용액에 Pd/C (10 mg)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소분위기 하에 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 422** (3 mg, 30%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.305$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 416.2 $[M+H]^+$; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 5H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.63 (m, 5H), 2.26 (m, 1H), 1.63-1.42 (m, 4H), 0.66 (m, 1H), 0.49 (m, 2H), 0.01 (m, 2H).

[4092] 실시예 330. 화합물 423의 제조



[4093]

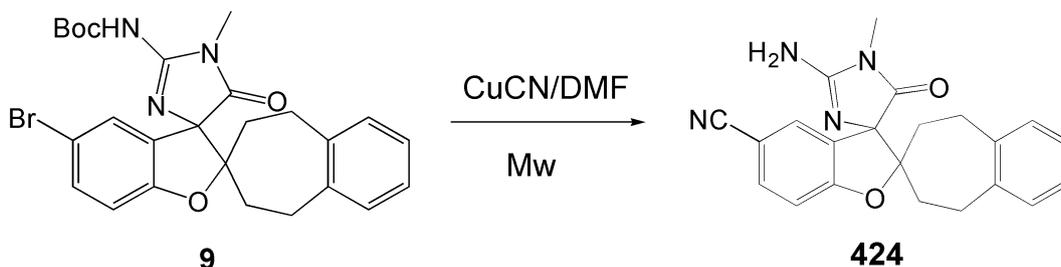
[4094] 화합물 9A의 제조

[4095] 화합물 **9** (22 mg, 0.043 mmol)을 포함하는 MeOH (3 mL) 용액에 Pd/C (10 mg)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소하에 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 여과하고, 여액을 농축하여 화합물 **9A** (11 mg, 60%)를 얻었다.

[4097] 화합물 423의 제조

[4098] 화합물 **9A** (11 mg, 0.024 mmol)를 1,4-디옥산 (1 mL)에 녹이고, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C, 15분 동안 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 423** (3 mg, 19%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.145$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 348.1 $[M+H]^+$; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.31 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (m, 4H), 6.92 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 1.53 (m, 2H).

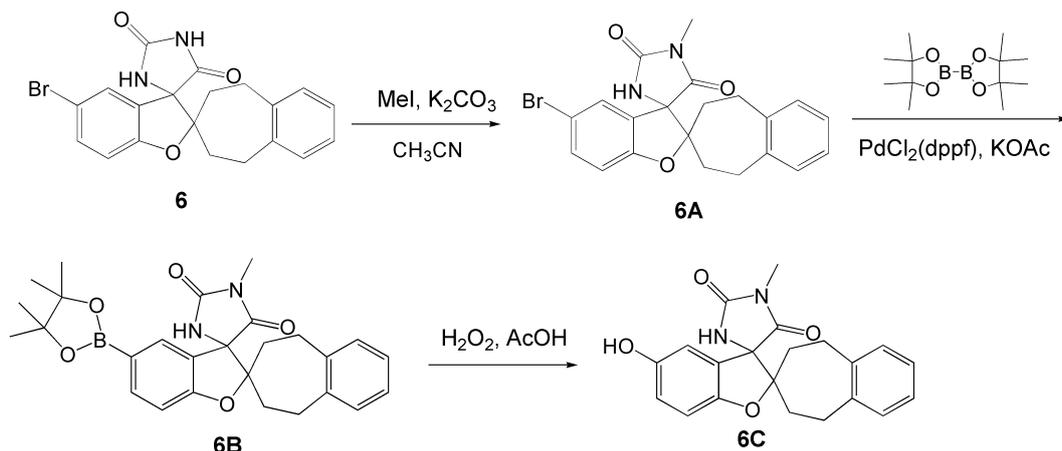
[4100] 실시예 361. 화합물 424의 제조



[4101]

[4102] 화합물 **9** (30 mg, 0.057 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL) 용액에 CuCN (25 mg, 0.29 mmol) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (3 mg)를 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 150 °C, 1시간 동안 가열하였다. 물(10 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 농축하였다. 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 **424** (3 mg, 14%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.148 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 373.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.83 (m, 2H), 7.16 (m, 5H), 3.43 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.74-2.58 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.27-1.56 (m, 2H).

[4104] 실시예 I-12. 하단토인 **6C**의 제조



[4105]

[4106] 화합물 **6A**의 제조

[4107] 화합물 **6** (820 mg, 1.99 mmol)을 포함하는 DMF (10 mL) 및 CH₃CN (10 mL) 용액에 화합물 K₂CO₃ (332 mg, 2.39 mmol) 및 MeI (0.18 mL, 2.99 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하였다. CH₃CN을 제거하고, 물(80 mL)을 첨가하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 크로마토그래피(석유에테르: EtOAc = 10: 1)로 정제하여 화합물 **6A** (650 mg, 77%).

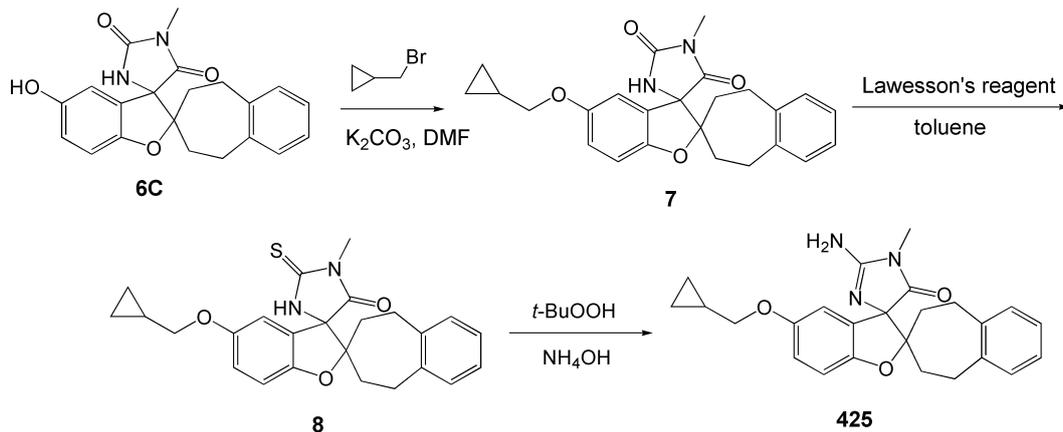
[4109] 화합물 **6B**의 제조

[4110] 화합물 **6A** (560 mg, 1.526 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (15 mL) 용액에 4,4,4',4',5,5,5',5'-옥타메틸-2,2'-비(1,3,2-디옥사보롤란) (465 mg, 1.831 mmol), KOAc (449 mg, 4.578 mmol) 및 PdCl₂(dppf)를 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 100 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 여과하고, 여액을 농축하여 화합물 **6B** (1 g, crude)을 얻고, 이를 다음 단계에 사용하였다.

[4112] 화합물 **6C**의 제조

[4113] 화합물 **6B** (1g, crude)을 포함하는 THF (80 mL) 용액에 H₂O₂ (1.5 mL) 및 HOAc (5 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 상온에서 밤새 교반하였다. 반응을 NaHSO₃ 용액 (50 mL)으로 종료시켰다. 30분 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 **6C** (400 mg with 50% purity)를 얻었다.

[4115] 실시예 362. 화합물 425의 제조



[4116]

[4117] 화합물 7의 제조

[4118] 화합물 6C (150 mg, 0.206 mmol)을 포함하는 DMF (5 mL) 용액에 K₂CO₃ (34 mg, 0.24 mmol)를 첨가하고, (브로모메틸)시클로프로판 (42 mg, 0.309 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2일 동안 상온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (20 mL x 2)로 추출하였다. 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 7 (40 mg, 47%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.18 (s, 4H), 6.81 (s, 2H), 6.51 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.64 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.57 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.15 (m, 1H), 0.53 (m, 2H), 0.25 (m, 2H).

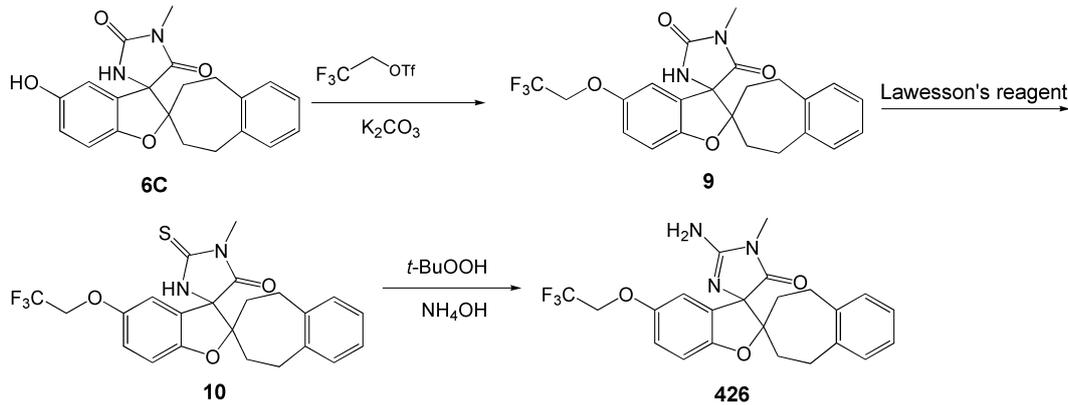
[4120] 화합물 8의 제조

[4121] 화합물 7 (40 mg, 0.0957 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (1 mL) 용액에 로슨 시약 (58 mg, 0.143 mmol)을 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 130 °C, 60분 동안 가열하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 8 (24 mg, 57%)을 백색 고체로 얻었다.

[4123] 화합물 425의 제조

[4124] 화합물 8 (24 mg, 0.055 mmol)을 포함하는 MeOH (3 mL) 및 NH₃·H₂O (0.6 mL) 용액에 t-BuOOH (162 mg, 1.11 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 상온에서 밤새 교반하였다. LCMS으로 반응 완결을 확인하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 425 (9.0 mg, 39%)을 백색 고체로 얻었다; LC-MS t_R = 1.231 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 418.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.13 (m, 4H), 6.98 (m, 3H), 3.79 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.63 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 1.67-1.48 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 0.61 (m, 2H), 0.32 (m, 2H).

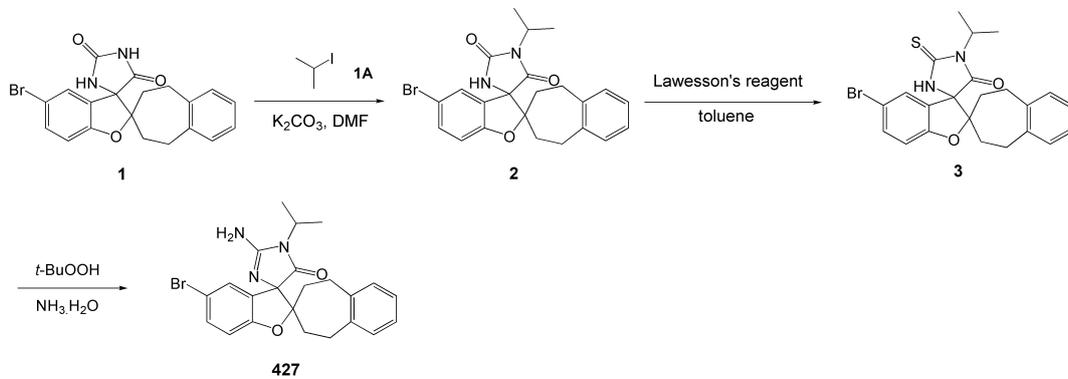
[4126] 실시예 363. 화합물 426의 제조



[4127]

[4128] 화합물 425의 합성과 유사한 방법에 따라서, 화합물 6C (100 mg, 0.137 mmol)를 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트 (96 mg, 0.412 mmol)와 알킬화반응시켜 화합물 9 (35 mg, 81%)를 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7.19 (s, 4H), 6.87 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.64-2.47 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.42 (m, 1H). 화합물 9 (35 mg, 0.0783 mmol)를 로슨 시약 (47 mg, 0.117 mmol)과 질소하에 반응시켜 화합물 10 (29 mg, 81%)을 백색 고체로 얻었다. 최종적으로, 화합물 10 (29 mg, 0.063 mmol)을 전환시켜 화합물 426 (8.0 mg, 29%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.241$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 446.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7.05 (m, 6H), 6.94 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.62-2.47 (m, 3H), 2.21 (m, 1H), 1.62-1.41 (m, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3OD 19F 400 MHz): δ -70.293, -71.342

[4130] 실시예 364. 화합물 427의 제조



[4131]

[4132] 화합물 2의 제조

[4133] 화합물 1 (100 mg, 0.243 mmol)을 포함하는 DMF (5 mL) 용액에 K_2CO_3 (41 mg, 0.292 mmol) 및 2-아이오도프로판 (1A) (45 mg, 0.267 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 3시간 동안 상온에서 교반시켰다. 물(15 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조, 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 2 (68 mg, 62%)을 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7.35 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.06 (m, 5H), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.43 (m, 1H), 1.32 (m, 6H).

[4135] 화합물 3의 제조

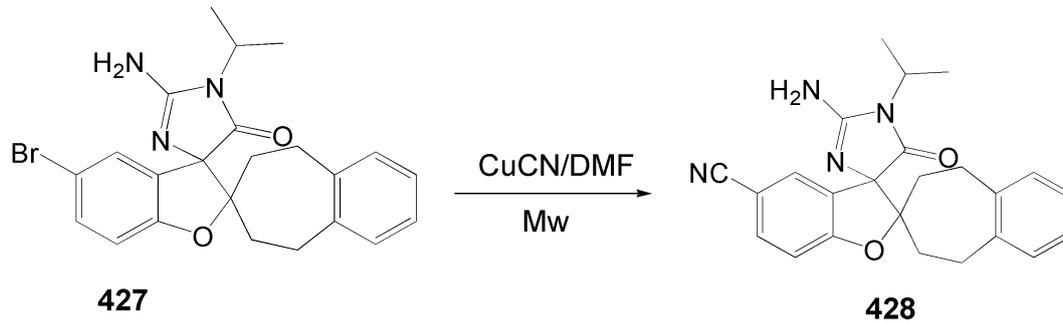
[4136] 화합물 2 (68 mg, 0.149 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (2 mL) 용액에 로슨 시약 (91 mg, 0.224 mmol)을 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 130 °C, 1시간 동안 가열하였다. 감압

하에 용매를 제거하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 **3** (46 mg, 66%)을 백색 고체로 얻었다.

[4138] 화합물 427의 제조

[4139] 화합물 **3** (46 mg, 0.0977 mmol)을 포함하는 MeOH (3 mL) 및 NH₃·H₂O (0.6 mL) 용액에 *t*-BuOOH (286 mg, 1.95 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. LCMS로 반응완결을 확인하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **427** (13 mg, 30%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t*_R = 1.278 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 454.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.55 (m, 2H), 7.14 (m, 4H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.77-2.53 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.49 (m, 6H).

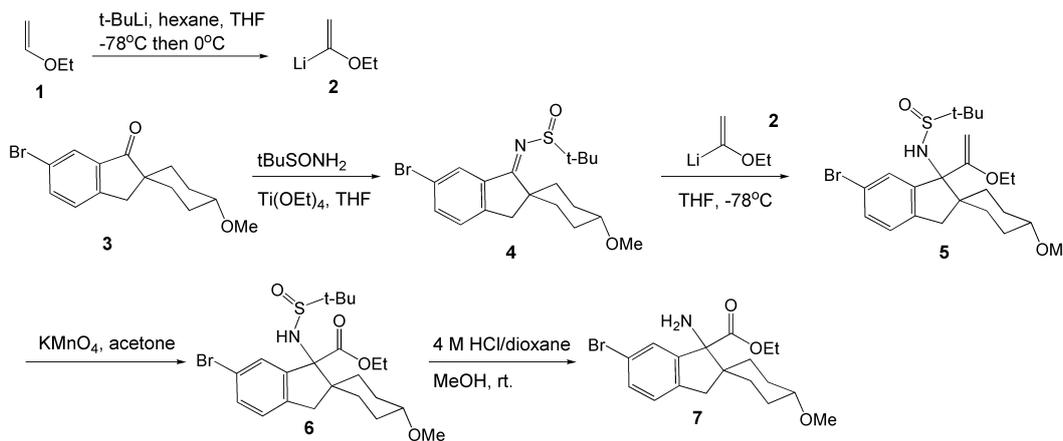
[4141] 실시예 365. 화합물 428의 제조



[4142]

[4143] 화합물 **427** (30 mg, 0.066 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL) 용액에 CuCN (40 mg, excess)을 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 150 °C, 1시간 동안 가열하였다. 물(10 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL x 3)로 추출하였다. 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 농축하였다. 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 **428** (2.1 mg, 8%)을 얻었다. LC-MS *t*_R = 1.223 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 401.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 300 MHz): δ 7.81 (m, 2H), 7.18 (m, 5H), 4.26 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.78-2.57 (m, 3H), 2.26 (m, 1H), 1.74-1.53 (m, 2H), 1.49 (m, 6H).

[4145] 실시예 I-13. (1s,4s)-에틸1'-아미노-6'-브로모-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'-카복실레이트 (7)의 제조-방법 1



[4146]

[4147] 단계 1: *N*-(5'-브로모-4-메톡시스피로[시클로헥산-1,2'-인덴]-3'(1'H)-일리덴)-2-메틸프로판-2-설피나마이드 (4)의 제조

[4148] 6'-브로모-4-메톡시스피로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (**3**) (923 mg, 2.99 mmol) 및 2-메틸프로판-2-설피나마이드 (1.450 g, 11.96 mmol, 4 eq.)을 포함하는 무수 THF (75 mL) 용액에 Ti(OEt)₄ (5.46 g, 4.96 mL, 23.92 mmol, 8.0 eq)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 밤새 가열 환류하였다. LC-MS로 ca. 45% 전환율을 확

인하였다. 8시간 후, 더 이상의 향상은 없었다. 환류 중인 혼합물에 2-메틸프로판-2-설피아미드 (0.725 g, 5.98 mmol, 2 eq.) 및 Ti(OEt)₄ (2.73 g, 2.5 mL, 11.96 mmol, 4.0 eq)를 첨가하고, 이어서 동량의 2-메틸프로판-2-설피아미드 및 Ti(OEt)₄ 를 14시간 후에 다시 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2일 동안 환류하였고, 93% 전환율을 이 지점에서 얻었다. 상기 반응을 상온에서 냉각한 후, 식염수(3 mL)로 종료하였다. 상기 혼합물을 다시 30분 교반하고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여과 케이크를 EA로 세척하고, 여액을 농축하여 건조하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 원하는 생성물의 분획을 2-메틸프로판-2-설피아미드와 함께 EA (100 mL)에 녹이고, 포화 NaHCO₃ (45 mL) 수용액, 1 M NaOH (40 mL) 및 식염수로 연속하여 세척하였다. 용매를 감압하에 제거하고, Na₂SO₄로 건조, 여과하여 0.968 g 의 원하는 생성물을 **4** 를 얻은 노란색 고체로 얻었다. MS ESI +ve m/z 412 (M+H)⁺.

[4150] 단계 2: N-(6'-브로모-1'-(1-에톡시비닐)-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (5)의 제조

[4151] 에틸비닐에테르 (1) (269 mg, 357 μL, 3.73 mmol, 5 eq.)을 포함하는 드라이 THF (10 mL) 용액에 -78°C, 질소하에 1.7 M t-BuLi을 포함하는 헵탄(1.75 mL, 2.98 mmol, 4 eq.)을 10분 이내에 적가하였다. 얻은 노란색의 맑은 용액의 온도를 0°C까지 30분 이내에 서서히 승온시켰다. 드라이 아이스를 제거하고, 드라이 아이스-아세톤 증탕에 물을 첨가하고, 최종적으로 냉각조를 얼음조로 교체하였다. 0 °C에서 5분 동안 교반한 후, 노란색에서 거의 무색으로 색이 변하였다. 이후 리튬 시약 용액 (2)을 다시 -78°C까지 냉각시키고, 출발물질 **4** (307.5 mg, 0.746 mmol)을 포함하는 드라이 THF (5 mL) 용액에, -78°C에서 정압(positive pressure)으로 첨가하였다. 얻은 혼합물을 이온도에서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응을 포화 NH₄Cl 수용액으로 종료하고, 에테르 및 EA로 추출하고, 모은 유기층을 물 및 식염수로 세척하고, 건조 및 여과하였다. 용매를 감압하에 제거하여 회백색의 거품(foam)을 얻고, 이를 실리카겔 플래시 크로마토그래피 (9:1 eluted with EA in hexane (0-40%))로 정제하여 원하는 생성물 **5** 및 이의 부분입체이성질체 (321 mg, yield 89%)를 얻었다. MS ESI +ve m/z 484 (M+H)⁺.

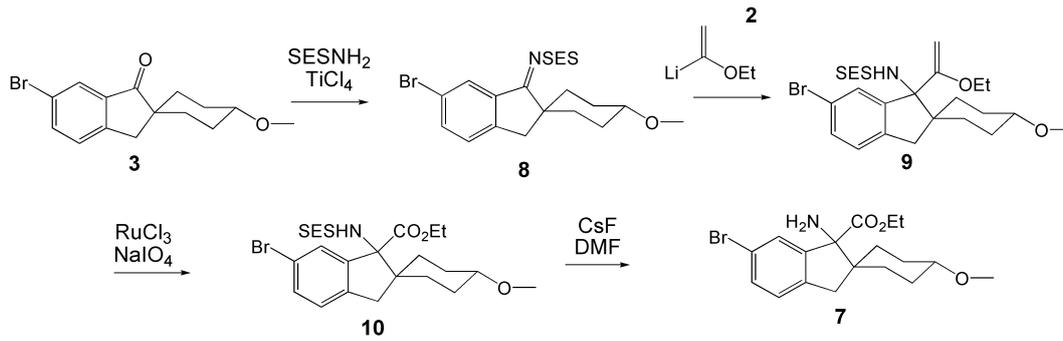
[4153] 단계 3: 에틸 6'-브로모-1'-(1,1-디메틸에틸설피아미도)-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트 (6)의 제조

[4154] N-(6'-브로모-1'-(1-에톡시비닐)-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-일)-2-메틸프로판-2-설피아미드 (5) (200 mg, 0.48 mmol)을 포함하는 아세톤 (15 mL) 용액에, 상온에서 (23°C) KMnO₄ 용액 (5.8 mL, 9.5 g의 KMnO₄ 를 100 mL H₂O에 녹여서 제조)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 또 다른 KMnO₄ 용액(2.2 mL)을 첨가하고, 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 모으기 전에 무색의 맑은 용액이 얻어질 때까지 교반하면서, 5% NaHSO₃로 종료시켰다. 모은 유기층을 2회 EA로 추출하고, 식염수로 세척, Na₂SO₄로 건조, 여과 후 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 플래시 크로마토그래피(EA in hexane (0-60%))로 용출)로 정제하여 원하는 아미노에스테르 (**6**) (62.8 mg, 31%)을 얻었다. MS ESI +ve m/z 486 (M+H)⁺.

[4156] 단계 4: 에틸 1'-아미노-6'-브로모-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트 (7)

[4157] 에틸 6'-브로모-1'-(1,1-디메틸에틸설피아미도)-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트 (**6**) (62.8 mg, 0.129 mmol)을 포함하는 MeOH (5 mL) 용액에 4 M HCl 를 포함하는 디옥산 (2 mL) 용액을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사 **7**을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS ESI +ve m/z 382 (M+H)⁺.

[4159] 실시예 I-14. (1s,4s)-에틸1'-아미노-6'-브로모-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트 (7)의 제조-방법 2



[4160]

[4162] 단계 1. *N*-(5'-브로모-4-메톡시스파이로[시클로hexan-1,2'-인텐]-3'(1'*H*)-일리텐)-2-(트리메틸실릴)에탄설폰아미드 (8)의 제조

[4163] 0℃로 냉각된, 6'-브로모-4-메톡시스파이로[시클로hexan-1,2'-인텐]-1'(3'*H*)-온 (3) (0.9822 g, 3.18 mmol, 1.0 equiv) 및 2-(트리메틸실릴)에탄설폰아미드 (SESNH₂) (0.6338 g, 3.50 mmol, 1.1 equiv)을 포함하는 ClCH₂CH₂Cl (10 mL) 혼합물에, 순차적으로 Et₃N (0.9 mL, 6.46 mmol, 2.0 equiv) 및 TiCl₄ (1.0 M in CH₂Cl₂, 3.4 mL, 3.4 mmol, 1.1 equiv)을 첨가하였다. 10분 교반 후, 얼음조를 제거하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하고, 110 °C, 42시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각시키고, 물로 반응 종료시키고, CH₂Cl₂로 추출하였다. 모은 유기층을 건조하고 (Na₂SO₄), 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(hexan/에틸아세테이트로 용출)로 정제하여 1.3685 g (91%)의 *N*-(5'-브로모-4-메톡시스파이로[시클로hexan-1,2'-인텐]-3'(1'*H*)-일리텐)-2-(트리메틸실릴)에탄설폰아미드 (8)을 고체로 얻었다. LC-MS *t*_R = 2.31 min in 3 min chromatography, *m/z* 472, 474 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (br s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.29-3.21 (m, 3H), 2.98 (s, 2H), 2.16-2.12 (m, 2H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.21-1.17 (m, 2H), 0.10 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 189.97, 151.30, 137.91, 133.35, 127.50, 121.43, 78.10, 55.80, 51.79, 51.39, 39.55, 33.97, 28.60, 9.98, -1.93.

[4165] 단계 2. *N*-(6'-브로모-1'-(1-에톡시비닐)-4-메톡시-1',3'-디히드로스파이로[시클로hexan-1,2'-인텐]-1'-일)-2-(트리메틸실릴)에탄설폰아미드 (9)의 제조

[4166] -78 °C, 질소하에, 에틸 비닐 에테르 (7 mL, 73 mmol)을 포함하는 THF (10 mL) 용액에 1.7 M *t*-BuLi의 펜탄 (26 mL, 44 mmol) 용액을 첨가하였다. 10분 후, 상기 반응 혼합물을 얼음조에서 냉각시키고, 45분 동안 교반하였다. *N*-(5'-브로모-4-메톡시스파이로[시클로hexan-1,2'-인텐]-3'(1'*H*)-일리텐)-2-(트리메틸실릴) 에탄설폰아미드 (2) (1.3508 g, 2.86 mmol)을 포함하는 THF (20 mL) 용액에, 위에서 얻은 에톡시비닐리튬 용액을 -78 °C, 질소하에 캐놀라를 통해 첨가하였다. 2시간 후, LC-MS로 출발물질이 사라짐을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ (5 mL) 및 포화 식염수(20 mL)로 종료하고, 이후 상온에서 1시간 동안 세게 교반하였다. 상기 혼합물을 3회 EtOAc로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 증발시켰다. 미정제 생성물 9 (1.7654 g)를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS *t*_R = 2.43 min in 3 min chromatography, *m/z* 544, 546 (MH⁺), 480, 482.

[4168] 단계 3. 에틸 6'-브로모-4-메톡시-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설폰아미도)-1',3'-디히드로스파이로[시클로hexan-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트 (10)의 제조

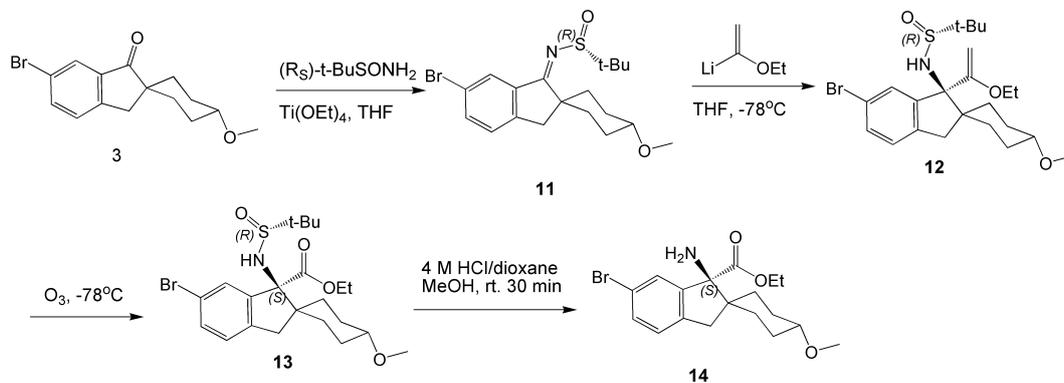
[4169] NaIO₄ (5.9503 g, 27.82 mmol)을 포함하는 H₂O (40 mL) 용액에 RuCl₃ 수화물 (0.0526 g, 0.25 mmol)을 첨가하고, 이어서 위에서 얻은 미정제 *N*-(6'-브로모-1'-(1-에톡시비닐)-4-메톡시-1',3'-디히드로스파이로[시클로hexan-1,2'-인텐]-1'-일)-2-(트리메틸실릴)에탄설폰아미드 (9) (1.0894 g)를 포함하는 EtOAc (60 mL) 용액을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 30분 동안 상온에서 강하게 교반하고, LC-MS로 출발물질이 모두 사라졌음을 확인하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 EtOAc로 2회 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(hexan/에틸아세테이트로 용출)로 정제하여 에틸 6'-브로모-4-메톡시-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설폰아미도)-1',3'-디히드로스파이로[시클로hexan-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트 (10) (0.5329 g,

50% in two steps)를 얻었다. LC-MS $t_R = 2.27$ min in 3 min chromatography, m/z 568, 570 (MNa^+), 333, 335; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.41-4.25 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.08-3.02 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.16-2.04 (m, 3H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 1H), 1.40-1.22 (m, 7H), 0.95-0.88 (m, 1H), 0.80-0.72 (m, 1H), 0.65-0.57 (m, 1H), -0.17 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.13, 142.21, 140.91, 132.97, 132.25, 126.52, 119.45, 78.49, 75.10, 61.87, 55.79, 53.06, 50.92, 38.15, 28.64, 28.38, 28.33, 27.82, 14.18, 9.98, -2.28.

[4171] 단계 4. 에틸 1'-아미노-6'-브로모-4-메톡시-1',3'-디히드로스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트 (7)의 제조

[4172] 에틸 6'-브로모-4-메톡시-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설포나미도)-1',3'-디히드로스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트 (10) (0.2229 g, 0.41 mmol) 및 CsF (0.7893 g, 5.20 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL) 혼합물을 110 °C, 24시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 MeOH로 희석하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 Et₂O로 추출, 셀라이트® 545로 여과, 및 증발시켰다. 미정제 생성물을 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19 x 50 mm column, 10% → 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH으로 8분 및 이후 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH으로 2분, 유속 20 mL/min)로 정제하여 에틸 1'-아미노-6'-브로모-4-메톡시-1',3'-디히드로스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트 (6) (165.8 mg, 82%)를 TFA 염으로 얻었다; LC-MS $t_R = 1.17$ min in 3 min chromatography, m/z 382, 384 (MH^+), 365, 367, 333, 335; 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.47-7.45 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.96 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.46-1.21 (m, 4H), 1.14 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ 169.72, 143.43, 140.85, 134.40, 128.80, 128.11, 121.64, 79.44, 75.09, 64.34, 56.10, 52.49, 40.03, 31.05, 29.50, 29.44, 28.87, 14.24.

[4174] 실시예 I-15. (1r,1'S,4S)-에틸1'-아미노-6'-브로모-4-메톡시-1',3'-디히드로스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트 (14)의 키랄 합성



[4175]

[4176] 화합물 11의 제조

[4177] 화합물 3 및 (R_S)-tert-부틸설포나미드로부터 출발하여 유사한 수율로 화합물 11을 실시예 I-13 단계 1에 기재된 방법에 따라서 합성하였다.

[4179] 화합물 12의 제조

[4180] 화합물 에톡시-에텐 (7.25 g, 0.101 mol)을 포함하는 무수 THF (100 mL) 용액에, -78 °C, 질소하에 *t*-BuLi (63 mL, 0.10 mol, 1.6 M in 헥산)을 적가하고, 20분 동안 교반하였다. 얻은 혼합물을 45분 동안 0 °C에서 교반하였다. -78 °C에서 먼저 얻은 상기 용액에 화합물 11 (8.24 g, 0.02 mol)을 포함하는 무수 THF (300 mL)를 적가하고, 2.5시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 NH₄Cl (50 mL)로 종료시키고, 에틸아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 유기층을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 컬럼 (석유/에틸아세테이트 = 10/1) 및 추가로 분취 HPLC

(염기성)로 정제하여 화합물 **12** (5.2 g, 65%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.351$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 484.1, 486.1 $[M+H]^+$. SFC: $t_R = 3.76$ min in 15 min chromatography, ee = 100%. 1H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.82 (s, 1H), 7.37-7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07-7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.31-4.32 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.22-4.23 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.04-3.09 (m, 1H), 2.96-2.99 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.56-2.60 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.86-1.94 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 2H), 1.34-1.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.27-1.16 (m, 3H), 1.00 (s, 9H).

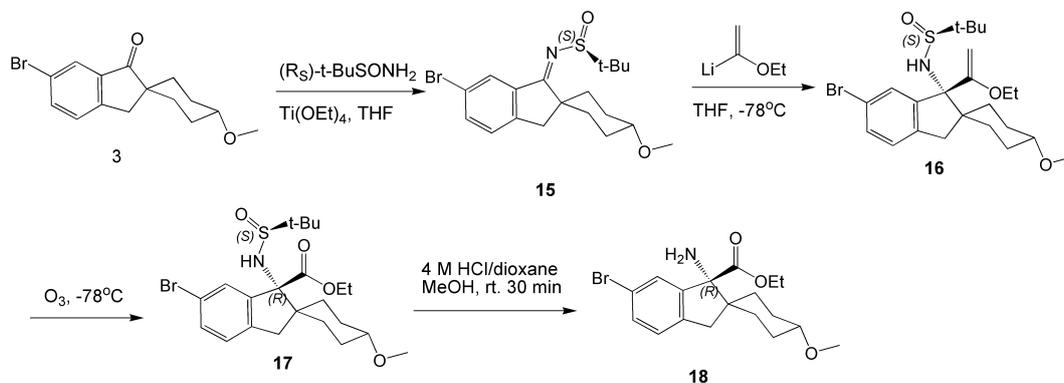
[4182] 화합물 13의 제조

[4183] 화합물 **12** (5.0 g, 10.33 mmol)를 CH₂Cl₂:MeOH = 5:1 (100 mL)에 녹이고, 피리딘 (20 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 -78°C까지 냉각하고, 오존을 20분 동안 상기 혼합물을 통해 버블링시켰고, 상기 혼합물은 무색에서 청색으로 변하였으며, TLC로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 혼합물을 질소로 퍼지하고, Me₂S로 -78 °C에서 처리한 다음, 상온으로 승온시키고, 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 분취 TLC (석유/에틸아세테이트 = 3/1)로 정제하여 화합물 **13** (4.5 g, 90%)을 백색 고체로 얻고, 미정제 생성물의 일부를 추가적으로 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 화합물 **3** (43.30 mg)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.316$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 486.1, 488.1 $[M+H]^+$. SFC: $t_R = 4.37$ min in 15 min chromatography, ee = 100%. 1H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.77-7.78 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.48-7.51 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.23-7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.24-4.39 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.07-3.14 (d, $J = 27.2$ Hz, 2H), 2.72-2.76 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.11-2.14 (m, 1H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.25-1.44 (m, 6H), 1.17 (s, 9H), 0.98-1.09 (m, 1H).

[4185] 화합물 14의 제조

[4186] 화합물 **13** (4.5 g, 9.26 mmol)을 포함하는 MeOH (25 mL) 용액에 4 M HCl 용액이 포함된 디옥산 (10 mL) 용액을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 30분 동안 교반하였다. LC-MS로 잔여 출발물질이 없음을 확인하고, 생성물의 순도는 약 70% 이었다. 용매를 감압하에 제거하고, 미정제 생성물 **14** (3.0 g, 85%)를 무색 오일로 얻고, 잔사를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하고, 미정제 생성물의 일부를 분취 HPLC (염기성)로 추가 정제하여 **14** (39.70 mg)를 무색 오일로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.894$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 404.1, 406.1 $[M+Na]^+$. SFC: $t_R = 6.25$ min in 15 min chromatography, ee = 100%. 1H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.48 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.37-7.40 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.16-7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 1H), 2.92-3.03 (q, $J = 15.6$ Hz, 14.0 Hz, 2H), 2.02-2.06 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.30-1.51 (m, 5H), 1.20-1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[4188] 실시예 I-16. (1*r*,1'*R*,4*R*)-에틸1'-아미노-6'-브로모-4-메톡시-1',3'-디히드로스파이로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트 (18)의 키랄 합성

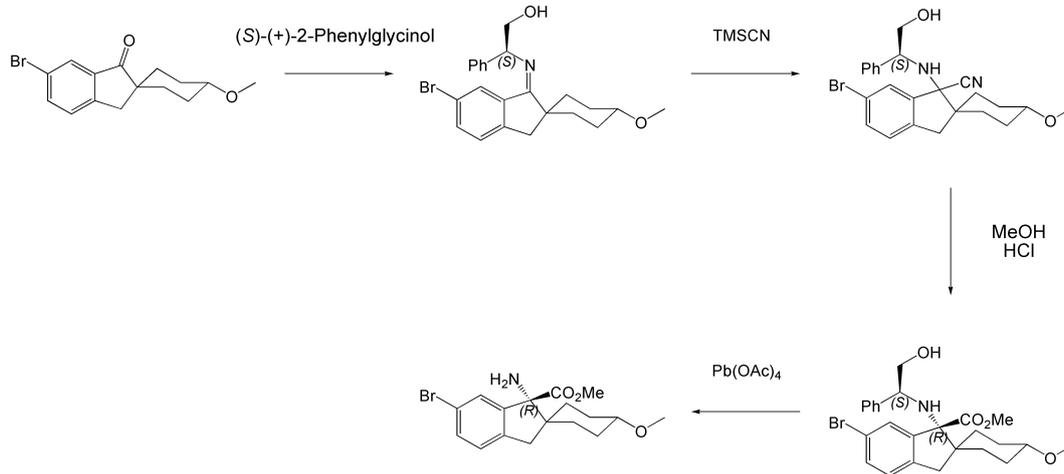


[4189]

[4190] 표제 화합물을 실시예 I-15에 기재되어 있는 방법대로 제조하였다. LC-MS $t_R = 0.894$ min in 2 min

chromatography, MS (ESI) m/z 404.1, 406.1 $[M+Na]^+$. SFC: t_R = 6.25 min in 15 min chromatography, ee = 100%. 1H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37-7.40 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.16-7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12-4.19 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.14-3.22 (m, 1H), 2.92-3.03 (q, J = 15.6 Hz, 14.0 Hz, 2H), 2.02-2.06 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.30-1.51 (m, 5H), 1.20-1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[4192] 실시예 1-17. 메틸 1'-아미노-6'-브로모-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트의 제조



[4193]

[4194] 단계 1. (S)-2-((5'-브로모-4-메톡시스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-3'(1'H)-일리덴)아미노)-2-페닐에탄올의 제조

[4195] *cis*-6'-브로모-4-메톡시스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (2.0105 g, 6.50 mmol), (S)-(+)-2-페닐글리시놀 (0.9290 g, 6.77 mmol), 및 *p*-TsOH 일수화물 (0.0640 g, 0.34 mmol)을 포함하는 톨루엔 혼합물을 2일(2 d) 동안 딥-스탁 트랩(Dean-Stark trap)에서 환류하고, LC-MS로 약 70%의 출발물질의 전환이 이루어짐을 확인하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 미정제 생성물을 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS t_R = 1.27 min in 3 min chromatography, m/z 428, 430 (MH⁺).

[4197] 단계 2. 6'-브로모-1'-(((S)-2-히드록시-1-페닐에틸)아미노)-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카보닐트릴의 제조

[4198] 위에서 얻은, (S)-2-((5'-브로모-4-메톡시스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-3'(1'H)-일리덴)아미노)-2-페닐에탄올을 포함하는 드라이 CH₂Cl₂ (8 mL) 용액을 얼음물로 냉각시키고, 이후, TMSCN (1.8 mL, 13.5 mmol) 및 드라이 MeOH (3.6 mL)를 첨가하였다. 상기 냉각조를 제거하고, 상기 반응 혼합물을 24시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거한 후, 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC-MS t_R = 2.02 min in 3 min chromatography, m/z 455, 457 (MH⁺).

[4200] 단계 3. 메틸 6'-브로모-1'-(((S)-2-히드록시-1-페닐에틸)아미노)-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카복실레이트의 제조

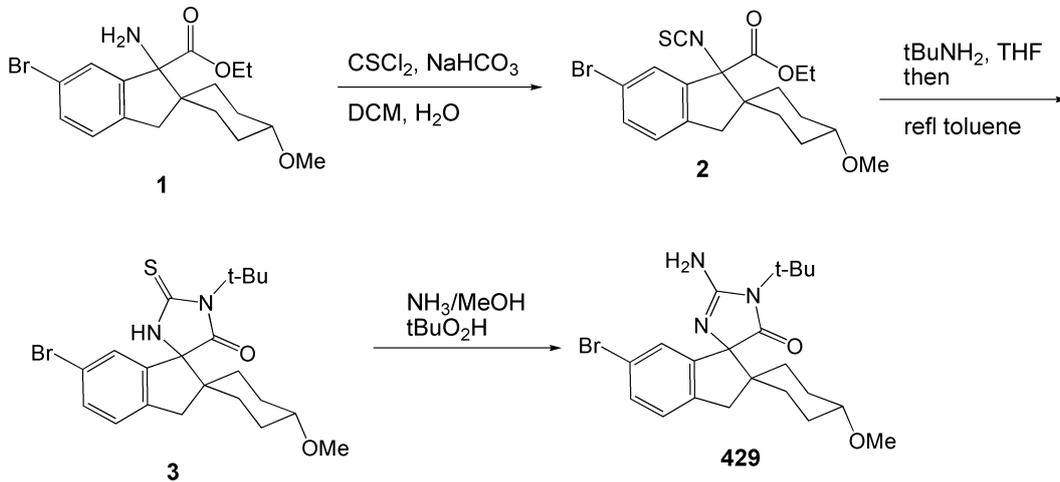
[4201] 위에서 얻은, 6'-브로모-1'-(((S)-2-히드록시-1-페닐에틸)아미노)-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'-카보닐트릴을 40 mL 표화 메탄올 HCl에 용해시켰다. 얻은 혼합물을 100 °C, 18 h 시간 동안 가열하였다. 상기 메탄올을 증발시키고, 잔사를 에틸아세테이트로 희석하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃, 물, 및 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 제거한 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 0.2166 g (7%)의 아미노에스테르를 부분임체이성질체의 혼합물로 얻고, 1.5226 g (75%)의 *cis*-6'-브로모-4-메톡시스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온을 회수하였다.

[4202] 상기 아미노에스테르를 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19 x 50 mm column, 10% →90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH으로 8분 및 이후 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH으로 2분, 유속 20 mL/min)로 추가 정제하여 메틸 6'-브로모-1'-(((S)-2-히드록시-1-페닐에틸)아미노)-4-메톡시-1',3'-디히드로스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'-카복실레이트를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.96$ min in 3 min chromatography, $t_R = 9.49$ (major), 9.99 (minor) min in 16 min chromatography as a ratio of (93:7), m/z 488, 490 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.21-6.95 (m, 8H), 4.17 (dd, $J = 10, 4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (dd, $J = 11, 4$ Hz, 1H), 3.45 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.18-3.01 (m, 3H), 2.29-2.15 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.39-1.27 (m, 3H), 0.99-0.93 (m, 1H).

[4204] 단계 4. 메틸 1'-아미노-6'-브로모-4-메톡시-1',3'-디히드로스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'-카복실레이트의 제조

[4205] 메틸 6'-브로모-1'-(((S)-2-히드록시-1-페닐에틸)아미노)-4-메톡시-1',3'-디히드로스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'-카복실레이트 (0.0180 g, 0.03 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (3 mL) 및 MeOH (1.5 mL) 용액에 Pb(OAc)₄ (0.0500 g, 0.11 mmol)를 0 °C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19 x 50 mm column, 10% →90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH으로 8분 및 이후 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH으로 2분, 유속 20 mL/min)로 정제하여 0.0136 g (94%)의 메틸 1'-아미노-6'-브로모-4-메톡시-1',3'-디히드로스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'-카복실레이트를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.11$ min in 3 min chromatography, m/z 368, 370 (MH⁺), 351, 353, 319, 321; ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.57-7.54 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 2.09-2.06 (m, 2H), 1.61-1.29 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 170.36, 143.46, 140.64, 134.50, 128.89, 128.09, 121.70, 79.44, 75.22, 56.11, 54.06, 52.58, 39.97, 31.11, 29.52, 29.44, 28.88.

[4207] 실시예 366. 화합물 429의 제조



[4208]

[4209] 단계 1: 이소티오시아나이드 2의 제조

[4210] 미정제 화합물 1 (0.13 mmol)을 0°C에서 냉각된, NaHCO₃ (714 mg, 8.5 mmol)을 포함하는 H₂O (10 mL) 및 DCM (1 mL) 용액에 첨가하고, 이 교반된 혼합물에 티오포스겐 (12 μL, 18.4 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고, °C에서 30시간 동안 교반시킨 다음, 또 다른 티오포스겐 (8 μL, 0.11 mmol) 부분을 첨가하였다. 반응을 DCM으로 희석하고, 분리된 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조, 및 여과하고, 농축하여 원하는 생성물 (1s, 4s)-에틸6'-브로모-1'-이소티오시아나이드 4-메톡시-1',3'-디히드로스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'-카복실레이트 (2)를 오일상으로 얻었다.

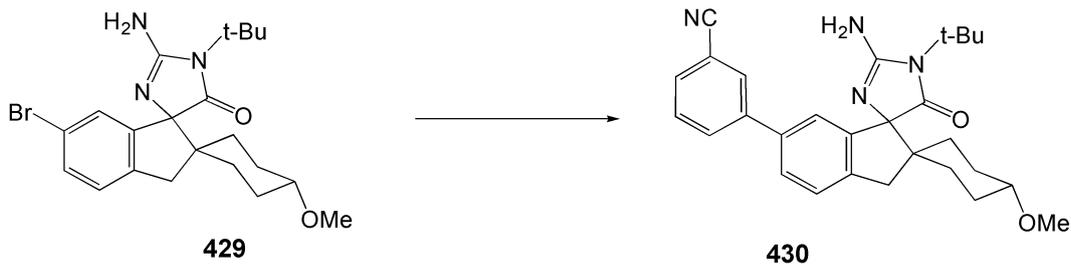
[4212] 단계 2: 티오히단토인 3의 제조

[4213] 이전 단계에서 얻은 (1s,4s)-에틸6'-브로모-1'-이소티오시아나토-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'-카복실레이트 (2)를 포함하는 THF (3 mL) 용액에 tert-부틸아민 (0.2 mL)을 첨가하고, 12시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 EA로 희석하고, 1 M HCl, 식염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 농축하였다. 잔사를 톨루엔 (3 mL)에 녹이고, 2.5시간 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 건조를 위해 농축하였다. 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 DCM (2 mL) 및 헥산 (2 mL)에 녹이고, 증발시켜 209 mg의 6-브로모-1'-메틸-2-페닐-2'-티옥소-2',3'-디히드로-1'-H-스피로[크로마-N-4,4'-피리미딘]-6'(5'H)-온 (3)을 백색 거품으로 얻었다. 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS ESI +ve m/z 451 (M+H)⁺.

[4215] 단계 3: 아크릴구아니딘 4의 제조

[4216] 7 M NH₃ 용액을 포함하는 MeOH (8 mL)에 들어있는 상기 미정제 생성물 용액에 t-BuO₂H 용액(5 M in nonane, 1 mL)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 밤새 교반하고, EA로 희석한 다음, 5% NaHSO₃, 및 식염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 원하는 생성물 2.51 mg을 TFA 염으로 얻었다. MS ESI +ve m/z 434 (M+H)⁺. t_R: 1.60 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.51 (dd, J = 8.4, 2.0, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.12 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.68 (s, 9H), 1.48-1.27 (m, 5H).

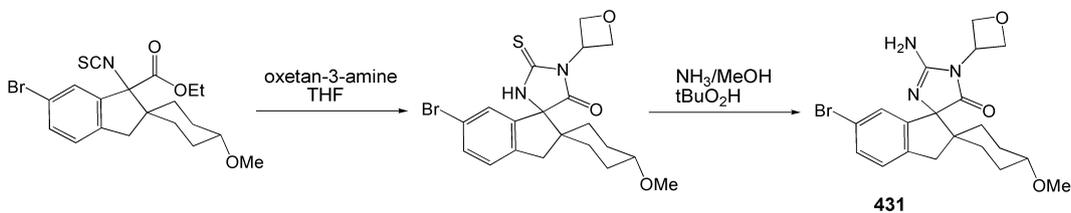
[4218] 실시예 367. 화합물 430의 제조



[4219]

[4220] 표제 화합물을 실시예 27에 기재되어 있는 방법으로 얻었다. MS ESI +ve m/z 457 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.21 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.13 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.69 (s, 9H), 1.48-1.42 (m, 3H), 1.37-1.29 (m, 2H).

[4222] 실시예 368. 화합물 431의 제조



[4223]

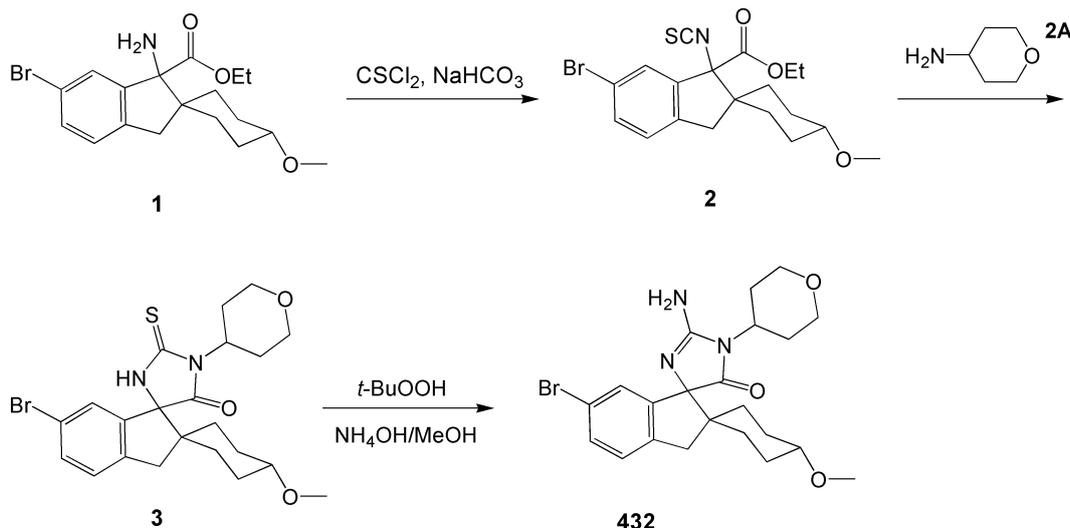
[4224] 단계 1:

[4225] (1s,4s)-에틸6'-브로모-1'-이소티오시아나토-4-메톡시-1',3'-디히드로스피로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'-카복실레이트 (110 mg, 0.26 mmol) 및 옥세타-N-3-아민 (80 mg, 1.09 mmol) 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었다. MS ESI +ve m/z 451 (M+H)⁺.

[4227] 단계 2:

[4228] 위에서 얻은 미정제 생성물 (35 mg, 0.078 mmol)을 포함하는 7 M NH₃ 용액이 들어 있는 MeOH (3 mL) 용액에 *t*-BuO₂H 용액을 (5 M in nonane, 0.6 mL) 첨가하였다. 얻은 혼합물을 밤새 교반하고, EA로 희석하고, 이후 5% NaHSO₃, 및 식염수로 연속하여 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 원하는 생성물 6.3 mg을 TFA 염으로 얻었다. MS ESI +ve *m/z* 434 (M+H)⁺. *t_R*: 1.24 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.14 (m, 2H), 4.86 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.08 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.69 (s, 9H), 1.52 (dd, *J* = 13.6, 3.6 Hz, 1H), 1.47-1.41 (m, 2H), 1.36-1.28 (m, 2H).

[4230] 실시예 369. 화합물 432의 제조



[4231]

[4232] 화합물 2의 일반적인 제조

[4233] 화합물 1 (200 mg, 0.523 mmol)에 CH₂Cl₂ (10 mL), H₂O (10 mL) 및 NaHCO₃ (439 mg, 5.23 mmol)을 첨가하였다. 교반된 이 혼합물에 티오포스젠 (144 mg, 1.26 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 50분 동안 교반하고, LC-MS로 잔여 출발물질이 없음을 확인하였다. CH₂Cl₂ (3 x 10 mL)로 추출한 후, 식염수로 세척(2 x 10 mL), 건조 및 용매를 감압하에 제거하고, 미정제 화합물 2 (200 mg, 90%)을 노란색 오일로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4235] 화합물 3의 일반적인 제조

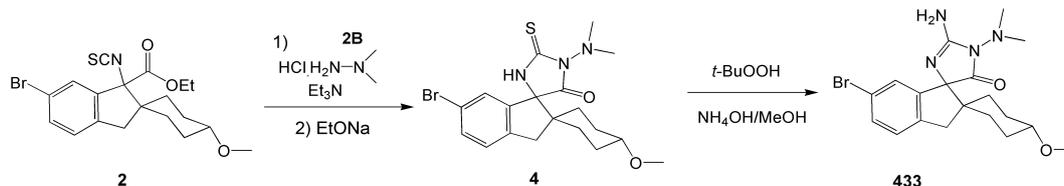
[4236] 화합물 2 (50 mg, 0.118 mmol)을 포함하는 THF (5 mL) 용액에 화합물 2A (24 mg, 0.236 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, LC-MS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 반응을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 1 M HCl (2 x 5 mL)로 과량의 아민을 제거하기 위해 세척하고, 포화 NaHCO₃ 수용액(2 x 10 mL) 및 식염수(2 x 10 mL)로 세척하였다. 용매를 제거하고, Na₂SO₄로 건조하고, 미정제 화합물 3 (50 mg, 88%)을 노란색 오일로 얻었다. 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4238] 화합물 432의 제조

[4239] 화합물 3 (50 mg, 0.104 mmol)을 포함하는 MeOH (5 ml) 및 NH₄OH (1 ml) 용액에 *t*-BuO₂H (289 mg, 2.09 mmol, 65% in water) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 증발시켜 용매를 제거하였다. 잔사를 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 화합물 432 (7.0 mg, 15%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS *t_R* = 0.962 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 462.1, 464.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.41-7.43 (dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.99-4.08 (m, 3H), 3.43-3.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.14-3.17 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 2H), 2.38-2.58 (m, 2H), 1.89-2.05 (m, 3H),

1.56-1.63 (m, 3H), 1.29-1.43 (m, 4H).

[4241] 실시예 370. 화합물 433의 제조



[4242]

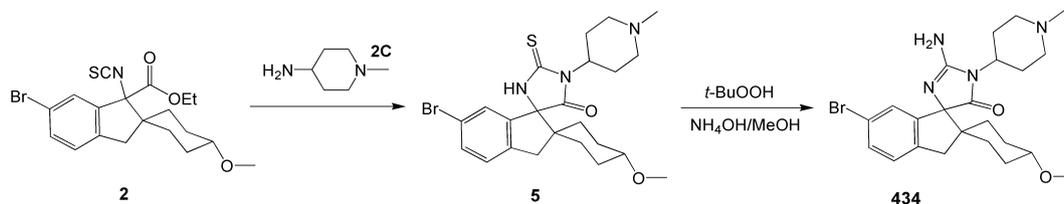
[4243] 1. 화합물 4의 제조

[4244] 화합물 2 (50 mg, 0.118 mmol)을 포함하는 THF (5 mL) 용액에 화합물 2B (31 mg, 0.236 mmol) 및 Et₃N (24 mg, 0.236 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, LC-MS로 단지 중간체만 존재함을 확인하였고, EtONa (16 mg, 0.236 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, LC-MS로 반응이 완결됨을 확인하고, 반응을 EtOAc (20 mL)로 희석하고, 과량의 아민을 제거하기 위해 1 M HCl (2 x 5 mL)로 세척하고, 포화 NaHCO₃ 수용액 (2 x 10 mL) 및 식염수(2 x 10 mL)로 세척하였다. 용매를 제거하고, Na₂SO₄로 건조하고, 미정제 화합물 4 (50 mg, 97%)을 노란색 오일로 얻었다. 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4246] 2. 화합물 433의 제조

[4247] 화합물 4 (50 mg, 0.114 mmol)을 포함하는 MeOH (5 ml) 및 NH₄OH (1 ml) 용액에 t-BuO₂H (317 mg, 2.28 mmol, 65% in water) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 증발시켜 용매를 제거하였다. 잔사를 분취 HPLC (염기성)로 정제하여 화합물 433 (10.0 mg, 22%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.971 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 421.1, 423.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.40-7.42 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.11-3.20 (m, 1H), 2.98-3.09 (m, 2H), 2.87-2.91 (d, J = 16.0 Hz, 6H), 1.92-2.06 (m, 3H), 1.64-1.71 (m, 1H), 1.28-1.42 (m, 4H).

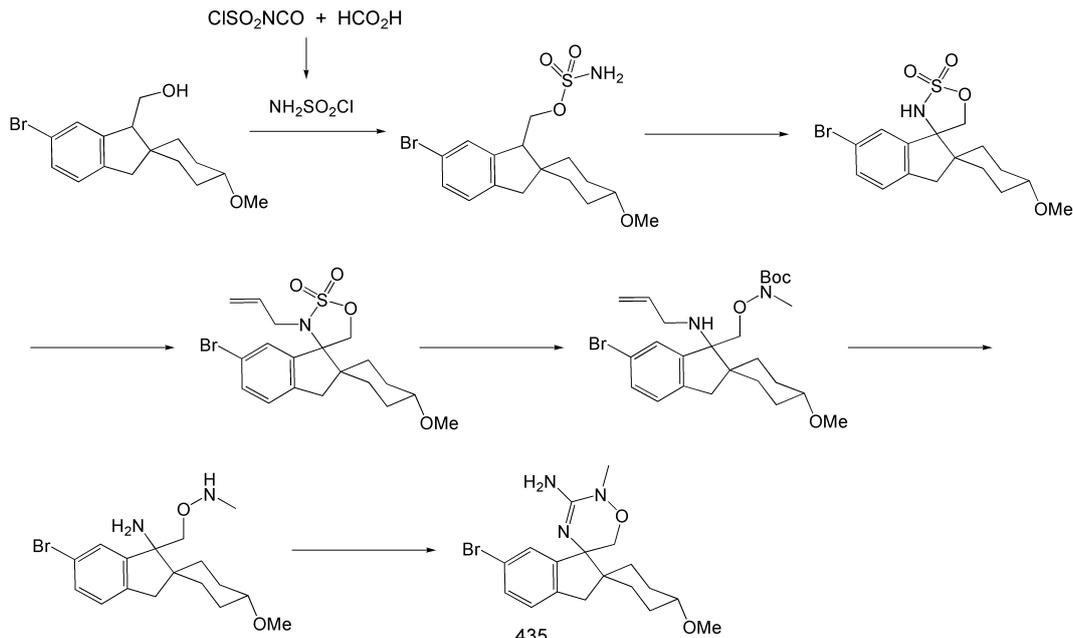
[4249] 실시예 371. 화합물 434의 제조



[4250]

[4251] 표제 화합물을 실시예 369에 기재된 합성방법에 따라, 화합물 2 및 1-메틸피페리딘 -4-아민으로부터 출발하여 합성하였다. LC-MS t_R = 0.717 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 475.2, 477.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.40-7.42 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.22-7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 3.02-3.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.96-2.98 (m, 2H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.89-2.16 (m, 6H), 1.56-1.70 (m, 3H), 1.26-1.42 (m, 3H).

[4253] 실시예 372. 화합물 435의 제조



[4254]

[4255] 단계 1:

[4256] 클로로설포닐 이소시아네이트 (1.6 mL, 2.60 g, 18.38 mmol)을 포함하는 톨루엔 (8 mL)에 포름산 (0.69 mL, 846 mg, 18.38 mmol)을 적가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 10분 동안 교반하고, 농축하여 설파모일 클로라이드(sulfamoyl chloride)를 얻고, 정제 없이 사용하였다.

[4257] 알콜 (226 mg, 0.69 mmol)을 포함하는 *N,N*-디메틸아세트아마이드 (3 mL) 용액에, 0°C, 질소하에, 설파모일클로라이드(241 mg, 2.08 mmol, 3 eq.)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응을 EA로 희석하고, H₂O 및 식염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 및 여과하고, 감압하에 증발시켜 미정제 생성물을 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4259] 단계 2:

[4260] 상기 미정제 생성물이 들어있는 드라이 DCM (10 mL) 용액에 질소하에 MgO (64 mg, 1.59 mmol, 2.3 eq.), Rh₂(OAc)₄ (11 mg, 3.6 mmol%) 및 PhI(OAc)₂ (244 mg, 0.76 mmol, 1.1 eq.)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하고, MgSO₄ 패드로 여과하고, DCM으로 세척하였다. 여액을 증발시키고, 잔사를 실리카겔 컬럼(EA/헥산 (0-60%))으로 정제하여 원하는 생성물 168 mg을 백색 고체로 얻었다.

[4262] 단계 3:

[4263] 상기 미정제 생성물 (138 mg, 0.34 mmol)을 포함하는 DCM (8 mL) 용액에, 상온에서 알릴 아이오다이드 (0.4 mL), Bu₄NCl (16 mg, 0.058 mmol) 및 40% NaOH (3 mL)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 교반하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 H₂O, 식염수로 연속적으로 추출하고, 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과하고, 농축하여 원하는 생성물을 얻었다.

[4265] 단계 4:

[4266] *tert*-부틸 하이드록시(메틸)카바메이트 (600 mg, 4.08 mmol, *Org. Lett* **2007**, *9*, 4009에 기재되어 있는 방법에 따라 제조)를 포함하는 무수 DMF (2.5 mL) 용액에, 상온, 질소하에 NaH (60%, 163 mg, 4.08 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 15분 교반하고, 상기 미정제 화합물이 들어있는 무수 DMF (1.5 mL) 용액을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응을 포화 NH₄Cl 수용액으로 종료시키고, EA로 추출하고, 분리된 유기층을 H₂O, 식염수로 연속적으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 농축하였다. 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS ESI +ve m/z 509 (M+H)⁺.

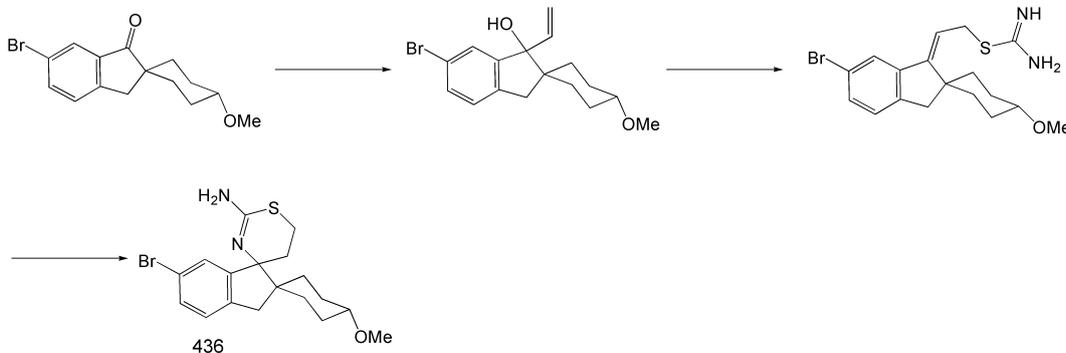
[4268] 단계 5:

[4269] 상기 생성물 및 $\text{RhCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 를 포함하는 EtOH (5 mL) 용액을 3시간 동안 환류하고, 농축하였다. 잔사를 20% TFA를 포함하는 DCM에 녹이고, 30분 동안 교반하였다. 상기 반응을 농축하고, 분취 HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로 얻었다. 이를 DCM에 녹이고, NaHCO_3 수용액 및 식염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 로 건조하고, 여과 및 농축하여 4.5 mg의 원하는 생성물을 유리 아민으로 얻었다. MS ESI +ve m/z 369 (M+H)⁺.

[4271] 단계 6:

[4272] 상기 생성물 (4.5 mg, 0.012 mmol)을 포함하는 EtOH (3 mL) 용액에 시아노젠 브로마이드 (0.2 M in THF, 0.2 mL, 0.04 mmol) 용액을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 TFA 염으로 얻었다. MS ESI +ve m/z 394 (M+H)⁺. t_R : 1.31 min. ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 7.52 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.6$, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.35 (s, 3H), 3.17 (m, 1H), 3.06 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.70 (dd, $J = 13.6$, 2.8 Hz, 1H), 1.61 (td, $J = 13.6$, 4.0 Hz, 1H), 1.51-1.29 (m, 4H).

[4274] 실시예 373. 화합물 436의 제조



[4275]

[4276] 단계 1:

[4277] (1s,4s)-6'-브로모-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (353 mg, 1.14 mmol)을 포함하는 무수 THF (8 mL) 용액에 -78°C에서 비닐마그네슘브로마이드를 포함하는 THF (1 M, 5.7 mL, 5.7 mmol) 용액을 적가하였다. 반응 온도를 상온까지 승온시키고, 다시 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 0°C까지 냉각시키고, 포화 NH_4Cl 수용액으로 종료시키고, 에틸 에테르 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 H_2O , 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 이를 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 320 mg의 (1r,4r)-6'-브로모-4-메톡시-1'-비닐-1',3'-디히드로스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'-올을 얻었다. MS ESI +ve m/z 319 (M+H-H₂O)⁺.

[4279] 단계 2:

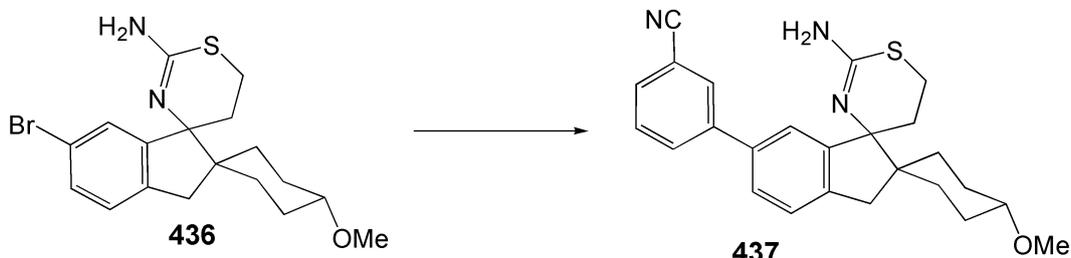
[4280] (1r,4r)-6'-브로모-4-메톡시-1'-비닐-1',3'-디히드로스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'-올 (162 mg, 0.48 mmol) 및 티오우레아 (55 mg, 0.72 mmol)을 포함하는 HOAc (3 mL) 및 1 M HCl (1.2 mL)의 혼합물을 상온에서 20분 교반하고, 이후 12시간 동안 40 °C에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하여 252 mg의 2-((1r,4r)-5'-브로모-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-3'(1'H)-일리덴)에틸 카르바미도티오에이트 HCl 염 및 티오우레아 혼합물을 얻었다. 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS ESI +ve m/z 395 (M+H)⁺.

[4282] 단계 3:

[4283] 2-((1r,4r)-5'-브로모-4-메톡시스파이로[시클로헥산-1,2'-인덴]-3'(1'H)-일리덴)에틸 카르바미도티오에이트 HCl 염 및 티오우레아 (98 mg, ca. 0.187 mmol) 혼합물을 MeSO_3H (0.15 mL)를 포함하는 TFA (1.5 mL)에 녹이고, 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 에틸아세테이트에 녹이고, 포화

NaHCO₃로 세척하였다. 분리된 수층을 에틸아세이트로 다시 한 번 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 상기 여액을 농축하고 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 69 mg의 원하는 생성물을 TFA 염으로 얻었다. MS ESI +ve m/z 395 (M+H)⁺. t_R: 1.25 min. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 7.50-7.46 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.39-3.18 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.03 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.96 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 4H), 1.43-1.32 (m, 2H).

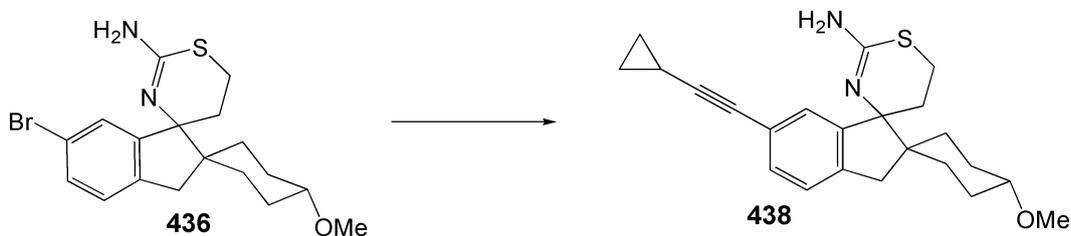
[4285] 실시예 374. 화합물 437의 제조



[4286]

[4287] 화합물 436 (15.9 mg, 0.03 mmol), 3-시아노페닐보론산(20 mg, 0.14 mmol), Cs₂CO₃ (60 mg, 0.18 mmol) 및 촉매량의 PdCl₂(PPh₃)₂ 을 포함하는 1,4-디옥산 (3 mL) 및 H₂O (0.2 mL) 혼합물을 110℃, 마이크로웨이브 오븐에서 15분 동안, 130 ℃, 마이크로웨이브 오븐에서 다시 10분 동안 가열하였다. 10 mL의 물을 첨가하고, EA로 추출하고, 분리된 유기층을 식염수로 세척, 및 Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. MS ESI +ve m/z 418 (M+H)⁺. t_R: 1.37 min. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.36 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.5-2.44 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.66-1.56 (m, 4H), 1.45-1.39 (m, 2H).

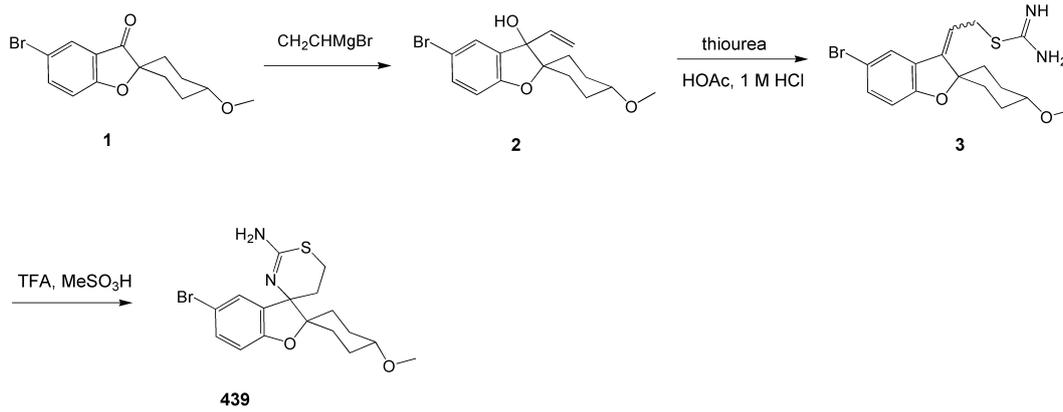
[4289] 실시예 375. 화합물 438의 제조



[4290]

[4291] 화합물 436 (41 mg, 0.08 mmol), Cs₂CO₃ (72 mg, 0.22 mmol) 및 촉매량의 PdCl₂(PPh₃)₂ 을 포함하는 톨루엔 (3 mL) 혼합물을 탈기하고, 질소로 3회 퍼지하고, 트리부틸(시클로프로필에틸닐)스타난(43 mg, 0.12 mmol)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 130℃, 마이크로웨이브 오븐에서 10분 동안 가열하였다. 상기 반응을 EA로 희석하고, CsF 수용액 및 식염수로 연속적으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 원하는 생성물을 얻었다. MS ESI +ve m/z 381 (M+H)⁺. t_R: 1.47 min. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.35-3.18 (m, 3H), 3.05 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.65-1.34 (m, 7H), 0.88 (m, 2H), 0.71 (m, 2H).

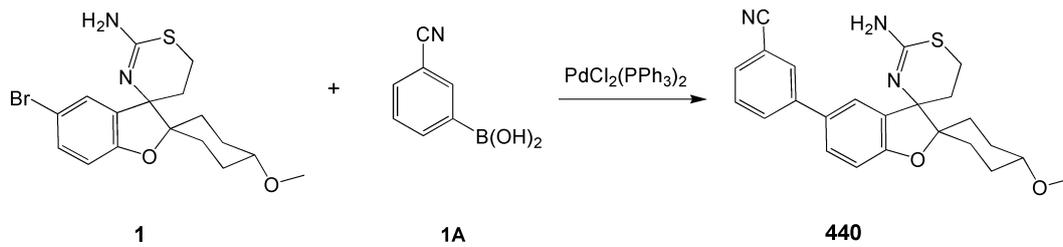
[4293] 실시예 376. 화합물 439의 제조



[4294]

[4295] 표제 화합물을 화합물 1로부터 출발하여 실시예 373에 기재된 방법으로 제조하였다. LC-MS $t_R = 0.772$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 397, 399 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.27-3.37 (m, 6H), 2.49-2.60 (m, 2H), 2.00-2.10 (m, 2H), 1.40-1.47 (m, 1H), 1.52-1.69 (m, 5H).

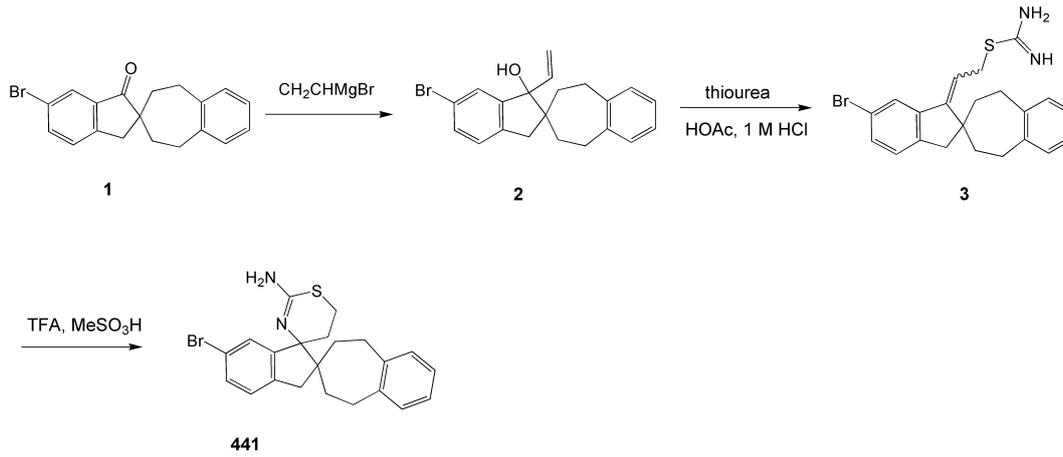
[4297] 실시예 377. 화합물 440의 제조



[4298]

[4299] 화합물 1A (19 mg, 0.126 mmol) 및 화합물 1 (50 mg, 0.126 mmol)을 포함하는 1, 4-디옥산 (3.2 mL), 및 Cs_2CO_3 수용액(2 M, 1.5 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 질소 흐름으로 상기 반응혼합물을 버블링시켜 탈산소화하였다. 이후, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mg, 0.006 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 120 °C, 35분 동안 조사하였다. TLC로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (헥산: EtOAc = 5:1) 및 분취 HPLC로 정제하여 생성 화합물 440 (1.0 mg, 2%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.965$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 420 $[M+H]^+$. 1H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz): δ 7.69 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.10-3.20 (m, 2H), 2.98-3.10 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 4H), 1.59-1.77 (m, 5H), 1.18 (m, 1H).

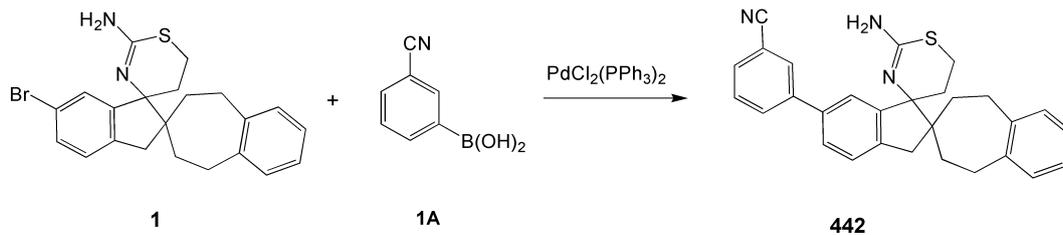
[4301] 실시예 378. 화합물 441의 제조



[4302]

[4303] 표제 화합물을 화합물 1로부터 출발하여, 실시예 373에 기재되어 있는 방법으로 제조하였다. LC-MS $t_R = 0.923$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 427, 429 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.46 (dd, $J = 1.6$, 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.03 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.40-1.50 (m, 2H).

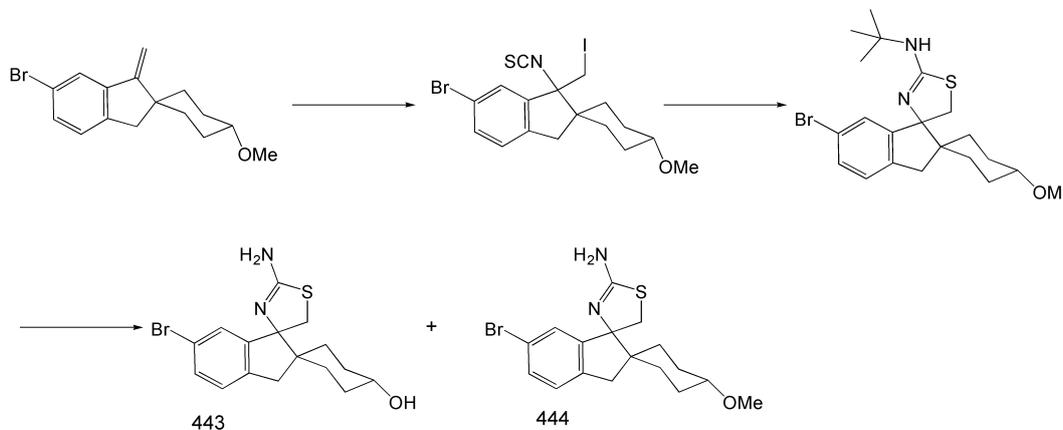
[4305] 실시예 379. 화합물 442의 제조



[4306]

[4307] 표제 화합물을 화합물 1 및 1A로부터 출발하여, 실시예 377에 기재되어 있는 방법으로 26%의 수율로 제조하였다. LC-MS $t_R = 1.121$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 450 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.15 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.06-3.16 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.48-3.61 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.55-1.66 (m, 2H).

[4309] 실시예 380. 화합물 443 및 444의 제조



[4310]

[4311] 단계 1:

[4312] (1s,4s)-6'-브로모-4-메톡시-1'-메틸렌-1',3'-디히드로스파이로[시클로hexan-1,2'-인덴] (10.3 mg, 0.034

mmol), I₂ (20 mg, 0.104 mmol)을 포함하는 DCM (2 mL) 용액에 KSCN (16.5 mg, 0.17 mmol), 촉매량의 테트라부틸암모늄 클로라이드 및 H₂O (0.1 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 상온에서 교반하였고, 10% NaHSO₃ 수용액으로 반응 종료하고, DCM으로 추출하였다. 분리된 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 및 여과하였다. 상기 여액을 농축하여 미정제 생성물 (1r,4r)-6'-브로모-1'-(아이오도메틸)-1'-이소티오시아나토-4-메톡시-1',3'-디히드로스파이로[시클로hexan-1,2'-인덴]을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4314] 단계 2:

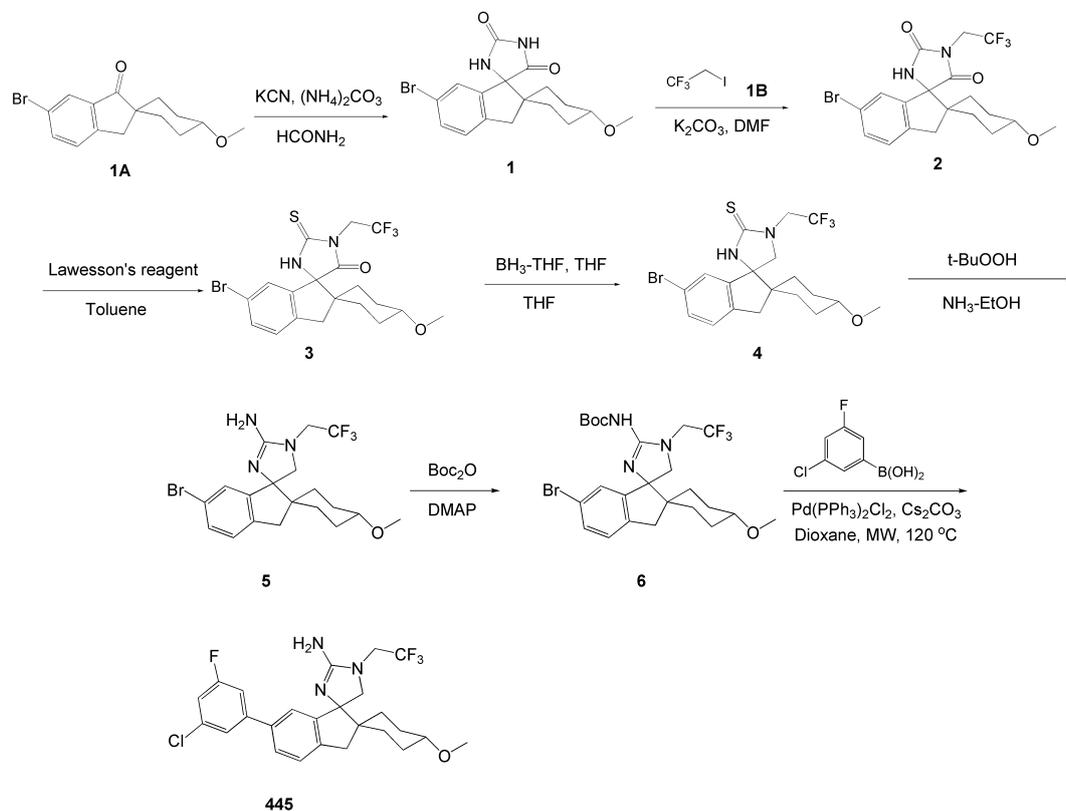
[4315] 상기 미정제 생성물을 포함하는 THF (3 mL) 용액에 tert-부틸아민 (5 mg, 7 μl, 0.068 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 8 mg의 원하는 생성물을 얻었다. MS ESI +ve m/z 437 (M+H)⁺.

[4317] 단계 3:

[4318] 상기 생성물을 포함하는 진한 HCl (2 mL)을 60-90분 동안 교반하였다. 상기 반응을 상온으로 냉각하고, EA로 희석하고, K₂CO₃로 중화시키고, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하고, 여과하였다. 여액을 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 1.7 mg의 **화합물 443** 및 3 mg의 **화합물 444**를 얻었다. **화합물 443**: MS ESI +ve m/z 367 (M+H)⁺. t_R: 1.07 min. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.03 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.54-1.42 (m, 4H).

[4319] **화합물 444**: MS ESI +ve m/z 381 (M+H)⁺. t_R: 1.27 min. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD): 7.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.02 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.54-1.52 (m, 2H), 1.40-1.33 (m, 2H).

[4321] 실시예 381. **화합물 445의 제조**



[4322]

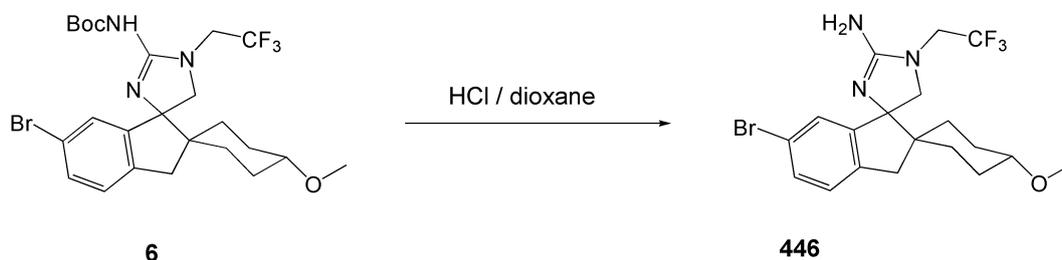
- [4323] 화합물 1의 제조
- [4324] 스틸 오토클레이브에 화합물 **1A** (3.0 g, 9.7 mmol), KCN (1.4 g, 21.5 mmol) 및 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (9.5 g, 98.9 mmol)을 포함하는 포름아마이드(60 mL)의 혼합물을 장입하였다. 상기 혼합물을 120 °C, 72시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 얼음을 붓고, 에틸아세테이트: 이소프로판올 = 3:1 (200 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(200 mL x 2)하였다. 분리된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 혼합용매(석유에테르: 에틸아세테이트 = 10: 1 (50 mL x 2))로 정제하여 화합물 **1** (2.4 g, 68%)을 노란색 고체의, LC-MS 상의 70% 순도로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS: $t_R = 1.69 \text{ min in } 3 \text{ min chromatography}$, MS (ESI) $m/z=379.25 \text{ [M+H]}^+$.
- [4326] 화합물 2의 제조
- [4327] 스틸 오토클레이브에 화합물 **1** (0.8 g, 1.41 mmol), 1,1,1-트리플루오로-2-아이오도-에탄(1.5 g, 7.14 mmol) 및 K_2CO_3 (1.0 g, 7.24 mmol)을 포함하는 DMF (30 mL)의 혼합물을 장입하였다. 상기 혼합물을 80 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 2시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 식염수(100 mL)를 부었다. 상기 혼합물을 에틸아세테이트 (50 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(50 mL x 3)하였다. 분리된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하고, 얻은 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 20:1 to 3:1)로 정제하여 화합물 **2** (0.60 g, 92%)을 연한 노란색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 2.02 \text{ min in } 3 \text{ min chromatography}$, MS (ESI) $m/z=461.5 \text{ [M+H]}^+$.
- [4329] 화합물 3의 제조
- [4330] 밀봉된 튜브에 화합물 **2** (0.20 g, 0.43 mmol), 로슨 시약 (0.20 g, 0.48 mmol)을 포함하는 디옥산 (2 mL) 혼합물을 장입하고, 150 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 침전물을 여과하고, 에틸아세테이트 (20 mL x 2)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 **3** (0.15 g, 73%)을 백색 고체로 얻었다.
- [4332] 화합물 4의 제조
- [4333] 화합물 **3** (0.15 g, 0.31 mmol)을 포함하는 무수 THF (2 mL) 용액에 $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1 M in THF, 20 mL, 20 mmol)를 상온에서 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 72시간 동안 환류 교반하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 메탄올 (20 mL)로 조심스럽게 종료시키고, 진공에서 농축한 다음 잔사를 CH_2Cl_2 (50 mL)에 녹였다. 상기 혼합물을 1 N NaOH (10 mL) 및 식염수(20 mL x 2)로 순차적으로 세척하였다. 분리된 유기층을 Na_2SO_4 로 건조하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 5: 1)로 정제하여 화합물 **4** (60 mg, 42%)을 백색 고체, 59% 순도(LC-MS 에서 측정)로 얻고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS: $t_R = 2.15 \text{ min in } 3 \text{ min chromatography}$, MS (ESI) $m/z = 463.4 \text{ [M+H]}^+$.
- [4335] 화합물 5의 제조
- [4336] 화합물 **4** (60 mg, 0.13 mmol)을 포함하는 EtOH (4 mL) 용액에 $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (0.20 g, 2.22 mol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하였다. H_2O (20 mL)를 잔사에 첨가하고, 얻은 혼합물을 에틸아세테이트 (10% 메탄올 함유) (20 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(20 mL x 2), Na_2SO_4 로 건조, 고체를 여과하고, 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 1: 1)로 정제하여 화합물 **5** (50 mg, 86%)를 76% 순도의 백색 고체로 얻고, 다음 단계에서 직접 사용하였다. LC-MS: $t_R = 1.62 \text{ min in } 3 \text{ min chromatography}$, MS (ESI) $m/z = 446.0 \text{ [M+H]}^+$.
- [4338] 화합물 6의 제조
- [4339] 화합물 **5** (50 mg, 0.11 mmol, 76% purity), *tert*-부틸디카보네이트 (48 mg, 0.22 mmol) 및 DMAP (27 mg, 0.22 mmol)을 포함하는 THF (5 mL) 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: 에틸아세테이트 = 2: 1)로 정제하여 화합물 **6** (30 mg, 50%)을 백색 고체로 얻

었다. LC-MS: 699-091-1B, $t_R = 2.06$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 546.2$ $[M+H]^+$.

[4341] 화합물 445의 제조

[4342] 화합물 6 (10 mg, 0.018 mmol), 3-클로로-5-플루오로 벤젠보론산(6 mg, 0.034 mmol), Cs_2CO_3 (2 M, 0.2 mL) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1 mg)을 포함하는 1,4-디옥산 (0.5 mL) 혼합물을 질소하에 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에 서 30분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC 및 분취 HPLC로 정제하여 화 합물 445 (3.4 mg, 38%)를 98% 순도로 얻었다. 1H NMR: (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.55-7.65 (dd, $J = 2.0, 6.0$ Hz, 1H), 7.50-7.55 (s, 1H), 7.40-7.45 (s, 1H), 7.35-7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 4.25-4.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.20-4.25 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H) 4.10-4.20 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 3.80-3.90 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 3.20-3.25 (s, 3H), 3.10-3.15 (m, 1H), 2.95-3.05 (s, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 3H), 1.20-1.40 (m, 3H). LC-MS $t_R = 1.85$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 496.1$ $[M+H]^+$. HRMS: MS (ESI) $m/z = 496.1764$ $[M+H]^+$.

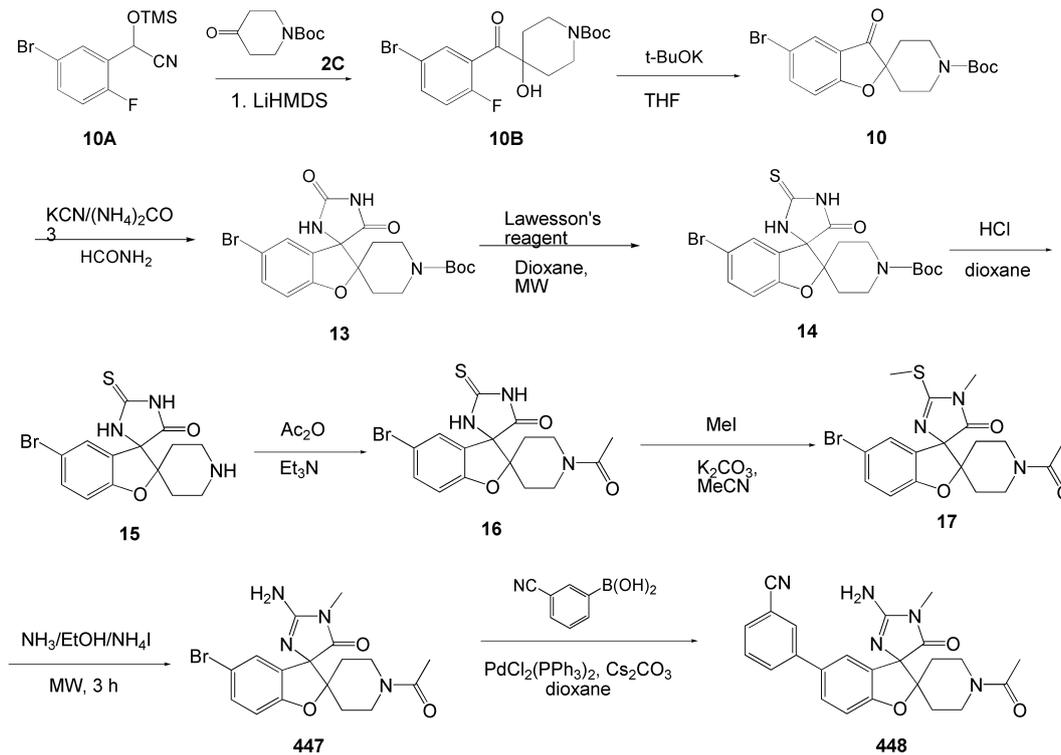
[4344] 실시예 382. 화합물 446의 제조



[4345]

[4346] 화합물 6 (10 mg, 0.018 mmol)을 포함하는 HCl/디옥산 (2 mL, 4 M in 디옥산) 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 446 (1.1 mg, 14%)을 93%의 순도로 얻었다. 1H NMR: (300 MHz): δ 7.45-7.55 (m, 2H), 7.20-7.30 (m, 1H), 4.25-4.30 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.20-4.25 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H) 4.10-4.20 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.75-3.85 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.35-3.40 (s, 3H), 3.10-3.25 (m, 1H), 2.85-3.00 (s, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.45-1.60 (m, 3H), 1.25-1.45 (m, 3H). LC-MS: $t_R = 1.65$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 466.1$ $[M+H]^+$.

[4348] 실시예 383. 화합물 447 및 448의 제조



[4349]

[4350] 화합물 10B의 제조

[4351] 2-(5-브로모-2-플루오로페닐)-2-(트리메틸실릴옥시) 아세트나이트릴 (25.0 g, 82.7 mmol)을 포함하는 무수 THF (150 mL) 혼합물에 LiHMDS (1.0 M in THF, 91.0 mL, 91.0 mmol)를, 첨가 편셀을 통해, -78 °C, 질소하에 첨가 하였다. 1.5시간 후, 4-옥소피페리딘-1-카르복실산 *tert*-부틸 에스테르 (18.1 g, 91.0 mmol)을 포함하는 무수 THF 용액을 첨가 편셀을 통해, -78 °C, 질소하에 적가하였다. 첨가 후, 상기 반응 혼합물을 -78 °C, 3시간 동안 교반하였다. 1 N HCl (200 mL)을 조심스럽게 첨가편셀을 이용하여 -78 °C에서 첨가하였다. 그 후, 상기 반응 혼합물을 실온까지 승온시키고, 이 온도를 밤새 유지하였다. 상기 혼합물을 분리하고, 수층을 EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 200 mL), Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피 (용리액: 석유에테르: EtOAc = 50: 1 to 10: 1)로 정제하여 순수한 화합물 10B (32.0 g, 77% yield)을 백색 고체로 얻었다.

[4353] 화합물 10의 제조

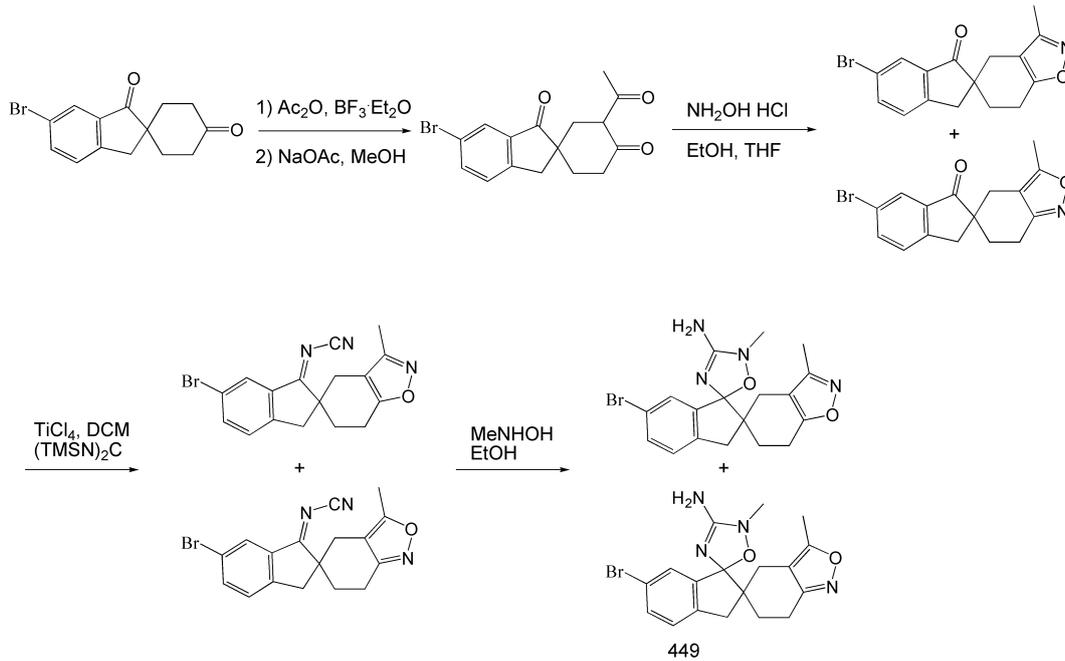
[4354] 10개의 밀봉된 튜브에 화합물 10B (3.2 g, 6.59 mmol), THF (10 mL) 및 t-BuOK (0.81 g, 7.25 mmol)이 들어있는 각각을 장입하였다. 이들 튜브를 70 °C, 30분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 나란히 가열하였다. 냉각 후, 모든 반응을 10 mL H₂O를 각각의 튜브에 넣고 반응을 종료시킨 다음 모으고, 분리한 후, 수층을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 100 mL), Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 100: 1 to 10: 1)로 정제하여 화합물 10 (15.0 g, 60%)을 백색 고체로 얻었다.

[4356] 화합물 13의 제조

[4357] 스틸 오토클레이브에 화합물 10 (3 g, 7.8 mmol), KCN (1.02 g, 15 mmol), (NH₄)₂CO₃ (5.65 g, 58 mmol) 및 폼아마이드(30 mL)의 혼합물을 장입하고, 상기 혼합물을 100 °C, 72시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각하고, 얼음을 넣고, 이후 고체를 모으기 위해 여과하고, 이를 에틸아세테이트 (100 mL)에 녹이고, 물(2 x 50 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 미정제 생성물을 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (헥산: EtOAc (10:1 to 3:1))로 정제하여 화합물 13 (0.7 g, 20%)을 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDC13 300 MHz): δ 8.20 (s, 1H), 7.31 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.40-1.97 (m, 8H), 1.24-1.29 (s, 9H).

- [4359] *화합물 14의 제조*
- [4360] 화합물 **13** (400 mg, 0.88 mmol)을 포함하는 무수 1, 4-디옥산 (10 mL) 용액에 로슨 시약 (393.2 mg, 0.97 mmol)을 질소 분위기에서 첨가하고, 상기 혼합물을 120 °C, 30분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카겔 분취 TLC (헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 **14** (100 mg, 24%)를 백색 고체로 얻었다. **LCMS**: $t_R = 1.335$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 490 [M+Na]⁺.
- [4362] *화합물 15의 제조*
- [4363] 화합물 **14** (50 mg, 0.11 mmol) 용액에 HCl/디옥산 (4.0 M, 2 mL)을 질소 분위기에서 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 진공에서 제거하여 화합물 **15** (30 mg, 76%)을 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. **LCMS**: $t_R = 0.872$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 368 [M+H]⁺.
- [4365] *화합물 16의 제조*
- [4366] 화합물 **15** (30 mg, 0.08 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (2 mL) 용액에 Ac₂O (8.3 mg, 0.08 mmol), Et₃N (16.4 mg, 0.16 mmol) 및 DMAP (0.09 mg, 0.008 mmol)를, 질소하에 0 °C에서 첨가하였다. 0 °C에서 2시간 교반 후, 물(5 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 CH₂Cl₂ (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(10 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 **16** (25 mg, 75%)을 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. **LCMS**: $t_R = 1.097$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 410 [M+H]⁺.
- [4368] *화합물 17의 제조*
- [4369] 화합물 **16** (25 mg, 0.06 mmol)을 포함하는 CH₃CN (2 mL) 용액에 K₂CO₃ (16.5 mg, 0.12 mmol), 및 MeI (17.6 mg, 0.12 mmol)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 60 °C, 10분 및 100°C에서 다시 10분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 분취 TLC(헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 **17** (20 mg, 76%)을 백색 고체로 얻었다. **LCMS**: $t_R = 1.097$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 410 [M+H]⁺.
- [4371] *화합물 447의 제조*
- [4372] 화합물 **17** (20 mg, 0.046 mmol), NH₄I (68 mg, 0.46 mmol)을 포함하는 NH₃-EtOH (2 mL, 5 N) 용액을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 실리카겔 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **447** (8 mg, 43%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.89-1.92 (m, 2H), 1.62-1.79 (m, 2H). **LCMS**: $t_R = 1.410$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 407 [M+H]⁺.
- [4374] *화합물 448의 제조*
- [4375] 화합물 **447** (7 mg, 0.017 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (2 mL) 용액에 3-시아노페닐보론산(3.78mg, 0.025mmol), Cs₂CO₃ (2 N, 0.2 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.1 mg, 0.00017 mmol)를 질소하에 첨가하고, 상기 혼합물을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 가열하고, LCMS 분석으로 **화합물 447**의 완전한 소모를 확인하였다. 물(2 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 셀라이트 패드로 여과, EtOAc (3 x 10mL)로 세척하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조 및 농축하고, 미정제 생성물을 실리카겔 분취 TLC(디클로로메탄: 메탄올 = 10: 1), 이어서 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 448** (1.2 mg, 16%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.81 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.23 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.75-3.80 (m, 2H), 3.38-3.47 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.42-1.56 (m, 2H). **LCMS**: $t_R = 1.558$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 430.2 [M+H]⁺.

[4377] 실시예 384. 화합물 449의 제조



[4378]

[4379] 단계 1: 3-아세틸-6'-브로모스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1',4(3'H)-디온의 제조

[4380] 상온에서 교반된 6'-브로모스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1',4(3'H)-디온 (545.6 mg, 1.86 mmol) 및 Ac₂O (3 mL) 현탁액에 BF₃·Et₂O (1 mL)를 적가하였다. 상기 혼합물은 색깔이 어두운 갈색으로 수분 내에 변화하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 교반한 후, 얼음물로 반응 종료시켰고, 1시간 동안 교반한 후, EA로 희석하였다. 포화 NaHCO₃ 및 식염수로 연속적으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조, 및 여과하고, 증발시켜 580의 갈색 거품을 얻었다. 상기 갈색 거품을 MeOH (6 mL)에 녹였다. 이 용액에 NaOAc (610 mg, 7.44 mmol)을 포함하는 H₂O (1 mL) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 가열하였다. EA (60 mL)에 재용해시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 얻은 용액을 H₂O 및 식염수로 연속적으로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조, 및 여과하고, 증발시켜 어두운 색의 오일을 얻었고, 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 294.5 mg의 원하는 생성물을 얻은 노란색의 고체로 얻었다. MS ESI +ve m/z 335 (M+H)⁺. t_R: 1.86 min.

[4382] 단계 2: 6'-브로모-3-메틸-6,7-디히드로-4H-스피로[벤조[d]이속사졸-5,2'-인텐]-1'(3'H)-온 및 6'-브로모-3-메틸-6,7-디히드로-4H-스피로[벤조[c]이속사졸-5,2'-인텐]-1'(3'H)-온의 제조

[4383] 10-mL CEM 마이크로웨이브 테스트 튜브에 장입된 3-아세틸-6'-브로모스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1',4(3'H)-디온 (41.5 mg, 0.124 mmol) 및 NH₂OH·HCl (26 mg, 0.374 mmol) 및 EtOH/THF (2/0.5 mL) 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 100°C, 10분 동안 가열하였다. 이 혼합물에 3-아세틸-6'-브로모스피로[시클로헥산-1,2'-인텐]-1',4(3'H)-디온 (41.5 mg, 0.124 mmol) 용액이 포함된 THF (0.5 mL) 및 NH₂OH·HCl (45 mg, 0.647 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 110°C, 10분 동안, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. NaHCO₃ (158 mg, 1.88 mmol)를 첨가하고, 5분 교반한 다음 여과 및 증발시켰다. 잔사를 실리카겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 70 mg의 원하는 생성물을 거의 1:1의 혼합물로 얻었다. MS ESI +ve m/z 332 (M+H)⁺. t_R: 1.80 min.

[4385] 단계 3: N-(5'-브로모-3-메틸-6,7-디히드로-4H-스피로[벤조[c]이속사졸-5,2'-인텐]-3'(1'H)-일리텐)시아나미드 및 N-(5'-브로모-3-메틸-6,7-디히드로-4H-스피로[벤조[d]이속사졸-5,2'-인텐]-3'(1'H)-일리텐)시아나미드의 제조

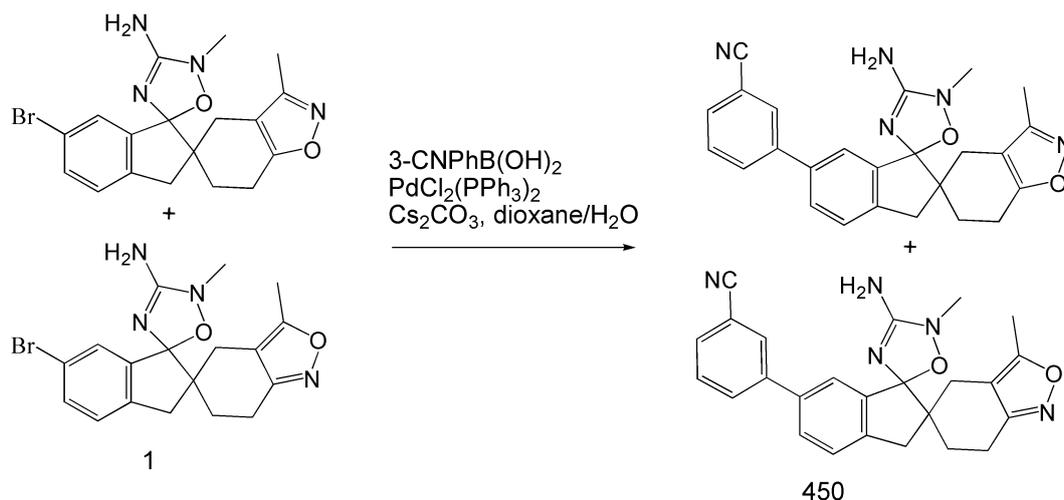
[4386] 6'-브로모-3-메틸-6,7-디히드로-4H-스피로[벤조[d]이속사졸-5,2'-인텐]-1'(3'H)-온 및 6'-브로모-3-메틸-6,7-디히드로-4H-스피로[벤조[c]이속사졸-5,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (ca 1:1 비율) (70 mg, .021 mmol)을 포함

하는 무수 DCM (5 mL) 용액에 질소하에 상온에서 $TiCl_4$ (DCM에 포함된 1.0 M 용액, 0.42 mL, 0.42 mmol)를 적가 하였다. 얻은 노란색 현탁액을 1시간 동안 교반한 후, 비스-트리메틸실릴카보다이미드 (86 mg, 105 μ l, 0.46 mmol)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 밤새 교반하였다. $TiCl_4$ (DCM에 포함된 1.0 M 용액, 0.42 mL, 0.42 mmol)를 첨가하고, 이어서, 비스-트리메틸실릴카보다이미드 (86 mg, 105 μ l, 0.46 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 얼음물로 반응을 종료시켰다. 상기 혼합물을 30분 교반하고, DCM으로 3회 추출한 다음, 모은 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 및 여과하고, 증발시켜 76 mg의 미정제 생성물을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS ESI +ve m/z 356 (M+H)⁺. t_R : 1.80 min.

[4388] 단계 4: 화합물 449의 제조

[4389] 상기 미정제 생성물을 포함하는 EtOH (3 mL) 현탁액에 *N*-메틸하이드록실아민 (1.5 mL, 25wt% NaOMe가 들어있는 MeOH (72 μ l, 1.26 mmol)를 MeNH₂·HCl (117 mg, 1.4 mmol)을 포함하는 EtOH (10 mL) 용액에 첨가하고, 5분 동안 교반하여 제조) 용액을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 또 다른 *N*-메틸하이드록실아민 (1.5 mL)을 첨가하고, 동일한 *N*-메틸하이드록실아민을 10분 후에 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 증발시켜 건조한 다음, 분취 HPLC로 정제하여 80 mg의 원하는 생성물을 TFA 염으로 얻었다. MS ESI +ve m/z 403 (M+H)⁺. t_R : 1.27 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.72 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.37, 3.36, 3.35, 3.34 (four s, total 3H), 3.01-2.39 (m, 6H), 2.29, 2.25, 2.17, 2.13 (four s, total 3H), 2.30-1.87 (m, 2H).

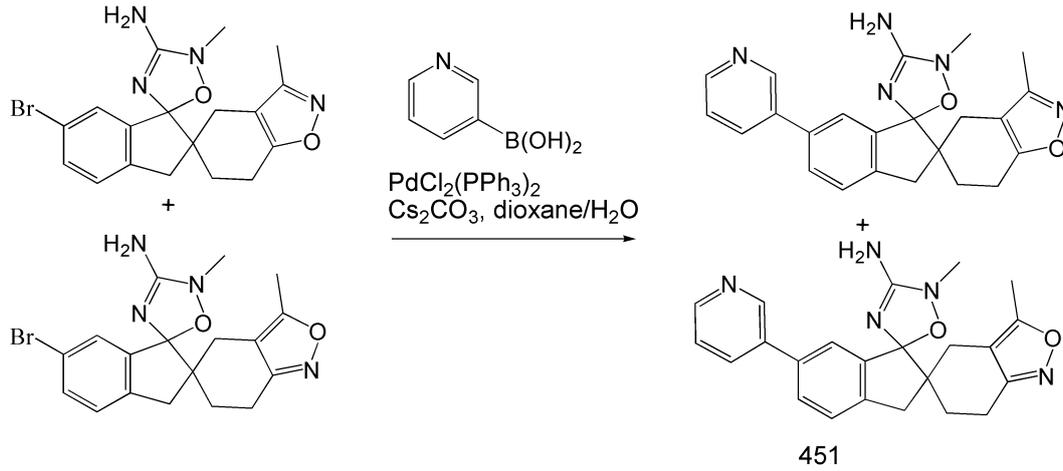
[4391] 실시예 385. 화합물 450의 제조



[4392]

[4393] 10 mL CEM 마이크로웨이브 테스트 튜브에 장입된 화합물 1 TFA 염 (10 mg, 0.019 mmol), 3-시아노페닐보론산(6 mg, 0.041mmol) 및 Cs_2CO_3 (40 mg, 0.12 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (2 mL) 및 H_2O (0.1 mL) 용액에 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2 mg, 0.0028mmol)를 첨가하고, 이후 상기 시스템을 질소로 일소하여 탈기하였다. 상기 튜브를 밀봉하고, 110 $^{\circ}C$, 10분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 낮은 전환율로 인해, $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2 mg, 0.0028mmol), 및 3-시아노페닐보론산(6 mg, 0.041mmol)를 첨가하고, 110 $^{\circ}C$, 10분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 5.7 mg의 원하는 생성물을 TFA 염으로 얻었다. MS ESI +ve m/z 426 (M+H)⁺. t_R : 1.45 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.04 및 8.01 (two s, total 1H), 7.98 및 7.93 (two d, J = 8.0 Hz, total 1H), 7.85 및 7.84 (two s, total 1H), 7.81-7.63 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.39, 3.38, 3.36 및 3.35 (four s, 3H), 3.10-2.45 (m, 6H), 2.31, 2.26, 2.19 및 2.14 (four s, 3H), 2.32-1.91 (m, 2H).

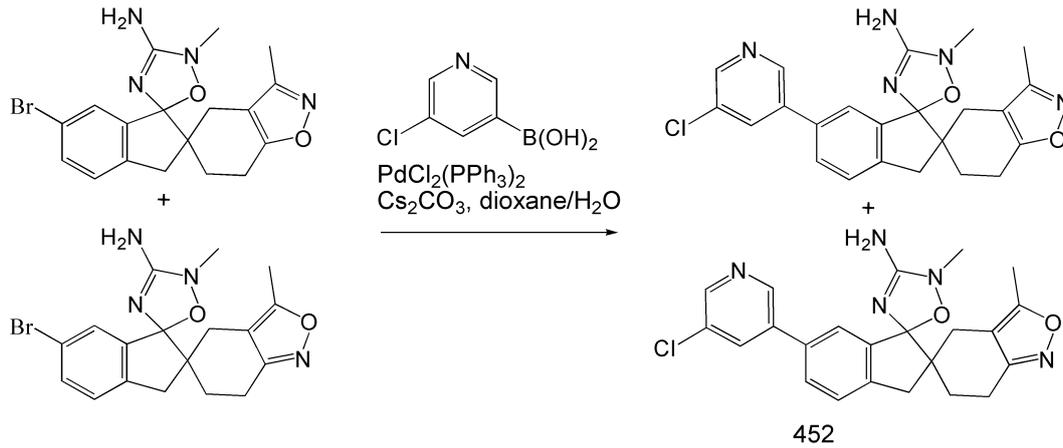
[4395] 실시예 386. 화합물 451의 제조



[4396]

[4397] 표제 화합물을 실시예 385에 기재된 방법으로 제조하였다. MS ESI +ve m/z 402 (M+H)⁺. t_R : 1.07 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 9.20 (s, 1H), 8.88-8.83 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.39, 3.38, 3.37 및 3.36 (four s, 3H), 3.13-2.44 (m, 6H), 2.30, 2.26, 2.19 및 2.14 (four s, 3H), 2.34-1.93 (m, 2H).

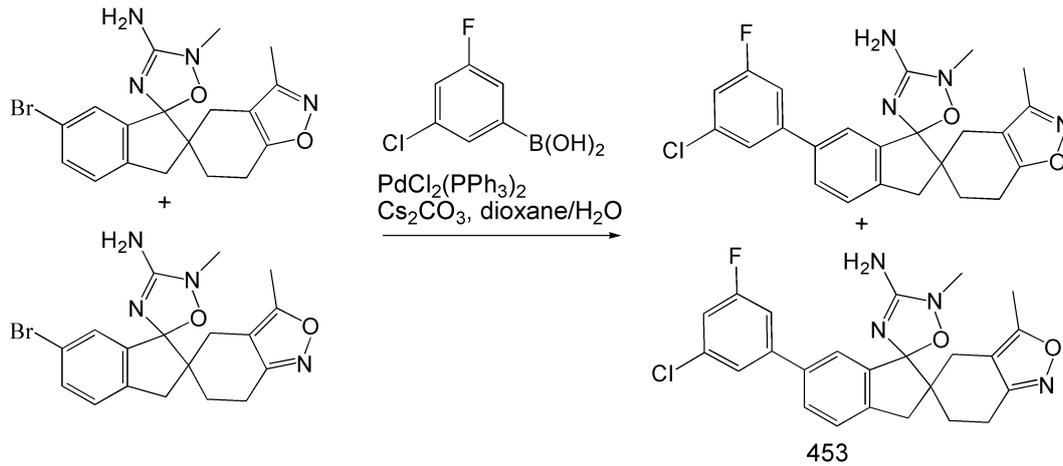
[4399] 실시예 387. 화합물 452의 제조



[4400]

[4401] 표제 화합물을 실시예 385에 기재된 방법으로 제조하였다. MS ESI +ve m/z 436 (M+H)⁺. t_R : 1.37 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.80 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.39, 3.38, 3.36 및 3.35 (four s, 3H), 3.11-2.45 (m, 6H), 2.31, 2.26, 2.19 및 2.14 (four s, 3H), 2.32-1.91 (m, 2H).

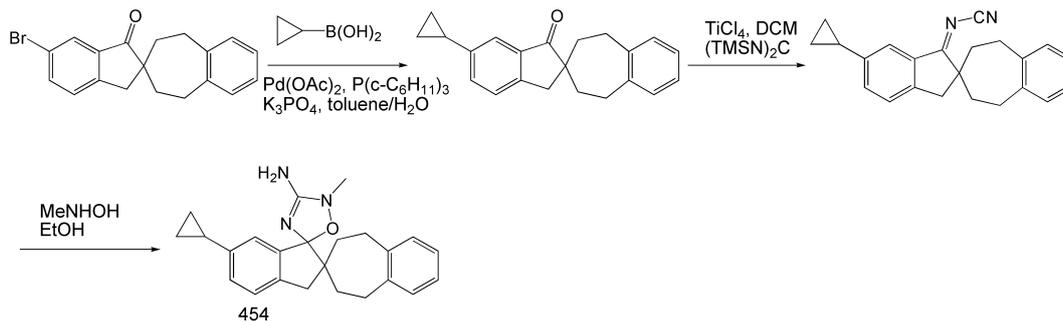
[4403] 실시예 388. 화합물 453의 제조



[4404]

[4405] 표제 화합물을 실시예 385에 기재된 방법으로 제조하였다. MS ESI +ve m/z 453 (M+H)⁺. t_R: 1.74 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7.82 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.39, 3.38, 3.36 및 3.35 (four s, 3H), 3.09-2.45 (m, 6H), 2.30, 2.26, 2.19 및 2.14 (four s, 3H), 2.32-1.90 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ: -112.29, -112.83, -112.85, -112.88.

[4407] 실시예 389. 화합물 454의 제조



[4408]

[4409] 단계 1:

[4410] 10-mL CEM 마이크로웨이브 반응기에 장입된 6'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로스파이로[벤조[7]아놀렌-7,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (50 mg, 0.147 mmol), K₃PO₄ (125 mg, 0.588 mmol), 시클로프로필보론산(19 mg, 0.220 mmol), 트리시클로헥실포스핀(4.2 mg, 0.015 mmol, 10mol%), 톨루엔 (3 mL), H₂O (0.15 mL) 및 Pd(OAc)₂ (3.4 mmol, 0.0147mmol) 혼합물에 질소를 불어 넣었다. 상기 혼합물을 110℃, 70분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 EA로 희석하고, H₂O 및 식염수로 세척, 및 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 여과한 다음 증발시켜 원하는 미정제 생성물을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다; MS ESI +ve m/z 303 (M+H)⁺. t_R: 2.30 min.

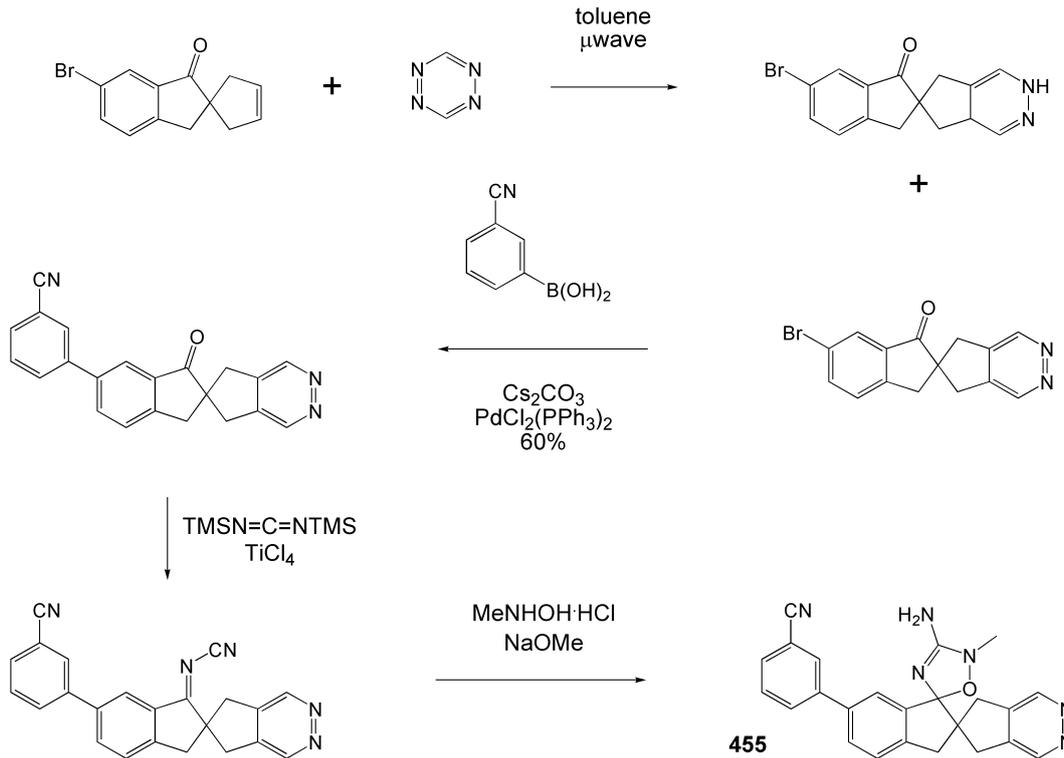
[4412] 단계 2:

[4413] 상기 미정제 생성물이 포함된 무수 DCM (5 mL) 용액에 질소하에 상온에서, TiCl₄ (DCM에 들어있는 1.0 M 용액, 0.42 mL, 0.42 mmol)를 적가하였다. 얻은 노란색 현탁액을 1시간 동안 교반하고, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (86 mg, 105 μL, 0.46 mmol)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 밤새 교반하였다. TiCl₄ (DCM에 포함된 1.0 M 용액, 0.65 mL, 0.65 mmol)를 첨가하고, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (137 mg, 167 μL, 0.735 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 16시간 동안 교반하고, 얼음물로 반응을 종료시켰다. 상기 혼합물을 다시 30분 동안 교반하고, DCM으로 3회 추출하고, 모은 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 및 여과하고 증발시켜 원하는 미정제 생성물을 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. MS ESI +ve m/z 327 (M+H)⁺. t_R: 2.29 min.

[4415] 단계 3:

[4416] 상기 미정제 생성물이 포함된 EtOH (3 mL) 현탁액에 *N*-메틸하이드록실아민 (4.15 mL, 25wt% NaOMe가 포함된 MeOH (72 μ l, 1.26 mmol)를 MeNHOH·HCl (117 mg, 1.4 mmol)을 포함하는 EtOH (10 mL) 용액에 첨가하고, 5분 동안 교반하여 제조됨) 용액을 첨가하였다. 밤새 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 증발시켜 건조하고, 분취 HPLC로 정제하여 54 mg의 원하는 생성물을 TFA 염으로 얻었다. MS ESI +ve m/z 374 (M+)⁺. t_R : 1.78 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18-7.07 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.34-2.94 (m, 4H), 2.81-2.64 (m, 2H), 2.06-1.49 (m, 5H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.68 (m, 2H).

[4418] 실시예 390. 화합물 455의 제조



[4419]

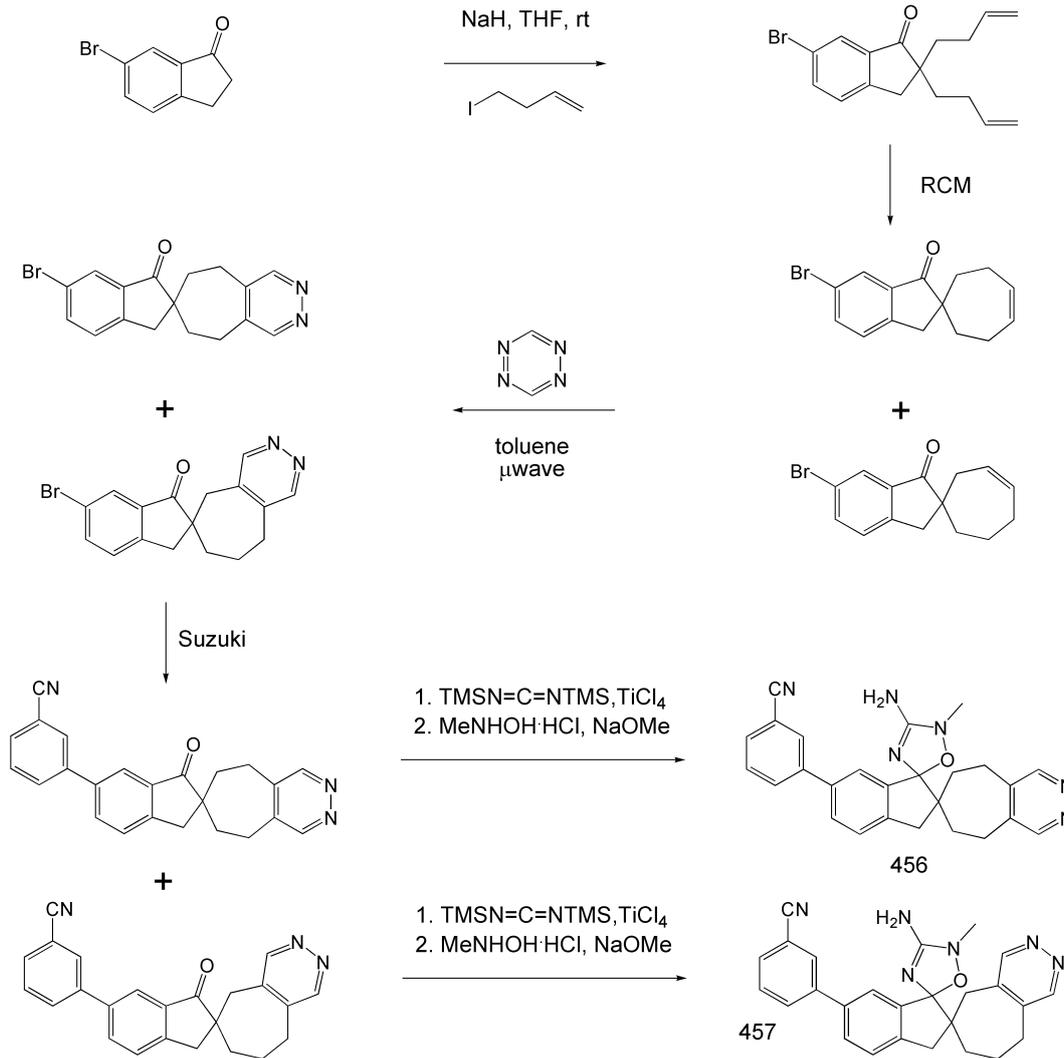
[4420] 단계 1. 6'-브로모-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[d]피리다진-6,2'-인텐]-1'(3'H)-온 및 6'-브로모-2,4a,5,7-테트라하이드로스피로[시클로펜타[d]피리다진-6,2'-인텐]-1'(3'H)-온

[4421] 10 mL 마이크로웨이브 튜브에 6'-브로모스피로[시클로펜타[3]엔-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (0.3045 g, 1.16 mmol), 1,2,4,5-테트라진 (0.1120 g, 1.36 mmol), 및 톨루엔 (5 mL)을 장입하였다. 상기 튜브를 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 150 °C, 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19 x 50 mm 컬럼, 10% →90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH으로 8분 및 이후 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH으로 2분, 유속 20 mL/min)로 정제하여 0.0657 g (8%)의 6'-브로모-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[d]피리다진-6,2'-인텐]-1'(3'H)-온, 0.0083 g (2%)의 6'-브로모-2,4a,5,7-테트라하이드로스피로[시클로펜타[d]피리다진-6,2'-인텐]-1'(3'H)-온을 얻고, 0.0550 g (18%)의 6'-브로모스피로[시클로펜타[3]엔-1,2'-인텐]-1'(3'H)-온을 회수하였다.

[4422] 6'-브로모-5,7-디히드로스피로[시클로펜타[d]피리다진-6,2'-인텐]-1'(3'H)-온, LC-MS t_R = 1.35 min in 3 min chromatography, m/z 315, 317 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.17 (s, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.36 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 3.13 (d, J = 17.9 Hz, 2H), 3.08 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₃OD) δ 207.41, 152.76, 152.37, 148.80, 139.59, 137.86, 129.84, 128.04, 122.99, 57.87, 43.33, 42.33.

- [4423] 6'-브로모-2,4a,5,7-테트라하이드로스파이로[시클로펜타[d]피리다진-6,2'-인텐]-1'(3'H)-온, LC-MS $t_R = 1.41$ min in 3 min chromatography, m/z 317, 319 (MH^+); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.22 (m, 1H), 9.14 (m, 1H), 7.86-7.85 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 2.95-2.71 (m, 4H), 2.22-2.16 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H).
- [4425] 단계 2. 3-(1'-옥소-1',3',5,7-테트라하이드로스파이로[시클로펜타[d]피리다진-6,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴의 제조
- [4426] 10 mL 마이크로웨이브 튜브에 6'-브로모-5,7-디히드로스파이로[시클로펜타[d]피리다진-6,2'-인텐]-1'(3'H)-온 (0.0600 g, 0.19 mmol), 3-시아노페닐보론산 (0.1221 g, 0.83 mmol), Cs_2CO_3 (0.2822 g, 0.87 mmol), 1,4-디옥산 (4 mL), 물 (1 mL), 및 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.0360 g, 0.05 mmol)을 장입하였다. 상기 튜브를 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 110 °C, 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, Na_2SO_4 로 건조하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 역상 HPLC (SunFire™ Prep C_{18} OBD™ 5mm 19 x 50 mm 컬럼, 10% →90% MeOH/ H_2O , 0.1% CF_3COOH 으로 8분 및 이후 90% MeOH/ H_2O , 0.1% CF_3COOH 으로 2분, 유속 20 mL/min)로 정제하여 0.0386 g (60%)의 3-(1'-옥소-1',3',5,7-테트라하이드로스파이로[시클로펜타 [d]피리다진-6,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.43$ min in 3 min chromatography, m/z 338 (MH^+).
- [4428] 단계 3. N-(5'-(3-시아노페닐)-5,7-디히드로스파이로[시클로펜타[d]피리다진-6,2'-인텐]-3'(1'H)-일리텐)시아나미드의 제조
- [4429] 3-(1'-옥소-1',3',5,7-테트라하이드로스파이로[시클로펜타[d]피리다진-6,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (0.0386 g, 0.11 mmol)을 포함하는 CH_2Cl_2 (5 mL) 용액에 0.5 mL의 1.0 M $TiCl_4$ 가 포함된 CH_2Cl_2 를 상온에서 첨가하였다. 1.5시간 후, 0.4 mL의 비스(트리메틸실릴)카보디이미드를 상기 노란색 용액에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음으로 반응중로시키고, CH_2Cl_2 로 희석하고, Na_2SO_4 로 건조하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS $t_R = 1.43$ min in 3 min chromatography, m/z 362 (MH^+).
- [4431] 단계 4. 화합물 455의 제조
- [4432] 50 mL 플라스크에 32 mL의 EtOH, 0.8452 g의 소듐메톡사이드(MeOH에 포함된 25 wt. % 용액), 및 0.3707 g의 N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 장입하였다. 현탁액을 HPLC 필터로 여과하고, 10 mL의 여액에 N-(5'-(3-시아노페닐)-5,7-디히드로스파이로[시클로펜타[d]피리다진-6,2'-인텐]-3'(1'H)-일리텐)시아나미드를 첨가하고, 위에서 기재된 대로 얻었다. 얻은 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 역상 HPLC (SunFire™ Prep C_{18} OBD™ 5mm 19 x 50 mm 컬럼, 10% →90% MeOH/ H_2O , 0.1% CF_3COOH 8분 및 이후 90% MeOH/ H_2O , 0.1% CF_3COOH 2분, 유속 20 mL/min)로 정제하여 화합물 455 를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.23$ min in 3 min chromatography, m/z 409 (MH^+); 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.36 (m, 2H), 8.03-7.48 (m, 7H), 3.78 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 3.35-3.17 (m, 7H).

[4434] 실시예 391. 화합물 456 및 457의 제조



[4435]

[4436] 단계 1. 6-브로모-2,2-디(부트-3-엔-1-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온의 제조

[4437] 교반된 6-브로모-1-인단은 (0.5330 g, 2.52 mmol)을 포함하는 드라이 THF (10 mL) 용액에 NaH (0.3380 g, 60% in a mineral oil, 8.45 mmol)를 0 °C 질소하에 첨가하였다. 10분 교반 후, 4-아이오도부트-1-엔 (1.3450 g, 7.39 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물 0°C까지 냉각하고, 1 N HCl로 반응 종료시키고, 에틸아세테이트로 추출, 및 Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 0.1304 g의 6-브로모-2,2-디(부트-3-엔-1-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온을 얻었다. LC-MS *t_R* = 2.33 min in 3 min chromatography, *m/z* 319, 321 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.76-5.66 (m, 2H), 4.94-4.87 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 1.98-1.63 (m, 8H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 209.23, 151.43, 138.85, 137.85, 137.54, 127.94, 126.75, 121.55, 114.81, 52.87, 37.28, 36.58, 28.54.

[4439] 단계 2. 6'-브로모스파이로[시클로헥트[4]엔-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 및 6'-브로모스파이로[시클로헥트[3]엔-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온의 제조

[4440] 6-브로모-2,2-디(부트-3-엔-1-일)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-온 (0.1300 g, 0.41 mmol)을 포함하는 톨루엔 (40 mL) 용액에 호베이다-그루브 촉매 2세대 (Hoveyda-Grubbs catalyst 2nd generation) [301224-40-8] (0.0308 g, 0.049 mmol)를 첨가하였다. 얻은 혼합물을 120 °C, 질소하에 20시간 동안 가열하였다. 용매를 증발시킨 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 0.1204 g (100%)의 6'-브로모스파이로[시클로헥트[4]엔-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 및 6'-브로모스파이로[시클로헥트[3]엔-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 혼합물을 ¹H

NMR로 관찰하였다. LC-MS $t_R = 2.25$ min in 3 min chromatography, m/z 291, 293 (MH^+).

- [4442] 단계 3. 6'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-7,2'-인덴]-1'(3'H)-온 및 6'-브로모-5,7,8,9-테트라하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-6,2'-인덴]-1'(3'H)-온의 제조
- [4443] 10 mL 마이크로웨이브 튜브에, 위에서 얻은 6'-브로모스파이로[시클로헵트[4]엔-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 및 6'-브로모스파이로[시클로헵트[3]엔-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (0.1204 g) 혼합물, 1,2,4,5-테트라진 (0.0767 g, 0.93 mmol), 및 톨루엔 (5 mL)을 장입하였다. 상기 튜브를 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 150 °C, 1시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19 x 50 mm column, 10% →90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH으로 8분 및 이후 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH으로 2분, 유속 20 mL/min)를 수행하여 0.1646 g의 6'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-7,2'-인덴]-1'(3'H)-온 및 6'-브로모-5,7,8,9-테트라하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-6,2'-인덴]-1'(3'H)-온의 혼합물을 얻었다. LC-MS $t_R = 6.21, 6.35$ min in 16 min chromatography, $t_R = 1.49$ min in 3 min chromatography, m/z 343, 345 (MH^+).
- [4445] 단계 4. 3-(1'-옥소-1',3',5,6,8,9-헥사하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-7,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 및 3-(1'-옥소-1',3',5,7,8,9-헥사하이드로스파이로[시클로헵타[d] 피리다진-6,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴의 제조
- [4446] 10 mL 마이크로웨이브 튜브에, 위에서 얻은 6'-브로모-5,6,8,9-테트라하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-7,2'-인덴]-1'(3'H)-온 및 6'-브로모-5,7,8,9-테트라하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-6,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (0.1646 g) 혼합물, 3-시아노페닐보론산(0.2530 g, 1.7 mmol), Cs₂CO₃ (0.6177 g, 1.9 mmol), 1,4-디옥산 (4 mL), 물(1 mL), 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (0.0360 g, 0.05 mmol)을 장입하였다. 상기 튜브를 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 110 °C, 30분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 CH₂Cl₂로 희석하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19 x 50 mm column, 10% →90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH으로 8분 및 이후 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH으로 2분, 유속 20 mL/min)를 수행하여 0.0281 g의 3-(1'-옥소-1',3',5,6,8,9-헥사하이드로스파이로[시클로헵타[d] 피리다진-7,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 및 0.0925 g의 3-(1'-옥소-1',3',5,7,8,9-헥사하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-6,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴을 얻었다.
- [4447] 3-(1'-옥소-1',3',5,6,8,9-헥사하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-7,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴, LC-MS $t_R = 1.51$ min in 3 min chromatography, m/z 366 (MH^+); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.35 (m, 2H), 8.03-7.97 (m, 4H), 7.75-7.63 (m, 3H), 3.40-3.23 (m, 6H), 2.01-1.85 (m, 4H).
- [4448] 3-(1'-옥소-1',3',5,7,8,9-헥사하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-6,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴, LC-MS $t_R = 1.54$ min in 3 min chromatography, m/z 366 (MH^+); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.36 (m, 2H), 7.99-7.89 (m, 3H), 7.74-7.56 (m, 4H), 3.45-2.89 (m, 6H), 2.15-1.72 (m, 4H).
- [4450] 단계 5. 화합물 456의 제조
- [4451] 3-(1'-옥소-1',3',5,6,8,9-헥사하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-7,2'-인덴]-6'-일)벤조니트릴 (0.0281 g)을 포함하는 CH₂Cl₂ (5 mL) 용액에 0.5 mL의 1.0 M TiCl₄ 포함 CH₂Cl₂를 상온에서 첨가하였다. 1.5시간 후, 0.4 mL의 비스(트리메틸실릴)카보디이미드를 노란색 용액에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음으로 반응종료시키고, CH₂Cl₂로 희석, 및 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 미정제 생성물 (0.0830g)을 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. LC-MS $t_R = 1.51$ min in 3 min chromatography, m/z 390 (MH^+).
- [4452] 50 mL 플라스크에 33 mL의 EtOH, 1.5833 g의 소듐메톡사이드(MeOH에 포함된 25 wt. % 용액), 및 0.6517 g의 N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 첨가하였다. 현탁액을 HPLC 필터로 여과하고, 12 mL의 여액을, 위에

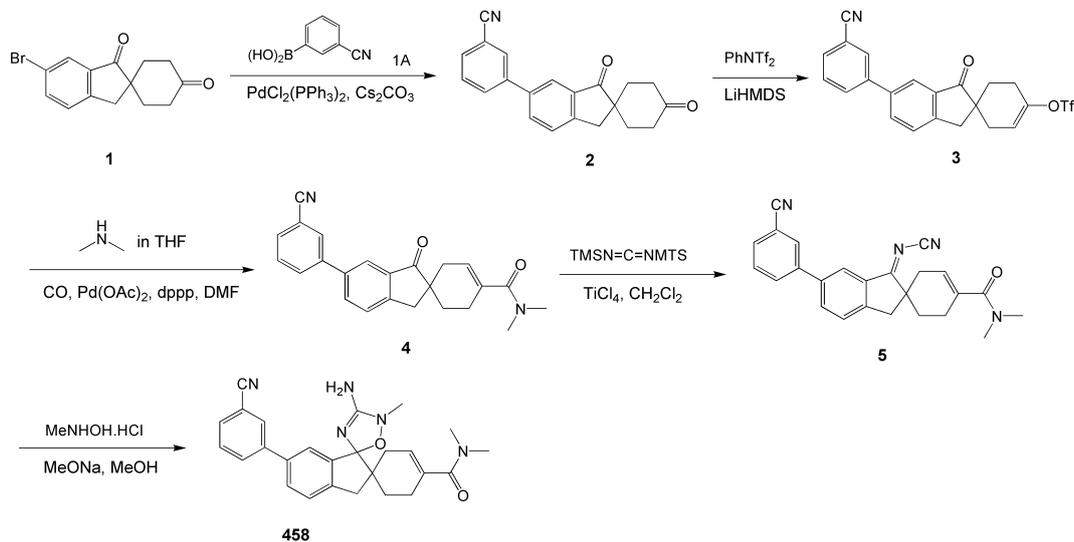
서 얻은 *N*-(5'-(3-시아노페닐)-5,6,8,9-테트라하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-7,2'-인텐]-3'(1'*H*)-일리텐)시아나미드에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19 x 50 mm column, 10% →90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 으로 8분 및 이후 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 으로 2분, 유속 20 mL/min)로 정제하여 **화합물 456** 을 TFA 염으로 얻었다. LC-MS *t_R* = 1.09, 1.23 min in 3 min chromatography, *m/z* 437 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.25 (m, 2H), 8.04-7.50 (m, 7H), 3.51-3.03 (m, 9H), 2.25-1.75 (m, 4H).

[4454] 단계 6. 화합물 457의 제조

[4455] 3-(1'-옥소-1',3',5,7,8,9-헥사하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-6,2'-인텐]-6'-일)벤조니트릴 (0.0925 g)을 포함하는 CH₂Cl₂ (10 mL) 용액에 1.0 mL의 1.0 M TiCl₄ 포함 CH₂Cl₂을 상온에서 장입하였다. 1.5시간 이후, 0.8 mL의 비스(트리메틸실릴)카보다이미드를 노란색 용액에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 18시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 얼음으로 반응 종료시키고, CH₂Cl₂을 희석, 및 Na₂SO₄로 건조하였다. 감압하에 용매를 제거한 후, 미정제 생성물 (0.1630 g)을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS *t_R* = 1.58 min in 3 min chromatography, *m/z* 390 (MH⁺).

[4456] 50 mL 플라스크에 33 mL의 EtOH, 1.5833 g의 소듐메톡사이드(25 wt. % 메탄올 용액), 및 0.6517 g의 *N*-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드를 장입하였다. 현탁액을 HPLC 필터로 여과하고, 23 mL의 여액을, 위에서 얻은 *N*-(5'-(3-시아노페닐)-5,7,8,9-테트라하이드로스파이로[시클로헵타[d]피리다진-6,2'-인텐]-3'(1'*H*)-일리텐)시아나미드에 첨가하였다. 얻은 혼합물을 16시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19 x 50 mm column, 10% →90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 으로 8분 및 then 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 으로 2분, 유속 20 mL/min)로 정제하여 **화합물 457** 을 TFA 염으로 얻었다. LC-MS *t_R* = 1.19, 1.25 min in 3 min chromatography, *m/z* 437 (MH⁺); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.25 (m, 2H), 8.16-7.35 (m, 7H), 3.63-1.62 (m, 13H).

[4458] 실시예 392. 화합물 458의 제조



[4459] 단계 1: 화합물 2의 제조

[4461] 화합물 1 (1.5 g, 5.1 mmol), 3-시아노페닐보론산(1.2 g, 7.7 mmol), Cs₂CO₃ 수용액(2 M, 20 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.15 g, 0.21 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (20 mL)의 혼합물에, 질소 분위기에서 80 °C, 1시간 동안 교반하였다. 냉각 후, H₂O (50 mL)를 교반하면서 첨가하였다. 상기 혼합물을 분리하고, 수층을 에틸아세테이트 (100 mL x 2)로 추출하였다. 모든 유기분획을 식염수로 세척(50 mL x 2), Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에

서 농축하였다. 얻은 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유n 에테르: 에틸아세테이트 = 50: 1 to 20: 1) 로 정제하여 화합물 **2** (1.4 g, 87.5% yield)을 얻은 노란색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$: (CDCl_3 400 MHz): δ 7.95-8.05 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.88-7.95 (s, 1H), 7.80-7.88 (m, 2H), 7.68-7.73 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.55-7.68 (m, 2H), 3.30-3.35 (s, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.45-2.55 (m, 2H), 2.25-2.35 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H). **LC-MS**: $t_R = 1.96$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 316.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[4463] 단계 2: 화합물 3의 제조

[4464] 화합물 **2** 포함 THF (60 mL) 용액에 LiHMDS (10 mL, 10 mmol, 1.0 M in THF)를 -78 °C, 질소 분위기에서 적가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 상온에서 교반하고, PhNTf_2 (3.2 g, 8.88 mmol)을 포함하는 THF (20 mL) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -78 °C에서 다시 2시간 동안 교반하고, 상온으로 4시간 동안 승온하였다. 상기 반응 혼합물을 식염수(50 mL)로 반응 종료시키고, 에틸아세테이트 (100 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(100 mL), Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 얻은 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: 에틸아세테이트 = 50: 1 to 20: 1)로 정제하여 화합물 **3** (1.5 g, 78.9% yield)을 얻은 노란색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 400 MHz): δ 7.85-7.95 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz), 7.80-7.85 (s, 1H), 7.75-7.80 (m, 2H), 7.60-7.65 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.20-7.35 (m, 1H), 5.80-5.85 (m, 1H), 3.05-3.15 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 2.90-3.00 (d, 1H, $J = 14.0$ Hz), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 1H). **LC-MS**: $t_R = 2.30$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 448.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[4466] 단계 3: 화합물 4의 제조

[4467] 화합물 **3** (0.70 g, 1.6 mmol), 디메틸아민 포함 THF (40 mL, 80 mmol, 1 M in THF), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.011 g, 0.048 mmol) 및 dppp (20 mg, 0.048 mmol) 혼합물을 70 °C, CO (10 PSI) 분위기에 24시간 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하고, 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피(디클로로메탄: 메탄올 = 100: 1 to 50: 1)로 정제하여 화합물 **4** (0.43 g, yield: 72.9%)을 갈색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$ 400 MHz): δ 8.20-8.25 (s, 1H), 8.05-8.15 (m, 2H), 7.95-8.00 (s, 1H), 7.70-8.00 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.55-7.65 (m, 2H), 5.75-5.85 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.10-3.20 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz), 2.90-3.00 (d, 1H, $J = 17.6$ Hz), 2.70-2.80 (m, 6H), 2.25-2.40 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.50-1.60 (m, 1H). **LC-MS**: $t_R = 1.90$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 371.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[4469] 단계 4: 화합물 5의 제조

[4470] 화합물 **4** (50 mg, 0.13 mmol)을 포함하는 무수 CH_2Cl_2 (3 mL) 용액에 TiCl_4 (0.26 mL, 0.26 mmol, 1 M in CH_2Cl_2)를 질소 분위기에서 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서, 50 °C, 15분 동안 교반하고, 비스(트리메틸실릴)카보디이미드 (50 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 60 °C, 마이크로웨이브에서 15분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 얼음물(5 mL)을 부었다. 수층을 CH_2Cl_2 (20 mL x 2)로 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척(50 mL), Na_2SO_4 로 건조 및 농축하여 미정제 화합물 **5** (60 mg, crude)을 얻은 노란색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

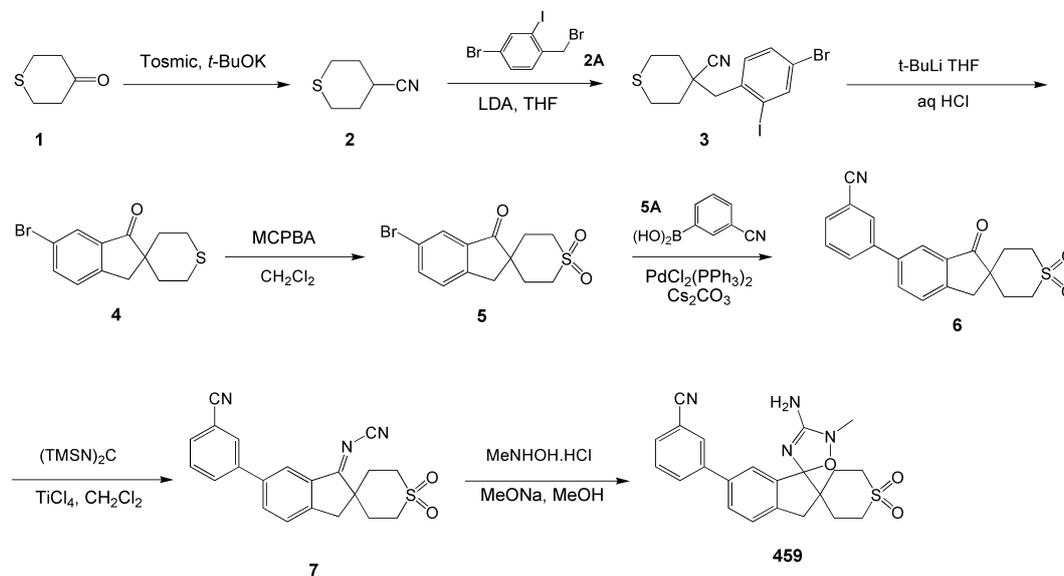
[4472] 단계 5: 화합물 458의 제조

[4473] N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (13 mg, 0.15mmol)을 포함하는 MeOH (5 mL) 용액에 MeONa (75 mg, 0.15mmol, 25% (Wt.))을 포함 MeOH)를 첨가하고, 화합물 **5** (60mg, 0.15mmol)를 이어서 첨가하였다. 밤새 실온에서 교반 후, 상기 반응의 완료를 LC-MS로 확인하고, 용매를 진공에서 제거하고 미정제 생성물을 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **458** (15 mg, 22.7% yield for 2 steps)을 백색 고체로 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.95-8.00 (s, 1H), 7.90-7.95 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.70-7.75 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.60-7.70 (m, 2H), 7.55-7.60 (dd, 1H, $J = 4.0, 8.0$ Hz), 5.80-5.90 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 3H), 3.05-3.10 (m, 3H), 2.95-3.05 (m, 3H), 2.75-2.85 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.30-2.40 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 1H),

1.65-1.80 (m, 2H).

[4474] LC-MS: $t_R = 1.55$ min in 3 min chromatography, MS (ESI) m/z 442.2 $[M+H]^+$.

[4476] 실시예 393. 화합물 459의 제조



[4477]

[4478] 단계 1: 화합물 2의 제조

[4479] 교반된 t-BuOK (9.66 g, 86 mmol)을 포함하는 THF (500 mL) 용액에 토스믹(Tosmic) (16.8 g, 86 mmol) 및 화합물 1 (10 g, 86 mmol)을 -10 °C에서 첨가하고, 상기 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 에테르로 추출하고, 추출물을 물로 세척하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 감압하여 제거하고, 잔사를 MeOH (125 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 소듐 (3.9 g, 172 mmol)을 포함하는 MeOH (250 mL) 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 증발시키고, 및 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피 (헥산: EtOAc = 20: 1)로 정제하여 화합물 2 (2 g, yield 23%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400MH): δ 2.73-2.82 (m, 3H), 2.48-2.52 (m, 2H), 1.97-2.10 (m, 4H).

[4481] 단계 2: 화합물 3의 제조

[4482] LDA (6 mL, 10.8 mmol, 1.8 M in THF)을 포함하는 THF (15 mL) 용액에 화합물 2 (690 mg, 5.4 mmol)을 포함하는 THF (5 mL) 용액을 서서히 -60 °C에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 -60 °C에서 1시간 동안 교반하였다. 얻은 혼합물에 화합물 2A (1.83 g, 4.9 mmol)을 포함하는 THF (5 mL) 용액을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 -60 °C에서 2시간 동안 교반하고, 이후 물(15 mL)로 반응을 종료시켰다. 수층을 EtOAc (3 x 40 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조, 농축하여 건조시켰다. 미정제 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 3 (372 mg, yield 24%)로 정제하여 노란색 고체로 얻었다.

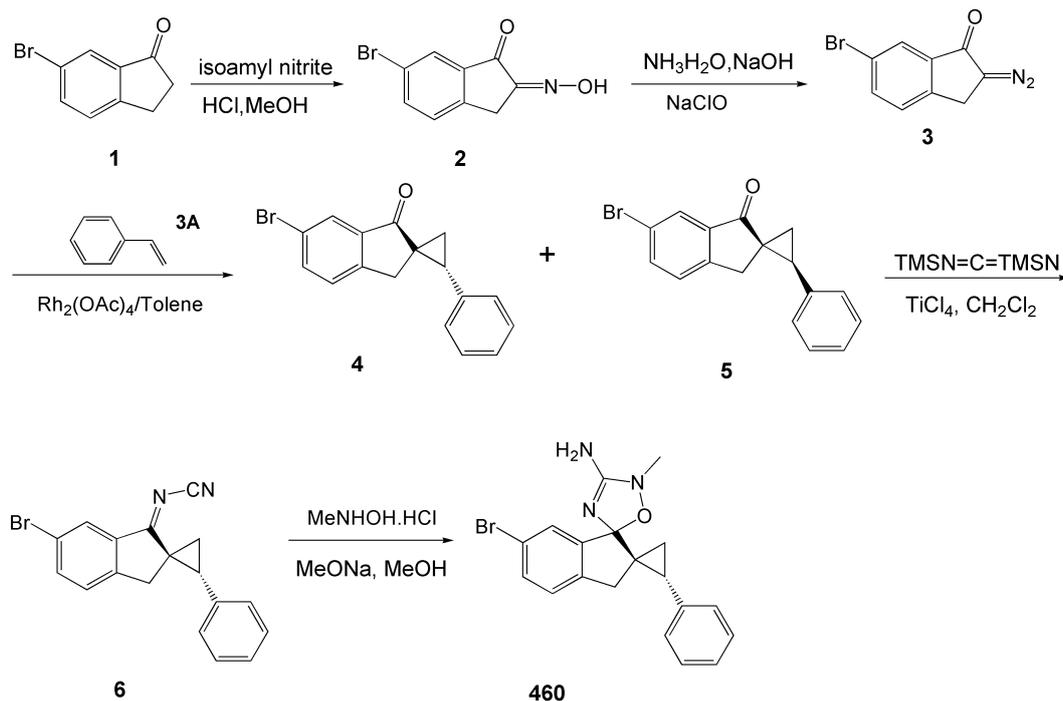
[4484] 단계 3: 화합물 4의 제조

[4485] 열건조된 50 mL RBF에 화합물 3 (372 mg, 0.88 mmol) 및 무수 THF (15 mL)를 질소 분위기에서 첨가하였다. 얻은 용액을 교반하고, -70 °C로 냉각, 및 1.3 M t-BuLi 용액 포함 헥산 (1.36 mL, 1.76 mmol, 2 eq.)을 적가하였다. 짙은 적색이 첨가하는 동안 관찰되었다. 상기 반응을 첨가 후 1시간 동안 다시 교반하였다. 상기 반응을 MeOH (0.1 mL)로 종료시키고, 2 M HCl 수용액(2 mL)을 첨가하였다. 얻은 용액을 농축하여 유기용매를 제거하였다. 잔사를 0.5 M HCl 수용액 (10 mL)에서 교반하였다. 현탁액을 환류 (오일 중탕105 °C)하였다. 상기 반응을 상온으로 냉각시키고, 여과하였다. 케이크를 H₂O로 세척하였다. 얻은 노란색 고체를 얻고, MeOH 2회 함께 증발시켜 물을 제거하고, 미정제 생성물을 얻고, 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 화합물 4 (150 mg, yield 56%)을 백색 고체로 얻었다.

[4487] 단계 4: 화합물 5의 제조

- [4488] 화합물 **4** (80 mg, 0.27 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (10 mL) 용액에 20 °C 이하로 유지된 *m*-CPBA (186 mg, 1.08 mmol)를 적가하였다. 상기 용액을 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고, 여액을 NaHCO₃로 세척하고, CH₂Cl₂로 추출, Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 미정제 화합물 **5** (80 mg, 95%)을 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.92 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.97-3.01 (m, 2H), 2.30 (m, 4H).
- [4490] 단계 5: 화합물 6의 제조
- [4491] 화합물 **5** (100mg, 0.3 mmol), 화합물 **5A** (89 mg, 0.6 mmol), Cs₂CO₃ (2 M, 0.45 mL) 및 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg)을 포함하는 1,4-디옥산 (5 mL) 혼합물을 질소 분위기에 마이크로웨이브에서 120 °C, 15분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 pre-TLC로 정제하여 화합물 **6** (40 mg, yield 30%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.05 (m, 1H), 7.87 (m, 3H), 7.72 (m, 3H), 7.60 (m, 1H), 3.69-3.75 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.30 (m, 4H).
- [4493] 단계 6: 화합물 7의 제조
- [4494] 화합물 **6** (40 mg, 0.11 mmol)을 포함하는 DCM (3 mL) 용액에 TiCl₄ (0.22 mL, 0.22 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 50 °C, 10분 동안 교반하였다. 반응 후, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (62 mg, 0.33 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 60 °C, 10분 동안 교반하였다. 상기 반응을 얼음물로 종료시키고, CH₂Cl₂로 추출하고, 유기층을 물, 식염수로 세척하고, 건조 및 농축하여 생성물 **7** (20 mg, 57%)을 얻었다.
- [4496] 단계 7: 화합물 459의 제조
- [4497] N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (4.4 mg, 0.05 mmol)을 포함하는 MeOH (1 mL) 용액에 NaOMe (10% in MeOH, 24.3 mg, 0.045 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 5시간 동안 교반하였다. 이후 화합물 **7** (20 mg, 0.05 mmol)을 포함하는 MeOH (2 mL) 용액에 상기 용액을 첨가하였다. 다음으로 반응 혼합물을 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 이후, 상기 용액을 진공에서 농축하고, 잔사를 pre-TLC 및 HPLC로 정제하여 화합물 **459** (2 mg, yield 10%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.93 (m, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.18 (m, 5H), 2.56 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.72-1.77 (m, 1H). LC-MS t_R = 0.989 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 423 [M+H]⁺

[4499] 실시예 394. 화합물 460의 제조



[4500]

[4501] 화합물 2의 제조

[4502] 화합물 1 (6.3 g, 0.03 mmol)을 포함하는 메탄올 (60 mL) 용액을 40°C로 가온하고, 3 mL의 진한 HCl을 적가한 다음, 이소아밀니트리트 (4.38 mL, 0.033 mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 40 °C에서 1시간 동안 교반 하였다. 생성된 침전물을 모아 여과하고, 메탄올 (2 x 25 mL)로 세척하고, 진공에서 건조시켜 화합물 2 (4.0 g, 56%)를 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 MHz): δ 12.75 (s, 1H), 7.87-7.89 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.85 (m, 1H), 7.57-7.59 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.71 (s, 2H).

[4504] 화합물 3의 제조

[4505] 화합물 2 (2.5 g, 10.4 mmol)을 포함하는 1.2 N NaOH 수용액 (10 mL) 및 H₂O(250 mL) 용액을 4°C로 냉각시키고, 암모니아 (3 mL)를 첨가하고, 5% NaClO 수용액 (40 mL)을 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 실 온으로 승온하고, 3시간 동안 교반한 다음, CH₂Cl₂ (3 x 125 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 화합물 3 (1.1 g, 46%)을 노란색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.87 (s, 1H), 7.61-7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H).

[4507] 화합물 4 및 5의 제조

[4508] Rh₂(OAc)₄ (26 mg, 0.059 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (10 mL) 용액에 화합물 3A (4.41g, 42.3mmol)를 20-25°C에서 첨가하고, 화합물 3 (1.0 g, 4.23 mmol)을 포함하는 톨루엔 (10 mL) 용액을 상기 혼합물에 30분 동안 적가하고, 1시간 더 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하고, 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 50: 1 to 30: 1)로 정제하여 2개의 이성질체를 얻었다: 화합물 4 (250 mg, 30%) 및 화합물 5 (600 mg, 64%). ¹H NMR 화합물 4 (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.78 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68-7.71 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.39-7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21-7.31 (m, 5H), 3.35-3.36 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.93-2.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.19-2.22 (m, 1H), 1.76-1.80 (m, 1H). LC-MS: *t*_R = 1.43 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 312.9 [M+H]⁺. ¹H NMR 화합물 5 (CDCl₃ 400 MHz) δ 7.94 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.65-7.67 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.33-7.37 (t, *J* = 7.2, 14.8 Hz, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.14-7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.94-3.00 (m, 2H), 2.73-2.77 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 2.02-2.07 (m, 1H),

1.74-1.77 (m, 1H). **LC-MS**: $t_R = 1.36$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 312.9 [M+H]⁺.

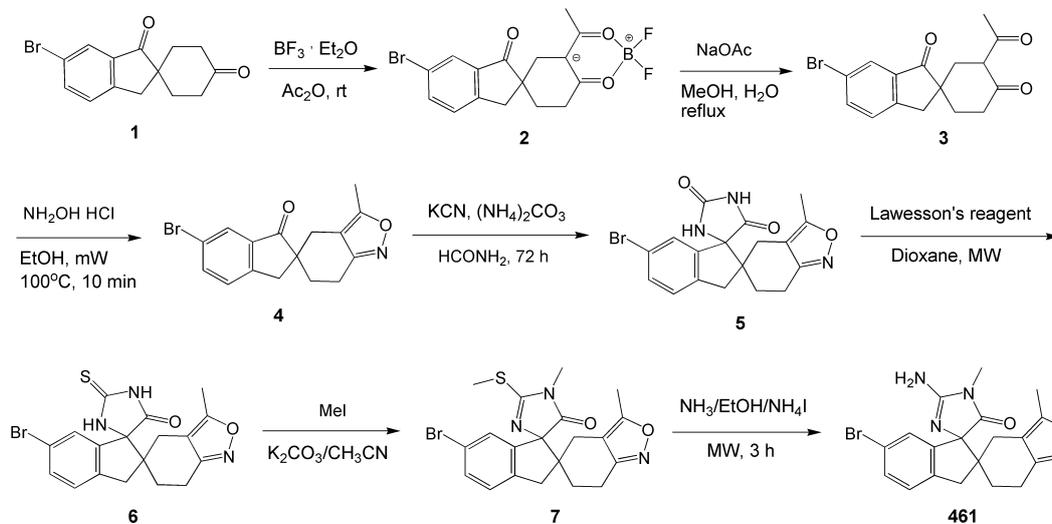
[4510] **화합물 6의 제조**

[4511] **화합물 4** (60 mg, 0.19 mmol)를 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (1 mL) 용액에 TiCl₄ (0.387 mL, 0.38 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ 용액을 실온에서 첨가하였다. 1시간 교반 후, 비스(트리메틸실릴)카보디이미드 (70 mg, 0.38 mmol)를 첨가하고, 최종 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음 (5 g)을 첨가하여 반응 종료시키고, CH₂Cl₂ (10 mL)로 추출하였다. 분리한 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과, 및 여액을 진공에서 농축하고 정제하여 화합물 6 (70 mg, 42%)을 39% 순도로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. **LC-MS**: $t_R = 1.505$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 336.9 [M+H]⁺.

[4513] **화합물 460의 제조**

[4514] MeNH₂.HCl (17.4 mg, 0.208 mmol)을 포함하는 메탄올 (1 mL) 용액에 MeONa (10.3 mg, 0.187 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 10분 교반하고, 화합물 6 (60 mg, 0.19 mmol)을 포함하는 메탄올 (3 mL) 용액을 실온에서 첨가하고, 10분 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 RP-HPLC로 정제하여 화합물 460 (2.7 mg, 34%)을 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.35-7.44 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 2H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.05-7.07 (m, 1H), 7.00-7.02 (m, 1H), 2.99-3.33 (m, 3H), 2.38-2.78 (m, 3H), 1.45-1.51 (m, 1H), 1.21-1.30 (m, 1H). **LC-MS**: $t_R = 1.15$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 384.0 [M+H]⁺.

[4516] **실시예 395. 화합물 461의 제조**



[4517]

[4518] **화합물 2의 제조**

[4519] 화합물 1 (545.6 mg, 1.86 mmol)을 포함하는 Ac₂O (3 mL) 현탁액에 BF₃·Et₂O (1 mL)를 상온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 얼음물로 반응 종료시켰다. 상기 혼합물을 1시간 더 교반하고, 에틸아세테이트 (25 mL)로 추출하고, H₂O (20 mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(20 mL) 및 식염수(20 mL)로 순차 세척한 다음, 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 농축하여 미정제 화합물 2 (600 mg, 84%)을 연한 갈색 거품으로 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4521] **화합물 3의 제조**

[4522] 미정제 화합물 2 (300 mg, 0.78 mmol)을 포함하는 MeOH (3 mL) 용액에 NaOAc (305 mg, 3.72 mmol)을 포함하는 H₂O (0.5 mL) 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 가열 환류하였다. MeOH를 감압하에 제거하였다. 잔사를 EtOAc (10 mL)에 녹이고, H₂O (10 mL) 및 식염수(10 mL)로 순차 세척한 다음, 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 농축하였다. 오일을 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (헥산: EtOAc = 20: 1)로 정제하여 화합물 3 (153

mg, 69%)을 얻었다; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.85 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.27-7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.87 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.51 (m, 2H).

[4524] **화합물 4의 제조**

[4525] 화합물 **3** (153 mg, 0.46 mmol)을 포함하는 EtOH (10 mL) 및 THF (2.5 mL) 혼합 용액에 $\text{NH}_2\text{OH HCl}$ (95 mg, 1.37 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 가열 환류하였다. 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피 (헥산: EtOAc = 10: 1)로 정제하여 화합물 **4** (100 mg, 66%)를 맑은 노란색 고체로 얻었다.

[4527] **화합물 5의 제조**

[4528] 스틸 오토클레이브에 화합물 **4** (1.8 g, 5.4 mmol), KCN (706 mg, 10.8 mmol) 및 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (3.9 g, 40.5 mmol)을 포함하는 포름아마이드(50 mL) 혼합물을 장입하였다. 상기 혼합물을 80 °C에서 72시간 동안 교반하고, 상온으로 냉각시킨 다음 얼음 (50 g)을 넣었다. 진한 HCl 용액(20 mL)으로 산성화시킨 후, 얻은 혼합물을 여과하고, 여과 케이크를 에틸아세테이트 (100 mL)에 녹인 다음, 물(5 x 20 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조 및 농축하여 화합물 **5** (1 g, 47%)를 갈색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4530] **화합물 6의 제조**

[4531] 화합물 **5** (400 mg, 0.99 mmol) 및 로슨 시약 (402 mg, 0.99 mmol)을 포함하는 무수 1,4-디옥산 (15 mL) 현탁액을 150 °C, 30분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 prep-TLC로 정제하여 화합물 **6** (140 mg, 34%)을 백색 고체로 얻었다.

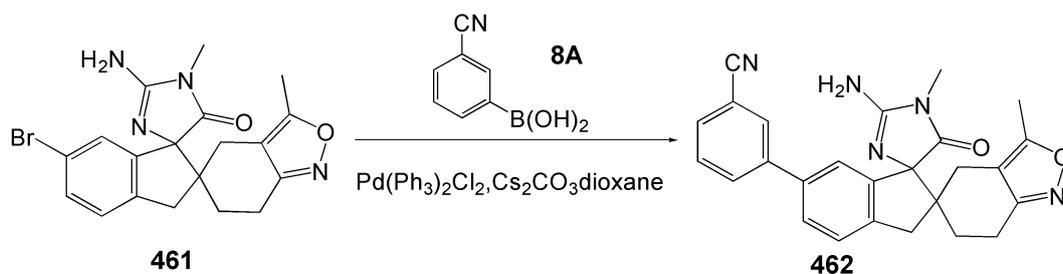
[4533] **화합물 7의 제조**

[4534] **화합물 6** (230 mg, 0.55 mmol)을 포함하는 CH_3CN (15 mL) 용액에 K_2CO_3 (304 mg, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 5분 교반 후, MeI (155 mg, 1.1 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 °C, 15분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 prep-TLC로 정제하여 화합물 **7** (120 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다.

[4536] **화합물 461의 제조**

[4537] 화합물 **7** (140 mg, 0.31 mmol) 및 NH_4I (362 mg, 2.5 mmol)을 포함하는 NH_3/EtOH (5.0 N, 5mL) 용액을 120 °C, 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하였다. 잔사를 CH_2Cl_2 (15 mL)에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과, 농축하여 prep-HPLC (염기성)로 정제하여 화합물 **461** (80 mg, 57%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.882$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 414, 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.52-7.53 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.81 (m, 3H), 2.53 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.78 (m, 1H).

[4539] **실시예 396. 화합물 462의 제조**

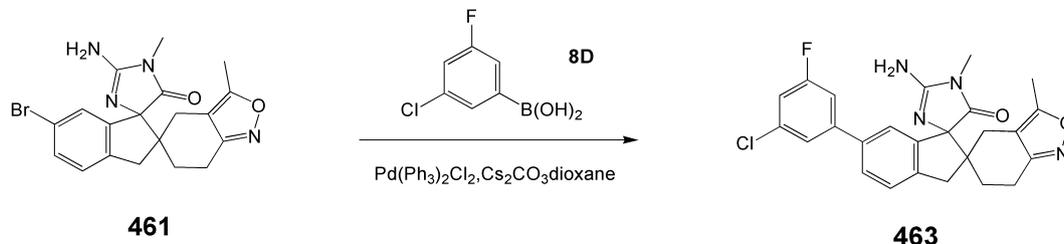


[4540]

[4541] 화합물 **461** (20 mg, 0.047 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (1 mL) 용액에 화합물 **8A** (15 mg, 0.10 mmol) 및 Cs_2CO_3 수용액(2M, 0.072 mL, 0.14 mmol)을 첨가하고, 질소흐름으로 버블링시켜 탈산소화하였다. 이후, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (50 mg, 0.071 mmol)를 첨가하고 상기 반응 혼합물 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 30분

동안 가열하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **462** (4.1 mg, 19%)을 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.08$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 438.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.934 (s, 1H), 7.85-7.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61-7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.51-7.54 (t, $J = 8.0$, Hz, 2H), 7.35-7.40 (t, $J = 8.0, 10.6$ Hz, 1H), 3.21-3.29 (m, 1H), 3.12-3.15 (s, 3H), 2.67-2.80 (m, 3H), 2.46-2.50 (d, $J = 13.2$, 1H), 2.23-2.31 (t, $J = 18.4, 15.6$ Hz, 1H), 2.10-2.18 (t, $J = 15.6, 18.8$ Hz, 2H), 1.91-2.07 (m, 2H), 1.73-1.91 (m, 1H).

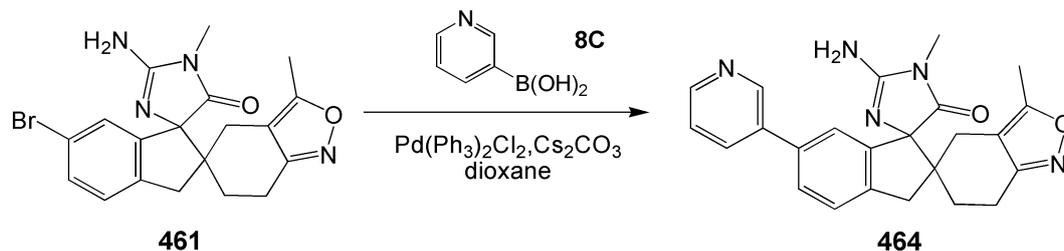
[4543] 실시예 397. 화합물 463의 제조



[4544]

화합물 **462**와 유사한 방법에 따라서, 화합물 **461** (20 mg, 0.05 mmol)를 화합물 **8D** (16.8 mg, 0.097 mmol)와 커플링시켜 화합물 **463** (2.5 mg, 11%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.036$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 464 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.61-7.64 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.12-3.15 (s, 3H), 2.71-2.76 (m, 3H), 2.45-2.50 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.85 (m, 1H).

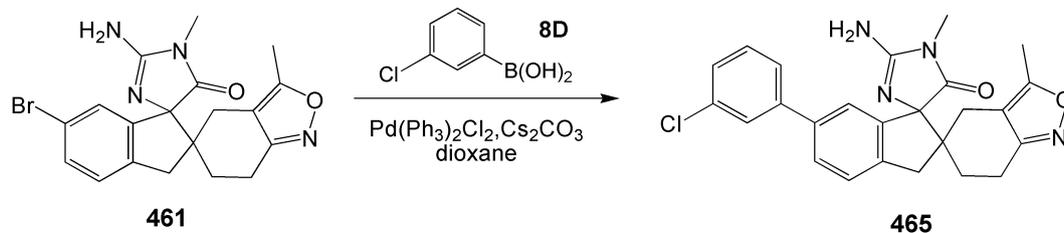
[4547] 실시예 398. 화합물 464의 제조



[4548]

화합물 **462**와 유사한 방법에 따라서, 화합물 **461** (20 mg, 0.048 mmol)을 화합물 **8C** (12 mg, 0.096 mmol)와 커플링시켜 화합물 **464** (2.8 mg, 14%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.757$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 414 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.66 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.66 (m, 4H), 2.18 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.67 (m, 1H).

[4551] 실시예 399. 화합물 465의 제조

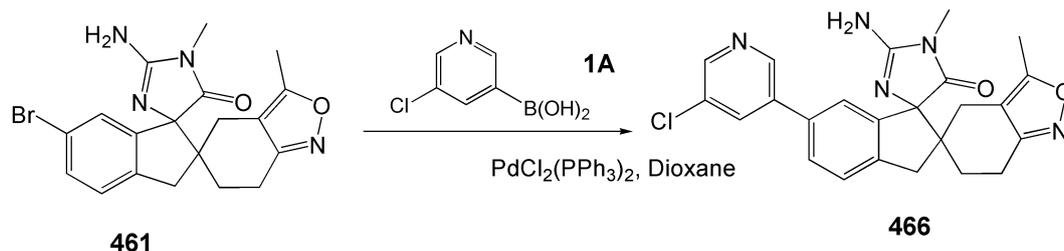


[4552]

화합물 **462**와 유사한 방법에 따라서, 화합물 **461** (20 mg, 0.048 mmol) 화합물 **8D** (11.3 mg, 0.072 mmol)와 커플링시켜 화합물 **465** (11 mg, 50%)를 얻었다; LC-MS $t_R = 1.021$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 447 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.65-7.63 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.36-3.32 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.88-2.75 (m, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.41 (m, 1H),

2.23 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 1H).

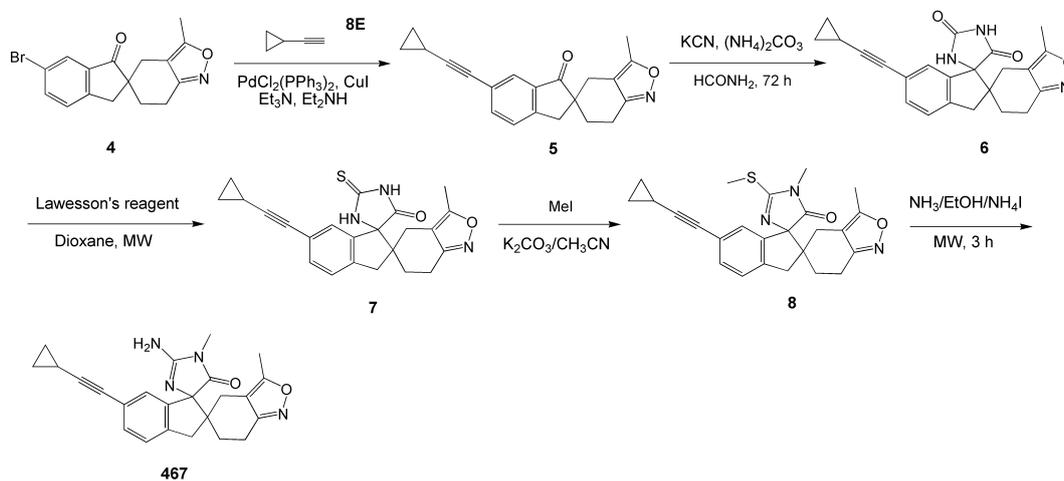
[4555] 실시예 400. 화합물 466의 제조



[4556]

[4557] 화합물 462와 유사한 방법에 따라서, 화합물 461 (30 mg, 0.072 mmol) 화합물 1A (23 mg, 0.144 mmol)와 커플링시켜 화합물 466 (1.5 mg, 6%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.921 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 448.0 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 8.50 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 2.89 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.15-2.38 (m, 1H), 1.88-2.03 (m, 4H), 1.59 (m, 1H).

[4559] 실시예 401. 화합물 467의 제조



[4560]

[4561] 화합물 5의 제조

[4562] 화합물 4 (500 mg, 1.5 mmol)를 Et₃N (10 mL)에 녹이고, Et₂NH (2 mL)에 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (150 mg) 및 CuI (142.5 mg)를 질소 분위기에서 첨가하였다. 화합물 8E (1 mL)를 시린지로 첨가하였다. 상기 시스템을 질소로 한 번 더 퍼지하여 탈기하고, 반응을 50 °C, 12시간 동안 가열하고, LCMS으로 반응 완결을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (헥산: EtOAc = 2: 1)로 정제하여 화합물 5 (262 mg, 55%) 노란색 고체로 얻었다.

[4564] 화합물 6의 제조

[4565] 스틸 오토클레이브에 화합물 5 (262 mg, 0.83 mmol), KCN (107 mg, 1.65 mmol), (NH₄)₂CO₃ (594 mg, 6.19 mmol) 및 포름아마이드(20 mL) 혼합물을 장입하였다. 상기 혼합물을 80 °C, 72시간 동안 가열하고, 이후 냉각한 다음 얼음을 첨가하였다. 진한 HCl 용액으로 pH = 1로 하고, 상기 혼합물을 여과한 후, 고체를 CH₂Cl₂ (500 mL)에 녹였다. 유기층을 물(2 x 200 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 여과, 진공에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 실리카 겔 크로마토그래피 (CH₂Cl₂: MeOH = 50: 1)로 정제하여 화합물 6 (178 mg, 55%)를 오렌지색 고체로 얻었다.

[4567] 화합물 7의 제조

[4568] 화합물 5 (100 mg, 0.26 mmol) 및 로슨 시약(104 mg, 0.26 mmol)을 포함하는 디옥산 (3 mL) 용액을 150 °C, 30 분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 혼합물을 냉각시키고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 칼럼 실리카겔 크로마토그래피 (헥산: EtOAc = 20: 1)로 정제하여 화합물 7 (30 mg, 38%)을 오렌지색 고체로 얻었다.

다.

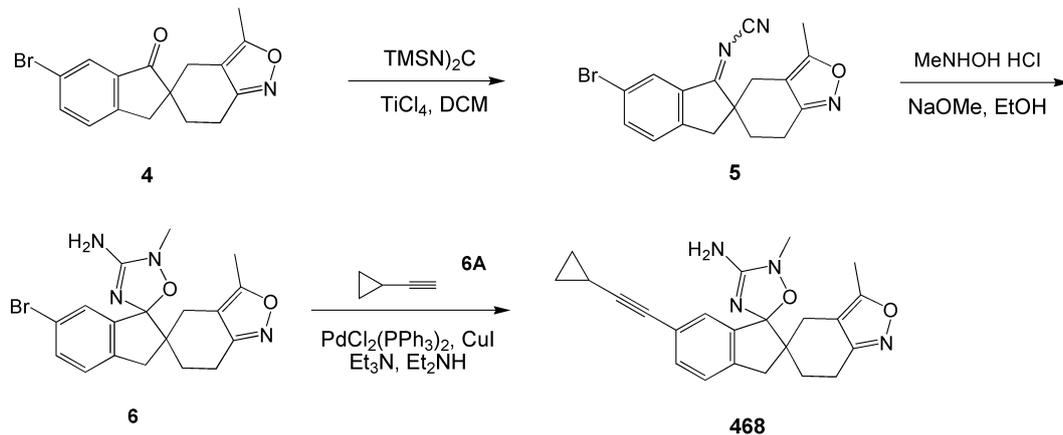
[4570] 화합물 8의 제조

[4571] 화합물 7 (70 mg, 0.17 mmol)을 포함하는 CH₃CN (2 mL) 용액에 K₂CO₃ (96 mg, 0.69 mmol) 및 MeI (48 mg, 0.34 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 TLC (헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 8 (38 mg, 51%)을 백색 고체로 얻었다.

[4573] 화합물 467의 제조

[4574] 화합물 7 (38 mg, 0.088 mmol) 및 NH₄I (102 mg, 0.70 mmol) 포함 NH₃/EtOH (2 mL, 0.5 N) 용액을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 CH₂Cl₂ (20 mL)에 첨가하고, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 467 (3.1 mg, 8.8%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.979 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 401 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.24 (m, 3H), 3.20 (m, 3H), 2.94 (m, 1H), 2.74 (m, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.40 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 0.74 (m, 2H), 0.63 (m, 2H).

[4576] 실시예 402. 화합물 468의 제조



[4577]

[4578] 화합물 5의 제조

[4579] 화합물 4 (100 mg, 0.3 mmol)을 포함하는 디클로로메탄 (5 mL) 용액에 TiCl₄ (0.6 mL, 1.0 M의 CH₂Cl₂, 0.6 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 50 °C, 10분 동안 반응시켰다. 반응 후, *n*-트리메틸실릴카보디이미드 (168 mg, 0.9 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 60 °C, 10분 동안 반응시켰다. 상기 반응을 얼음물을 첨가하여 종료시키고, CH₂Cl₂추출, 유기층을 물, 식염수로 세척, 건조 및 농축하여 생성물 5 (104 mg, 97%)를 노란색 오일로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4581] 화합물 6의 제조

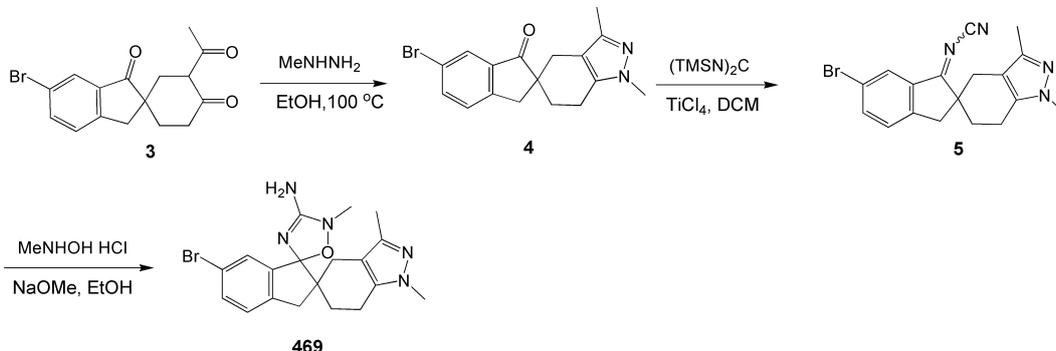
[4582] MeNHOH.HCl (24.4 mg, 0.29 mmol)을 포함하는 MeOH (5 mL) 용액에 NaOMe (10 wt% 포함 MeOH, 141 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 5분 교반하였다. 이후, 화합물 5 (104 mg, 0.29 mmol)을 포함하는 MeOH (8 mL) 용액에 상기 용액을 첨가하였다. 최종 반응 혼합물을 45분 동안 상온에서 교반하였다. 상기 용액을 농축하고, 잔사를 분취 TLC로 정제하여 화합물 6 (80 mg, 68%)을 백색 고체로 얻었다.

[4584] 화합물 468의 제조

[4585] 화합물 6 (40 mg, 0.1 mmol)을 Et₃N (3 mL)에 녹이고, Et₂NH (1 mL)에 질소 분위기에서 Pd(PPh₃)₂Cl₂ (5 mg) 및 CuI (5 mg)를 첨가하였다. 화합물 6A (0.5 mL)를 시린지로 첨가하였다. 상기 시스템을 질소로 퍼지하여 한 번 더 탈기하고, 상기 반응을 50 °C, 12시간 동안 가열한 후, LCMS로 반응 완결을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC 및 분취 HPLC로 정제하여 화합물 468 (1.9 mg, 5%)을 백색 고체로 얻

었다. LC-MS $t_R = 0.994$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 389 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.15-7.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.00-7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.92 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.55 (m, 3H), 2.20 (m, 5H), 1.74 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 0.82 (m, 2H), 0.64 (m, 2H).

[4587] 실시예 403. 화합물 469의 제조



[4588]

[4589] 화합물 4의 제조

[4590] 화합물 3 (140 mg, 0.42 mmol)을 포함하는 무수 EtOH (5 mL) 용액에 CH_3NHNH_2 (95 mg, 2.09 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물 밤새 가열 환류하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 분취 TLC (EtOAc)로 정제하여 화합물 4 (42 mg, 29%)을 백색 고체로 얻었다.

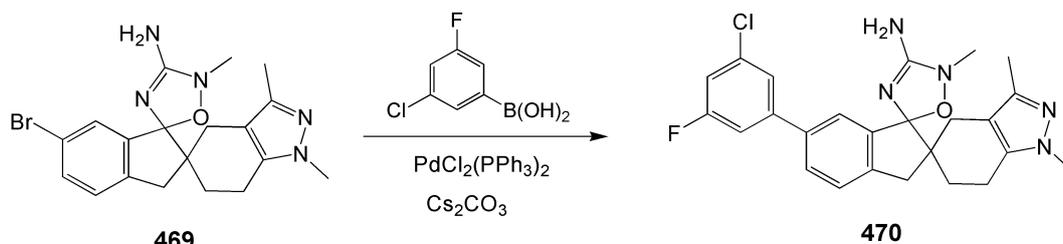
[4592] 화합물 5의 제조

[4593] 화합물 4 (42 mg, 0.12 mmol)을 포함하는 무수 디클로로메탄 (2 mL) 용액에 $TiCl_4$ (115 mg, 0.61 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 50 °C, 10분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하고, N, N'-메탄디일리덴 비스(1,1,1-트리메틸실란아민) (168 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 °C, 40분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물에 얼음 (20 g)을 넣고, 디클로로메탄 (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(2 x 30 mL), 황산나트륨으로 건조, 감압하에 농축하고 및 잔사를 분취 TLC (EtOAc)로 정제하여 화합물 5 (10 mg, 24%)을 백색 고체로 얻었다.

[4595] 화합물 469의 제조

[4596] 화합물 5 (10 mg, 0.027 mmol)을 포함하는 MeOH (2 mL) 용액에 MeNHOH HCl (2.3 mg, 0.027 mmol) 및 MeONa 용액 (10 wt % in MeOH, 13.5 mg, 0.025 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, 진공에서 농축하여 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 469 (10 mg, 88%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.851$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 418 $[M+H]^+$. 1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7.60-7.48 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.73 (m, 3H), 2.20-3.15 (m, 3H), 2.88-2.63 (m, 3H), 2.60-2.56 (m, 3H), 2.18-1.94 (m, 4H), 1.81-1.80 (m, 1H).

[4598] 실시예 404. 화합물 470의 제조

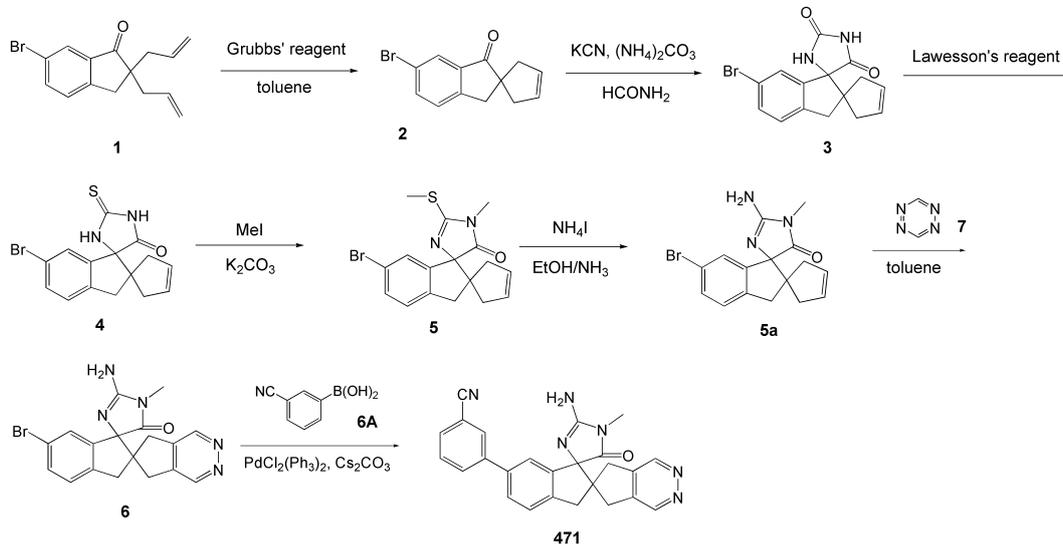


[4599]

[4600] 화합물 469 (20 mg, 0.048 mmol) 및 3-클로로-5-플루오로-페닐보론산 (12.6 mg, 0.072 mmol)을 포함하는 디옥산 (3 mL) 용액에 $PdCl_2(PPh_3)_2$ (6.7 mg, 0.009 mmol) 및 Cs_2CO_3 (2N, 0.048 mL, 0.096 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 110 °C, 15분 동안 마이크로웨이브 반응기에서 질소하에 가열하고, 에틸아세테이트 (80 mL)로 희석하고, 식염수로 세척(2 x 50 mL), 황산나트륨으로 건조, 감압하에 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정

제하여 화합물 470 (11 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.983$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 466 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 7.61-7.58 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.74-3.66 (m, 3H), 3.14-3.06 (m, 3H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 3H), 2.16-2.03 (m, 4H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.27-1.25 (m, 1H).

[4602] 실시예 405. 화합물 471의 제조



[4603]

[4604] 화합물 2의 제조

[4605] 화합물 1 (7.0 g, 24.1 mmol)을 포함하는 톨루엔 (600 mL) 용액에 그루브 촉매 제1세대 (Grubbs Catalyst 1st generation) (2.98 g, 3.62 mmol), 및 상기 반응 혼합물을 밤새 환류하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc=100:1)로 정제하여 화합물 2 (5.21 g, 82%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.464$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 263.0 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.83 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.84 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H).

[4607] 화합물 3의 제조

[4608] 스틸 오토클레이브에 화합물 2 (2 g, 7.6 mmol), KCN (988 mg, 15.2 mmol), 및 (NH₄)₂CO₃ (5.8 g, 60.8 mmol), 폼아마이드(60 mL) 혼합물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 80 °C, 72시간 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 냉각시키고, 얼음을 넣었다. 진한 HCl (50 mL)로 산성화시킨 후, 상기 혼합물을 여과하여 고체를 얻고, 이를 에틸아세테이트 (600 mL)에 녹이고, 물(2 x 150 mL)로 세척하였다. 모든 유기층을 건조하고, 농축하여 화합물 3 (2.2 g, 87%)을 백색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4610] 화합물 4의 제조

[4611] 화합물 3 (600 mg, 1.8 mmol)을 포함하는 1,4-디옥산 (45 mL) 용액에 로슨 시약 (800 mg, 2.97mmol)을 질소 분위기에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 120 °C, 60분 동안 가열하였다. 감압 하에 용매를 제거하고, 및 잔사를 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 5: 1)로 정제하여 화합물 4 (410 mg, 65%)을 백색 고체로 얻었다.

[4613] 화합물 5의 제조

[4614] 화합물 4 (300 mg, 0.86 mmol)을 포함하는 CH₃CN (15 mL) 용액에 화합물 K₂CO₃ (478 mg, 3.44 mmol) 및 MeI (488 mg, 3.44 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 °C, 10분 동안 및 이후 100 °C, 10분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 용액을 여과하고, 여액을 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 15: 1)로 정제하여 화합물 5 (240 mg, 71%)을 얻었다.

[4616] 화합물 5a의 제조

[4617] 화합물 5 (420 mg, 1.11 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (10 mL) 용액에 NH₄I (1.13 g, 7.80 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 120 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1)로 정제하여 **화합물 5a** (399 mg, 90%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.054$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 346.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.43 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 3.31 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.82 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.53-2.36 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.91 (m, 1H).

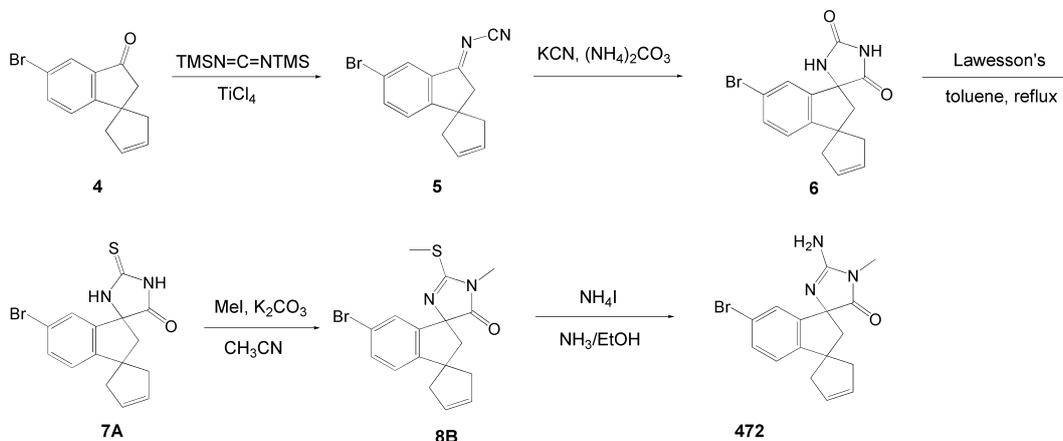
[4619] **화합물 6의 제조**

[4620] 화합물 5a (100 mg, 0.29 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (3 mL) 용액에 화합물 7 (52 mg, 0.636 mmol)을 질소 분위기에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 150 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 가열하였다. 상기 용액을 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 8: 1)로 정제하여 화합물 6 (30 mg, 26%)을 적색 고체로 얻었다.

[4622] **화합물 471의 제조**

[4623] Pd(PPh₃)₂Cl₂ (10 mg, 0.14 mmol)을 포함하는 10 mL의 플라스크를 질소 분위기에서 화합물 6 (30 mg, 0.075 mmol), 1,4-디옥산 (1 mL), Cs₂CO₃ (2 N, 0.1 mL) 및 화합물 6A (22 mg, 0.15 mmol)로 순차적으로 처리하였다. 상기 혼합물을 120 °C, 질소 분위기, 마이크로웨이브 반응기에서 15분 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 471** (3.1 mg, 10%)을 얻었다. LC-MS $t_R = 0.978$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 421.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 9.10 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.58 (m, 1H).

[4625] **실시예 406. 화합물 472의 제조**



[4626]

[4627] **화합물 5의 제조**

[4628] 화합물 4 (477 mg, 1.8 mmol)을 포함하는 무수 CH₂Cl₂ (10 mL) 용액에 TiCl₄ (1 M in CH₂Cl₂, 3.6 mL, 3.6 mmol)을 상온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 50 °C, 15분 동안 교반하고, 비스-트리메틸실릴카보디이미드 (1.17 mL, 5.4 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 60 °C, 25분 동안 교반하였다. TLC로 반응완결을 확인하고, 상기 혼합물에 얼음물(10 mL)을 붓고, CH₂Cl₂ (15 mL x 3)로 추출하였다. 모은 유기층을 식염수로 세척(15 mL), Na₂SO₄로 건조, 농축하여 화합물 5 (400 mg, 90%)를 노란색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4630] **화합물 6의 제조**

[4631] 스틸 클레이브에 화합물 5 (400 mg, 1.39 mmol), KCN (362 mg, 5.57 mmol)을 포함하는 EtOH (4 mL) 및 H₂O (4 mL) 혼합물을 장입하였다. 상기 혼합물을 80 °C, 24시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 상온으로 냉각

하고, 얼음 (10 g)을 첨가하고, 여과하였다. 여과 케이크를 물(10 mL x 2) 및 CH₂Cl₂ (10 mL x 2)로 세척하고, 감압하에 건조하여 **화합물 6** (440 mg, 78%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.219 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 333, 335 [M+H]⁺; ¹H NMR (DMSO 400 MHz): δ 10.82 (m, 1H), 8.52 (d, J = 27.2 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 5.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.61 (m, 4H), 2.23 (m, 2H).

[4633] **화합물 7a의 제조**

[4634] **화합물 6** (100 mg, 0.3 mmol) 및 로슨 시약 (121 mg, 0.3 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (4 mL) 용액에 130 °C, 35분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 prep-TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 **화합물 7A** (70 mg, 67%)을 백색 고체로 얻었다.

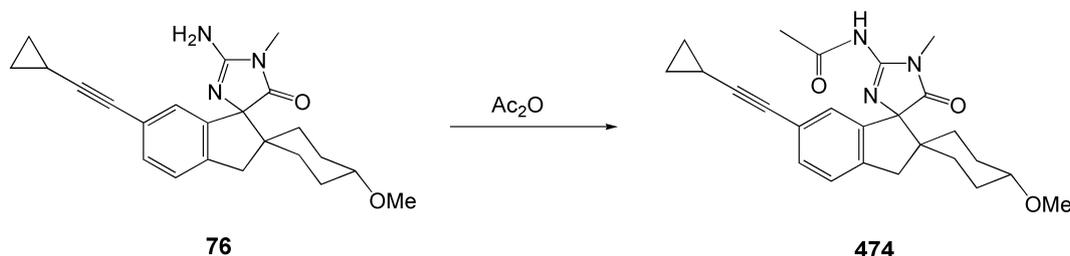
[4636] **화합물 8B의 제조**

[4637] **화합물 7A** (70 mg, 0.2 mmol)을 포함하는 CH₃CN (2 mL) 용액에 K₂CO₃ (110 mg, 0.8 mmol)을 첨가하였다. 5분 교반 후, MeI (56.5 mg, 0.4 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 60 °C, 15분 동안 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 prep-TLC (석유에테르: EtOAc = 5: 1)로 정제하여 **화합물 8B** (60 mg, 79%)을 얻었다.

[4639] **화합물 472의 제조**

[4640] **화합물 8B** (30 mg, 0.08 mmol) 및 NH₄I (92 mg, 0.64 mmol)을 포함하는 NH₃/EtOH (5.0 N, 2 mL) 용액에 120 °C, 마이크로웨이브 반응기에서 3시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 농축하고, 잔사를 prep-HPLC (acidic)로 정제하여 **화합물 472** (1.8 mg, 7%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.077 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 348, 350 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.51 (dd, J = 1.6 Hz, 4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.40 (m, 1H).

[4642] **실시예 407. 화합물 473의 제조**

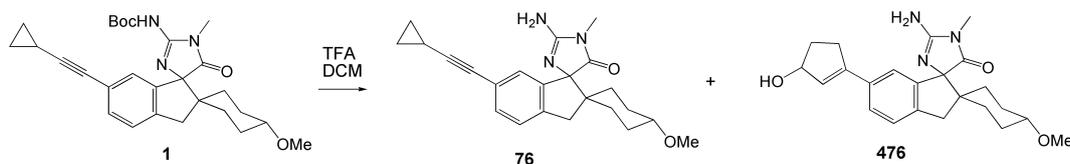


[4643]

[4644] **화합물 76** (7.38 mg, 0.02 mmol)을 포함하는 피리딘 용액에 아세트산 무수물 (5방울)을 첨가하였다. 얼은 용액을 상온에서 30분 동안 교반하고, MeOH로 반응을 종료시키고, 역상 HPLC로 정제하여 **화합물 474** (8.3 mg, 80%)를 TFA 염으로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.84 min, 3 min 방법, MS (ESI) m/z 420 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.28 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20-3.08 (m, 6H), 2.28 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.56-1.20 (m, 6H), 0.84 (m, 2H), 0.64 (m, 2H).

[4645]

[4646] **실시예 408. 화합물 476의 제조**

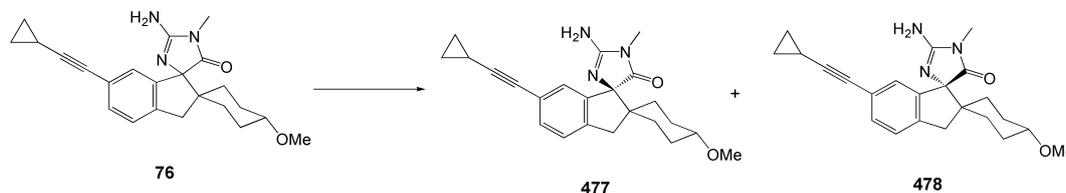


[4647]

[4648] **화합물 1**을 DCM (1 mL)에 녹이고, 상온, 30분 동안 TFA (1 mL)로 처리하고, HPLC로 정제하여 **화합물 76** (5.7 mg)을 TFA 염으로, 부생성물인 **화합물 476** (5.0 mg, TFA 염)과 함께 얻었다. LC-MS: t_R = 1.17 min, 3 min 방

법, MS (ESI) m/z 396 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.28 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.78 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20-3.04 (m, 6H), 2.76-2.38 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.48-1.24 (m, 6H).

[4650] 실시예 409. 화합물 477 및 478의 제조



[4651]

[4652] 화합물 76 (5 mg)을 키랄 HPLC 및 역상 HPLC로 정제하여 화합물 478 (1.53 mg)을 TFA 염으로, $t_R = 37.86$ 분 (ADH 컬럼 (80%헥산/EtOH, 0.1%디에틸아민 포함, 유속 4 mL/min); LC-MS: MS (ESI) m/z 378 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.32 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.44-1.24 (m, 6H), 0.84 (m, 2H), 0.68 (m, 2H); 및 화합물 477 (1.64 mg)을 TFA 염으로 얻었다. $t_R = 42.76$ min (ADH 컬럼 (80%헥산/EtOH, 0.1%디에틸아민 포함, 유속 4 mL/min); LC-MS: MS (ESI) m/z 378 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.34 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.20-3.10 (m, 6H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.44-1.24 (m, 6H), 0.84 (m, 2H), 0.66 (m, 2H).

[4654] 실시예 410. 화합물 488-518 및 592-604의 제조

[4655] Microsorb 1s: 컬럼: Varian Microsorb 100 C18, 30 x 4.6 mm

[4656] UV-Detection: 210 - 380 nm

[4657] 용리액 A: 물(0.15 % TFA), 용리액 B: 아세트오니트릴

[4658]	구배:	시간 (분)	% 용리액 B	유속 mL/min
[4659]		0.00	5	3.5
[4660]		0.18	5	3.5
[4661]		2.00	98	3.5
[4662]		2.20	98	3.5
[4663]		2.30	5	3.5
[4664]		2.50	5	3.5

[4666] Microsorb 4s MeOH: 컬럼: Varian Microsorb 100 C18, 30 x 4.6 mm

[4667] UV-Detection: 210 - 380 nm

[4668] 용리액 A: 물(0.13 % TFA), 용리액 B: 메탄올

[4669]	구배:	시간 (분)	% 용리액 B	유속 mL/min
[4670]		0.00	5	2.4
[4671]		0.35	5	2.4
[4672]		3.95	100	2.4
[4673]		4.45	100	2.4
[4674]		4.55	5	2.4
[4675]		4.90	5	2.4

[4677] Microsorb 7s MeOH: 컬럼: Varian Microsorb C18, 20 x 4.6 mm

[4678]

UV-Detection: 210 - 380 nm

[4679]

용리액 A: 물(0.13 % TFA), 용리액 B: 메탄올

[4680]

구배:	시간 (분)	% 용리액 B	유속 mL/min
0.00	5	5.2	

[4681]

0.25	5	5.2
------	---	-----

[4682]

1.90	100	5.2
------	-----	-----

[4683]

2.05	100	5.2
------	-----	-----

[4684]

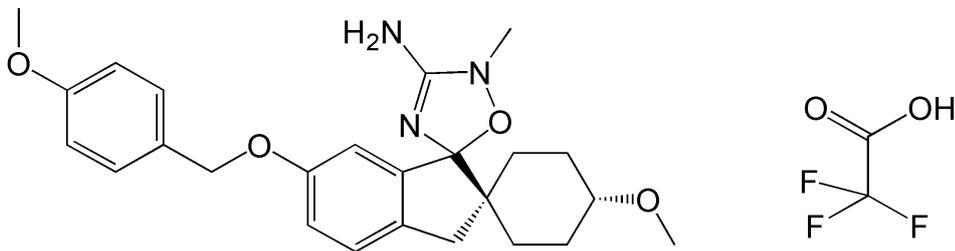
2.15	5	5.2
------	---	-----

[4685]

2.25	5	5.2
------	---	-----

[4687]

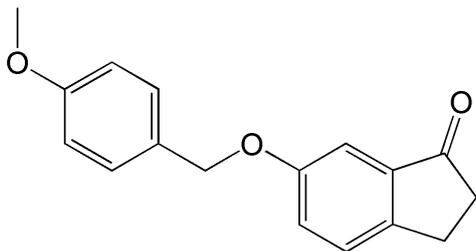
A. 화합물 504



[4688]

[4690]

단계 1. 6-(4-메톡시-벤질옥시)-인단-1-온



[4691]

[4692]

4-메톡시벤질클로라이드(9.19 mL, 67.5 mmol) 을 6-히드록시-1-인단은 (10 g, 67.5 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (14 g, 101 mmol)을 포함하는 15 mL DMF 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 14시간 동안 반응시켰다. 상기 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 용매를 증발시켜 제거하였다. 잔사를 DCM에 녹이고, 활성 염기성 알루미나 플러그(plug of activated basic alumina)를 통해 여과하였다. 6-(4-메톡시-벤질옥시)-인단-1-온 (18 g, 99%)을 상기 여액을 증발시킨 후 얻었다. 이를 추가 없이 다음 단계에서 사용하였다.

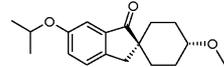
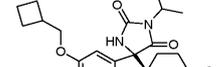
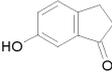
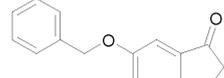
[4693]

HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

[4694]

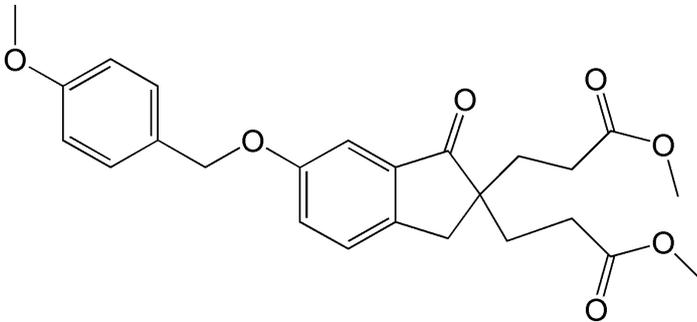
Rt: 1.46 분; 질량: (M+H)⁺ = 269

[4696] 화합물 504 단계 1에서와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호.	출발 물질 1	출발 물질 2	생성물	MS m/z [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
1.1.1	화합물 505 Step1			289	Microsorb 1s	1.55
1.1.2	화합물 4.1.1			427	Microsorb 1s	1.75
1.1.3				239	Microsorb 1s	1.52

[4697]

[4699] 화합물 504 단계 2



[4700]

[4701] 6-(4-메톡시-벤질옥시)-인단-1-온 (13.5 g 95%, 47.8 mmol)을 메틸 아크릴레이트 (17.33 mL, 191 mmol)와 혼합하고, 60°C로 가열하였다. 포타슘플루오라이드 (알루미나 상에서 60%, 알드리치, 22.2 g, 382 mmol)를 일부 적가하였다. 상기 혼합물을 상온으로 냉각하고, 셀라이트를 첨가하였다. 상기 혼합물을 DCM (200 mL)으로 세척하였다. 증발시켜 단계 2의 미정제 생성 화합물 504 (14.8 g, 70%)를 얻었다. 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4702]

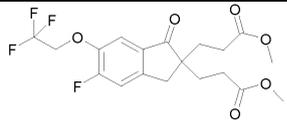
HPLC (방법: Microsorb 1s)

[4703]

Rt: 1.55 분; 질량: (M+H)⁺ = 441

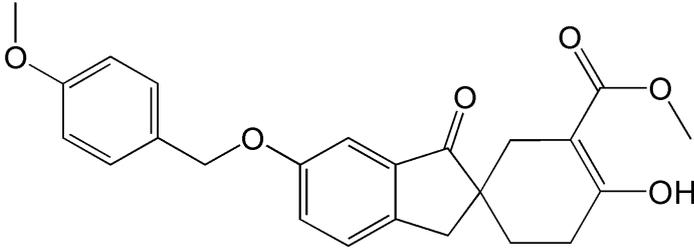
[4705]

단계 2 화합물 504와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS m/z [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
1.2.1	화합물 518 단계1		421	Microsorb 1s	1.46

[4706]

[4708] 화합물 504 단계 3



[4709]

[4710] 포타슘-3,7-디메틸-옥탄-3-올레이트 (14.4 g, 36.7 mmol, 헵탄 내50%, BASF)을 포함하는 톨루엔 (50 mL)을 질소하에 가열 환류하였다. 단계 2 화합물 504 (14.7 g, 33.4 mmol)를 톨루엔 (50 mL)에 첨가하였다. 상기 혼합물을 12시간 동안 환류하였다. 용매를 증발시키고, 미정제 생성물 단계 3 화합물을 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[4711] HPLC (방법: Microsorb 1s)

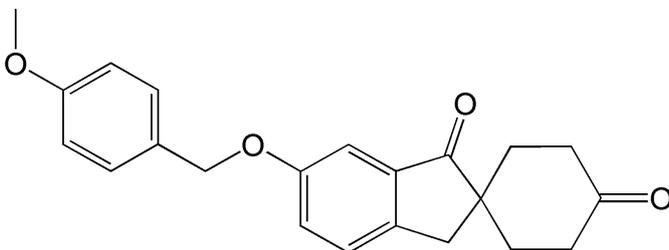
[4712] Rt: 1.69 분; 질량: (M+H)⁺ = 409

[4713] 단계 3 화합물 504 와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS m/z [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
1.3.1	1.2.1		389	Microsorb 1s	1.58

[4714]

[4716] 화합물 504 단계 4



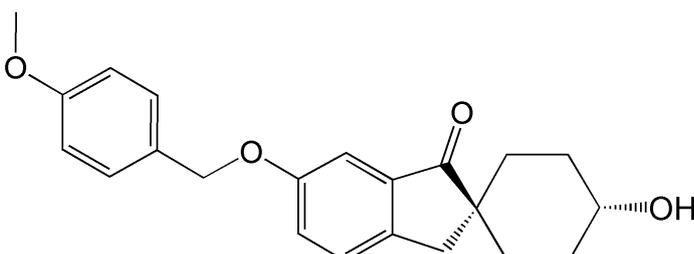
[4717]

[4718] 단계 3 화합물 504 (2.78 g)을 포함하는 MeOH (20 mL)에 4 M NaOH 수용액 (7.0 mL, 28.0 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 70°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 상온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과하고, 물로 세척, 건조하여 단계 4 화합물 504 (1.2 g, 50%)를 얻었다.

[4719] HPLC (방법: Microsorb 1s)

[4720] Rt: 1.49 분; 질량: (M+H)⁺ = 351

[4722] 화합물 504 단계 5



[4723]

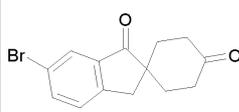
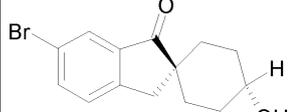
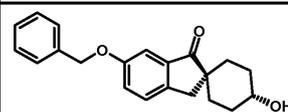
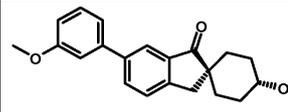
[4724] 소듐보로하이드라이드 (1.1 g, 29.2 mmol)를 단계 4 화합물 504 (10.2 g)을 포함하는 THF (70 mL)에 -78°C에

서 1시간 동안 일정비율로 첨가하였다. 1시간 후, 상기 혼합물을 4℃로 가열하고, 12시간 동안 교반하였다. 아세톤 (13.7 mL)을 첨가하였다. 15분 후, 상기 혼합물을 물로 희석하고, EA로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 용매를 증발시켜 단계 5 화합물 504 (8.0 g)를 얻고, 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. 미량의 불순물로서 부분입체이성질체성 알코올을 포함하였다.

[4725] HPLC (방법: Microsorb 1s)

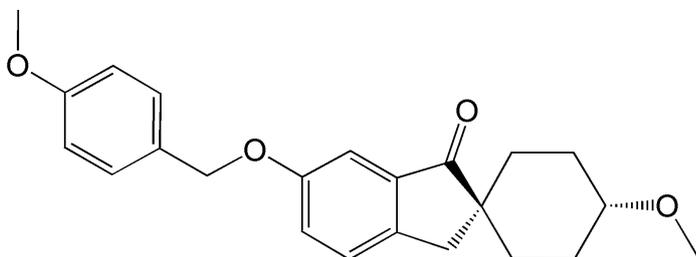
[4726] Rt: 1.50 분; 질량: (M+H)⁺ = 353

[4727] 단계 5 화합물 504 와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS m/z [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
1.5.1			295/297 (Br)	Microsorb 1s	1.31
1.5.2	2.3.1		323	Microsorb 4s MeOH	3.22
1.5.3	23.1.1		323	Microsorb 4s MeOH	3.21

[4728]

[4730] 화합물 504 단계 6



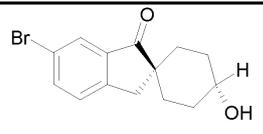
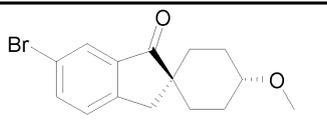
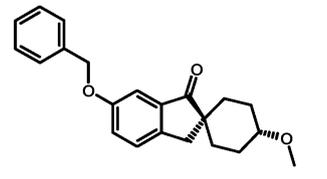
[4731]

[4732] 메틸아이오다이드 (5.71 mL, 90.8 mmol)를 단계 5 화합물 504(8 g, 22.7 mmol)을 포함하는 DMF (70 mL)에 첨가하고, 이어서 소듐하이드라이드 (광물유 내 60 %, 4.54 g, 114 mmol)를 일정비율로 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하고, 2시간 동안 40℃에서 교반하였다. 메탄올(1 mL)을 첨가하였다. 상기 반응을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 용매를 증발시켰다. 미정제 생성물을 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13 % TFA, 용리액 B: 메탄올)로 정제하여 단계 6 화합물 504 (4.5 g)을 백색 고체로 얻었다.

[4733] HPLC (방법: Microsorb 1s)

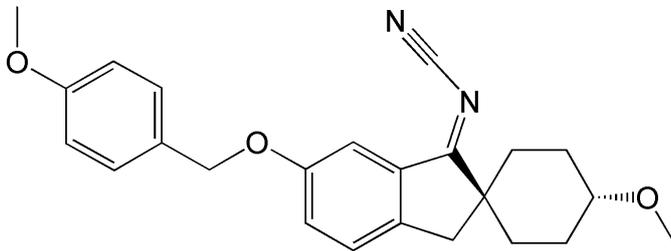
[4734] Rt: 1.77 분; 질량: (M+H)⁺ = 367

[4735] 단계 6 화합물 504 와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
1.6.1			309/311 (Br)	Microsorb 1s	1.55
1.6.2	1.5.2		337	Microsorb 4s MeOH	3.45

[4736]

[4738] 화합물 504 단계 7



[4739]

[4740] 단계 7 화합물 504 (96 mg, 0.26 mmol)를 무수 아세트니트릴 (2 mL)에 녹이고, 증발 건조시켰다. 잔사를 아세트니트릴 (6 mL)에 녹이고, 세슘플루오라이드(160 mg, 1.05 mmol) 및 1,3-비스(트리메틸실릴)카보디이미드 (0.24 mL, 1.05 mmol)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 50℃에서 13시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 반응 종료시키고, EA로 추출하였다. 유기층을 분리하였다. 증발시켜 단계 7 화합물 504를 얻었다. 톨루엔 (2 mL)를 첨가하고 증발 건조시켜 미량의 물을 제거하였다. 잔사를 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[4741]

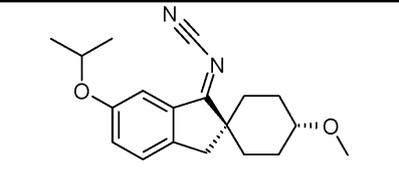
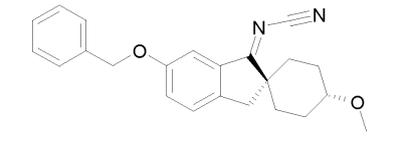
HPLC (방법: Microsorb 1s)

[4742]

Rt: 1.70 분; 질량: (M+H)⁺ = 391

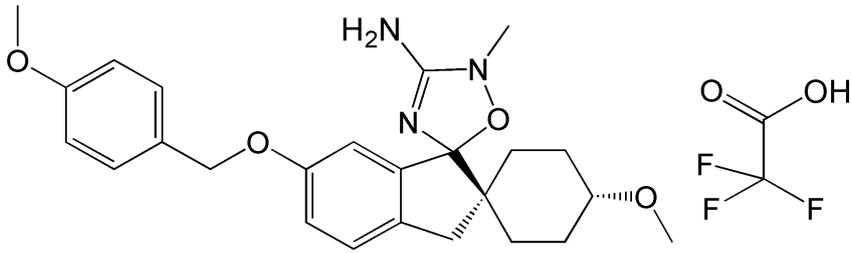
[4743]

단계 7 화합물 504 와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
1.7.1	1.1.1		313	Microsorb 1s	1.59
1.7.2	1.1.3		361	Microsorb 4s MeOH	3.51

[4744]

[4746] 화합물 504 단계 8



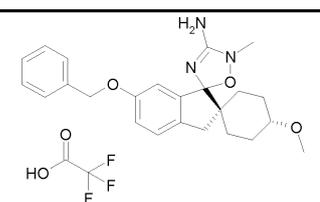
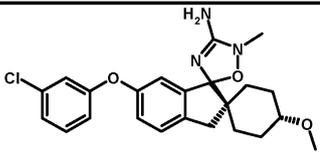
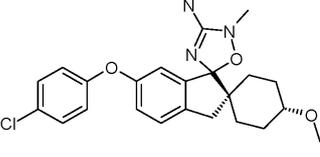
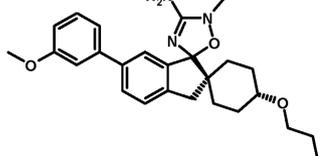
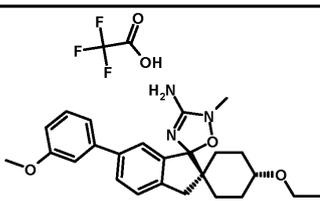
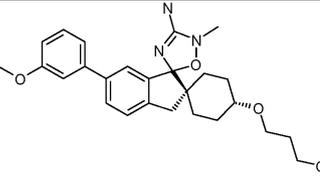
[4747]

[4748] N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (43 mg, 0.51 mmol)을 포함하는 무수 EtOH (2 mL) 혼합물을 소듐하이드라이드 (60 % 포함된 광물유, 18 mg, 0.46 mmol)로 처리하고, 단계 7 화합물 504 (100 mg, 0.26 mmol)을 포함하는 무수 EtOH (2 mL) 혼합물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 45분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 EA로 추출하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13 % TFA, 용리액 B: 메탄올)로 정제하여 원하는 생성물 화합물 504 (21 mg, 12%)를 얻었다.

[4749] HPLC (방법: Microsorb 1s):

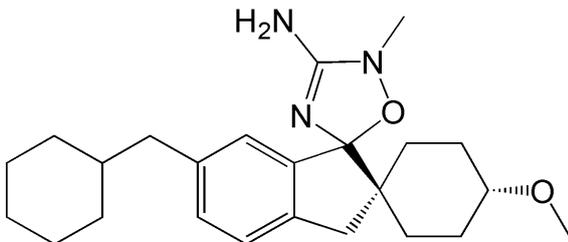
[4750] Rt: 1.33/1.39 분; 질량: (M+H)⁺ = 438

[4751] 단계 8 화합물 504 와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS m/z [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
화합물 516	1.7.2		408	Microsorb 4s MeOH	2.82/ 3.08
화합물 594	32.3.2		428	Microsorb 4s MeOH	3.20
화합물 595	32.3.3		428	Microsorb 4s MeOH	2.88/ 3.19
화합물 596	32.3.4		436	Microsorb 4s MeOH	3.05/ 3.29
화합물 597	32.3.5		422	Microsorb 1s MeOH	1.42/ 1.50
화합물 601	32.3.6		466	Microsorb 4s MeOH	2.94/ 3.19

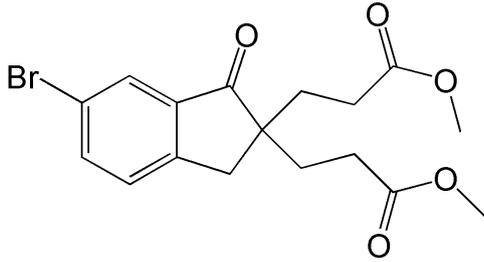
[4752]

[4754] B. 화합물 488



[4755]

[4756] 화합물 488 단계 1. 3-[6-브로모-2-(2-메톡시카보닐-에틸)-1-옥소-인단-2-일]-프로피온산 메틸 에스테르



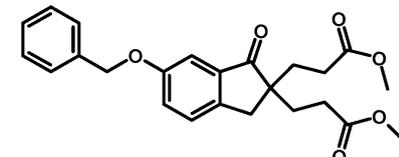
[4757]

[4758] 6-브로모-1-인단은 (25 g, 0.12 mol)을 포함하는 디옥산 (150 mL)에 트리톤 B (2.48 mL, 6.3 mmol) 및 하이드로퀴논 (5 mg, 0.05 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 10분 동안 50°C에서 교반한 후, 메틸아크릴레이트 (21.5 mL, 0.24 mol)를 포함하는 50 mL 디옥산에 첨가하였다. 상기 혼합물을 4시간 동안 50°C에서, 및 14시간 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 2 mL 메틸아크릴레이트를 첨가하고, 반응을 1시간 동안 50°C에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물에 붓고, EA로 추출하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 MPLC (340 g 실리카겔, 구매: CH/EA 100:0 to 50:50)로 정제하여 3-[6-브로모-2-(2-메톡시카보닐-에틸)-1-옥소-인단-2-일]-프로피온산 메틸 에스테르 (38 g, 84%)를 얻었다.

[4759] HPLC (방법: Microsorb 4s MeOH) ,

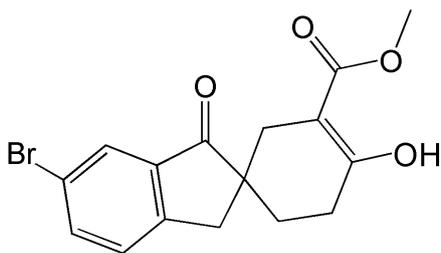
[4760] Rt: 3.18 분; 질량: (M+H)⁺ = 383/385 (Br)

[4761] 단계 1 화합물 488과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS m/z [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
2.1.1	1.1.3		411	Microsorb 4s MeOH	3.36

[4762]

[4764] 화합물 488 단계2



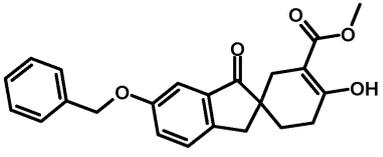
[4765]

[4766] 2.5 g (108 mmol) 의 나트륨을 포함하는 200 mL 톨루엔을 가열 환류하였다. 질소 분위기하에 3-[6-브로모-2-(2-메톡시카보닐-에틸)-1-옥소-인단-2-일]-프로피온산 메틸 에스테르 (화합물 504 단계 1) (38 g, 99.3 mmol)을 포함하는 200 mL 톨루올을 첨가하였다. 상기 반응을 14시간 동안 RF하고, 0.5g 나트륨을 첨가하였다. 환류하에 2.5시간 후, 상기 혼합물을 RT로 냉각하고, 0.5 M HCl 수용액(400 mL)을 첨가하였다. 수층을 EA로 추출하고, 유기층을 증발시켰다. 잔사를 MPLC (340 g 실리카겔, 구매 CH/EA 100:0 to 70:30)로 정제하여 단계 2 화합물 488 (17 g, 49%)을 얻었다.

[4767] HPLC (방법: Microsorb 4s MeOH) ,

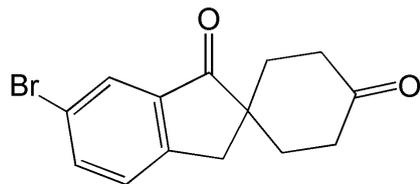
[4768] Rt: 3.54 분; 질량: (M+H)⁺ = 351/353 (Br)

[4769] 단계 2 화합물 488과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
2.2.1	2.1.1		379	Microsorb 4s MeOH	3.66

[4770]

[4772] 화합물 488 단계 3



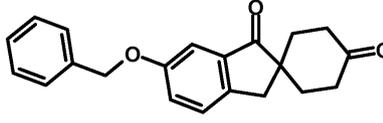
[4773]

[4774] 단계 2 화합물 488 (17.1 g, 48.7 mmol)을 포함하는 MeOH (170 mL)에 1 M NaOH 수용액 (200 mL, 200mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 2시간 동안 120 °C에서 교반하였다. 상기 반응을 냉각시키고, 침전물을 여과, 물 및 MeOH로 세척 및 건조하여 단계 3 화합물 488 (12.6 g, 81%)을 얻었다.

[4775] HPLC (방법: Microsorb 4s MeOH) ,

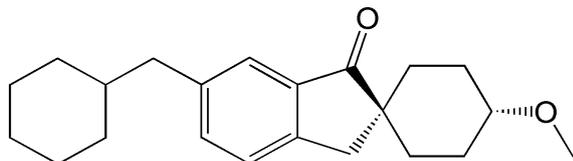
[4776] Rt: 2.98 분; 질량: (M+H)⁺ = 293/395 (Br)

[4777] 단계 3 화합물 488과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
2.3.1	2.2.1		321	Microsorb 4s MeOH	3.23

[4778]

[4780] 화합물 488 단계4



[4781]

[4782] 화합물 1.6.1 (300 mg, 0.97 mmol)을 포함하는 디옥산 (12 mL)에 PdCl₂dppf (72 mg, 0.1 mmol) 및 (시클로헥실)메틸 징크-브로마이드 (9.6 mL, 4.8 mmol)를 아르곤 분위기에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 1.5시간 동안 50°C에서 교반하였다. 이후, 상기 반응을 DCM으로 물을 첨가하였다. 수층을 분리하고, 유기층을 식염수 및 암모늄클로라이드 수용액으로 세척하였다. 유기층을 증발시켰다. 잔사를 MPLC (50 g 실리카겔, 구배 석유 PE/EA 100:0 to 70:30)로 정제하여 단계 4 화합물 488 (213 mg, 67%)를 얻었다.

[4783] HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

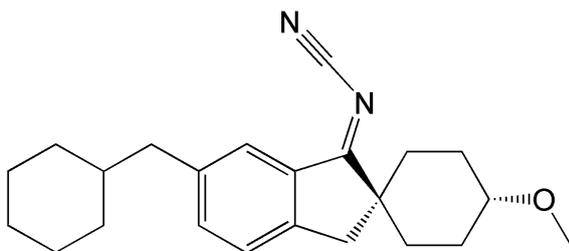
[4784] Rt: 1.99 분; 질량: (M+H)⁺ = 327

[4785] 단계 4 화합물 488과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt mint
2.4.1			272	Microsorb 1s	1.65
2.4.2			287	Microsorb 1s	1.74
2.4.3			335	Microsorb 1s	1.75
2.4.4			301	Microsorb 1s	1.88
2.4.5			273	Microsorb 1s	1.78/ 1.81
2.4.6			301	Microsorb 1s	1.84
2.4.7			287	Microsorb 1s	1.91
2.4.8			299	Microsorb 1s	1.93
2.4.9			325	Microsorb 1s	1.97
2.4.10			331	Microsorb 7s	1.38

[4786]

[4788] 화합물 488 단계 5



[4789]

[4790] 단계 4 화합물 488 (210 mg, 0.64 mmol) 및 티타늄-(IV)클로라이드(1N in DCM) (1.29 mL, 1.29 mmol) 혼합물을 1시간 동안 RT에서 교반하였다. 이후, 1,3-비스(트리메틸실릴)카보다이미드 (0.48 mL, 2.07 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응을 2시간 동안 RT에서 교반하였다. 상기 반응을 물로 종료시키고, DCM으로 추출하였다.

유기층을 증발시키고, 미정제 생성물 단계 5 화합물 488을 다음 단계에서 사용하였다.

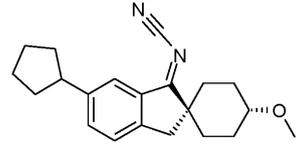
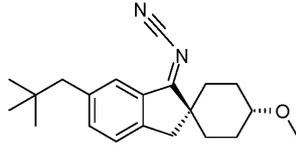
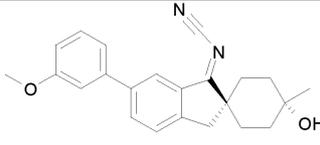
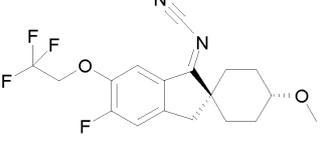
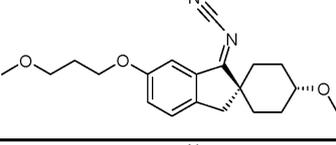
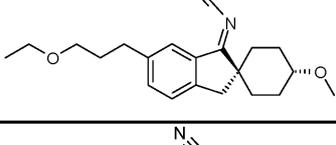
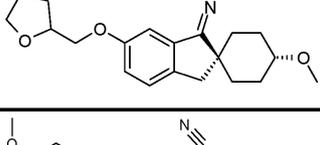
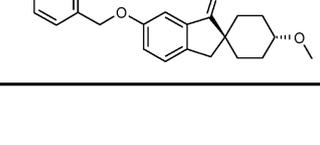
[4791] HPLC (방법: Microsorb 1s)

[4792] Rt: 1.99 분; 질량: (M+H)⁺ = 351

[4793] 단계 5 화합물 488과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
2.5.1	2.4.1		297	Microsorb 1s	1.70
2.5.2	2.4.2		311	Microsorb 1s	1.77
2.5.3	2.4.3		359	Microsorb 1s	1.78
2.5.4	2.4.4		325	Microsorb 1s	1.89
2.5.5	2.4.5		297	Microsorb 1s	1.81/1.83
2.5.6	2.4.6		325	Microsorb 1s	1.87
2.5.7	화합물 502 단계 1		283	Microsorb 1s	1.72
2.5.8	2.4.7		311	Microsorb 1s	1.92

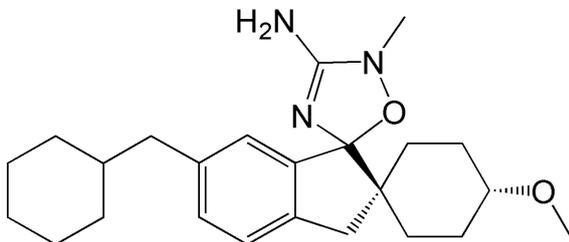
[4794]

2.5.9	2.4.8		323	Microsorb 1s	1.97
2.5.10	2.4.9		325	Microsorb 1s	1.97
2.5.11	화합물 517 단계 2		361	Microsorb 1s	1.54
2.5.12	화합물 518 단계 3		371	Microsorb 1s	1.66
2.5.13	화합물 602 단계 1		343	Microsorb 1s	1.60
2.5.14	화합물 603 단계 2		341	Microsorb 1s	1.68
2.5.15	화합물 602 단계 2		355	Microsorb 1s	1.55
2.5.16	화합물 504 단계 6		391	Microsorb 1s	1.67

[4795]

[4797]

화합물 488 단계 6



[4798]

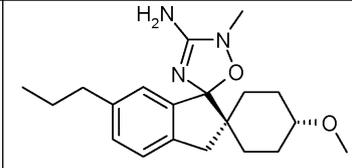
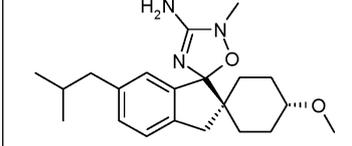
[4799]

N-메틸하이드록실아민 (35 mg, 0.42mmol)을 포함하는 EtOH (2 mL) 혼합물을 소듐 하이드라이드 (60 % 의 광물유) (16.8 mg, 0.42 mmol)로 처리하고, 화합물 488 단계 5 (73 mg, 0.21 mmol)을 포함하는 EtOH (2 mL) 혼합물을 첨가하였다. 상기 반응을 1시간 동안 상온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 EA로 추출하였다. 상기 용매를 증발시키고, 잔사를 MPLC (10 g 실리카겔, CH/EE 100:0 to 50:50)로 정제하여 원하는 생성 화합물 488 (43 mg, 52%)를 얻었다. (방법: Microsorb 7s MeOH)

[4800]

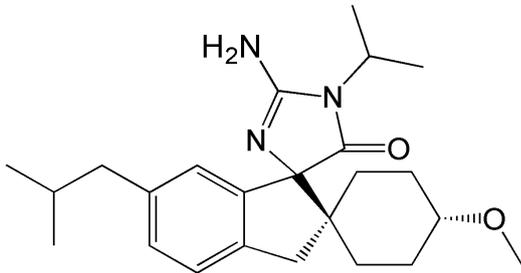
Rt: 1.52/1.65 분; 질량: (M+H)⁺ = 398

[4801] 단계 6 화합물 488과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS m/z [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
화합물 489	2.5.1		297	Microsorb 1s	1.27/ 1.36
화합물 490	2.5.2		297	Microsorb 1s	1.34/ 1.44

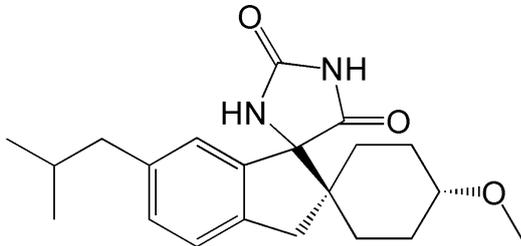
[4802]

[4804] C. 화합물 491



[4805]

[4806] 화합물 491 단계1



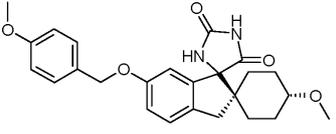
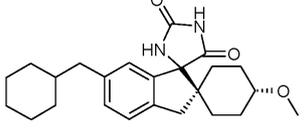
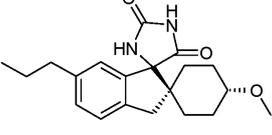
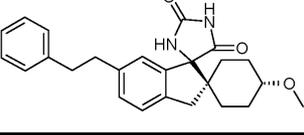
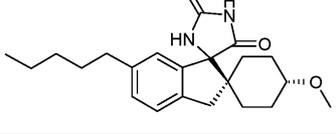
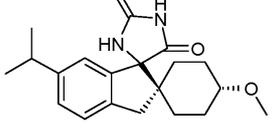
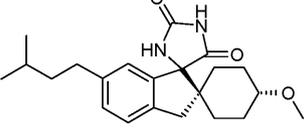
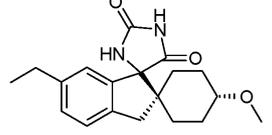
[4807]

[4808] 화합물 2.5.2 (155 mg, 0.5 mmol), 포타슘 시아나이드 (65 mg, 1 mmol) 및 암모늄 카보네이트 (336 mg, 3.5 mmol)를 포함하는 EtOH (1.5 mL) 및 물(1.5 mL)을 14시간 동안 75℃, 밀봉튜브에서 교반하였다. 상기 혼합물을 냉각하고, 물로 희석하고, EA로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, 증발시켰다. 미정제 생성물 단계 1 화합물 491을 다음 단계에서 사용하였다.

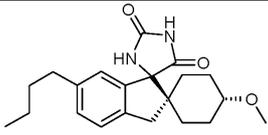
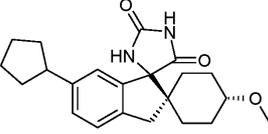
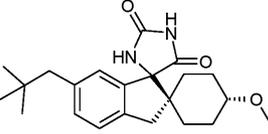
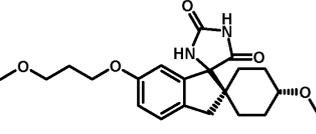
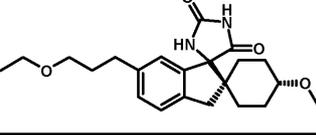
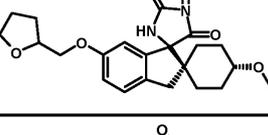
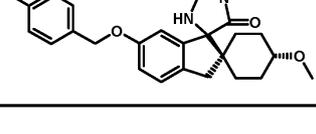
[4809] HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

[4810] Rt: 1.38 분; 질량: (M+H)⁺ = 357

[4811] 단계 1 화합물 491과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
3.1.1	화합물 504 단계 7		437	Microsorb 1s	1.33
3.1.2	화합물 488 단계 5		397	Microsorb 1s	1.66
3.1.3	2.5.1		343	Microsorb 1s	1.30
3.1.4	2.5.3		405	Microsorb 1s	1.44
3.1.5	2.5.4		371	Microsorb 1s	1.58
3.1.6	2.5.5		343	Microsorb 1s	1.34/ 1.37
3.1.7	2.5.6		371	Microsorb 1s	1.55
3.1.8	2.5.7		329	Microsorb 1s	1.27

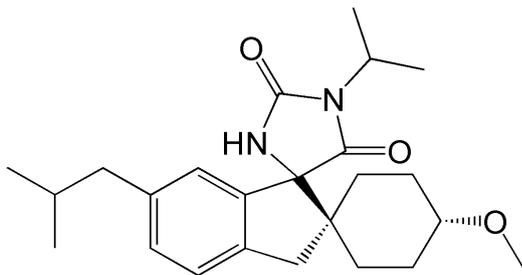
[4812]

3.1.9	2.5.8		357	Microsorb 1s	1.47
3.1.10	2.5.9		410	Microsorb 1s	1.47
3.1.11	2.5.10		371	Microsorb 1s	1.51
3.1.12	2.5.13		389	Microsorb 1s	1.19
3.1.13	2.5.14		387	Microsorb 1s	1.28
3.1.14	2.5.15		401	Microsorb 1s	1.15
3.1.15	2.5.16		437	Microsorb 1s	1.42

[4813]

[4815]

화합물 491 단계2



[4816]

[4817]

단계 1 화합물 491 (155 mg, 0.3 mmol, purity: 72%), 2-아이오도프로판 (35 μ l, 0.35 mmol) 및 K_2CO_3 (49 mg, 0.35 mmol)을 포함하는 DMF (3 mL)를 14시간 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 0.02 mL 2-아이오도프로판을 첨가하고, 상기 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 DCM으로 희석하고, 물로 추출하였다. 유기층을 증발시켰다. 잔사를 MPLC (10 g 실리카겔, 구배 CH/EA 100:0 to 70:30)로 정제하여 단계 2 화합물 491 (89 mg, 71%)을 얻었다.

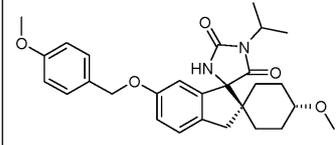
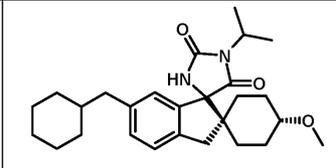
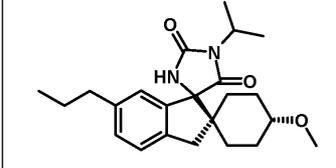
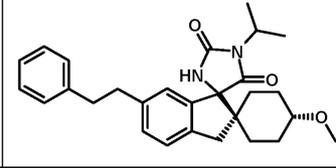
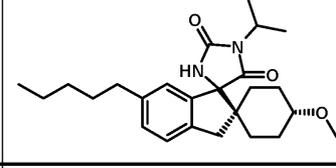
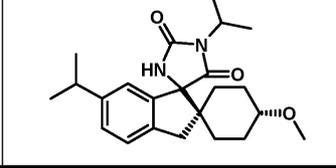
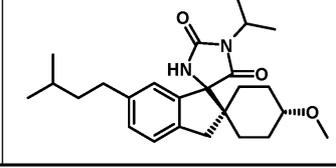
[4818]

HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

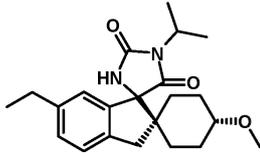
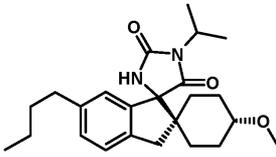
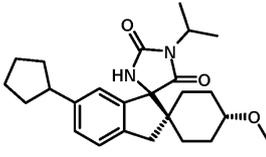
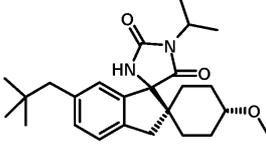
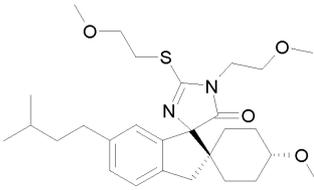
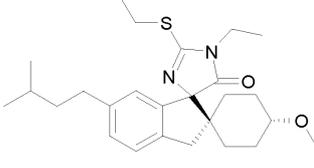
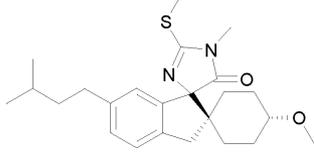
[4819]

Rt: 1.64 분; 질량: $(M+H)^+ = 399$

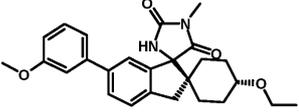
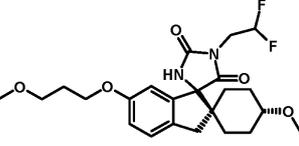
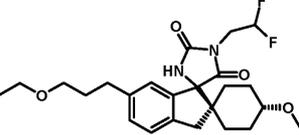
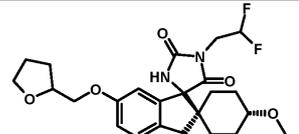
[4820] 단계 2 화합물 491과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
3.2.1	3.1.1		479	Microsorb 1s	1.54
3.2.2	3.1.2		439	Microsorb 1s	1.99
3.2.3	3.1.3		385	Microsorb 1s	1.57
3.2.4	3.1.4		447	Microsorb 1s	1.80
3.2.5	3.1.5		413	Microsorb 1s	1.88
3.2.6	3.1.6		385	Microsorb 1s	1.66/ 1.68
3.2.7	3.1.7		429	Microsorb 1s	2.03

[4821]

3.2.8	3.1.8			371	Microsorb 1s	1.59
3.2.9	3.1.9			399	Microsorb 1s	1.77
3.2.10	3.1.10			411	Microsorb 1s	1.77
3.2.11	3.1.11			413	Microsorb 1s	1.79
3.2.12	3.3.15			503	Microsorb 1s	1.93
3.2.13	3.3.15			443	Microsorb 1s	2.08
3.2.14	3.3.15			443	Microsorb 1s	1.72/ 1.83

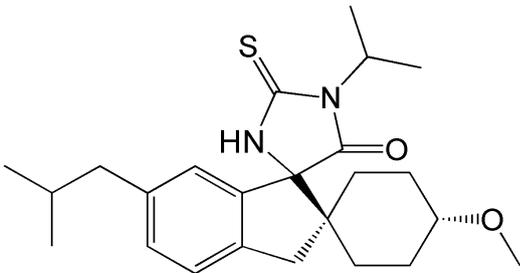
[4822]

3.2.15	3.2.4.1			435	Microsorb 1s	1.56
3.2.16	3.1.12			453	Microsorb 7s	1.30
3.2.17	3.1.13			451	Microsorb 1s	1.50
3.2.18	3.1.14			465	Microsorb 7s	1.28

[4823]

[4825]

화합물 491 단계 3



[4826]

[4827]

단계 2 화합물 491 (88 mg, 0.22 mmol) 및 2,4-비스-(4-메톡시-페닐)-[1,3,2,4]디티아디포스페탄 2,4-디설파이드 (178.6 mg, 0.44 mmol)를 포함하는 디옥산 (4 mL)을 1시간 동안 130°C, 마이크로웨이브에서 교반하였다. 이후 추가 (178.6 mg, 0.44 mmol) 2,4-비스-(4-메톡시-페닐)-[1,3,2,4] 디티아디포스페탄 2,4-디설파이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 1시간 동안 동일 조건하에 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 MPLC (25 g 실리카겔, 구배: CH/EA 100:0 to 60:40)로 정제하여 단계 3 화합물 491 (66 mg, 72%)을 얻었다.

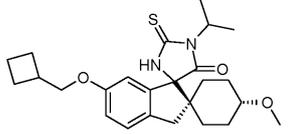
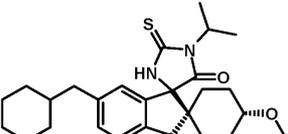
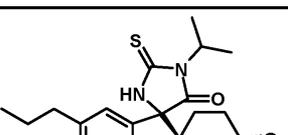
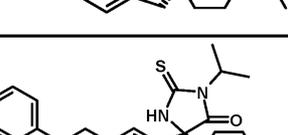
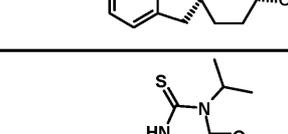
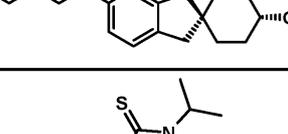
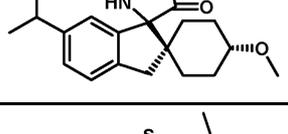
[4828]

HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

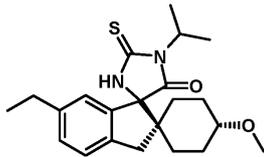
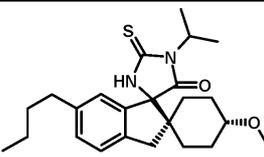
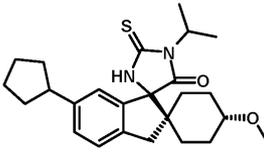
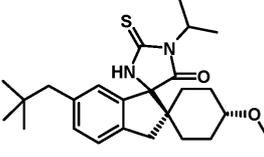
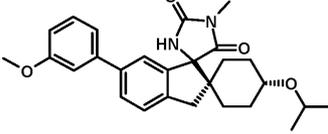
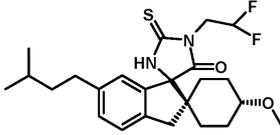
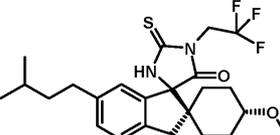
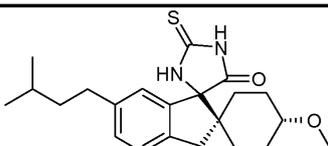
[4829]

Rt: 1.81 분; 질량: (M+H)⁺ = 415

[4831] 단계 3 화합물 491과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
3.3.1	1.1.2		443	Microsorb 1s	1.94
3.3.2	3.2.2		445	Microsorb 1s	2.13
3.3.3	3.2.3		401	Microsorb 1s	1.74
3.3.4	3.2.4		463	Microsorb 1s	1.96
3.3.5	3.2.5		429	Microsorb 1s	2.05
3.3.6	3.2.6		401	Microsorb 1s	1.85/ 1.88
3.3.7	3.2.7		412	Microsorb 1s	1.59

[4832]

3.3.8	3.2.8		387	Microsorb 1s	1.78
3.3.9	3.2.9		415	Microsorb 1s	1.92
3.3.10	3.2.10		427	Microsorb 1s	1.93
3.3.11	3.2.11		429	Microsorb 1s	1.97
3.3.12	화합물 510 단계 5		465	Microsorb 1s	1.80
3.3.13	화합물 511 단계 1		451	Microsorb 1s	1.87
3.3.14	화합물 512 단계 1		469	Microsorb 1s	1.91
3.3.15	3.1.7		387	Microsorb 7s MeOH	1.51

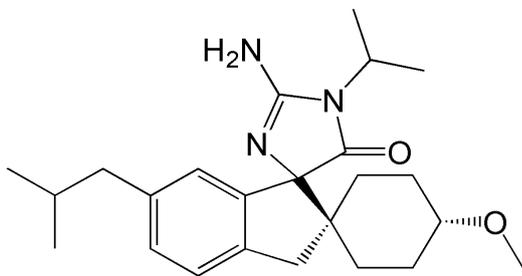
[4833]

화합물 599	화합물 599 단계 2		431	Microsorb 1s	1.88
화합물 600	39.2.1		461	Microsorb 1s	1.76
화합물 602	3.2.16		469	Microsorb 1s	1.56
화합물 603	3.2.17		467	Microsorb 1s	1.64
화합물 604	3.2.18		481	Microsorb 1s	1.55

[4834]

[4836]

화합물 491 단계 4



[4837]

[4838]

단계 3 화합물 491 (65 mg, 0.16 mmol) 및 tert-부틸 하이드록시퍼록사이드 (데칸 내 6 M, 0.55 mL, 3.30 mmol) 및 5 mL 암모니아 포함 메탄올 (7 M)을 3일 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰고, 잔사를 MPLC (10 g 실리카겔, 구매: DCM/MeOH 100:0 to 90:10)로 정제하여 단계 4 화합물 491 (22 mg, 35%)를 얻었다.

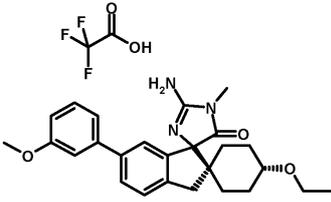
[4839]

HPLC (방법: Microsorb 7s MeOH)

[4840]

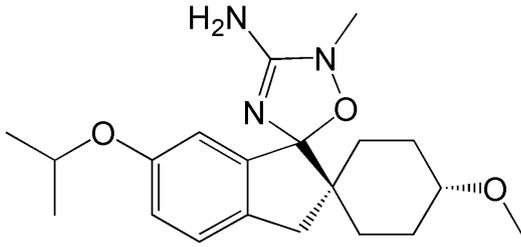
Rt: 1.55 분; 질량: $(M+H)^+ = 398$

[4841] 단계 4 화합물 491과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
화합물 598	32.5.2		434	Microsorb 1s	1.41

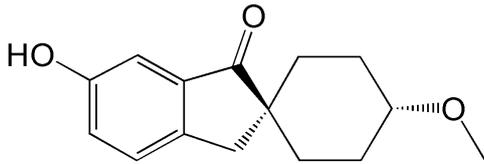
[4842]

[4844] D. 화합물 505



[4845]

[4846] 화합물 505 단계 1



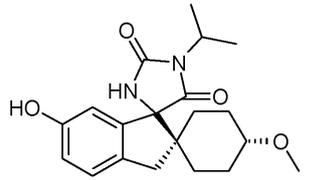
[4847]

[4848] 단계 6 화합물 504 (900 mg, 2.46 mmol)를 DCM (5 mL), TFA (5 mL), 물(0.050 mL), 및 트리이소프로필실란(1 mL) 혼합물에 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 5분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13 % TFA, 용리액 B: 메탄올)로 정제하여 원하는 생성물인 단계 1 화합물 505 (300 mg, 50%)를 오일로 얻었다.

[4849] HPLC (방법: Microsorb 1s):

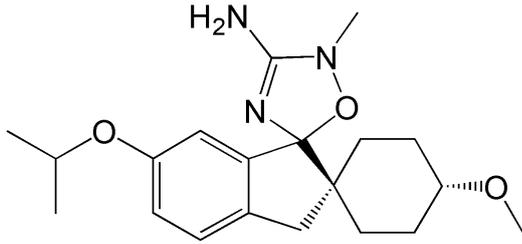
[4850] Rt: 1.12 분; 질량: (M+H)⁺ = 247

[4852] 단계 1 화합물 505와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
4.1.1	3.2.1		359	Microsorb 1s	1.25

[4853]

[4855] 화합물 505 단계 2



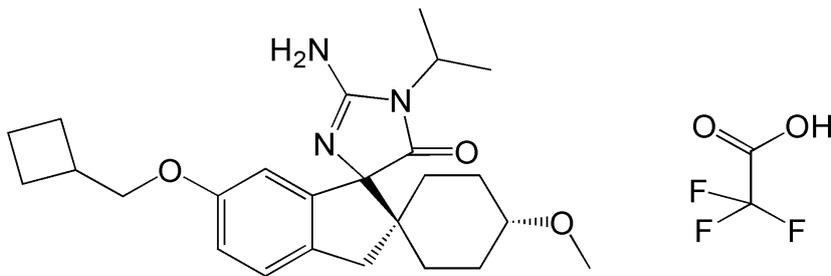
[4856]

[4857] N-메틸하이드록실아민 하이드로클로라이드 (77 mg, 0.92 mmol)을 포함하는 무수 EtOH (3 mL) 혼합물을 소듐 하이드라이드 (광물유 내 60 %, 34 mg, 0.86 mmol)로 처리하고, 화합물 1.7.1 (120 mg)을 포함하는 무수 EtOH (3 mL) 혼합물을 첨가하였다. 상기 혼합물을 3시간 동안 상온에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 EA로 추출하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13 % TFA, 용리액 B: 메탄올)로 정제하였다. 염기를 DCM에 용해시키고, 포타슘 카보네이트 수용액으로 추출하여 유리시켰다. 유기층을 분리하고, 용매를 증발시켜 원하는 생성물인 화합물 505 (5 mg, 5%)를 백색 고체로 얻었다.

[4858] HPLC (방법: Microsorb 1s):

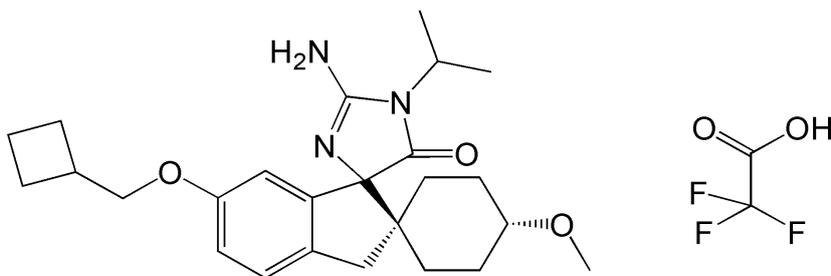
[4859] Rt: 1.27/1.34 분; 질량: (M+H)⁺ = 360

[4861] E. 화합물 506



[4862]

[4863] 화합물 506 단계 1



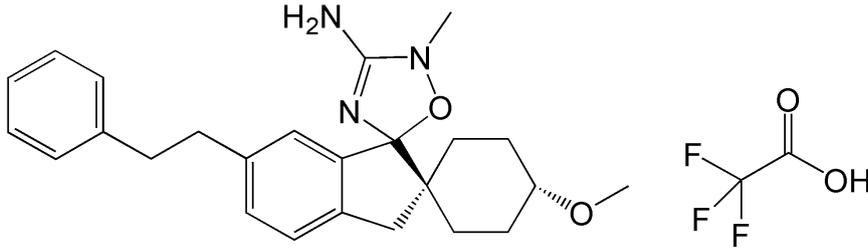
[4864]

[4865] 화합물 3.3.1 (260 mg)을 암모니아 (7 M in MeOH, 2 mL) 및 tert.-부틸하이드록시퍼록사이드 (노난 내 5.5 M, 0.49 mL, 2.70 mmol)와 혼합하고, 48시간 동안 교반하였다. DCM 및 Na₂S₂O₃ (10% in water)를 첨가하였다. 유기층을 분리하고, 용매를 증발시켰다. 잔사를 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13 % TFA, 용리액 B: 메탄올)로 정제하여 원하는 생성물인 화합물 506 (25 mg)을 백색 고체로 얻었다.

[4866] HPLC (방법: Microsorb 1s)

[4867] Rt: 1.56 분; 질량: (M+H)⁺ = 426

[4869] F. 화합물 492



[4870]

[4871] 화합물 492 단계 1

[4872] 상기 생성물을 화합물 2.5.3으로부터 화합물 505 단계 2와 유사하게 얻었다. 미정제 생성물을 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13 % TFA, 용리액 B: 메탄올)로 정제하여 생성물을 TFA 염 화합물 492를 백색 고체로 얻었다 (101 mg, 80 %).

[4873] HPLC (방법: Microsorb 1s)

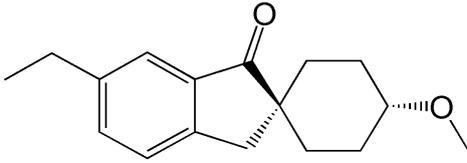
[4874] Rt: 1.38 / 1.47 분; 질량: (M+H)⁺ = 406

[4876] 단계 1 화합물 492와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS m/z [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
화합물 493	2.5.4		372	Microsorb 1s	1.43/ 1.54
화합물 497	2.5.5		344	Microsorb 1s	1.31/ 1.39
화합물 501	2.5.6		372	Microsorb 1s	1.40/ 1.51
화합물 502	2.5.7		330	Microsorb 1s	1.23/ 1.32
화합물 517	2.5.11		408	Microsorb 1s	1.18/ 1.26
화합물 518	2.5.12		418	Microsorb 1s	1.28

[4877]

[4879] 화합물 502 단계 1



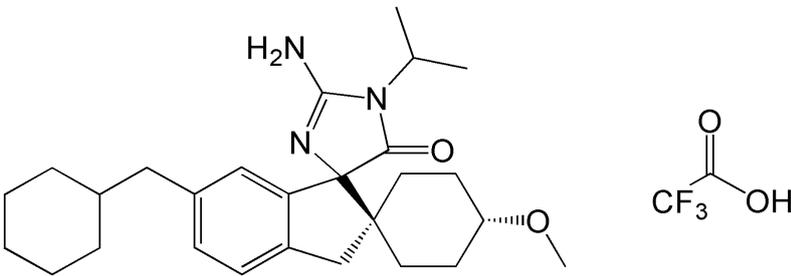
[4880]

[4881] 화합물 1.6.1 (300 mg, 0.97 mmol) 및 PdCl₂dppf (70 mg, 0.096 mmol)을 포함하는 디옥산 (10 mL)에 0°C 디에틸-징크를 포함하는 헥산 (1 M, 2.00 mL, 2.00 mmol)을 아르곤 분위기에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온으로 승온하고, 14시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 MPLC (25 g 실리카겔, 구배 CH/EA 100:0 to 60:40)로 정제하여 단계 1 화합물 502 (197 mg, 79%)를 얻었다.

[4882] HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

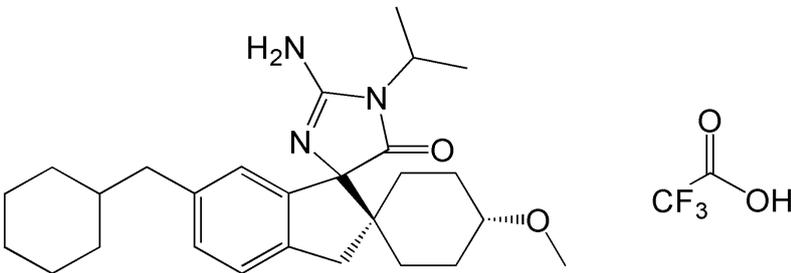
[4883] Rt: 1.69 분; 질량: (M+H)⁺ = 259

[4885] G. 화합물 495



[4886]

[4887] 화합물 495 단계 1



[4888]

[4889] 화합물 3.3.2 (50 mg, 0.11 mmol)를 암모니아 (MeOH 내 7 M, 3 mL) 및 tert.-부틸하이드록시퍼록사이드 (데칸 내 6 M, 0.38 mL, 2.28 mmol)와 혼합하였다. 상기 혼합물을 상온에서 3일 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13 % TFA, 용리액 B: 메탄올)로 정제하여 원하는 생성물인 화합물 495 (30 mg, 50 %)을 백색 고체로 얻었다.

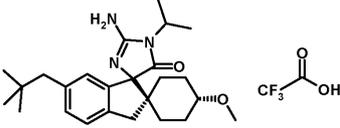
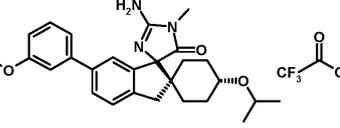
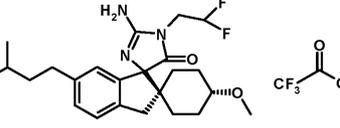
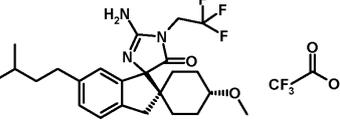
[4890] HPLC (방법: Microsorb 1s)

[4891] Rt: 1.71 분; 질량: (M+H)⁺ = 438

[4893] 단계 1 화합물 495와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
화합물 494	3.3.3		384	Microsorb 1s	1.43
화합물 496	3.3.4		446	Microsorb 1s	1.58
화합물 503	3.3.5		412	Microsorb 1s	1.62
화합물 499	3.3.6		384	Microsorb 7s	1.47
화합물 498	3.3.7		412	Microsorb 1s	1.59
화합물 500	3.3.8		370	Microsorb 1s	1.37
화합물 508	3.3.9		398	Microsorb 7s	1.52
화합물 507	3.3.10		410	Microsorb 1s	1.54

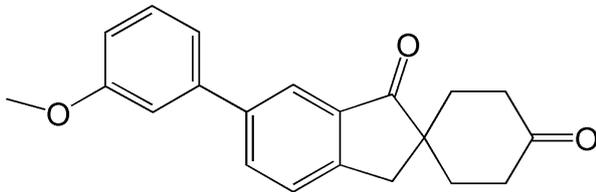
[4894]

화합물 509	3.3.11		412	Microsorb 7s	1.53
화합물 510	3.3.12		448	Microsorb 1s	1.43
화합물 511	3.3.13		434	Microsorb 7s	1.48
화합물 512	3.3.14		452	Microsorb 7s	1.53

[4895]

[4897]

화합물 510 단계 1



[4898]

[4899]

상기 반응을 7개의 마이크로웨이브 바이알 (20 mL)에 분리하였다. 단계 3 화합물 488 (4.99 g, 16.7 mmol)을 포함하는 61 mL 디옥산에 3-메톡시페닐 보론산(3.05 g, 20.0 mmol), Na₂CO₃ 용액 (물에 포함된 2 M, 25 mL, 51.8 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)-페로센-디클로로팔라듐-(II)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 통해 1분 동안 아르곤으로 버블링시키고, 상기 혼합물을 포함하는 바이알을 마이크로웨이브에서 140°C까지 30분 동안 가열하였다. 바이알의 내용물을 꺼내고, 상기 혼합물을 농축하였다. 잔사를 DCM과 혼합하고, 실리카로 여과하고, 여액을 포화 암모늄 클로라이드 수용액 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 건조하고 증발시켰다. 미정제 생성물을 MPLC (340 g 실리카겔, 구배: CH/EA 1:0 to 1:1, 90 min)로 정제하였다. 생성물을 DCM에 녹이고, 포화 NaOH 수용액으로 세척하였다. 유기층을 증발시켜 생성물인 단계 1 화합물 510 (3.25 g, 61%)을 얻었다.

[4900]

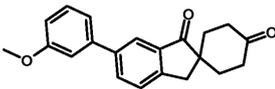
HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

[4901]

Rt: 1.51 분; 질량: (M+H)⁺ = 321

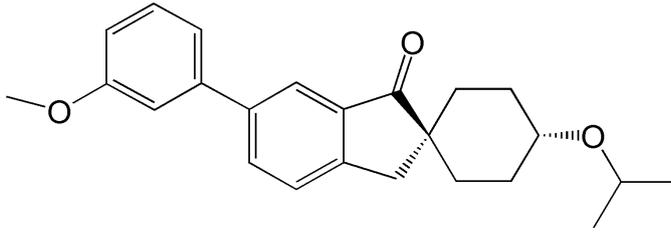
[4902]

단계 1 화합물 510과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
23.1.1	화합물 488 단계 3		321	Microsorb 4s MeOH	3.21

[4903]

[4905] 화합물 510 단계 2



[4906]

[4907] 무수 철-(III) 클로라이드 15.2 mg (0.094 mmol) 및 단계 1 화합물 510 (600 mg, 1.87 mmol)을 포함하는 ACN (20 mL)에 이소프로폭시-트리메틸실란(1.66 mL, 9.36 mmol) 및 트리에틸실란(1.05 mL, 6.56 mmol) 혼합물을 아르곤 분위기에 상온에서 연속적으로 첨가하였다. 상기 혼합물을 14시간 동안 교반하였다. 50 mg의 철-(III) 클로라이드를 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 포스페이트 버퍼 (pH 7)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 상기 혼합물을 증발시키고, 미정제 생성물을 HPLC (C18, 용리액 A: 물+ 0.13 % TFA, 용리액 B: ACN)로 정제하였다. 최초 용리 부분이성질체를 모았다. 동결 건조시켜 생성물인 단계 2 **화합물 510**을 백색 분말로 얻었다.

[4908] HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

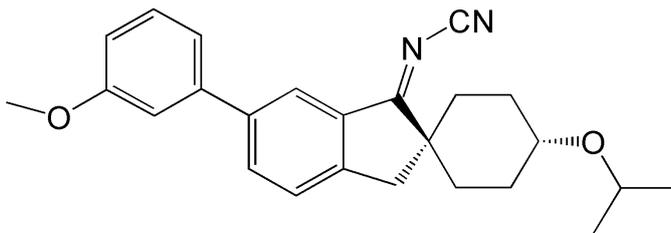
[4909] Rt: 1.95 분; 질량: (M+H)⁺ = 365

[4910] 단계 2 화합물 510과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
23.2.1	23.1.1		351	Microsorb 1s MeOH	1.88

[4911]

[4913] 화합물 510 단계 3



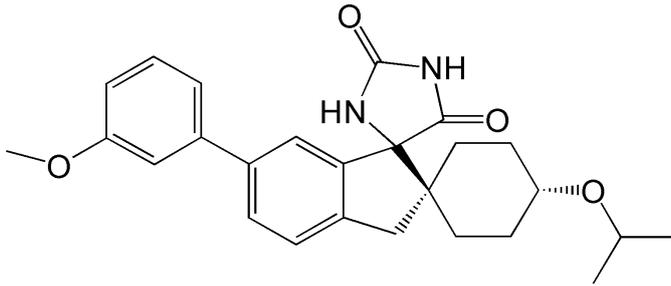
[4914]

[4915] 단계 2 **화합물 510** (300 mg, 0.82 mmol)을 포함하는 드라이 DCM (3 mL)에 티타늄-(IV) 클로라이드(1 N in DCM, 1.73 mL, 1.73 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 45분 동안 상온에서 교반하였다. 1,3-비스(트리메틸실릴)카보다이미드 (0.67 mL, 2.88 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 증발시켜 생성물인 단계 3 **화합물 510**을 백색 고체 (310 mg, 97 %)로 얻었다.

[4916] HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

[4917] Rt: 1.96 분; 질량: (M+H)⁺ = 389

[4919] 화합물 510 단계 4



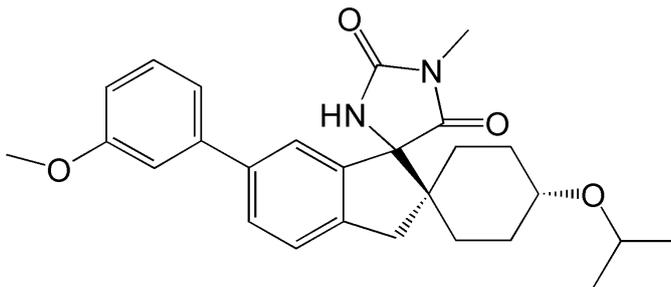
[4920]

[4921] 단계 3 **화합물 510** (247 mg, 0.64 mmol), 포타슘 시아나이드 (82.7 mg, 1.27 mmol) 및 암모늄 카보네이트 (428 mg, 4.45 mmol)을 포함하는 EtOH (1.0 mL) 및 물(1.0 mL)을 14시간 동안 75°C, 밀봉된 튜브에서 교반하였다. 상기 혼합물을 냉각하고, 물을 냉각하고 EA로 추출하였다. 유기층을 증발시켰다. 미정제 생성물을 증발시키고, MPLC (25 g 실리카겔, 구배: DCM/MeOH 100:0 to 93:3)로 정제하였다. 생성물인 단계 4 **화합물 510** (150 mg, 54%)을 백색 고체로 얻었다.

[4922] HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

[4923] Rt: 1.51 분; 질량: (M+H)⁺ = 335

[4925] 화합물 510 단계 5



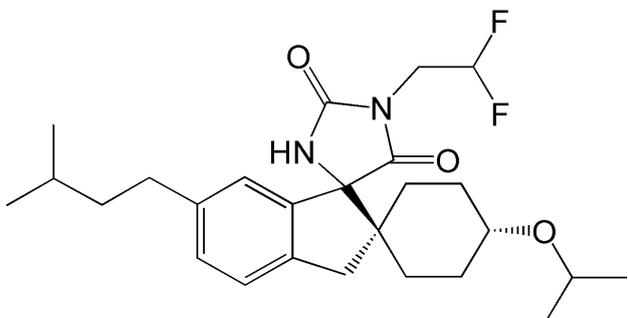
[4926]

[4927] 단계 4 **화합물 510** (150 mg, 0.35 mmol), 메틸아이오다이드 (24 μl, 0.38 mmol) 및 K₂CO₃ (105 mg, 0.76 mmol)을 포함하는 ACN (5 mL)을 혼합하고, 마이크로웨이브에서 20분 동안 100°C에서 교반하였다. 반응을 DCM 및 물로 희석하고, 상기 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 증발시켰다. 잔사를 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13 % TFA, 용리액 B: 메탄올)로 정제하여 원화는 생성물인 단계 5 **화합물 510** (150 mg, 97%)을 얻었다.

[4928] HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

[4929] Rt: 1.63 분; 질량: (M+H)⁺ = 449

[4931] 화합물 511 단계 1



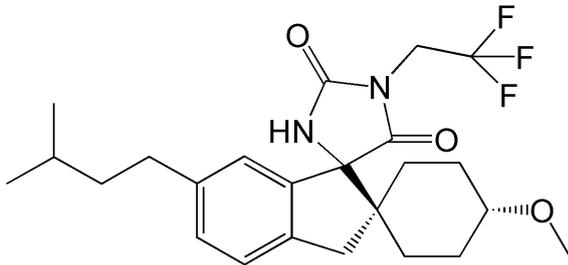
[4932]

[4933] 단계 2 **화합물 510**에 유사하게 단계 1 **화합물 511**을 3.1.7 (87 %, 167 mg, 0.40 mmol)로부터 얻었다. 2-아이오도프로판 2-브로모-1,1-디플루오로에탄 (63 mg, 0.44 mmol)을 대신 사용하여 173 mg (95%) 단계 1 **화합물 511**을 무색 수지로 얻었다.

[4934] HPLC (방법: Microsorb 7s) ,

[4935] Rt: 1.57 분; 질량: (M+H)⁺ = 435

[4937] 화합물 512 단계 1



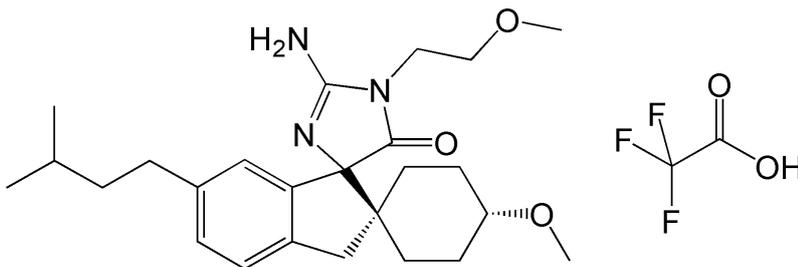
[4938]

[4939] 단계 2 화합물 491과 유사하게 단계 1 화합물 512 를 3.1.7 (87% 167 mg, 0.40 mmol)로부터 제조하였다. 2-아이오도프로판 2,2,2-트리플루오로에틸트리플루오로메틸설포네이트 (63 μl, 0.44 mmol)를 대신 사용하여 165 mg (93%) 단계 1 화합물 512 을 무색 수지로 얻었다.

[4940] HPLC (방법: Microsorb 7s) ,

[4941] Rt: 1.61 분; 질량: (M+H)⁺ = 453.

[4943] H. 화합물 513



[4944]

[4945] 화합물 513 단계 1

[4946] 생성물 3.2.12 (152 mg, 0.3 mmol) 및 암모늄 아이오다이드 (350 mg, 2.41 mmol)을 포함하는 암모니아 (2 M in EtOH, 6.0 mL, 17.3 mmol)를 마이크로웨이브에서 2시간 동안 120°C에서 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13 % TFA, 용리액 B: 메탄올)로 정제하여 TFA 염 생성물인 화합물 513을 백색 고체 (98.8 mg, 60 %)로 얻었다.

[4947] HPLC (방법: Microsorb 1s)

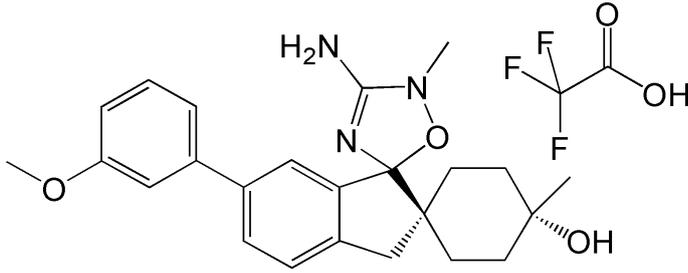
[4948] Rt: 1.52 분; 질량: (M+H)⁺ = 428

[4950] 단계 1 화합물 513과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS m/z [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
화합물 514	3.2.13		398	Microsorb 7s MeOH	1.50
화합물 515	3.2.14		384	Microsorb 7s MeOH	1.48

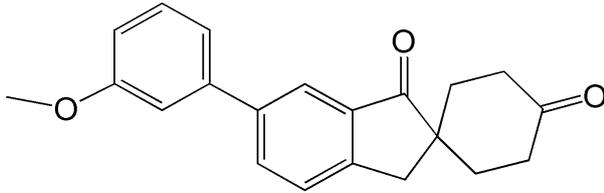
[4951]

[4953] I. 화합물 517



[4954]

[4955] 화합물 517 단계 1



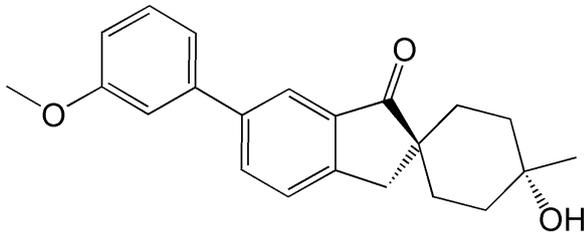
[4956]

[4957] 단계 3 화합물 488 (1.5 g, 5.12 mmol)에, 3-메톡시페닐보론산(930 mg, 6.12 mmol), PdCl₂dppf (200 mg, 0.27 mmol) 및 포타슘 카보네이트(2M in water, 7.65 mL, 15.3 mmol)을 포함하는 디옥산 (18 mL) 및 MeOH (6 mL)를 30분 동안 140℃, 마이크로웨이브에서 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 DCM에 첨가하였다. 유기층을 암모늄클로라이드 용액 및 식염수로 세척하였다. DCM을 증발시켰다. 미정제 생성물을 MPLC (100 g 실리카겔, 구배: CH/EA 100:0 to 50:50)로 정제하였다. 생성물인 단계 1 **화합물 517** (1.39 g, 85%)을 고체로 얻었다.

[4958] HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

[4959] Rt: 1.53 분; 질량: (M+H)⁺ = 321

[4961] 화합물 517 단계 2



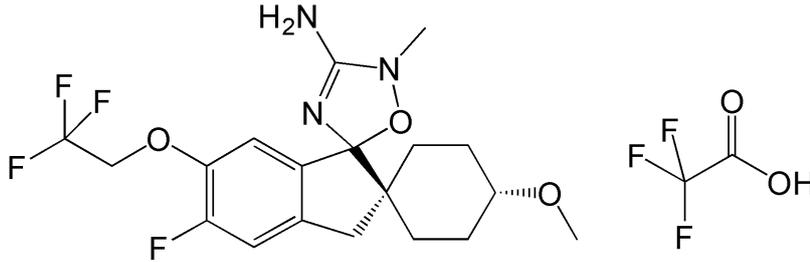
[4962]

[4963] 단계 1 화합물 517 (1.39 g, 4.34 mmol)을 포함하는 THF에, -78℃에서 메틸마그네슘 클로라이드(3 M, 1.6 mL, 4.8 mmol)를 포함하는 THF를 첨가하였다. 1.5 시간 동안 -78℃에서 교반한 후, 상기 혼합물을 상온으로 가온하였다. 상기 반응을 0℃로 냉각하고, 메틸마그네슘 클로라이드(1mL)를 첨가하였다. 상기 반응을 암모늄클로라이드 용액으로 종료시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, 용매를 증발시켰다. 미정제 생성물을 MPLC (120 g 실리카겔, 구배: DCM/MeOH 100:0 to 95:5) 및 MPLC (120 g 실리카겔, 구배: CH/EA 100:0 to 50:50)로 정제하였다. 최초 용출되는 입체이성질체를 모았다. 생성물인 단계 2 **화합물 517** (1.39 g, 85%)을 고체로 얻었다.

[4964] HPLC (방법: Microsorb 1s) ,

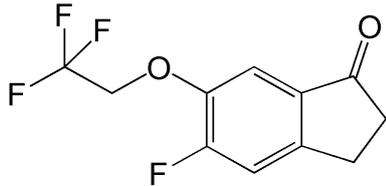
[4965] Rt: 1.48 분; 질량: (M+H)⁺ = 337

[4967] J. 화합물 518



[4968]

[4969] 단계 1 화합물 518



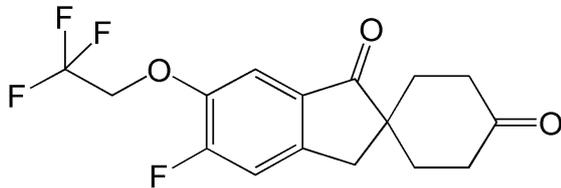
[4970]

[4971] 5-플루오로-6-히드록시-인단-1-온 (7.50 g, 45.1 mmol) 및 K_2CO_3 (17.0 g, 123 mmol)을 포함하는 DMF (50 mL)를 10분 동안 80°C에서 교반하였다. 이후 2,2,2-트리플루오로에틸-트리플루오로-메탄설포네이트 (10.7 g, 46.1 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 2분 동안 80°C에서 교반하였다. 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 용매를 증발시켜 단계 1 화합물 518 (10.4 g, 93%)을 얻었다.

[4972] HPLC (방법: Microsorb 1s),

[4973] Rt: 1.34 분; 질량: $(M+H)^+ = 249$

[4975] 단계 2 화합물 518



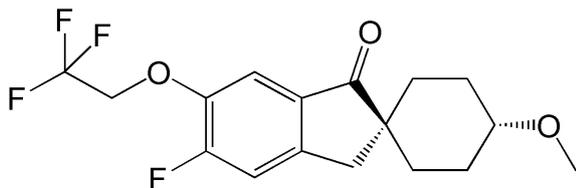
[4976]

[4977] 화합물 1.3.1 (28.5 g)을 포함하는 디옥산 (80 mL)에 4 M HCl 수용액(50 mL)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 14 시간 동안 120°C에서 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13 % TFA, 용리액 B: 메탄올)로 정제하여 원하는 생성물인 단계 2 화합물 518 (4.8 g)을 얻었다.

[4978] HPLC (방법: Microsorb 1s)

[4979] Rt: 1.49 분; 질량: $(M+H)^+ = 331$

[4981] 화합물 518 단계 3



[4982]

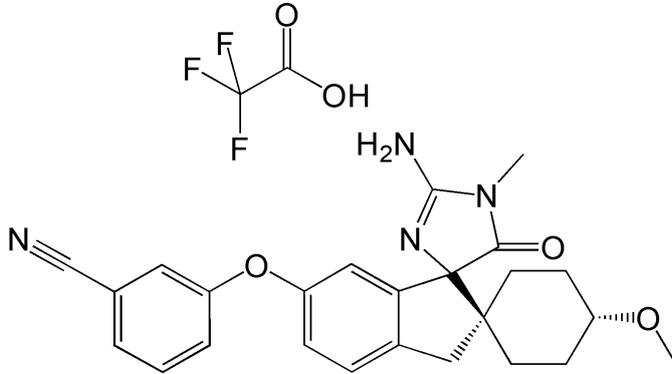
[4983] 단계 2 화합물 518(1.30 g, 3.94 mmol) 및 철클로라이드(31.9 mg, 0.20 mmol)을 포함하는 무수 아세트니트릴 (50 mL)에 메톡시트리메틸실란(5.43 mL, 39.4 mmol) 및 트리에틸실란(6.29 mL, 39.4 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 10분 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13 % TFA, 용리액 B: 아세트니트릴)로 정제하여 원하는 생성물인 단계 3 화합물 518 (610 mg, 45%)을 초기 용출 부분입체이성

질체로 얻었다.

[4984] HPLC (방법: Microsorb 1s)

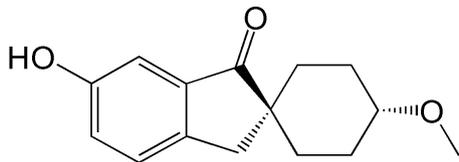
[4985] Rt: 1.64 분; 질량: (M+H)⁺ = 347

[4987] **K. 화합물 592**



[4988]

[4990] 화합물 592 단계 1



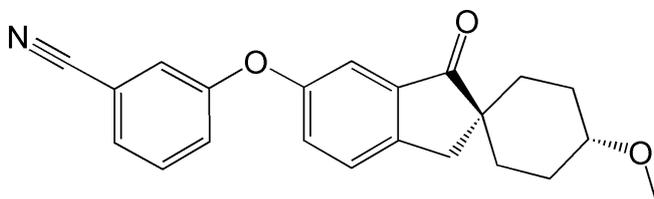
[4991]

[4992] 6'-브로모-4-메톡시스피로[시클로헥산-1,2'-인덴]-1'(3'H)-온 (1.00 g, 3.23 mmol)을 포함하는 디옥산/물 (1:1, 10 mL)에 포타슘하이드록사이드 (1.05g, 18.7 mmol), 트리소(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (150 mg, 0.16 mmol) 및 디-tert-부틸-(2',4',6'-트리소프로필-3,4,5,6-테트라메틸-비페닐-2-일)-포스판 (280 mg, 0.58 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 마이크로웨이브에서 10분 동안 140℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 EA 및 1 M HCl로 희석하고, EA로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 잔사를 MPLC (100 g 실리카겔, 구배: CH/EA 100:0 to 40:60, 70분). 생성물인 단계 1 **화합물 592** (660 mg, 83%)를 노란색 수지로 얻었다.

[4993] HPLC (방법: Microsorb 7s MeOH),

[4994] Rt: 1.16 min; Mass (M+H)⁺ 247

[4996] 화합물 592 단계 2



[4997]

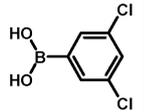
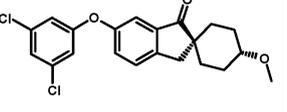
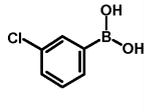
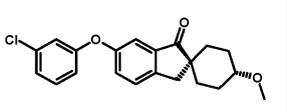
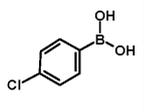
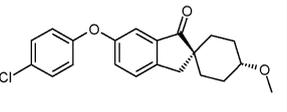
[4998] 단계 1 **화합물 592** (275 mg, 1.12 mmol), 3-시아노페닐보론산(330 mg, 2.25 mmol, 구리(II)-아세테이트(17.3 mg, 0.095 mmol) 및 분자체 (4 A, 1.0 g)를 포함하는 DCM (7 mL)를 혼합하고, 피리딘 (442 μl, 5.58 mmol)을 첨가하고, 아르곤으로 상기 혼합물을 버블링시켰다. 상기 혼합물을 밀봉된 튜브에서 상온, 14시간 동안 교반하였다. 튜브를 열고, 17 mg 구리(II)-아세테이트를 첨가하였다. 바이알을 다시 닫고 상온에서 14시간 동안 교반하였다. 이후, 다시 열고, 상온에서 밤새 튜브를 건조시키면서 교반하였다. 270 mg 3-시아노페닐 보론산, 17 mg 구리(II)-아세테이트 및 440 μL 피리딘을 첨가하고, 상기 혼합물을 3일 동안 상온에서 교반하였다. 침전물을 분리하고, 여액을 DCM, 포화 NaHCO₃-수용액 및 식염수로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 용매를 증발시켰다. 미정제 생성물을 MPLC (25 g 실리카겔, 구배: CH/EA 100:0 to 50:50, 50분)로 정제하여 화합물 **592 단계 2**

(197 mg, 51%)을 백색 고체로 얻었다.

[4999] HPLC (방법: Microsorb 1s),

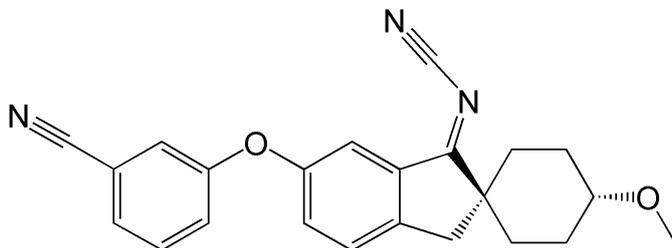
[5000] Rt: 1.65 min; Mass (M+H)⁺ 348

[5002] 단계 2 화합물 592와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질 1	출발물질 2	생성물	MS m/z [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
32.2.1	화합물 592 단계 1			391	Microsorb 1s	2.04
32.2.2	화합물 594 단계 1			357	Microsorb 4s MeOH	3.56
32.2.3	화합물 595 단계 1			357	Microsorb 4s MeOH	3.53

[5003]

[5005] 화합물 592 단계 3



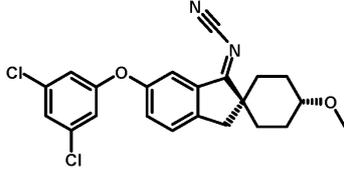
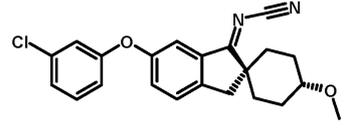
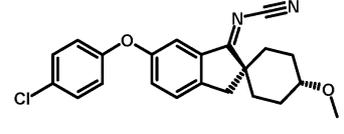
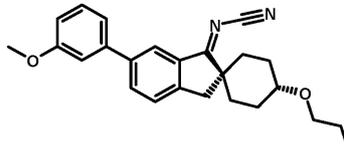
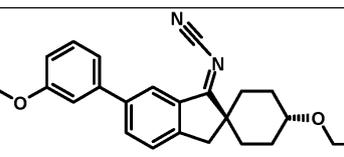
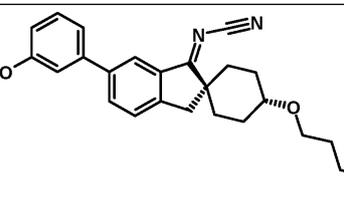
[5006]

[5007] 단계 2 **화합물** (195 mg, 0.561 mmol)을 포함하는 DCM (무수, 12 mL)에 티타늄(IV)-클로라이드(디옥산 내1 N, 1.11 mL, 1.11 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 1,3-비스(트리메틸실릴)카보디이미드 (418 μl, 1.80 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 물로 반응종료시키고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 용매를 증발시켜 단계 3 **화합물 592** (239 mg, 순도 85%, 97%)를 수지로 얻었다.

[5008] HPLC (방법: Microsorb 1s),

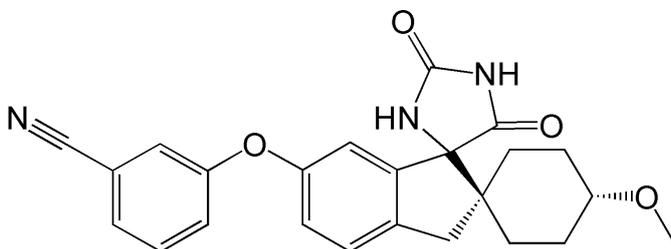
[5009] Rt: 1.67 min; Mass (M+H)⁺ 372

[5011] 단계 3 화합물 592와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질 1	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
32.3.1	32.2.1		415/417	Microsorb 1s	2.01
32.3.2	32.2.2		381	Microsorb 4s MeOH	3.56
32.3.3	32.2.3		381	Microsorb 4s MeOH	3.52/3.67
32.3.4	화합물 597 단계 1		389	Microsorb 4s MeOH	3.71
32.3.5	23.2.1		375	Microsorb 1s MeOH	1.88
32.3.6	36.1.1		419	Microsorb 1s MeOH	3.58

[5012]

[5014] 화합물 592 단계 4



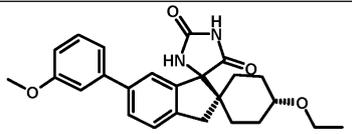
[5015]

[5016] 단계 3 화합물 592 (188 mg, 0.506 mmol), 포타슘 시아나이드 (66 mg, 1.01 mmol) 및 암모늄 카보네이트 (500 mg, 5.20 mmol)을 포함하는 EtOH (1.5 mL) 및 물(1.5 mL)을 혼합하고, 14시간 동안 75℃에서 교반하였다. 상기 혼합물을 냉각하고, 물 및 EA로 희석하였다. 상기 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, 건조 및 증발시켜 단계 4 **화합물 592** (164 mg, 70%)를 90%의 백색 고체로 얻었다.

[5017] HPLC (방법: Microsorb 1s),

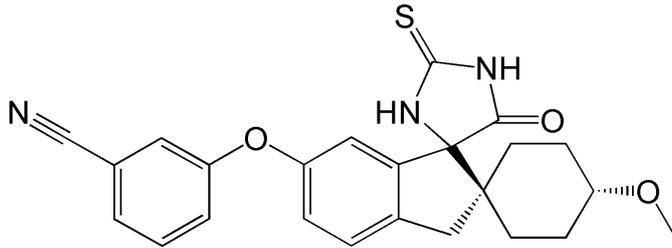
[5018] Rt: 1.34 분; 질량: (M+H)⁺ = 418

[5019] 단계 4 화합물 592와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
32.4.1	32.3.5		421	Microsorb 1s	1.45

[5020]

[5022] 화합물 592 단계 5



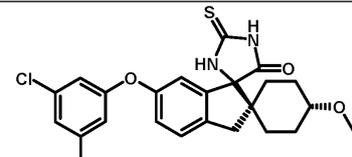
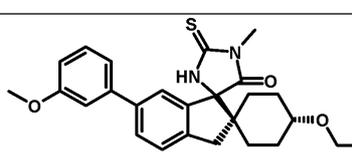
[5023]

[5024] 단계 4 화합물 592 (164 mg, purity 90%, 0.35 mmol)을 포함하는 톨루엔 (무수, 10 mL)에 2,4-비스-(4-메톡시-페닐)-[1,3,2,4]디티아디포스페판 2,4-디설파이드 (145 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고, 질소를 상기 혼합물을 통해 버블링시켰다. 이후, 반응을 14시간 동안 125°C에서 교반시켰다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 MPLC (25 g 실리카겔, 구배: CH/EA 100:0 to 50:50, 50분)로 정제하여 단계 5 화합물 592 (107 mg, 71%)를 노란색 수지로 얻었다.

[5025] HPLC (방법: Microsorb 1s),

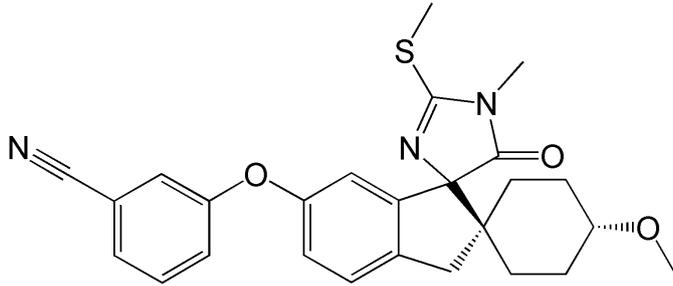
[5026] Rt: 1.45 분; 질량: (M+H)⁺ = 434

[5028] 단계 5 화합물 592와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
32.5.1	화합물 593 단계 1		477/479	Microsorb 1s	1.70
32.5.2	3.2.15		451	Microsorb 1s	1.73

[5029]

[5031] 화합물 592 단계 6



[5032]

[5033] 단계 5 화합물 592 (107 mg, 0.25 mmol), 메틸아이오다이드 (62 μ l, 1.0 mmol) 및 K_2CO_3 (160 mg, 1.16 mmol) 을 포함하는 ACN (무수, 3 mL)를 혼합하고, 마이크로웨이브에서 먼저 20분, 60°C에서 교반하고, 이후 20분 동안 100°C에서 교반하였다. 상기 반응을 DCM 및 물로 희석하고, 상기 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 증발시켜 원하는 생성물인 단계 6 **화합물 592** (100 mg, 순도 88%, 77%)를 무색 수지로 얻었다.

[5034] HPLC (방법: Microsorb 1s),

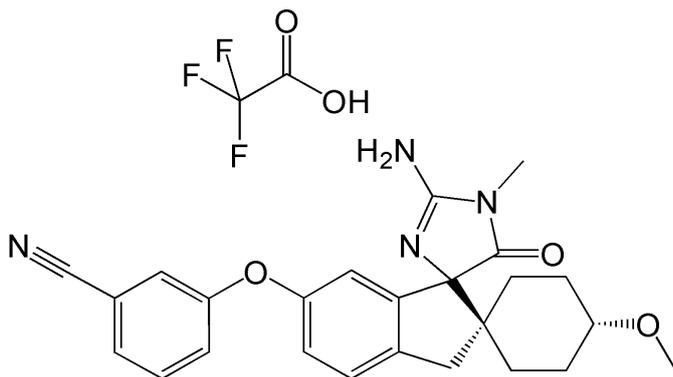
[5035] Rt: 1.61 분; 질량: $(M+H)^+ = 462$

[5036] 단계 6 화합물 592와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS m/z $[M+H]^+$	HPLC 방법	Rt min
32.6.1	32.5.1		505/507	Microsorb 1s	1.98

[5037]

[5039] 화합물 592 단계 7



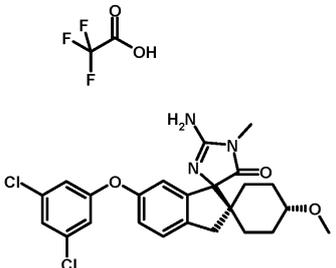
[5040]

[5041] 단계 6 **화합물 592** (100 mg, 0.19 mmol) 및 암모늄 아이오다이드 (221 mg, 1.53 mmol)을 포함하는 암모니아 (2 M in EtOH, 4.0 mL, 8 mmol)를 3시간 동안 120°C, 마이크로웨이브에서 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 잔사를 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13% TFA, 용리액 B: 메탄올)로 정제하여 TFA 염으로서 생성물인 **화합물 592** (69 mg, 67%)를 백색 고체로 얻었다.

[5042] HPLC (방법: Microsorb 1s)

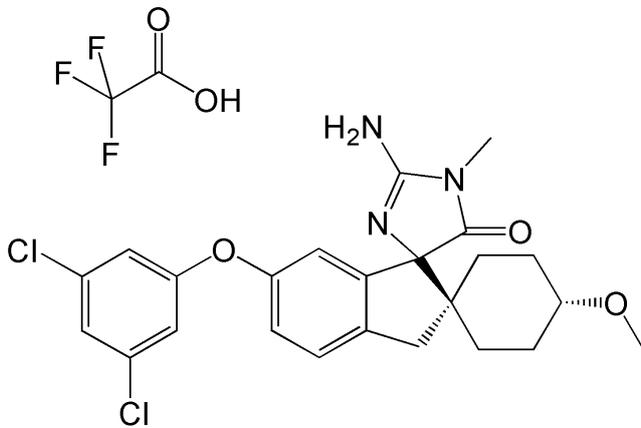
[5043] Rt: 1.30 분; 질량: $(M+H)^+ = 431$

[5044] 단계 7 화합물 592와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
화합물 593	32.6.1		474/476	Microsorb 1s MeOH	1.54

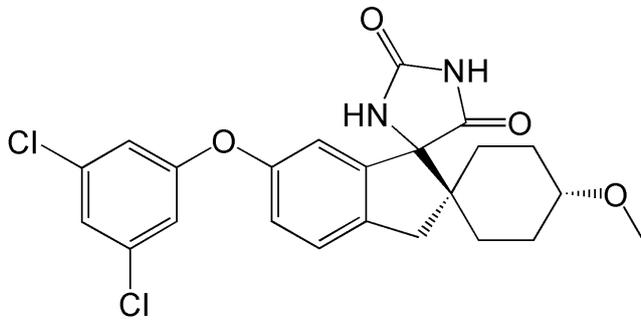
[5045]

[5047] L. 화합물 593



[5048]

[5049] 화합물 593 단계 1



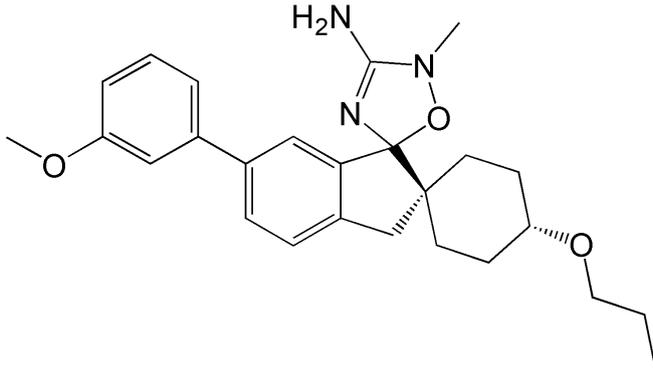
[5050]

[5051] 생성물 **32.3.1** (166 mg, 0.40 mmol), 포타슘 시아나이드 (52 mg, 0.80 mmol) 및 암모늄카보네이트 (270 mg, 2.81 mmol)을 포함하는 EtOH (1.5 mL) 및 물(1.5 mL)을 혼합하고, 14 시간 동안 75°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 냉각하고, 물 및 EA로 희석하였다. 상기 혼합물을 EA로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, 건조 및 증발시켜 단계 1 **화합물 593** (176 mg, 76%)을 80% 순도의 백색 고체로 얻었다.

[5052] HPLC (방법: Microsorb 1s),

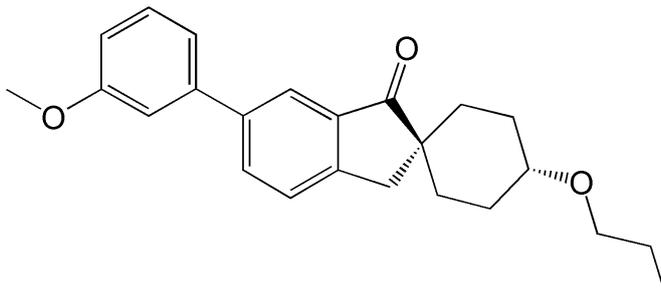
[5053] Rt: 1.60 분; 질량: (M+H)⁺ = 461/46

[5055] M. 화합물 596



[5056]

[5057] 화합물 596 단계 1



[5058]

[5059] 생성물 1.5.3 (200 mg, 0.62 mmol)을 포함하는 THF에 NaH (112 mg, 2.79 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 30분 동안 교반하였다. 이후, 1-아이오도프로판 (131.7 mg, 0.78 mmol)을 0°C에서 서서히 첨가하고, 상기 혼합물을 가온하고, 상온에서 14시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 반응 종료시키고, 유기층을 증발시켰다. 잔사를 DCM으로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, 건조 및 증발시켰다. 미정제 생성물을 HPLC (용리액 A: 물+ 0.13% TFA, 용리액 B: 메탄올)로 정제하여 생성물인 단계 1 **화합물 596** (100 mg, 44 %)을 백색 고체로 얻었다.

[5060] HPLC (방법: Microsorb 4s)

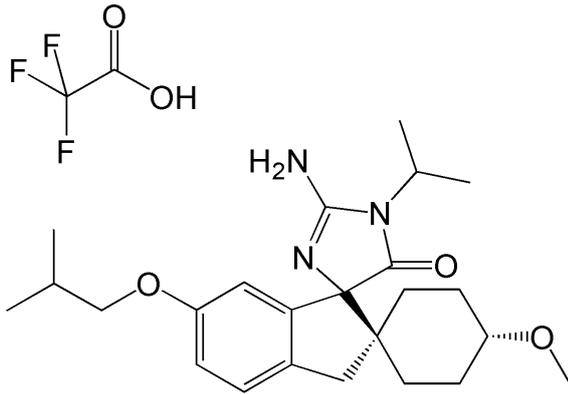
[5061] Rt: 3.66 분; 질량: (M+H)⁺ = 365

[5062] 단계 1 화합물 596과 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질 1	출발물질 2	생성물	MS m/z [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
36.1.1	1.5.3			395	Microsorb 4s	3.51

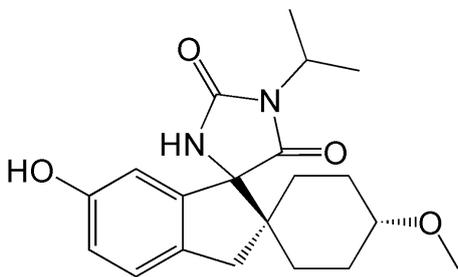
[5063]

[5065] N. 화합물 599



[5066]

[5067] 화합물 599 단계1



[5068]

[5069] 생성물 **3.2.1** (2.6 g, 5.43 mmol) 및 5% 물 (5.0 mL) 함유 트리플루오로아세트산을 포함하는 DCM (5.0 mL)을 혼합하고, 상온에서 5분 동안 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔사를 MeOH에서 교반하고, 침전물을 여과하고, 여액을 증발시켜 단계 1 **화합물 599** (2.3 g, 80 % 순도, 95 % 수율)를 오렌지색 오일로 얻었다.

[5070]

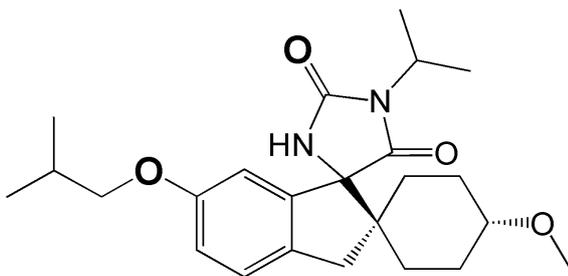
HPLC (방법: Microsorb 1s)

[5071]

Rt: 1.25 분; 질량: $(M+H)^+ = 359$

[5073]

화합물 599 단계 2



[5074]

[5075] 단계 1 **화합물 599** (300 mg, 0.67 mmol)을 포함하는 DMF (무수, 1.0 mL)에, 1-아이오도-2-메틸프로판 (0.95 mL, 8.04 mmol) 및 소듐하이드라이드 (320 mg, 60%, 8.035 mmol)을 함께 혼합하고, 20시간 동안 35 °C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 2 M HCl로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 증발시켰다. 미정제 생성물을 MPLC (구배 DCM/MeOH 100:0 to 98:2 30분)로 정제하여 화합물 단계 2 **화합물599** (300 mg, 85% 순도, 92% 수율)를 오일로 얻었다.

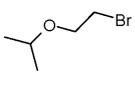
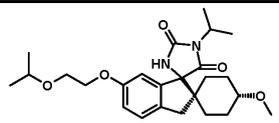
[5076]

HPLC (방법: Microsorb 1s)

[5077]

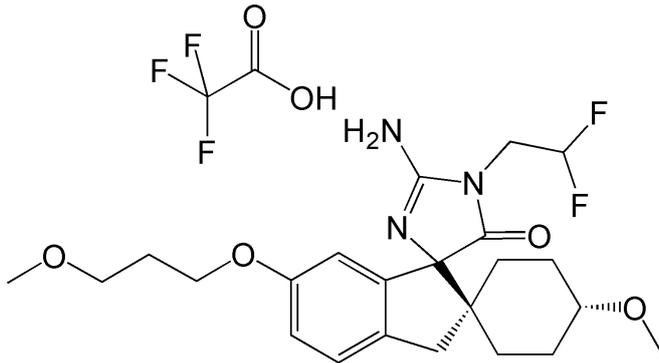
Rt: 1.69 분; 질량: $(M+H)^+ = 415$

[5078] 단계 2 화합물 599와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질 1	출발물질 2	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
39.2.1	화합물 599 단계 1			445	Microsorb 1s	1.56

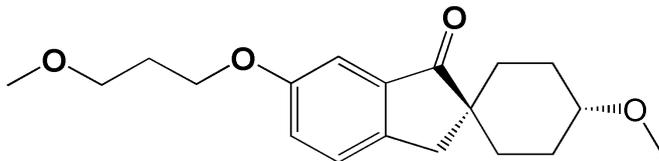
[5079]

[5081] 0. 화합물 602



[5082]

[5084] 화합물 602 단계 1



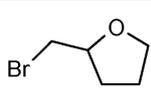
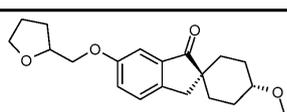
[5085]

[5086] 생성물인 단계 1 화합물 592 (200 mg, 0.812 mmol), 1-브로모-3-메톡시프로판 (130 mg, 0.850 mmol) 및 포타슘 카보네이트 (340 mg, 2.46 mmol)를 포함하는 DMF (3 mL)를 혼합하고, 14시간 동안 100°C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 EA로 희석하고, 물로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 용매를 증발시켜 단계 1 화합물 602 (234 mg, 91%)를 노란색 수지로 얻었다.

[5087] HPLC (방법: Microsorb 1s)

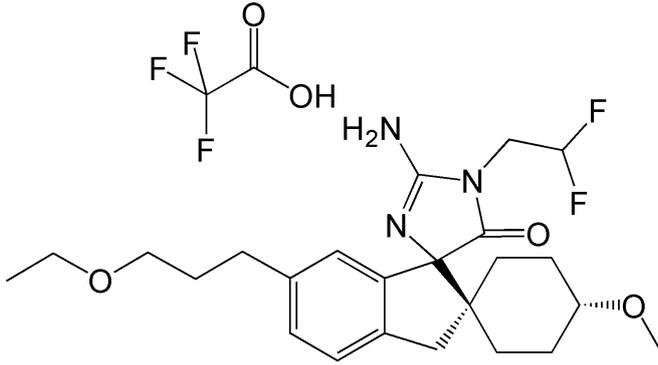
[5088] Rt: 1.52 분; 질량: (M+H)⁺ = 319

[5089] 단계 1 화합물 602와 동일한 합성 방법을 이용하여 하기 화합물들을 얻었다:

번호	출발물질 1	출발물질 2	생성물	MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺	HPLC 방법	Rt min
42.1.1	화합물 592 단계 1			331	Microsorb 1s	1.49

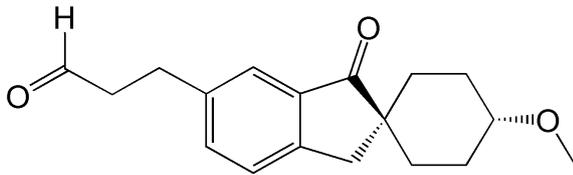
[5090]

[5092] P. 화합물 603



[5093]

[5094] 화합물 603 단계 1



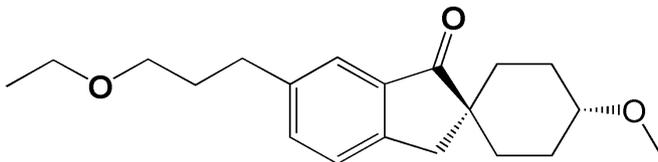
[5095]

[5096] 생성물 **2.4.10** (395 mg, 1.20 mmol), 트리플루오로아세트산 (4.0 mL) 및 물(50 μ L, 2.78 mmol)을 포함하는 DCM (4.0 mL)을 혼합하고, 14시간 동안 상온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 NaHCO_3 및 NaOH (1 M)로 반응을 종료하였다. 유기층을 물로 세척하고, 건조 및 증발시켜 단계 1 **화합물 603** (285 mg, 83 %)을 노란색 고체로 얻었다.

[5097] HPLC (방법: Microsorb 1s)

[5098] Rt: 1.31 분; 질량: $(\text{M}+\text{H})^+ = 287$

[5100] 화합물 603 단계 2



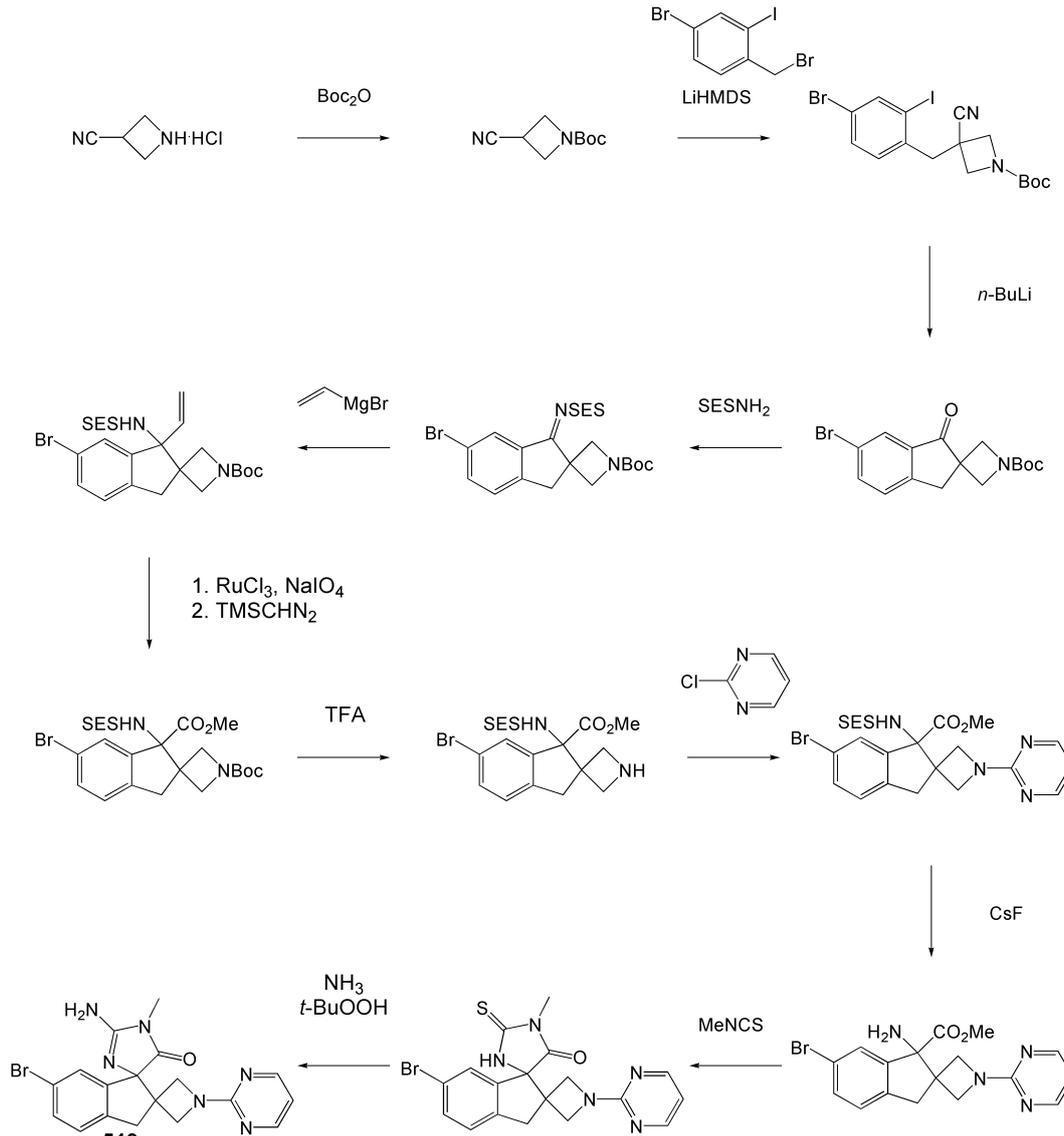
[5101]

[5102] 단계 1 **화합물 603** (200 mg, 0.698 mmol)을 포함하는 ACN (무수, 5 mL)에, 철 클로라이드(5.7 mg, 0.035 mmol)을 첨가하였다. 이후 트리메틸에톡시실란(328 μ L, 2.108 mmol) 및 트리에틸실란(343 μ L, 2.153 mmol)을 아르곤 분위기에서 연속적으로 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 14시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 인산 버퍼 (pH7)로 희석하고, DCM으로 추출하였다. 유기층을 분리하고, 증발시켰다. 미정제 생성물을 MPLC (25 g 실리카겔, 구배: CH/EA 100:0 to 70:30, 45 분)로 정제하여 단계 2 **화합물 603** (134 mg, 61 %)을 수지로 얻었다.

[5103] HPLC (방법: Microsorb 1s)

[5104] Rt: 1.63 분; 질량: $(\text{M}+\text{H})^+ = 317$

[5106] 실시예 411. 화합물 519의 제조



[5107]

[5109] 단계 1. tert-부틸 3-시아노아제티딘-1-카복실레이트

[5110] 아제티딘-3-카보니트릴 하이드로클로라이드 (5.03 g, 42 mmol), Boc₂O (10.75 g, 49 mmol), 및 NaHCO₃ (10.1 g, 120 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (50 mL) 및 H₂O (20 mL) 혼합물을 상온에서 15시간 동안 강하게 교반하였다. 유기층을 분리하고, 수층을 CH₂Cl₂로 추출하였다. 모든 유기층을 Na₂SO₄로 건조시켰다. 용매를 감압하에 증발시킨 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 7.3143 g (95%)의 tert-부틸 3-시아노아제티딘-1-카복실레이트를 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.27 min in 3 min chromatography, m/z 183 (MH⁺), 168 (MH⁺-15), 127 (MH⁺-56); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.23-4.15 (m, 4H), 3.43-3.35 (m, 1H), 1.44 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.40, 119.43, 80.68, 52.37, 28.21, 16.99.

[5112] 단계 2. tert-부틸 3-(4-브로모-2-아이오도벤질)-3-시아노아제티딘-1-카복실레이트

[5113] tert-부틸 3-시아노아제티딘-1-카복실레이트 (2.1774 g, 11.95 mmol) 및 4-브로모-1-(브로모메틸)-2-아이오도벤젠 (5.0227 g, 13.36 mmol)을 포함하는 THF (30 mL) 용액에 LiHMDS (1.0 M in THF, 15 mL, 15 mmol)를 -78°C에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 20시간 동안 서서히 상온으로 승온하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl로 반응 종료시키고, EtOAc로 추출하고, Na₂SO₄로 건조하였다. 용매를 감압하에 증발시킨 후, 잔사를 실리카겔 크

로마토그래피(헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 4.2959 g (75%)의 *tert*-부틸 3-(4-브로모-2-아이오도벤질)-3-시아노아제티딘-1-카복실레이트를 폼(foam)으로 얻었다. LC-MS $t_R = 2.17$ min in 3 min chromatography, m/z 477, 479 (MH^+), 462, 464 (MH^+-15), 421, 423 (MH^+-56).

[5115] 단계 3. *tert*-부틸 6'-브로모-1'-옥소-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1-카복실레이트

[5116] *tert*-부틸 3-(4-브로모-2-아이오도벤질)-3-시아노아제티딘-1-카복실레이트 (4.2876 g, 8.99 mmol)을 포함하는 THF (120 mL) 용액에 *n*-BuLi (2.5 M in 헥산, 3.8 mL, 9.5 mmol)을 -78 °C에서 질소하에 10분 동안 적가하였다. 1시간 후, 상기 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 반응 종료시키고, CH_2Cl_2 로 희석하고, Na_2SO_4 로 건조하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 1.7020 g (54%)의 *tert*-부틸 6'-브로모-1'-옥소-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1-카복실레이트를 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.90$ min in 3 min chromatography, m/z 352, 354 (MH^+), 337, 339 (MH^+-15), 296, 298 (MH^+-56); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 204.38, 156.03, 150.44, 138.17, 137.24, 127.88, 127.29, 122.19, 80.05, 57.88, 44.70, 39.67, 28.35.

[5118] 단계 4. *tert*-부틸 6'-브로모-1'-((2-(트리메틸실릴)에틸)설폰닐)이미노-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1-카복실레이트

[5119] *tert*-부틸 6'-브로모-1'-옥소-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1-카복실레이트 (0.2863 g, 0.8 mmol), 2-(트리메틸실릴)에탄설폰아미드 (0.2000 g, 1.1 mmol), 및 $Ti(OEt)_4$ (0.6900 g, 3.0 mmol)을 포함하는 1,2-디클로로에탄 (3 mL) 혼합물을 110 °C, 20 시간 동안 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음으로 반응종료시키고, CH_2Cl_2 로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 0.4031 g (96%)의 *tert*-부틸 6'-브로모-1'-((2-(트리메틸실릴)에틸)설폰닐)이미노-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1-카복실레이트를 얻었다. LC-MS $t_R = 2.31$ min in 3 min chromatography, m/z 515, 517 (MH^+), 459, 461 (MH^+-56).

[5121] 단계 5. *tert*-부틸 6'-브로모-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설폰아미도)-1'-비닐-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1-카복실레이트

[5122] *tert*-부틸 6'-브로모-1'-((2-(트리메틸실릴)에틸)설폰닐)이미노-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1-카복실레이트 (0.4031 g, 0.78 mmol)을 포함하는 THF (3 mL) 용액에 비닐마그네슘 브로마이드 (1.0 M in THF, 3 mL, 3.0 mmol)를 0 °C, 질소하에 첨가하였다. 상기 혼합물을 18시간 동안 상온으로 서서히 가온하였다. 상기 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 로 반응 종료시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 로 건조하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS $t_R = 2.31$ min in 3 min chromatography, m/z 543, 545 (MH^+), 487, 489 (MH^+-56).

[5124] 단계 6. 6'-브로모-1-(*tert*-부톡시카보닐)-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설폰아미도)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1-카복실산

[5125] 위에서 얻은 *tert*-부틸 6'-브로모-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설폰아미도)-1'-비닐-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1-카복실레이트 및 $NaIO_4$ (1.3800 g, 6.45 mmol), 및 $RuCl_3$ 하이드레이트 (0.0180 g, 0.0867 mmol)를 포함하는 CH_3CN (4 mL), CH_2Cl_2 (3 mL), 및 H_2O (3 mL)의 혼합물을 상온에서 18시간 동안 격렬하게 교반시켰다. 상기 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 로 희석하고, Na_2SO_4 로 건조하였다. 용매를 감압하에 증발시킨 후, 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS $t_R = 1.98$ min in 3 min chromatography, m/z 533, 535 (MH^+-28), 505, 507 (MH^+-56).

[5127] 단계 7. 1-*tert*-부틸 1'-메틸 6'-브로모-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설폰아미도)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1,1'-디카복실레이트

- [5128] 위에서 얻은 6'-브로모-1-(tert-부톡시카보닐)-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설포아미도)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1'-카복실산 및 TMSCHN₂ (2.0 M in 헥산, 1 mL)을 포함하는 CH₂Cl₂ (6 mL) 및 MeOH (3 mL)의 혼합물을 19시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시킨 후, 잔사를 실리카겔 크로마토그래피 (헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 0.3263 g (72% in three steps)의 1-tert-부틸 1'-메틸 6'-브로모-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설포아미도)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1,1'-디카복실레이트를 폼(foam)으로 얻었다. LC-MS $t_R = 2.20$ min in 3 min chromatography, m/z 575, 577 (MH⁺), 547, 549 (MH⁺-28), 519, 521 (MH⁺-56).
- [5130] 단계 8. 메틸 6'-브로모-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설포아미도)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1'-카복실레이트
- [5131] 1-tert-부틸 1'-메틸 6'-브로모-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설포아미도)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1,1'-디카복실레이트 (0.3010 g, 0.52 mmol) 및 TFA (1 mL)을 포함하는 CH₂Cl₂ (5 mL)의 혼합물을 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 감압하에 용매를 증발시키고, 잔사를 역상 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5mm 19 x 50 mm 컬럼, 10% →90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 으로 8분 및 then 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 으로 2분, 유속 20 mL/min)로 정제하여 0.2346 g (76%)의 메틸 6'-브로모-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설포아미도)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1'-카복실레이트의 TFA 염을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.50$ min in 3 min chromatography, m/z 475, 477 (MH⁺).
- [5133] 단계 9. 메틸 6'-브로모-1-(피리미딘-2-일)-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설포아미도)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1'-카복실레이트
- [5134] 메틸 6'-브로모-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설포아미도)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1'-카복실레이트 트리플루오로아세테이트(0.2196 g, 0.37 mmol) 및 2-클로로피리미딘 (0.1080 g, 0.94 mmol)을 포함하는 MeOH (4 mL)의 용액에 Et₃N (0.5 mL)을 상온에서 첨가하였다. 상기 혼합물을 80 °C, 18시간 동안 교반하고, 감압하에 농축하였다. 잔사를 역상 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5mm 19 x 50 mm 컬럼, 10% →90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 으로 8분 및 이후 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 으로 2분, 유속 20 mL/min)로 정제하여 0.0803 g (39%)의 메틸 6'-브로모-1-(피리미딘-2-일)-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설포아미도)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1'-카복실레이트를 얻었다. LC-MS $t_R = 1.87$ min in 3 min chromatography, m/z 553, 555 (MH⁺).
- [5136] 단계 10. 메틸 1'-아미노-6'-브로모-1-(피리미딘-2-일)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1'-카복실레이트
- [5137] 메틸 6'-브로모-1-(피리미딘-2-일)-1'-(2-(트리메틸실릴)에틸설포아미도)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1'-카복실레이트 (0.0803 g, 0.145 mmol) 및 CsF (0.6400 g, 4.2 mmol)을 포함하는 DMF (1.5 mL)의 혼합물을 110 °C, 18시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 MeOH로 희석하고, HPLC 필터를 통해 여과하고, 이후 역상 HPLC (SunFireTM Prep C₁₈ OBDTM 5mm 19 x 50 mm 컬럼, 10% →90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 으로 8분 및 이후 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 으로 2분, 유속 20 mL/min)로 정제하여 0.0249 g (34%)의 메틸 1'-아미노-6'-브로모-1-(피리미딘-2-일)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1'-카복실레이트의 TFA 염을 얻었다. LC-MS $t_R = 1.05$ min in 3 min chromatography, m/z 389, 391 (MH⁺).
- [5139] 단계 11.
- [5140] 메틸 1'-아미노-6'-브로모-1-(피리미딘-2-일)-1',3'-디히드로스파이로[아제티딘-3,2'-인텐]-1'-카복실레이트 트리플루오로아세테이트(0.0249 g, 0.0494 mmol)을 포함하는 CH₂Cl₂ (1.5 mL) 용액에 Et₃N (0.15 mL)을 첨가하고, 이어서 메틸이소티오시아네이트 (0.0615 g, 0.84 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 110 °C에서 15시간 동안 가열하고, 이후 감압하에 농축하였다. 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

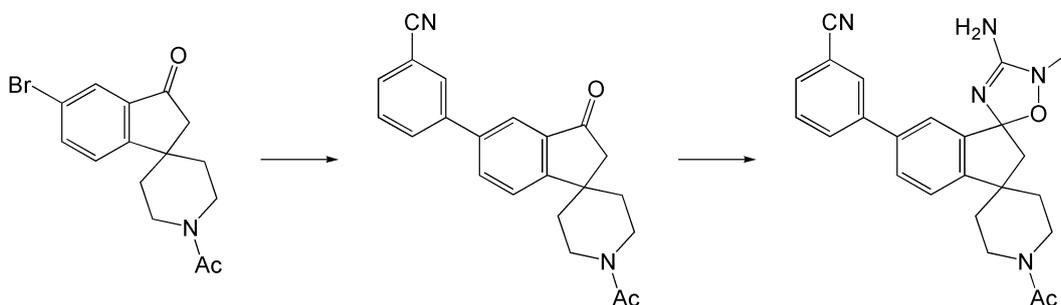
LC-MS $t_R = 1.54$ min in 3 min chromatography, m/z 430, 432 (MH^+).

[5142] 단계 12. 화합물 519

[5143] 상기 얻어진 3-메틸-2-thioxo-이미다졸idin-4-온, 암모니아 (ca. 7 N solution in MeOH, 2 mL), 및 TBHP (~5.5 M solution in nonane, 0.5 mL) 의 혼합물을 상온에서 19시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔사를 역상 HPLC (SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5mm 19 x 50 mm 컬럼, 10% →90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 으로 8분 및 이후 90% MeOH/H₂O, 0.1% CF₃COOH 으로 2분, 유속 20 mL/min)로 정제하여 화합물 519를 TFA 염으로 얻었다.

LC-MS $t_R = 1.09$ min in 3 min chromatography, m/z 413, 415 (MH^+); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.36 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H).

[5145] 실시예 412. 화합물 591의 제조

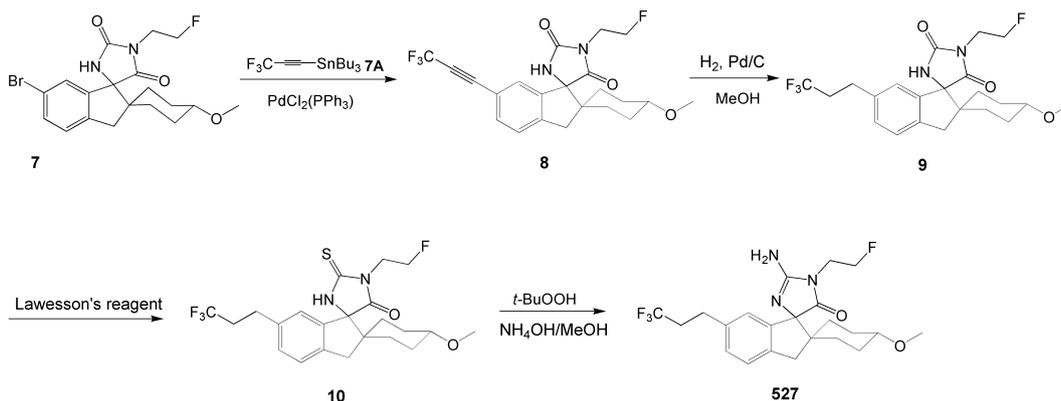


[5146]

[5147] 실시예 389에 기재된 방법으로 표제 화합물을 얻었다. MS ESI +ve m/z 416 ($M+H^+$). t_R : 1.15 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ : 8.06-7.98 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.43 (m, 7H), 3.14 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.39-1.68 (m, 4H).

[5148]

[5149] 실시예 413. 화합물 527의 제조



[5150]

[5151] 화합물 8의 제조

[5152] 7A (0.216 g, 0.56 mmol) 및 화합물 7 (0.2 g, 0.47 mmol)을 포함하는 톨루엔 (5 mL)을 포함하는 용액을 질소 흐름으로 상기 반응 혼합물을 통해 5분 동안 버블링시켜 탈산소화하였다. 이후, PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg, 0.047 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 130 °C에서 40분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 EtOAc (5 mL) 및 CsF 수용액 (4 M, 5 mL)으로 분리하고, 수층을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(20 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과, 진공에서 농축하였다. 잔사를 실리카겔 분취 TLC(석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 8 (80 mg, 38%)을 노란

색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.173$ min in 2 min chromatography MS (ESI) m/z 439.1 [M+H]⁺.

[5154] 화합물 9 의 제조

[5155] 파르(Parr) 플라스크에 화합물 8 (80 mg, 0.182 mmol) 및 메탄올 (5 mL), 10% Pd/C (10 mg)을 장입하였다. 상기 현탁액을 진공에서 탈기하고, 수소를 수차례 흘려준 후, 24시간 동안 격렬하게 교반하면서 60 °C에서 수소로 가압하였다 (50 Psi). 침전물을 여과하고, 메탄올 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 진공에서 증발시켜 농축하였다. 잔사를 실리카겔 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 9 (40 mg, 49 %)를 노란색 고체로 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.335$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 443.2 [M+H]⁺.

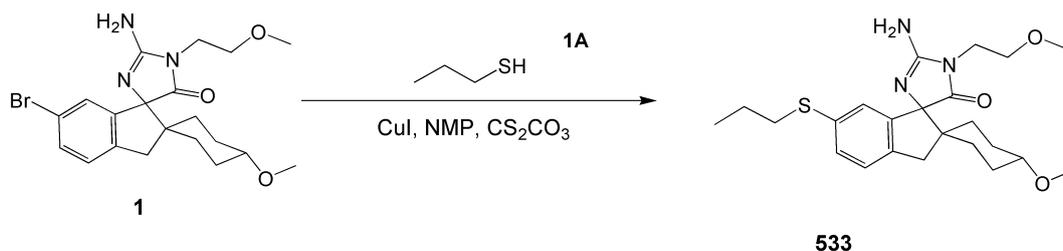
[5157] 화합물 10의 제조

[5158] 화합물 9 (40 mg, 0.090 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (5 mL) 용액에 로슨 시약 (40 mg, 0.099 mmol)을 질소 분위기에서 첨가하고, 상기 혼합물을 12시간 동안 가열 환류하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 얻은 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 10 (30 mg, 73%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.420$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 459.1 [M+H]⁺.

[5160] 화합물 527의 제조

[5161] 화합물 10 (30 mg, 0.065 mmol)을 포함하는 MeOH (10 mL) 용액에 NH₄OH (3 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (1 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 EtOAc (10% 메탄올에 함유됨) (20 mL) 및 H₂O (20 mL)로 분리하였다. 유기층을 분리하고, 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC VT_B011010_03 (5 mg, 17%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.118$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 442.2 [M+H]⁺. ¹H-NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.61-4.70 (m, 1H), 4.40-4.49 (m, 1H), 3.70-3.94 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.02-3.12 (m, 2H), 2.71-2.89 (m, 2H), 2.36-2.53 (m, 2H), 1.95-2.08 (m, 2H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.35-1.51 (m, 2H), 1.20-1.33 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz): δ -76.92, -68.15.

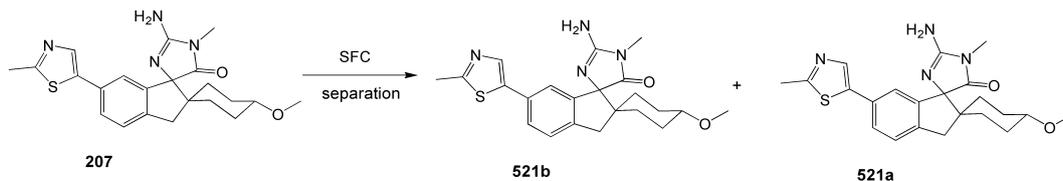
[5163] 실시예 414. 화합물 533의 제조



[5164]

[5165] 화합물 1 (50 mg, 0.115 mmol), 화합물 1A (8.6 mg, 0.115 mmol), CuI (21.8 mg, 0.115 mmol) 및 Cs₂CO₃ (75 mg, 0.23 mmol)을 포함하는 NMP (1 mL)의 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 1시간 동안 195 °C에서 조사하였다. 상온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 H₂O (10 mL) 및 EtOAc (20 mL)로 분리하였다. 수층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(10 mL), Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC (산성)로 정제하여 화합물 533 (5.3 mg, 12%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.152$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 432.1 [M+H]⁺; ¹H-NMR (MeOD 400 MHz): δ 7.32-7.38 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.90-3.97 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.07 (m, 1H), 2.98-3.03 (m, 2H), 2.90-2.94 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.61-1.67 (m, 2H), 1.32-1.46 (m, 5H), 1.01-1.04 (m, 3H).

[5167] 실시예 415. 화합물 521a 및 521b의 제조



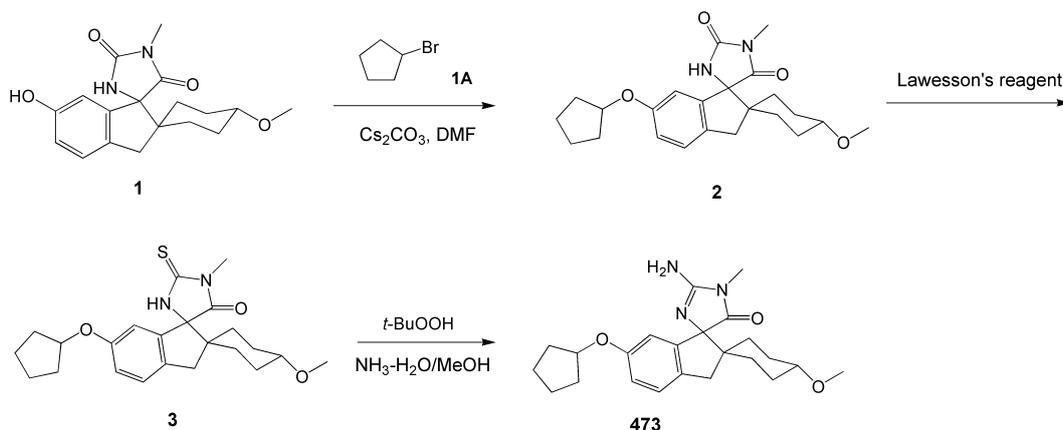
[5168]

[5169] 40 mg의 화합물 207을 분취 SFC HPLC로 정제하여 화합물 521b (11.3 mg, 28%), LC-MS: $t_R = 1.009$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 411.1$ [M+H]⁺; CHIRAL SFC-MS: $t_R = 4.362$ min in 8 min chromatography (OD-H_S_4_5_40_3ML_8min), MS (ESI) $m/z = 411.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.71 (s, 1H), 7.38-7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.23-7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.98-3.05 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.83-1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.26-1.28 (m, 2H), 1.16-1.18 (m, 2H).

[5170]

및 화합물 521a (8.6 mg, 21%)를 얻었다. LC-MS: $t_R = 1.017$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 411.1$ [M+H]⁺; CHIRAL SFC-MS: $t_R = 5.544$ min in 8 min chromatography (OD-H_S_4_5_40_3ML_8min), MS (ESI) $m/z = 411.1$ [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.71 (s, 1H), 7.38-7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.24-7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.98-3.05 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.48-1.55 (m, 1H), 1.16-1.28 (m, 4H).

[5172] 실시예 416. 화합물 473의 제조



[5173]

[5174] 화합물 2의 제조

[5175] 화합물 1 (50 mg, 0.15 mmol)을 포함하는 DMF (5 mL) 용액에 화합물 1A (33.5 mg, 0.225 mmol) 및 Cs₂CO₃ (58 mg, 0.17 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc= 1: 1)로 정제하여 화합물 2 (60 mg, 94%)을 84% 순도의 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.113$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 399.2$ [M+H]⁺

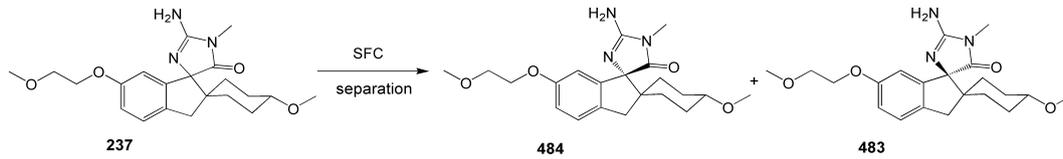
[5177] 화합물 3의 제조

[5178] 화합물 2 (60 mg, 0.15 mmol)의 혼합물에 로슨 시약 (60 mg, 0.15 mmol)을 포함하는 톨루엔 (4 mL)을 첨가하였다. 반응을 130 °C, CEM 마이크로웨이브 반응기에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 침전물을 여과하고, 에틸 아세테이트 (40 mL × 2)로 세척하였다. 여액 및 세척액을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 3 (38 mg, 62%)을 80% 순도의 연한 노란색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.416$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 415.1$ [M+H]⁺

[5180] 화합물 473의 제조

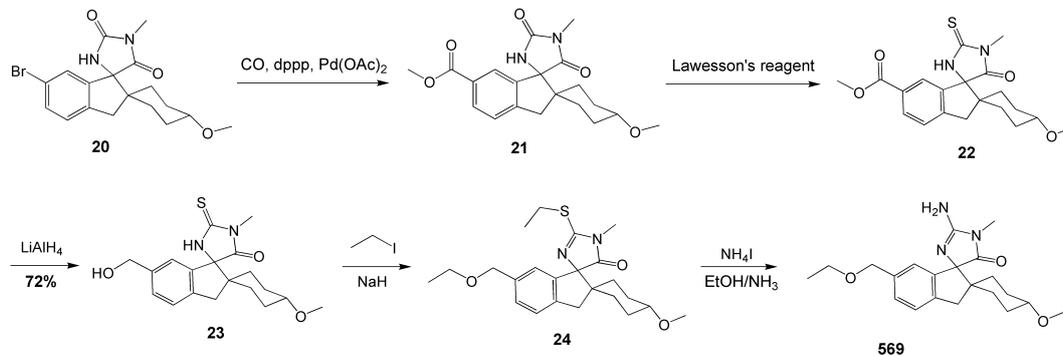
[5181] 화합물 **3** (38 mg, 0.09 mmol)을 포함하는 MeOH (4 mL) 용액에 NH₃-H₂O (1 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (263 mg, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **473** (6.3 mg, 16%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.000$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 398.2 [M+H]⁺; ¹H NMR: (CD₃OD 400M Hz): δ 7.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.14 (m, 1H), 2.93-3.02 (m, 5H), 1.76-2.03 (m, 9H), 1.62 (m, 3H), 1.24-1.39 (m, 4H).

[5183] 실시예 417. 화합물 **483** 및 **484**의 제조



[5184] 40 mg의 화합물 **237**을 분취 SFC HPLC로 정제하여 화합물 **484** (10.3 mg, 28%), LC-MS: $t_R = 0.844$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 388.0$ [M+H]⁺. CHIRAL SFC-MS: $t_R = 5.87$ min in 15 min chromatography, Column: OJ-H, 방법: 5-40_2.5mL, Co-solvent: MeOH (0.05% DEA); ¹H NMR (MeOD 300MHz): δ 7.25 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.29 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.24-1.42 (m, 5H); 및 화합물 **483** (8.0 mg, 20%)을 얻었다. LC-MS: $t_R = 0.852$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 388.1$ [M+H]⁺; CHIRAL SFC-MS: $t_R = 7.92$ min in 16 min chromatography, Column: OJ-H, 방법: 5-40_2.5mL, 공용매: MeOH (0.05% DEA); ¹H NMR (MeOD 300MHz): δ 7.25 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 3.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 3.29 (m, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.25-1.42 (m, 5H).

[5187] 실시예 418. 화합물 **569**의 제조



[5188] 화합물 **21**의 제조

[5189] 화합물 **20** (600 mg, 1.53 mmol)을 포함하는 MeOH (10 mL) 및 DMSO (30 mL) 용액에 dppp (314 mg, 0.76 mmol), Pd(OAc)₂ (171 mg, 0.76 mmol) 및 Et₃N (6 mL)을 첨가하였다. 반응을 80 °C, CO 분위기(40 psi)에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (CH₂Cl₂: MeOH, 10: 1)로 정제하여 화합물 **21** (270 mg, 47%)을 백색 고체로 얻었다.

[5192] 화합물 **22**의 제조

[5193] 화합물 **21** (50 mg, 0.134 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (2 mL) 용액에 로슨 시약 (55 mg, 0.161 mmol)을 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 120 °C, 2시간 동안 가열하였다. 냉각 후, 감압하에 용매를 제거하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc, : 1)로 정제하여 화합물 **22** (45 mg, 86%)을 백색 고체로 얻었다.

[5195] 화합물 **23**의 제조

[5196] LiAlH_4 (13 mg, 0.348 mmol)을 포함하는 THF (2 mL) 용액을 0 °C에서 교반하고, 화합물 **22** (45 mg, 0.116 mmol)을 포함하는 THF (1 mL) 혼합물을 적가하였다. 적가 후, 상기 반응 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 5 방울의 물 및 3 M의 NaOH 수용액으로 종료시켰다. 10분 교반 후 상기 혼합물을 여과 및 여과물을 농축하여 미정제 화합물 **23** (30 mg, 72%)을 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

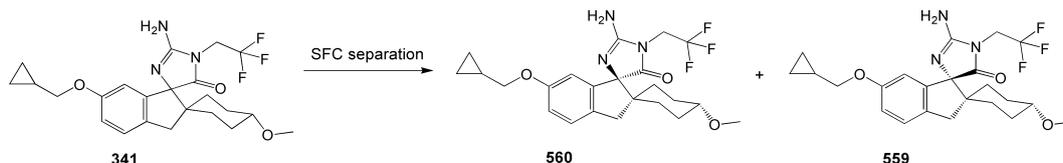
[5198] 화합물 **24**의 제조

[5199] 화합물 **23** (30 mg, 0.083 mmol)을 포함하는 DMF (3 mL) 용액에 NaH (33 mg, 0.83 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 30분 교반 후, 요오드-에탄 (104 mg, 0.667 mmol)을 적가하고, 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응을 물(10 mL)로 종료시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (석유에테르: EtOAc, 3: 1)로 정제하여 화합물 **24** (23 mg, 67%)을 백색 고체로 얻었다.

[5201] 화합물 **569**의 제조

[5202] 밀봉된 튜브에 화합물 **24** (23 mg, 0.055 mmol), NH_4I (81 mg, 0.55 mmol), $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (2 mL, 5 N)을 장입하고, 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 120 °C에서 2시간 동안 조사하였다. 냉각 후, 용매를 제거하고, 잔사를 분취 TLC (CH_2Cl_2 : MeOH, 10: 1) 및 산성 RP-HPLC로 정제하여 화합물 **569** (5.5 mg, 27%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 0.893$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 372.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.25 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.03-3.06 (m, 3H), 1.89-2.01 (m, 2H), 1.77 (m, 1H), 1.22-1.34 (m, 5H), 1.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

[5204] 실시예 419. 화합물 **559** 및 **560**의 제조

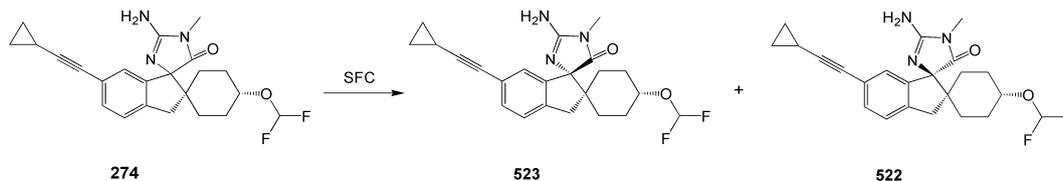


[5205]

[5206] 화합물 **341** (40 mg, 0.088 mmole)을 분취 SFC로 정제하여 화합물 **560** (12.60 mg, 31%), LCMS: $t_R = 0.975$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 452.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: $t_R = 4.49$ min in 15 min chromatography (OJ-H_5_5_40%_2, 35ML), ee = 100%; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.93-3.06 (m, 1H), 2.84-2.93 (m, 2H), 1.83-1.98 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.39-1.72 (m, 1H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.22-1.28 (m, 2H), 1.05-1.10 (m, 1H), 0.40- 0.50 (m, 2H), 0.20-0.30 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ -72.07.

[5207] 및 화합물 **559** (10.90 mg, 27%)을 백색 고체로 얻고, LCMS: $t_R = 0.958$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 452.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; SFC: $t_R = 6.76$ min in 15 min chromatography (OJ-H_5_5_40%_2, 35ML), ee = 98%; $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 3.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.93-3.03 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 2H), 1.83-1.98 (m, 2H), 1.73-1.83 (m, 1H), 1.45-1.68 (m, 1H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.10-1.18 (m, 2H), 1.01-1.10 (m, 1H), 0.39-0.50 (m, 2H), 0.22-0.29 (m, 2H); $^{19}\text{F NMR}$ (CD_3OD 400 MHz): δ -72.07.

[5209] 실시예 420. 화합물 522 및 523의 제조

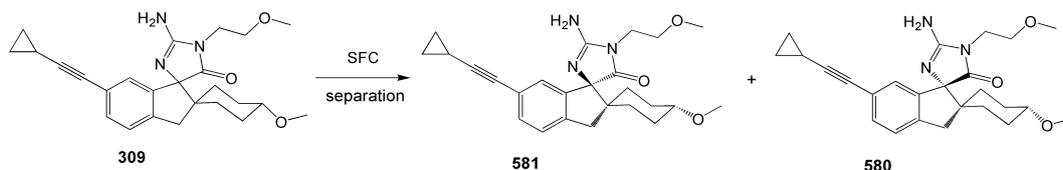


[5210]

[5211] 화합물 274 (50 mg, 0.121 mmol)를 분취 SFC로 재정제하여 화합물 523 (20 mg), LC-MS $t_R = 3.070$ min in 7min chromatography, MS (ESI) m/z 414.5 $[M+H]^+$; SFC $t_R = 3.652$ min in 8 min chromatography (OD-H_S_3_5_40_3ML_8MIN.M), ee = 100%; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.12 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.08-6.46 (t, $J = 76.0$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 3H), 1.40-1.54 (m, 3H), 1.17-1.34 (m, 3H), 0.75 (m, 2H), 0.58 (m, 2H). ^{19}F NMR (CD_3OD 400 MHz 19F): δ -1.48.

[5212] 및 화합물 522 (24 mg)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 3.061$ min in 7min chromatography, MS (ESI) m/z 414.5 $[M+H]^+$; SFC $t_R = 4.179$ min in 8 min chromatography (OD-H_S_3_5_40_3ML_8MIN.M), ee = 96%; 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.11 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.08-6.46 (m, $J = 76.0$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.70-1.90 (m, 3H), 1.40-1.54 (m, 3H), 1.17-1.34 (m, 3H), 0.75 (m, 2H), 0.58 (m, 2H); ^{19}F NMR (CD_3OD 400 MHz 19F) : δ ?81.47.

[5214] 실시예 421. 화합물 580 및 581의 제조

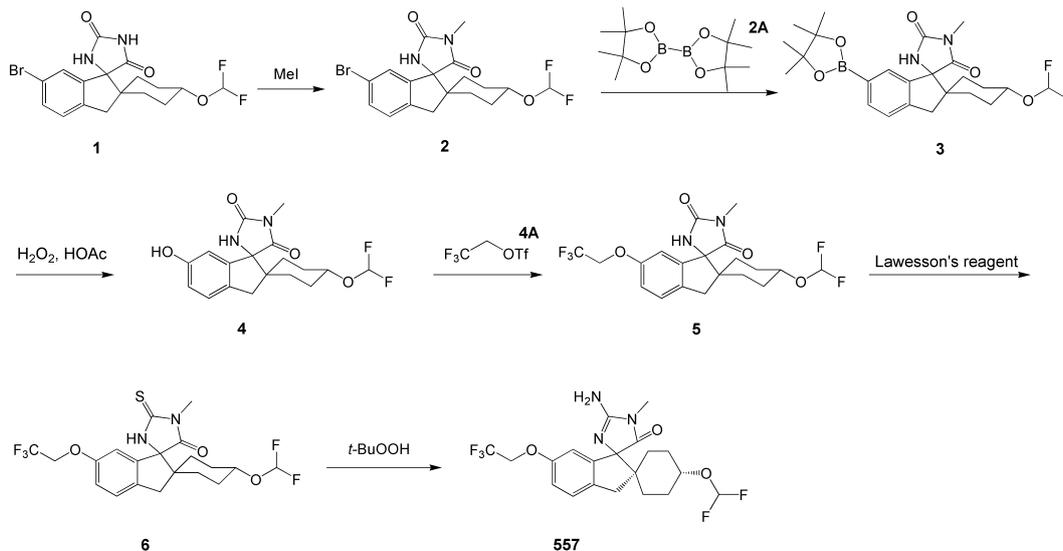


[5215]

[5216] 화합물 309 (40 mg)를 분취 SFC 컬럼으로 정제하여 화합물 581, LC-MS: $t_R = 0.969$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 422.1 $[M+H]^+$; SFC: $t_R = 5.77$ min in 15 min chromatography ee = 96%, 컬럼: OJ-H, 방법: 5-40_2.5mL, 공용매: IPA (0.05% DEA); 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.30-7.36 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 3.85-3.99 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 2H), 3.36 (m, 6H), 3.09-3.20 (m, 3H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.31-1.44 (m, 6H), 0.86-0.90 (m, 2H), 0.70-0.72 (m, 2H).

[5217] 및 화합물 580을 얻었다. LC-MS: $t_R = 0.967$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 422.1 $[M+H]^+$; SFC: $t_R = 6.39$ min in 15 min chromatography, ee = 96.5%, 컬럼: OJ-H, 방법: 5-40_2.5mL, 공용매: IPA (0.05% DEA); 1H NMR (CD_3OD 400 MHz): δ 7.35 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz 1H), 7.14 (s, 1H), 3.87-3.98 (m, 2H), 3.55-3.58 (m, 2H), 3.36 (m, 6H), 3.09-3.20 (m, 3H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.30-1.46 (m, 6H), 0.86-0.90 (m, 2H), 0.69-0.72 (m, 2H).

[5219] 실시예 422. 화합물 557의 제조



[5220]

[5221] 화합물 2의 제조

[5222] **화합물 1** (0.20 g, 0.483 mmol)을 포함하는 DMF (4 mL) 용액에 K₂CO₃ (0.166 g, 0.208 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 얻은 혼합물을 10분 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 아이오도메탄 (74 mg, 0.531 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL)을 교반하면서 시린지를 통해 적가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 H₂O (25 mL) 및 에틸아세테이트 (25 mL)로 분리하였다. 분리된 유기층을 포화 식염수(3 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조하고, 진공에서 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취 TLC (헥산: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 2 (0.15 g, 73%)을 백색 고체로 얻었다.

[5224] 화합물 3의 제조

[5225] 화합물 2 (0.2 g, 0.467 mmol)을 포함하는 디옥산 (5 mL) 용액에 화합물 2A (0.131 g, 0.514 mmol), KOAc (0.132 g, 1.4 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 5분 동안 질소흐름으로 상기 반응혼합물을 통해 버블링시켜 탈산소화하였다. 이후, PdCl₂(dppf) (1.6 mg, 0.002 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 질소 분위기에서 밤새 가열 환류하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 냉각시키고, 고체를 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고, 미정제 화합물 3 (0.2 g, crude)을 얻었다. 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

[5227] 화합물 4의 제조

[5228] 화합물 3 (0.2 g, crude)을 포함하는 디옥산 (10 mL) 용액에 H₂O₂ (10 mL) 및 HOAc (30 mL)을 첨가하였다. 최종 용액을 상온에서 밤새 교반하였다. 이후 용매를 진공에서 증발시키고, 잔사를 분취 TLC (헥산: EtOAc = 1:1)로 정제하여 화합물 4 (0.1 g, 65%)을 백색 고체로 얻었다.

[5230] 화합물 5의 제조

[5231] 화합물 4 (0.1 g, 0.273 mmol)을 포함하는 DMF (3 mL) 용액에 K₂CO₃ (83 mg, 0.501 mmol) 및 화합물 4A (70 mg, 0.306 mmol) 첨가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 교반하고, TLC로 모니터링하였다. 화합물 4가 소진되었을 때, 포화NH₄Cl (5 mL)를 첨가하여 반응을 종료시켰다. 상기 혼합물을 EtOAc (2 x 5 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 분리하고, Na₂SO₄로 건조, 진공에서 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취 TLC (헥산: EtOAc = 3:1)로 정제하여 화합물 5 (20 mg, 16%)를 백색 고체로 얻었다.

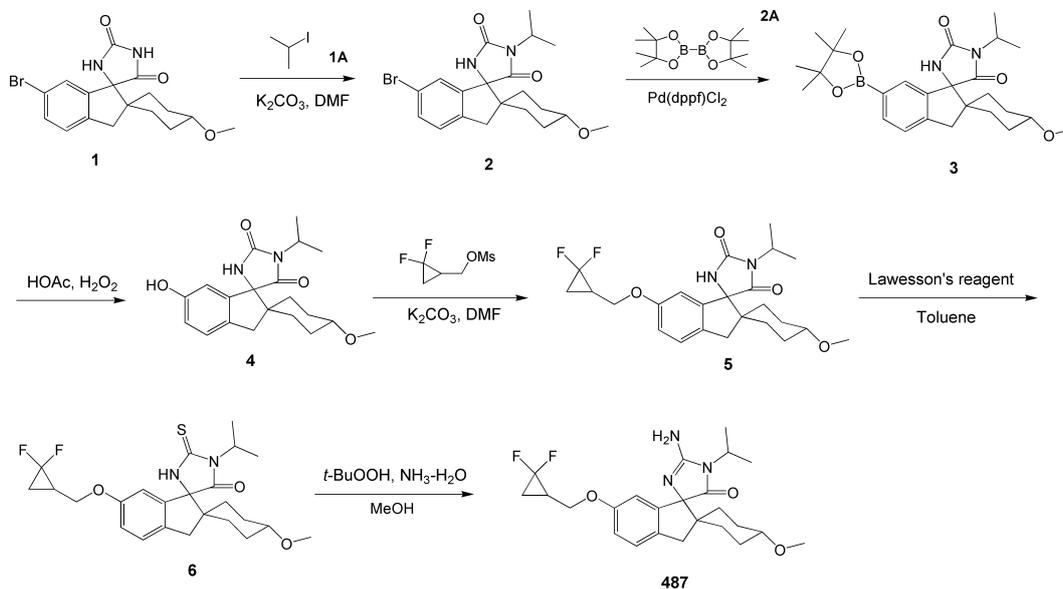
[5233] 화합물 6의 제조

[5234] 8 mL 바이알에 화합물 5 (20 mg, 0.0446 mmol), 로슨 시약 (19.9 mg, 0.0491 mmol)을 장입하였다. 톨루엔 (3 mL)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 130 °C, 1시간 동안 조사하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 얻은 잔사를 분취 TLC (헥산: EtOAc = 2:1)로 정제하여 화합물 6 (10 mg, 47%)을 백색 고체로 얻었다.

[5236] 화합물 557의 제조

[5237] 화합물 6 (10 mg, 0.022 mmol)을 포함하는 MeOH (2.5 mL) 용액에 NH₃-H₂O (0.5 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (66 mg, 0.447 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 24시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 EtOAc (contained 10% 메탄올) (50 mL) 및 H₂O (20 mL)으로 분리하였다. 유기층을 분리하고, 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 557 (2.8 mg, 28%)을 백색 고체로 얻었다; LC-MS t_R = 1.015 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 448.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.32-6.69 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.16-3.34 (m, 5H), 2.13 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.77-1.87 (m, 1H), 1.52-1.72 (m, 4H); ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz 19F): δ -77.00, -81.94.

[5239] 실시예 423. 화합물 487의 제조



[5240]

[5241] 화합물 2의 제조

[5242] 화합물 1 (1.2 g, 3.17 mmol)을 포함하는 DMF (20 mL) 용액에 K₂CO₃ (530 mg, 3.81 mmol) 및 화합물 1A (0.38 mL, 3.81 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 물(20 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 첨가하였다. 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 이를 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 5: 1)로 정제하여 화합물 2 (1.07 g, 80%)을 백색 고체로 얻었다.

[5244] 화합물 3의 제조

[5245] 화합물 2 (405 mg, 0.964 mmol)을 포함하는 1, 4-디옥산 (10 mL) 용액에 화합물 2A (294 mg, 1.157 mmol), KOAc (280 mg, 2.892 mmol) 및 Pd(dppf)Cl₂ (120 mg)를 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 환류하였다. 용액을 여과하고, 농축하여 잔사를 얻고, 이를 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 8: 1)로 정제하여 화합물 3 (450 mg, 98%)을 백색 고체로 얻었다.

[5247] 화합물 4의 제조

[5248] 화합물 3 (450 mg, 0.96 mmol)을 포함하는 THF (10 mL) 용액에 HOAc (1.2 mL) 및 H₂O₂ (3.6 mL)를 첨가하였다. 상기 반응을 상온에서 밤새 교반하였다. 반응을 Na₂S₂O₃ 용액(15 mL)으로 반응 종료시키고, 15분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 화합물 4 (315 mg, 90%)를 백색 고체로 얻었다.

[5250] 화합물 5의 제조

[5251] 화합물 4 (80 mg, 0.223 mmol)을 포함하는 DMF (3 mL) 용액에 K₂CO₃ (62 mg, 0.446 mmol) 및 화합물 4A (62 mg, 0.335 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50 °C, 밤새 가열하였다. LCMS로 반응 완결을 확인하였다. 물(10 mL)을 첨가하고, 상기 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 물, 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 5 (80 mg, 80%)를 백색 고체로 얻었다. ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.23 (m, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.06-2.88 (m, 6H), 2.03 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.33 (m, 6H), 1.25 (m, 4H).

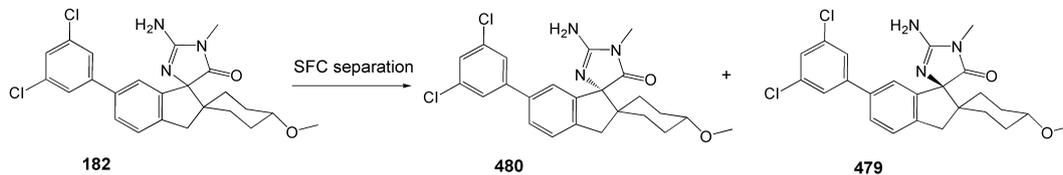
[5253] 화합물 6의 제조

[5254] 화합물 5 (77 mg, 0.172 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (2.5 mL) 용액에 로슨 시약 (104 mg, 0.258 mmol)을 질소하에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에서 130 °C, 60분 동안 가열하였다. 감압하에 용매를 제거하고, 잔사를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 6 (67 mg, 84%)을 백색 고체로 얻었다.

[5256] 화합물 487의 제조

[5257] 화합물 6 (67 mg, 0.144 mmol)을 포함하는 MeOH (3 mL) 및 NH₃-H₂O (0.6 mL) 용액에 *t*-BuOOH (422 mg, 2.89 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 487 (19.5 mg, 30%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.032 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 488 [M+H]⁺; ¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz): δ 8.02 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.12-2.95 (m, 3H), 2.03 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.52 (m, 2H), 1.46 (m, 6 H), 1.32 (m, 2H), 1.21 (m, 3H); ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz): δ -130.560, -145.261

[5259] 실시예 424. 화합물 479 및 480의 제조



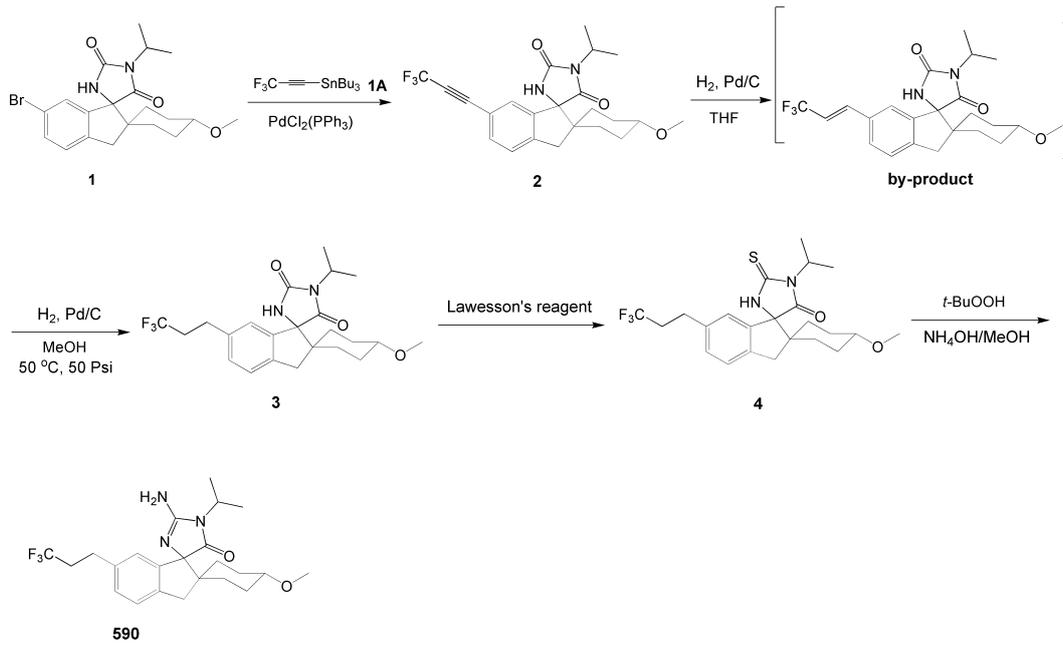
[5260]

[5261] 화합물 182 (53 mg)를 SFC로 정제하여 화합물 480 (15.2 mg), LC-MS t_R = 0.978 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 458.2 [M+H]⁺; SFC: t_R = 1.63 min in 10 min chromatography, ee = 100%, Column: OD-3, 방법: 40_2.5ml, Co-Solvent: IPA (0.05%DEA); ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.63-7.68 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.44-7.52 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.16-3.27 (m, 6H), 2.05-2.12 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 1H), 1.33-1.49 (m, 5H).

[5262]

및 화합물 479 (20.6 mg)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.101 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 458.1 [M+H]⁺; SFC: t_R = 5.87 min in 10 min chromatography, ee = 100%, 컬럼: OD-3; 방법: 40_2.5ml, 공용매: IPA (0.05%DEA); ¹H NMR (DMSO-*d*₆ 400 MHz): δ 7.54-7.70 (m, 4H), 7.36-7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.52-6.81 (brs, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.95-3.09 (q, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.64-1.97 (m, 3H), 1.09-1.36 (m, 5H).

[5264] 실시예 425. 화합물 590의 제조



[5265]

[5266] 화합물 2의 제조

[5267] **화합물 1A** (164 mg, 0.427 mmol) 및 **화합물 1** (150 mg, 0.356 mmol)을 포함하는 톨루엔 (8 mL)을 포함하는 용액을 5분 동안 질소흐름으로 상기 반응혼합물을 버블링시켜 탈산소화하였다. 이후, PdCl₂(PPh₃)₂ (13 mg, 0.018 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 125 °C, 45분 동안 조사하였다. 상온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 EtOAc (10 mL) 및 CsF 수용액 (4 M, 10 mL)으로 분리하고, 수층을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(3 x 10 mL), 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과, 진공에서 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유/에틸아세테이트 = 3:1)로 정제하여 **화합물 2** (100 mg, 65%)을 백색 고체로 얻었다.

[5269] 화합물 3의 제조

[5270] **화합물 2** (100 mg, 0.23 mmol)을 포함하는 THF (10 mL) 용액에 Pd/C (10 mg, 10 wt %)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 수소 분위기에서 밤새 상온에서 교반하고, LCMS로 단지 부생성물의 생성되는 것을 확인하고, 상기 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하고, 잔사를 MeOH (10 mL)에 녹이고 드라이 Pd/C (10 mg, 10 wt%)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 50 °C, 밤새 수소분위기 (50 Psi)에서 교반하고, LCMS로 반응이 완결됨을 확인하였다. 상기 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하고 **화합물 3** (80 mg, 미정제, 80%)을 백색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[5272] 화합물 4의 제조

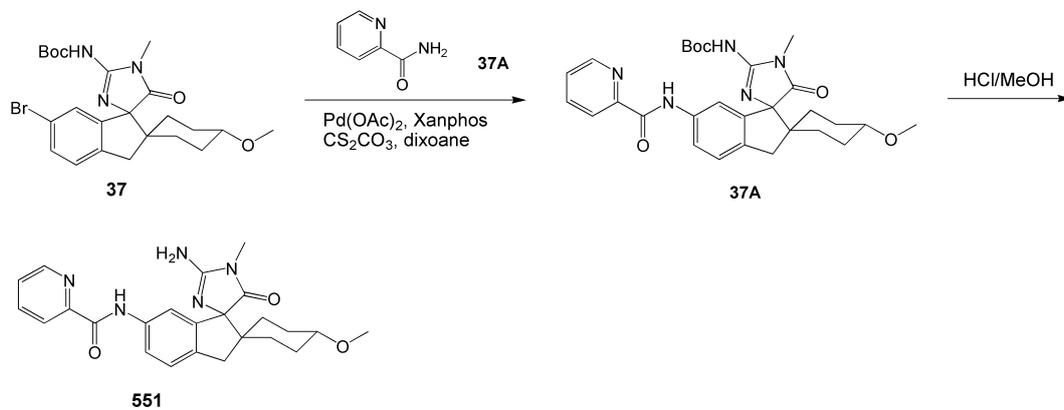
[5273] **화합물 3** (80 mg, 0.18 mmol) 및 로슨 시약 (89 mg, 0.219 mmol)을 포함하는 드라이 톨루엔 (10 mL) 용액을 5분 동안 질소 분위기에서 가열 환류하였다. LCMS로 반응 완료를 확인하였다, 상기 혼합물을 감압하에 농축하고, 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 15:1)로 정제하여 **화합물 4** (50 mg, 61%)을 백색 고체로 얻었다.

[5275] 화합물 590의 제조

[5276] **화합물 4** (50 mg, 0.11 mmol) 및 *t*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (305 mg 의 65% 수용액, 2.2 mmol)을 포함하는 NH₄OH/MeOH (2 mL/10 mL) 혼합물을 상온에서 밤새 교반하고, LCMS로 반응 완료를 확인하고, 이를 감압하에 농축하였다. 이 잔사를 분취 TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) 및 분취 HPLC로 정제하여 **화합물 590** (6.7 mg, 14%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.055 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 438.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.11-7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03-7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.07-4.14 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.97-3.05 (m, 1H), 2.87-2.93 (m, 2H), 2.70-2.77 (m, 2H), 2.24-2.36 (m, 2H), 1.91-

1.97 (m, 1H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.42-1.48 (m, 1H), 1.25-1.35 (m, 7H), 1.15-1.21 (m, 3H); ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz 19F): δ -68.09

[5278] 실시예 426. 화합물 551의 제조



[5279]

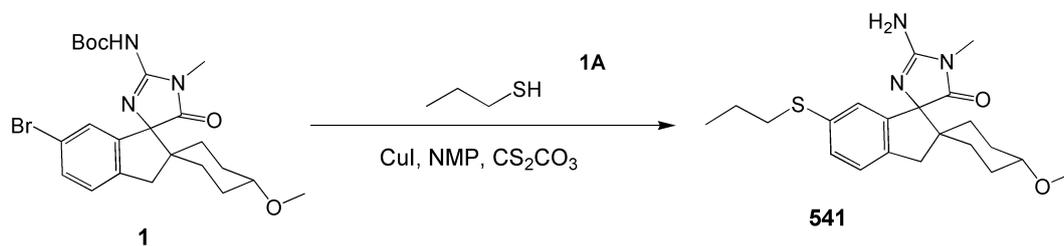
[5280] 화합물 37A의 제조

[5281] 화합물 37 (50 mg, 0.102 mmol)을 포함하는 *t*-BuOH (2 mL) 용액에 화합물 37A (19 mg, 0.152 mmol), K₃PO₄ (32 mg, 0.152 mmol), Pd₂(dba)₃ (5 mg) 및 2-디-*t*-부틸포스포노-3,4,5,6-테트라메틸-2',4',6'-트리-*i*-프로필바이페닐 (5 mg)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80~100 °C, 질소 분위기에서 16시간 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 증발시켜 농축하여 잔사를 얻고, 이를 분취 TLC (석유: EtOAc, 1: 1)로 정제하여 화합물 37A (40 mg, 74%)을 백색 고체로 얻었다.

[5283] 화합물 551의 제조

[5284] 화합물 37A (50 mg, 0.093 mmol)을 포함하는 HCl/MeOH (10 mL, 5 M) 용액을 밤새 상온에서 교반하였다. LCMS로 반응 완결을 확인하고, 3 N NaOH 수용액을 pH = 9까지 첨가하였다. MeOH를 제거하고, 수층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 식염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조 및 농축하여 잔사를 얻고, 이를 산성 RP-HPLC로 정제하여 화합물 VT_B111609_07 (10 mg, 25%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.900 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 434.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.72 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.16-3.23 (m, 6H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.49-1.53 (m, 4H), 1.35-1.47 (m, 1H).

[5286] 실시예 427. 화합물 541의 제조

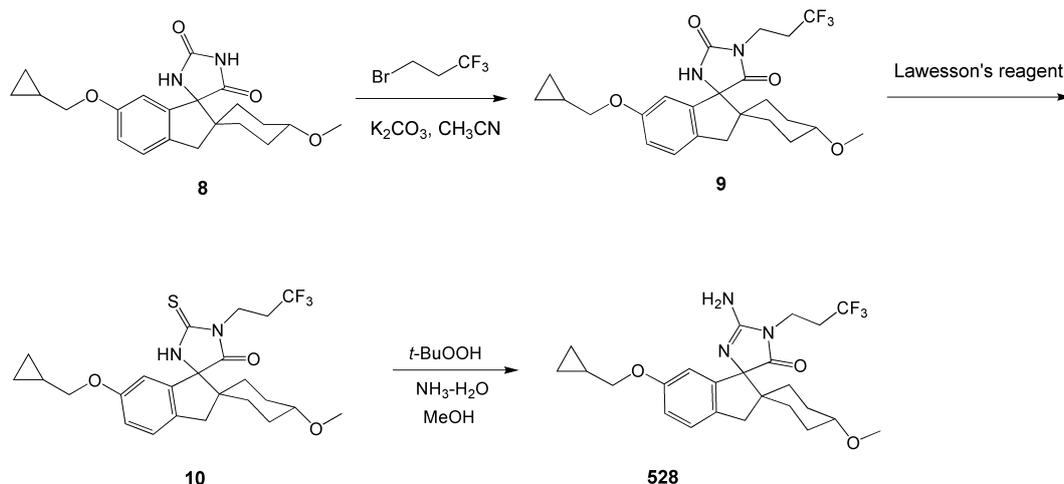


[5287]

[5288] 화합물 1 (50 mg, 0.1 mmol), 화합물 1A (7.6 mg, 0.1 mmol), CuI (19 mg, 0.1 mmol) 및 Cs₂CO₃ (66 mg, 0.2 mmol)을 포함하는 NMP (1 mL) 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 195 °C, 1시간 동안 조사하였다. 상온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 H₂O (10 mL) 및 EtOAc(20 mL)로 분리하였다. 수층을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 모든 유기층을 식염수로 세척(10 mL), Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC (산성)로 정제하여 화합물 541 (3.5 mg, 9%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.971 min in 2 min chromatography, MS (ESI) *m/z* 388.1 [M+H]⁺; ¹H-NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.31-7.38 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.98-3.03 (m, 2H), 2.88-2.94 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H),

1.84 (m, 1H), 1.61-1.67 (m, 2H), 1.30-1.45 (m, 5H), 1.01-1.04 (m, 3H)

[5290] 실시예 428. 화합물 528의 제조



[5291]

[5292] 화합물 9의 제조

[5293] 화합물 8 (100 mg, 0.27 mmol)을 포함하는 CH₃CN (5 mL) 용액에 K₂CO₃ (74 mg, 0.54 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 얻은 혼합물을 10분 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 3-브로모-1,1,1-트리플루오로-프로판 (47.8 mg, 0.27 mmol)을 포함하는 CH₃CN (5 mL)을 교반하면서 시린지로 적가하였다. 상기 혼합물을 60 °C, 밤새 교반하고, 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 화합물 9 (97 mg, 80%)를 백색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS t_R = 1.392 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 467.2 [M+H]⁺.

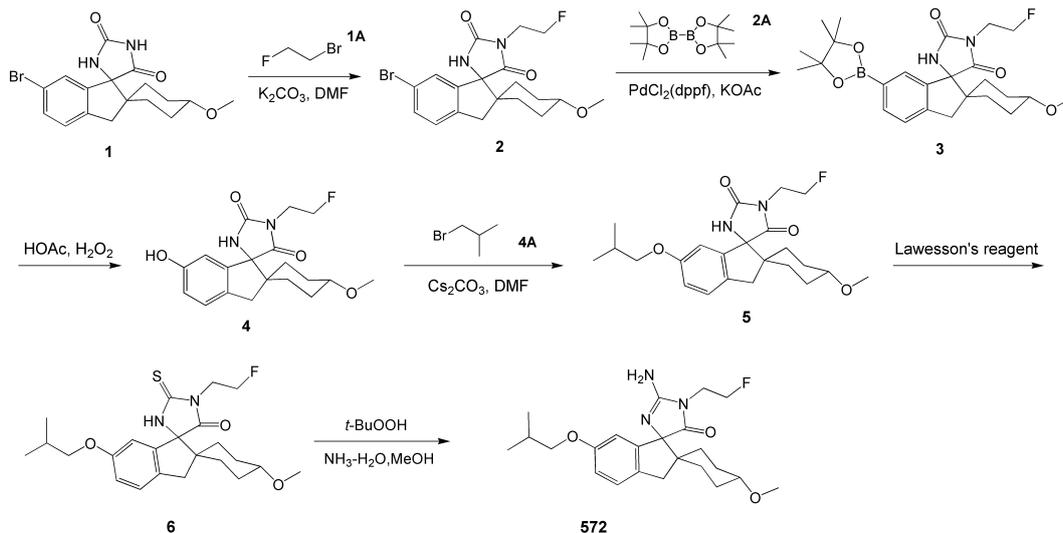
[5295] 화합물 10의 제조

[5296] 화합물 9 (90 mg, 0.19 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (10 mL) 용액에 로슨 시약 (84 mg, 0.20 mmol)을 질소 분위기에서 첨가하고, 상기 혼합물을 12시간 동안 가열 환류하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 얻은 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc (3: 1)로 정제하여 화합물 10 (65 mg, 70 %)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.503 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 483.1 [M+H]⁺.

[5298] 화합물 528의 제조

[5299] 화합물 10 (65 mg, 0.135 mmol)을 포함하는 MeOH (10 mL) 용액에 NH₃-H₂O (3 mL) 및 tert-부틸 하이드록시퍼록사이드 (1 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 24시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 EtOAc (10% 메탄올 함유) (50 mL) 및 H₂O (20 mL)로 분리하였다. 유기층을 분리하고, 식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 염기성 RP-HPLC로 정제하여 화합물 528 (28.10 mg, 44%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 1.150 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 466.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.80-3.86 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 3.75-3.76 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.06-3.17 (m, 1H), 2.96-3.06 (m, 2H), 2.49-2.60 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.85-1.95 (m, 1H), 1.53-1.60 (m, 1H), 1.30-1.53 (m, 2H), 1.10-1.35 (m, 3H), 0.5-0.7 (m, 2H), 0.2-0.4 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz): δ -66.67.

[5301] 실시예 429. 화합물 572의 제조



[5302]

[5303] 화합물 2의 제조

[5304] 화합물 1 (300 mg, 0.79 mmol)을 포함하는 DMF (5 mL) 용액에 K₂CO₃ (328 mg, 2.37 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 얻은 혼합물을 10분 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 화합물 1A (96 mg, 0.79 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL)를 교반하면서 시린지로 적가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 40 °C에서 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 H₂O (50 mL) 및 에틸아세테이트 (50 mL)로 분리하였다. 분리된 유기층을 식염수로 세척(3 x 20 mL), Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 2 (335 mg, 100%)을 백색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS t_R = 1.094 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 425.0 [M+H]⁺.

[5306] 화합물 3의 제조

[5307] 화합물 2 (340 mg, 0.8 mmol)을 포함하는 1, 4-디옥산 (20 mL) 용액에 화합물 2A (243 mg, 0.96 mmol), PdCl₂(dppf) (100 mg), 및 KOAc (235 mg, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 4시간 동안 질소하에 환류하였다. 냉각 후, 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 화합물 3 (370 mg, crude)을 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS t_R = 1.182 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 473.2 [M+H]⁺.

[5309] 화합물 4의 제조

[5310] 화합물 3 (370 mg, 0.8 mmol)을 포함하는 THF (8 mL) 용액에 HOAc (3 mL) 및 H₂O₂ (5 mL)를 첨가하고, 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. NaHSO₃ 수용액(10 mL)으로 반응 종료시키고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과 및 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 4 (200 mg, 70%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.924 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 363.1 [M+H]⁺.

[5312] 화합물 5의 제조

[5313] 화합물 4 (95 mg, 0.26 mmol)을 포함하는 DMF (5 mL) 용액에 화합물 4A (40 mg, 0.26 mmol) 및 Cs₂CO₃ (325 mg, 1.0 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 4시간 동안 40 °C에서 교반하였다. 이후, H₂O (10 mL)로 반응 종료시키고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출, 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조, 여과하고, 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 5 (100 mg, 91%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 1.163 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 419.2 [M+H]⁺.

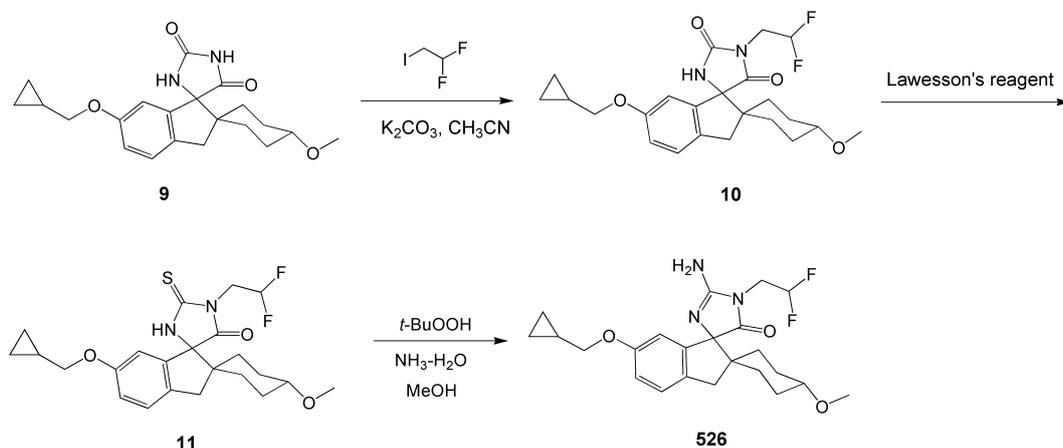
[5315] 화합물 6의 제조

[5316] 8 mL 바이알에 화합물 **5** (130 mg, 0.316 mmol) 및 로슨 시약 (138 mg, 0.342 mmol)을 장입하였다. 톨루엔 (2 mL)을 첨가하고, 상기 바이알을 밀봉하고, CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 1시간 동안 140 °C에서 조사하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc, 50: 1 to 10: 1)로 정제하여 화합물 **6** (35 mg, 25%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.244$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 435.2$ [M+H]⁺.

[5318] 화합물 **572**의 제조

[5319] 화합물 **6** (35 mg, 0.080 mmol)을 포함하는 MeOH (10 mL) 용액에 NH₃-H₂O (3 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (117 mg, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 24시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 증발시켜 제거하였다. 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **572** (4.8 mg, 14%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.011$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z = 418.2$ [M+H]⁺; ¹H NMR: (CD₃OD 400 MHz): δ 7.14-7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.81-6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.43-4.57 (m, 2H), 3.89-4.03 (m, 2H), 3.59-3.61 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.91-3.09 (m, 3H), 1.76-1.97 (m, 4H), 1.22-1.41 (m, 5H), 1.18-1.21 (m, 6H); ¹⁹F NMR (CD₃OD 19F 400 MHz): δ -75.932

[5321] 실시예 430. 화합물 **526**의 제조



[5322]

[5323] 화합물 **10**의 제조

[5324] 화합물 **9** (100 mg, 0.27 mmol)을 포함하는 CH₃CN (5 mL) 용액에 K₂CO₃ (74 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 얻은 혼합물을 10분 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 1,1-디플루오로-2-아이오도-에탄(51.8 mg, 0.27 mmol)을 포함하는 CH₃CN (5 mL)을 교반하면서 시린지로 적가하였다. 상기 혼합물을 밤새 60 °C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 화합물 **10** (90 mg, 77%)을 백색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. LC-MS $t_R = 1.337$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z 435.2$ [M+H]⁺.

[5326] 화합물 **11**의 제조

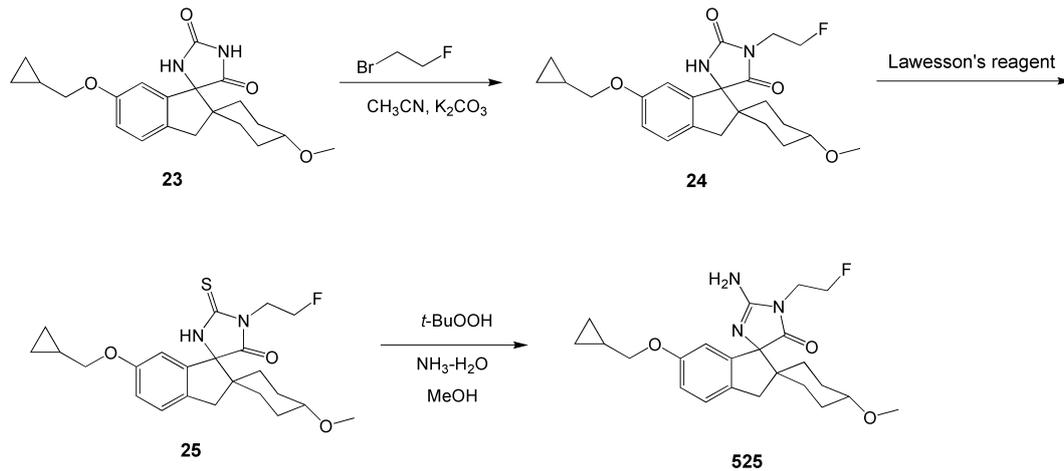
[5327] 화합물 **10** (90 mg, 0.20 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (10 mL) 용액에 로슨 시약 (92 mg, 0.22 mmol)을 질소 분위기에서 첨가하고, 상기 혼합물을 12시간 동안 가열 환류하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르: EtOAc = 3: 1)로 정제하여 화합물 **11** (65 mg, 70%)을 백색 고체로 얻었다. LC-MS $t_R = 1.439$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) $m/z 451.1$ [M+H]⁺.

[5329] 화합물 **526**의 제조

[5330] 화합물 **11** (65 mg, 0.14 mmol)을 포함하는 MeOH (10 mL) 용액에 NH₃-H₂O (3 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (1 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 24시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 EtOAc (10% 메탄올 함유) (20 mL) 및 H₂O (10 mL)로 분리하였다. 유기층을 분리하고,

식염수로 세척(20 mL), Na₂SO₄로 건조, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 염기성 분취 HPLC로 정제하여 화합물 **526** (25.20 mg, 40%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: $t_R = 1.109$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 434.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.92-6.22 (t, $J = 55.6$ Hz, 1H), 3.92-4.04 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.75-3.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.05-3.17 (m, 1H), 2.96-3.01 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.81-1.95 (m, 1H), 1.56-1.63 (m, 1H), 1.30-1.56 (m, 2H), 1.17-1.30 (m, 3H), 0.5-0.7 (m, 2H), 0.2-0.4 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz): δ -124.36

[5332] 실시예 431. 화합물 525의 제조



[5333]

[5334] 화합물 24의 제조

[5335] 화합물 **23** (100 mg, 0.27 mmol)을 포함하는 CH₃CN (5 mL) 용액에 K₂CO₃ (74 mg, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 얻은 혼합물을 10분 동안 상온에서 교반하였다. 이후, 1-브로모-2-플루오로-에탄(41 mg, 0.27 mmol)을 포함하는 CH₃CN (5 mL)을 교반하면서 시린지로 적가하였다. 상기 혼합물을 밤새 60 °C에서 교반하였다. 상기 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 화합물 **24** (87 mg, 77%)을 백색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. **LC-MS** $t_R = 1.303$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 417.2 [M+H]⁺.

[5337] 화합물 25의 제조

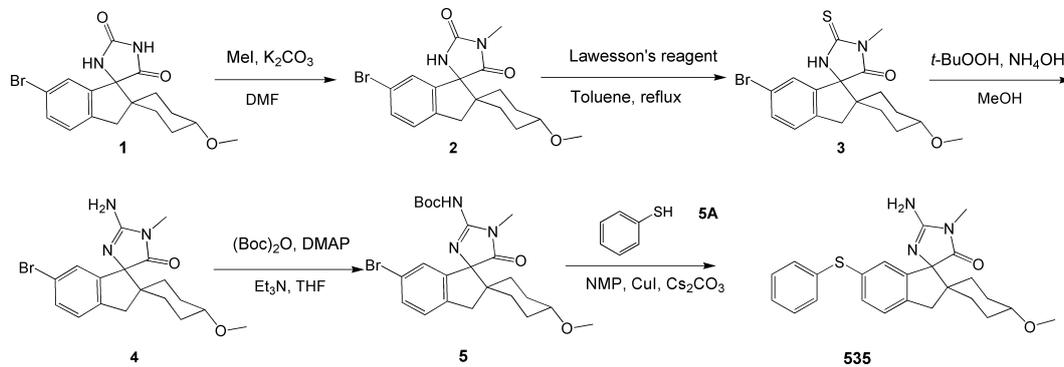
[5338] 화합물 **24** (87 mg, 0.209 mmol)을 포함하는 무수 톨루엔 (10 mL) 용액에 로슨시약 (93 mg, 0.23 mmol)을 질소 분위기에서 첨가하고, 상기 혼합물을 12시간 동안 가열 환류하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 얻은 잔사를 컬럼 실리카겔 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc (3: 1)로 정제하여 화합물 **25** (63 mg, 70%)를 백색 고체로 얻었다. **LC-MS** $t_R = 1.406$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 433.2 [M+H]⁺.

[5340] 화합물 525의 제조

[5341] 화합물 **25** (63 mg, 0.145 mmol)을 포함하는 MeOH (10 mL) 용액에 NH₃-H₂O (3 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (1 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 24시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 EtOAc (10% 메탄올 함유) (20 mL) 및 H₂O (10 mL)로 분리하였다. 유기층을 분리하고, 식염수로 세척(30 mL), Na₂SO₄로 건조, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 염기성 RP-HPLC로 정제하여 화합물 **525** (39.60 mg, 65%)을 백색 고체로 얻었다. **LC-MS**: $t_R = 1.083$ min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 416.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.59-4.70 (m, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 3.82-3.95 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.05-3.17 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 1H), 1.52-1.64 (m,

1H), 1.30-1.52 (m, 2H), 1.10-1.30 (m, 3H), 0.50-0.70 (m, 2H), 0.20-0.40 (m, 2H); ¹⁹F NMR (CD₃OD 400 MHz): δ -76.90.

[5343] 실시예 432. 화합물 535의 제조



[5344]

[5345] 화합물 2의 제조

[5346] **화합물 1** (6.0 g, 15.9 mmol, crude)을 포함하는 DMF (80 mL) 용액에 K₂CO₃ (3.3 g, 23.8 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 얻은 혼합물을 10분 동안 상온에서 교반하였다. 아이오도메탄 (2.1 g, 15.9 mmol)을 포함하는 DMF (2 mL)를 교반하면서 시린지로 적가하였다. 상기 혼합물을 상온에서 밤새 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 H₂O (200 mL) 및 에틸아세테이트 (600 mL)로 분리하였다. 분리된 유기층을 포화 식염수(3 x 50 mL)로 세척, Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 **5** (6.13 g, 90%)를 백색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[5348] 화합물 3의 제조

[5349] 화합물 **2** (4.0 g, 10.2 mmol)을 포함하는 톨루엔 (100 mL) 용액에 로슨 시약 (4.53 g, 11.2 mmol)을 첨가하였다. 얻은 혼합물을 밤새 가열 환류하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 얻은 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 10: 1)로 정제하여 화합물 **3** (4.7 g, 68%)을 백색 고체로 얻었다.

[5351] 화합물 4의 제조

[5352] 화합물 **3** (4.7 g, 11.5 mmol)을 포함하는 MeOH (450 mL) 용액에 NH₃-H₂O (90 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (31.9 g, 230.4 mmol)를 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 24시간 동안 40°C에서 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 EtOAc (10% 메탄올 함유) (600 mL) 및 H₂O (100 mL)로 분리하였다. 유기층을 분리하고, 식염수로 세척(50 mL), Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하여 미정제 화합물 **4** (3.8 g, 60% 순도, 72%)를 백색 고체로 얻고, 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[5354] 화합물 5의 제조

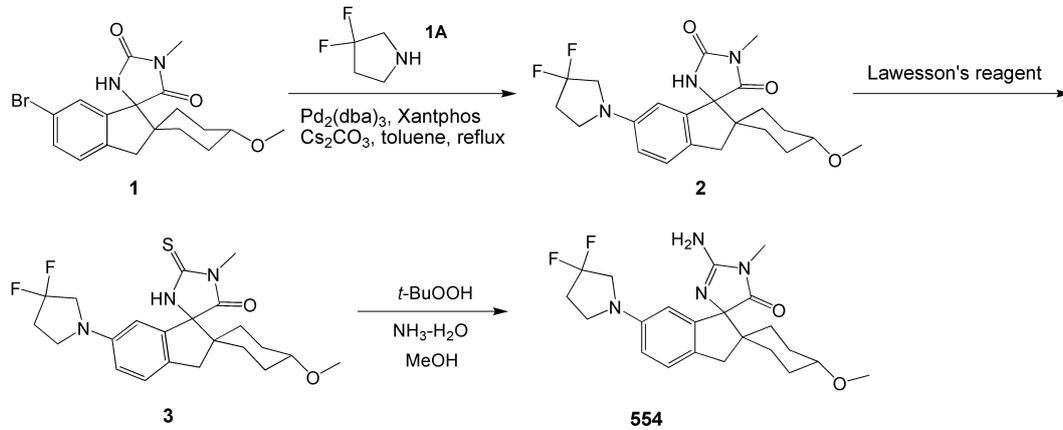
[5355] 화합물 **4** (3.8 g, 60% purity, 9.7 mmol)을 포함하는 THF (40 mL) 용액에 Boc₂O (8.5 g, 38.9 mmol), DMAP (2.4 g, 19.4 mmol) 및 Et₃N (2 mL, 19.4 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 24시간 동안 40°C에서 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유에테르: EtOAc = 10: 1)로 정제하여 화합물 **5** (1.7 g, 61%)를 백색 고체로 얻었다.

[5357] 화합물 535의 제조

[5358] 화합물 **5** (50 mg, 0.1 mmol), 화합물 **5A** (11.2 mg, 0.1 mmol), CuI (19 mg, 0.1 mmol), 및 Cs₂CO₃ (66 mg, 0.2 mmol)을 포함하는 NMP (1 mL) 혼합물을 CEM 마이크로웨이브 반응기에 넣고, 1시간 동안 질소분위기하에 195°C에서 조사하였다. 상온으로 냉각 후, 상기 혼합물에 식염수(20 mL)를 첨가하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 모은 유기층을 Na₂SO₄로 건조 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 RP-HPLC로 정제하여 **화합물 535** (15 mg, 36%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS: t_R = 0.987 min in in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z 422.0

[M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.26-7.38 (m, 8H), 3.36 (s, 3H), 3.10-3.21 (m, 6H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 1H), 1.30-1.45 (m, 5H).

[5360] 실시예 433. 화합물 554의 제조



[5361]

[5362] 화합물 2의 제조

[5363] 화합물 1 (150 mg, 0.38 mmol)을 포함하는 톨루엔 (5 mL) 용액에 화합물 1A (82 mg, 0.57 mmol), Cs₂CO₃ (371 mg, 1.14 mmol), Pd₂(dba)₃ (7.5 mg), 및 산포스 (Xantphos) (30 mg)를 질소 분위기에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 밤새 환류하고, H₂O (10 mL)로 반응종료시키고, 상기 반응을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하고, 모은 유기층을 식염수로 세척(30 mL), 무수 Na₂SO₄ 건조하고, 농축하여 잔사를 얻고, 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 2 (108 mg, 68%)를 백색 고체로 얻었다.

[5365] 화합물 3의 제조

[5366] 8 mL 바이알에 화합물 2 (116 mg, 0.27 mmol) 및 로슨 시약 (112 mg, 0.27 mmol)를 장입하였다. 톨루엔 (5 mL)을 첨가하고, 상기 바이알을 밤새 환류하였다. 냉각 후, 용매를 진공에서 증발시켜 제거하고, 얻은 잔사를 분취 TLC (석유에테르: EtOAc = 1: 1)로 정제하여 화합물 3 (70 mg, 58%)을 백색 고체로 얻었다.

[5368] 화합물 554의 제조

[5369] 화합물 3 (100 mg, 0.23 mmol)을 포함하는 MeOH (5 mL) 용액에 NH₃-H₂O (1 mL) 및 *tert*-부틸 하이드록시퍼록사이드 (219 mg, 4.6 mmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 상기 혼합물을 24시간 동안 상온에서 교반하였다. 용매를 진공에서 증발시켜 제거하였다. 잔사를 EtOAc (10% 메탄올 함유) (10 mL) 및 H₂O (10 mL)로 분리하였다. 유기층을 분리하고, 식염수로 세척(10 mL), Na₂SO₄로 건조, 여과 및 진공에서 농축하였다. 잔사를 분취 HPLC로 정제하여 화합물 554 (6.6 mg, 7%)를 백색 고체로 얻었다. LC-MS t_R = 0.915 min in 2 min chromatography, MS (ESI) m/z = 419 [M+H]⁺; ¹H NMR (CD₃OD 400 MHz): δ 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.67 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.09 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.49-1.29 (m, 5H); ¹⁹F NMR (19F CD₃OD): δ -96.71.

[5371] 실시예 434. 생물학적 데이터(Biological Data)

[5372] A. BACE 효소 분석 (BACE Enzyme Assay)

[5373] 화합물들의 억제 활성을 상업적으로 입수가 가능한 기질(substrate) HiLyte Fluor™488-Glu-Val-Asn-Leu-Asp-Ala-Glu-Phe-Lys-(QXL™ 520)-OH (AnaSpec, San Jose, CA)을 이용하여, BACE 활성의 형광소멸분석(fluorescence quench assay)으로 평가하고, 베칼로바이러스 발현 시스템(baculovirus expression system) (Mallender *et al.*, Characterization of recombinant, soluble beta-secretase from an insect cell expression system., Mol Pharmacol 59:619-26, 2001)을 이용하여 곤충세포(insect cells) *D. melanogaster* S2 에서 발현된 인간 베타-세크리타아제(human beta-secretase) (잔기 1-458, C-말단에서 His₆-태그됨)를 잘라내었다. 상기 분석을 pH

4.5, 50 mM 소듐 아세테이트버퍼, 0.4 uM FRET 기질, 2.4 nM 효소, 5% DMSO, 및 0.05% Brij-35를 포함하는 전체 부피 200 μ l인 배양 혼합물을 포함하는 96-웰 백색 불투명 옵티플레이트 아쿠에 옵티플레이트(Optiplates aque Optiplates) (PerkinElmer, Waltham, MA) 에서 상온에서 수행하였다. 상기 테스트 화합물들 DMSO에서 연속적으로 희석하고, 상기 기질로 사전 배양하였다.

[5374] 상기 반응을 효소를 첨가하여 시작하고, 상기 반응의 진행은 480 nm의 여기파장(excitation wavelength) 및 520 nm의 방출파장(emission wavelength)으로 형광을 측정하였다. 5-10분 간격으로 10회 측정하고, 모든 96-웰에서의 반응속도를 유추하기 위해 형광 강도를 시간에 대해 퇴행시켰다. 이들 속도를 5% DMSO를 함유하는 억제되지 않은 대조군 및 효소가 없이 수행된 완전히 억제되지 않은 대조군을 이용하여 % 억제를 계산하기 위해 사용하였다. IC₅₀ 값을 XLFit 소프트웨어 (IDBS, Guildford, UK)를 사용하여 % 억제 vs. 억제 농도를 4개의 변수 논리학 모델 (four-parametric logistic model)에 맞게 조정하여 계산하였다.

[5376] B. BACE 세포분석

[5377] KM-NL 스웨덴 변이 (KM-NL Swedish mutation) (H4-APPsw)를 포함하는 Amyloid Precursor Protein (APP)을 안정하게 발현시키는 H4 신경교종 세포주 (H4 neuroglioma cell line)를 발생시켰다. 분석을 위해, 세포를 억제제가 있는 상태에서 밤새 처리하였고, 상기 배양배지를 용해가능한 아밀로이드베타 1-40 (A β 1-40)의 ELISA 분석을 수행하였다.

[5378] **재료(Materials)**

[5379] H4 신경교종 세포주: ATCC, Cat #HTB-148

[5380] 둘베코 최소 요구 배지 (Dulbecco's Minimal Essential Medium) (DMEM): 인비트로젠(Invitrogen), Cat #11995

[5381] 우태혈청(Fetal bovine serum, FBS): 하이클론(Hyclone), Cat #SH30070.03)

[5382] 페니실린/스트렙토마이신: Invitrogen, Cat#15140-122

[5383] 제오신(Zeocin): Invitrogen, Cat #R25001

[5384] 0.5% 트립신/EDTA: Invitrogen, Cat #25300

[5385] DMSO 내에서 화합물 연속 희석을 위한 96-웰 플레이트

[5386] 96-웰 딥웰플레이트(96-well deep well plate)

[5387] 96-웰 블랙 폴리머 BTM P-D-L 플레이트 (96-well Black Polymer BTM P-D-L plate): Nunc, Cat #152037

[5388] 96-웰 화이트 폴리스티렌 1/2 면적 옵티플레이트 (96-well White polystyrene 1/2 area optiplate): 코닝 (Corning), Cat #3642

[5389] DMSO: 시그마 (Sigma), Cat #494429

[5390] A β 1-40 일라이자 키트 (A β 1-40 ELISA Kit) : 코반스 (Covance), Cat #sig38940

[5391] 셀티터 글로 생존력 분석 (CellTiter Glo Viability Assay): 프로메가(Promega), Cat #G7571

[5392] A β 1-40 알파리자 키트 (A β 1-40 AlphaLISA Kit): 퍼킨엘머 (PerkinElmer), Cat #AL202F

[5393] 현미경

[5394] 월랙 빅터² 다중표지 HTS 계수기 (Wallac Victor² Multilabel HTS counter)

[5395] 퍼킨엘머 퓨전-알파 FP-HT 다중 판독기 (PerkinElmer Fusion-Alpha FP-HT Multiplate reader)

[5396] 스펙트라맥스 384 플러스 플레이트 판독기 (SpectraMax 384 plus plate reader)

[5398] **H4-APPsw 세포주 발생 및 유지 (Generation and maintenance of H4-APPsw cell line)**

[5399] H4 신경 교종 세포주를 37 °C, 5% CO₂에서 10% FBS 및 1% 페니실린 /스트렙토마이신 (배양 배지)를 포함하는 DMEM에서 배양하였다. 상기 H4 세포의 50% 일치 (confluence)를 구비한 배양 플레이트 (150 mm)를 Hind3/Xba1 자리에 APPsw의 2310-염기쌍 삽입을 포함하는 15 ug 플라스미드 pcDNA3.1/Neo(+)로 형질전환시켰다. 형질전환 24시간 후에, 세포들을 250 ug/mL의 제오신(Zeocin)을 포함한 새로운 배양 배지 내 3개의 새로운 플레이트 (150

mm)로 옮겼다. 안정하게 형질전환된 세포 콜로니들을 약 2-3주 동안 격리하였다. APP^{sw} 발현 수준을 면역블로팅 (immunoblotting)으로 분석하고, Aβ 1-40의 생성을 배양 상층액의 ELISA 수행으로 검출하였다. 선택된 콜로니들을 250 ug/mL의 제오신을 포함하는 배양 배지에서 유지하고, 20-80%의 일치(confluence)를 유지하기 위해 3-4 일 내에 통상적으로 분할하였다.

- [5401] 분석 프로토콜(Assay Protocol)
- [5402] 최종 분석 조건 (96-웰 플레이트)
- [5403] H4-APP^{sw} cells 6x10³ cells/well
- [5404] DMEM 200μl
- [5405] DMSO 0.2%
- [5406] 1일
- [5407] 세포 분할(Split cells). 배양 배지 내 H4-APP^{sw} 세포를 분할하고, 다음 날 아침 ~ 80%의 일치를 나타내도록 이들 세포들을 밤새 배양.
- [5408] 2일
- [5409] 화합물 희석 플레이트 제작. 측정할 화합물의 원화는 최종 농도를 결정한 후, 500배 희석 플레이트를 제작. 억제제 없이, DMSO를 컬럼 1의 각 웰에 첨가. 5mM (2.5 μM의 최종 농도)에서 연속 희석 시작하는 대조군 화합물을 위한 컬럼 2 (BACE inhibitor IV, EMD Bioscience, Cat #565788)를 사용. 500 배의 원하는 최종 농도에서 관심 화합물들을 A3-A10 웰들에 첨가. 억제제 없이, DMSO를 컬럼 11 및 12의 각 웰에 첨가. B열 (Row B) 내 A열 (Row A) 1:3의 내용물을 희석하고, C-H열 (Row C-H)까지 유지.
- [5410] 배지 플레이트 제작. 배지 내 화합물의 2배 용액을 제작하기 위해, 생물 안전 후드 (biosafety hood) 내에서 96-웰 2 mL 딥웰 플레이트(배지 플레이트)의 각 웰에 996μl의 배양 배지를 첨가. 4μl 5mM 대조군 화합물을 완전한 억제 결정을 위한 배지 플레이트 A1-D1에 첨가. 화합물 희석 플레이트로부터 4μl를 상응하는 배지 플레이트 웰에 첨가(A1-D1 웰에 추가적인 DMSO는 첨가 금지).
- [5411] 세포 플레이트에 배지 첨가. 다중 채널 피펫으로, 균일성을 보장하기 위해 각 웰의 배지 플레이트를 수차례 혼합. 100μl의 혼합물을 블랙 폴리머 바닥 P-D-L 플레이트에 첨가. 다음으로, 배양기에서 배지 플레이트 및 세포 플레이트를 위치시킴.
- [5413] 세포 플레이트에 세포 첨가. H4-APP^{sw} 세포를 트립신화하고 계수한다. 배양 배지에서의 6x10⁵ cells/mL 농도로 세포를 희석하고, 배양기로부터 세포 플레이트를 제거한다. 균일하게 되도록 교반하고, 다중 채널 반복 피펫을 이용하여, H열부터 A열까지 세포를 첨가하면서 100μl 세포 현탁액을 세포 플레이트에 첨가. 세포 플레이트를 배양기에 위치시킴.
- [5414] 세포 플레이트 내의 배지 교체. 5시간 후, 세포들이 부착되어 있는지를 보장하기 위해 현미경으로 세포 플레이트를 확인. 배양 후드에서, 다중채널 반복 피펫을 사용하여 세포 플레이트로부터 배지를 제거. 100μl 배양 배지를 각 웰에 첨가. 배양기로부터 배지 플레이트를 제거하고, 피펫으로 이전과 같이 혼합. 세포 플레이트의 해당 하는 웰에 배지 플레이트 각 웰로부터 100μl를 첨가. 밤새 배양기에서 세포 플레이트를 방치.
- [5415] 3일
- [5416] 분비된 Aβ 1-40 수준을 결정하기 위한 ELISA의 수행. 16시간 배양 후, 1200 rpm, 8분 동안 세포 플레이트를 회전시킴. Aβ 1-40수준의 최초 판독(Primary reading)을 PerkinElmer사의 AlphaLISA 기술을 이용하여 수행하였다. 백색1/2 면적 옵티웰 플레이트에서, 펩타이드 표준용 12열 (Row 12) (1:2 희석, 15ng/ml에서 시작)을 사용하여 AlphaLISA를 수행하기 위해 제조사의 프로토콜을 따름. PerkinElmer Fusion-Alpha FP-HT, Alpha 프로토콜 (계수 시간 0.6s, 계수 시간 비 (Count Time Ratio) 30%:70%)를 이용하여 데이터를 얻는다. IC50 결정을 유효하게 하기 위해, PerkinElmer 키트와는 Aβ 1-40에 대한 상이한 항체 및 상이한 검출방법(490 nM에서 흡광도)을 사용하는 코반스(Covance)사의 키트를 사용하여, 두 번째 Aβ 1-40 ELISA를 수행하였다.
- [5417] 화합물 독성 결정을 위한 생존력 분석 수행. 세포 배지로부터 잔존하는 배지를 제거하고, 세포에 100μl CellTiter Glo 시약을 첨가. 상온에서 9분 배양하고, Wallac Victor² Multilabel HTS 계수기에서 발광 계수를

관독.

[5419] 데이터 편집(Data Reduction)

[5420] CRF (Columnar Report format)을 이용하여, 각각의 플레이트에 대한 별도의 파일로 퓨전(Fusion)으로부터의 데이터를 송출. RIA-DOSE-RESPONSE 프로토콜 (버전 1)을 이용하여 활성 베이스(Activity Base)로 데이터를 업로드. 효과를 결정하기 위해 적어도 8회 투여량(eight doses)으로부터의 데이터를 XLfit 소프트웨어를 이용하여 4개의 변수 논리 모델(four parameter logistical model)로 피팅시켰다.

[5422] 결과

[5423] 생체 외 세포활성을 본 발명의 화합물들에 대해 수행하고, 데이터를 하기에 나타내었다.

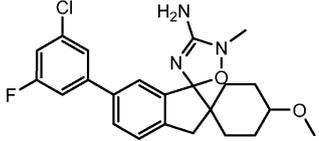
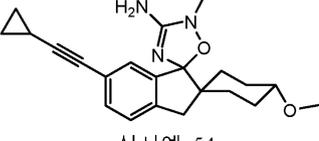
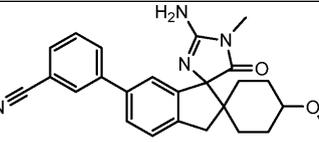
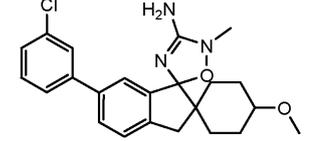
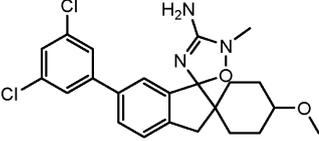
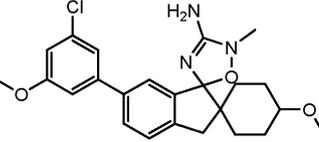
화합물 번호	IC ₅₀
1-4	*****
5-7	****
8	*****
9	****
10	**
11-12	*****
13	****
14	*****
15	**
16	*****
17	***
18	*****
19-20	****
21-23	**
25	*****
26	**
27	*
28-29	****
30-31	**
34-35	***
36	*
38	#
39	*
40-41	**
42	*****
43-45	**
46-47	*
49-50	***
52	**
53	#
54	**
56-57	**
58	*****
59	****

[5424]

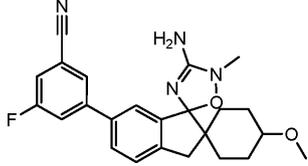
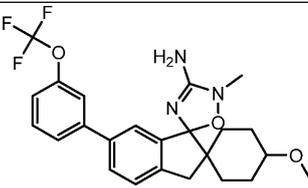
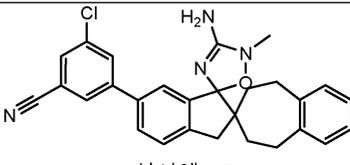
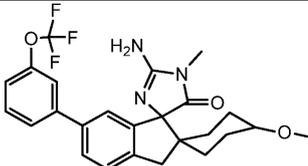
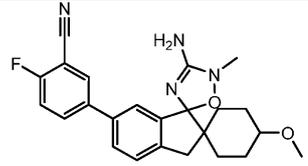
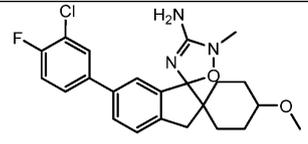
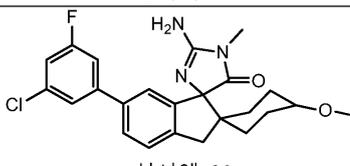
[5425] # 은 50 μM 이하의 IC₅₀ 값을 나타내고; * 은 10 μM 이하의 IC₅₀ 값을 나타내고; ** 은 5 μM 이하의 IC₅₀ 값을 나타내고; *** 은 1 μM 이하의 IC₅₀ 값을 나타내고; **** 500 nM 이하의 IC₅₀ 값을 나타내고; ***** 100 nM 이하의 IC₅₀ 값을 나타내고;

을 나타낸다.

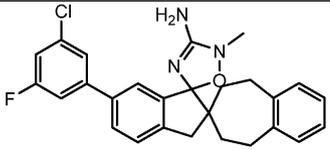
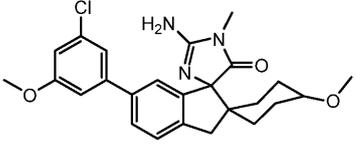
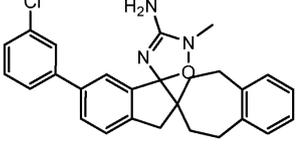
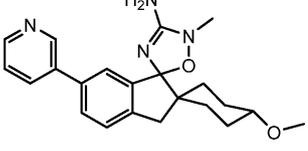
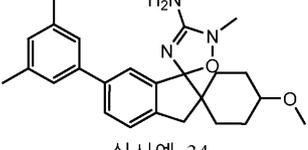
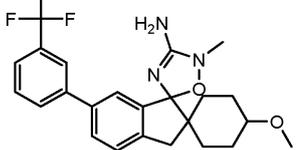
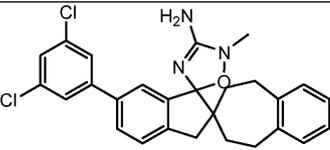
- [5427] 실시예 435. BACE 분석
- [5428] 측정된 각각의 화합물에 대해, BACE 활성을 형광 소멸 분석 (FRET)에서 효소 근원(enzyme source)으로서 HEK293/BACE_{ect}, 세포로부터 OptiMEM™(Invitrogen)으로 분비되고 myc-his 태그(myc-his tag)에 접합되는 BACE (aa 1-454)의 엑토도메인(ectodomain) 및 N-말단에 Cy3-플루오로포어(Cy3-fluorophore) 및 C-말단에 Cy5Q-억제자 (Cy5Q-quencher) (Cy3-SEVNLDAEFK-Cy5Q-NH₂; Amersham)를 포함하는 APP-Swedish 돌연변이(APP-Swedish mutation)로부터 유도된 기질 펩타이드를 이용하여 모니터링하였다. 상기 기질은DMSO 내 1 mg/mL로 용해시켰다.
- [5429] 상기 분석을 384 웰 플레이트 내 전체 분석 부피의 50 μ l 내에 상기 BACE 엑토도메인을 포함하는 5 μ l OptiMEM (원심분리에 의한 세포 파쇄물(debris)을 24시간 동안 모으고, 깨끗하게 한 상층액), 원하는 농도의 시료 화합물 및 1% DMSO 를 포함하는 25 μ l 물, 1 μ M 기질 펩타이드, 20 mM NaOAc, pH 4.4 및 0.04% 트리톤-X100의 존재하에 수행하였다. 통상, 25 μ l의 화합물 희석액을 상기 플레이트에 공급하고, 0.2% 트리톤 X-100을 포함하는 물에서 1:2로 희석된 10 μ l의 BACE 함유 OptiMEM™의 첨가하였다. 상기 반응을 15 μ l의 기질을 포함하는 NaOAc 버퍼를 첨가하여 시작하였다. 상기 반응을 30 °C, 형광분광계(fluorimeter)에서 배양하고, 기질의 분해 (cleavage)를 ex: 530 nm, em: 590 nm에서 60분 동안의 카이네틱(kinetic)으로서 기록하였다. 어떤 저해제 또는 어떤 효소도 포함하지 않는 바탕 웰(black well)을 각각의 플레이트에 포함시켰다.
- [5430] 모든 384 웰에서 반응 속도를 구하기 위해 시간에 대하여 형광의 강도를 퇴행시켰다. 1% DMSO를 포함하는 억제되지 않은 대조군과 효소 없이 수행된 완전히 억제된 대조군 배양을 이용하여 이들 속도들을 % 억제를 계산하는데 사용하였다. GraphPadPrism과 같은 표준 소프트웨어를 사용하여 %억제 vs. 억제 농도를 피팅시켜 IC₅₀ 값을 계산하였다.
- [5431] 이러한 분석 프로토콜을 이용하여, 화합물 희석을 Tecan Freedom EVO(분석 형태 A) 또는 다중채널 피펫을 손으로 사용 (분석 형태 B) 중 어느 하나에 의해 수행하였다.
- [5433] 실시예 434A 또는 실시예 435에 기재된 프로토콜에 따라서 본원발명의 화합물들의 BACE 억제 활성을 측정하고, 하기에 나타내었다.

화합물 번호	구조/ 실시예 번호	IC ₅₀ (nM)
1	 <p>실시예 49</p>	2.6 ^a
2	 <p>실시예 50</p>	3.5 ^a
3	 <p>실시예 54</p>	4.5 ^a
4	 <p>실시예 27</p>	4.0 ^a
5	 <p>실시예 33</p>	4.5 ^a
6	 <p>실시예 35</p>	4.8 ^a
7	 <p>실시예 51</p>	5.9 ^a

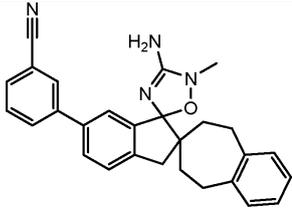
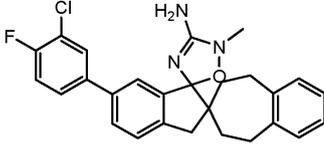
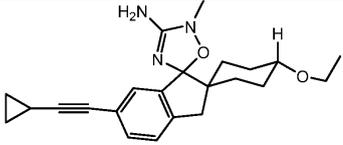
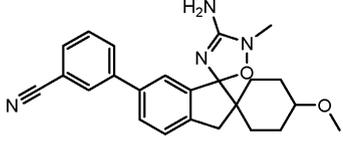
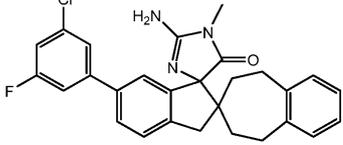
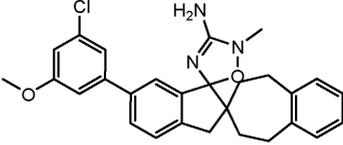
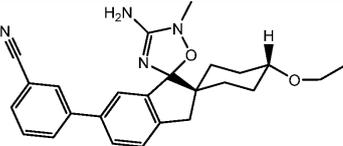
[5434]

8	 <p>실시예 38</p>	5.9 ^a
9	 <p>실시예 37</p>	7.0 ^a
10	 <p>실시예 47</p>	7.4 ^a
11	 <p>실시예 29</p>	7.8 ^a
12	 <p>실시예 39</p>	7.9 ^a
13	 <p>실시예 32</p>	8.8 ^a
14	 <p>실시예 30</p>	11.1 ^a

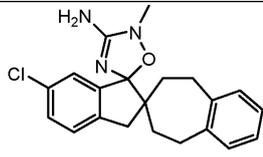
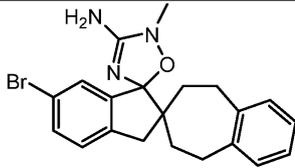
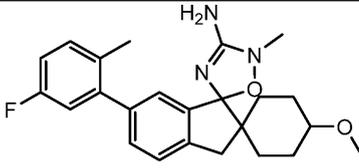
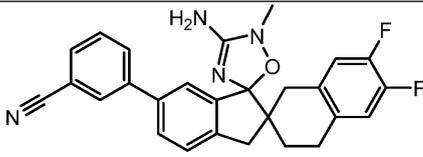
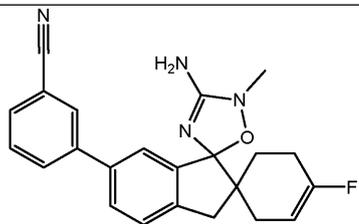
[5435]

15	 <p>실시예 45</p>	11.2 ^a
16	 <p>실시예 55</p>	11.5 ^a
17	 <p>실시예 43</p>	12.1 ^a
18	 <p>실시예 59</p>	16.8 ^a
19	 <p>실시예 34</p>	14.6 ^a
20	 <p>실시예 36</p>	18.7 ^a
21	 <p>실시예 46</p>	18.9 ^a

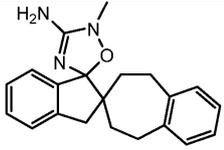
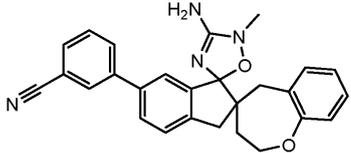
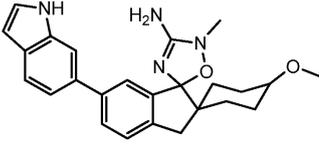
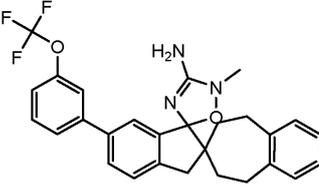
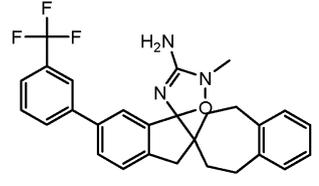
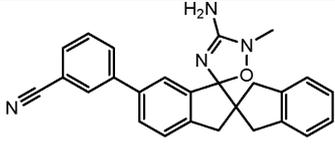
[5436]

22	 <p>실시예 20</p>	19.3 ^a
23	 <p>실시예 44</p>	20.7 ^a
24	 <p>실시예 14</p>	21.0 ^a
25	 <p>실시예 17</p>	26.2 ^a
26	 <p>실시예 15</p>	
27	 <p>실시예 48</p>	38.3 ^a
28		41.7 ^a

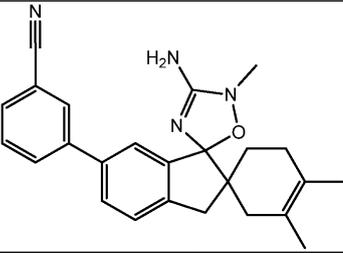
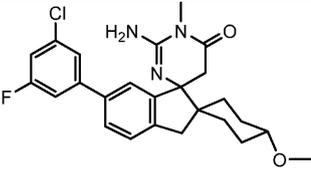
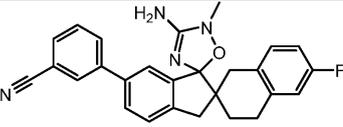
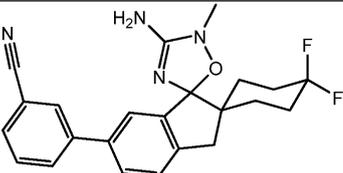
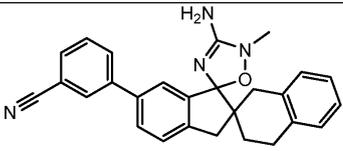
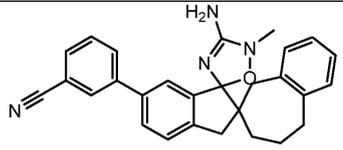
[5437]

29	 <p>실시예 15</p>	5.3 ^b
30	 <p>실시예 21</p>	61.6 ^a
31	 <p>실시예 57</p>	64.0 ^a
32	 <p>실시예 36a</p>	74.1 ^a
33	 <p>실시예 26</p>	89.0 ^a
34	 <p>실시예 14</p>	93.3 ^a

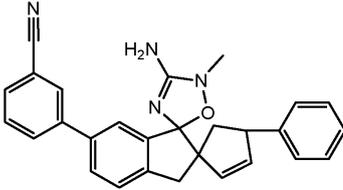
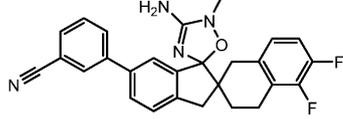
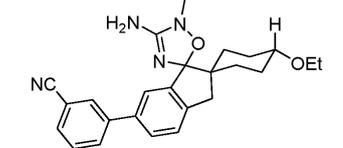
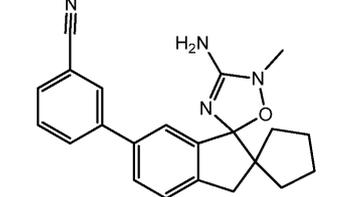
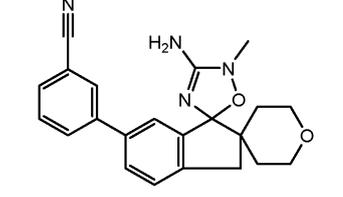
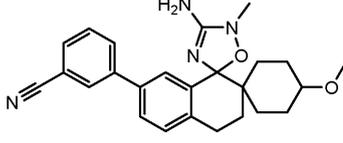
[5438]

35	 <p>실시예 58</p>	104.6 ^a
36	 <p>실시예 52</p>	121.7 ^a
37	 <p>실시예 60</p>	125.6 ^a
38	 <p>실시예 41</p>	130.4 ^a
39	 <p>실시예 42</p>	157.6 ^a
40	 <p>실시예 23</p>	159.6 ^a

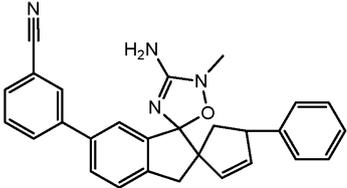
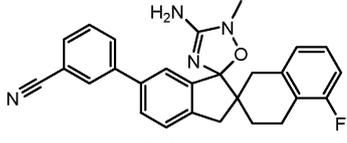
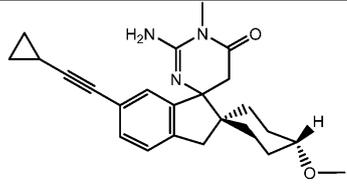
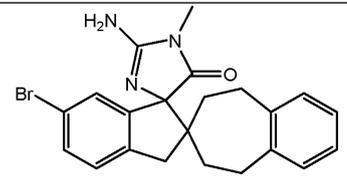
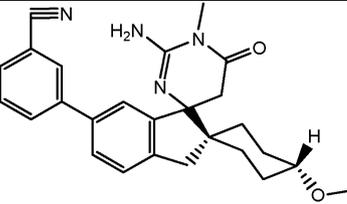
[5439]

41		161.1 ^a
42	 <p>실시예 7</p>	172.7 ^a
43	 <p>실시예 25</p>	178.4 ^a
44	 <p>실시예 14</p>	189.1 ^a
45	 <p>실시예 1</p>	194.7 ^a
46	 <p>실시예 18</p>	292.9 ^a

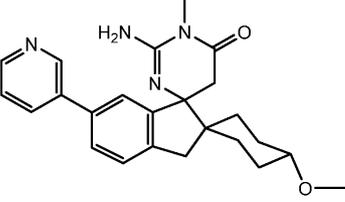
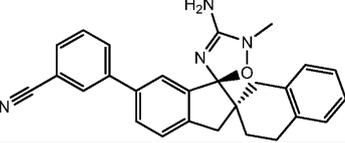
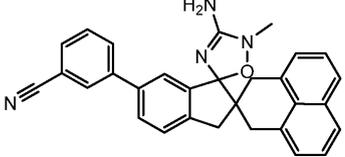
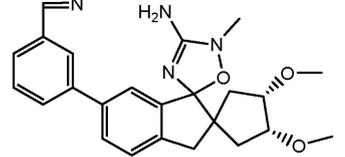
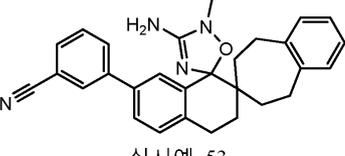
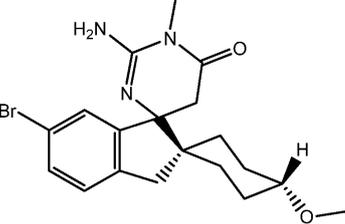
[5440]

47	 <p>fraction A 실시예 12</p>	295.2 ^a
48	 <p>실시예 19</p>	378.3 ^a
49	 <p>실시예 11 및 28</p>	41.7 ^a
50	 <p>실시예 9</p>	443.2 ^a
51	 <p>실시예 2</p>	465.8 ^a
52	 <p>실시예 31</p>	505.8 ^a

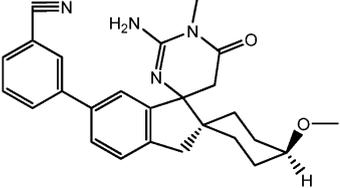
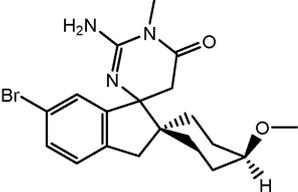
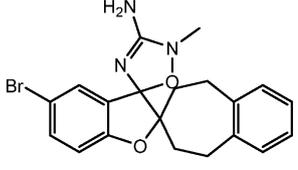
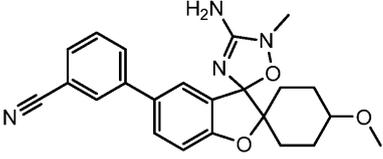
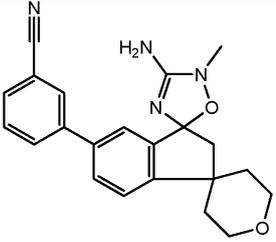
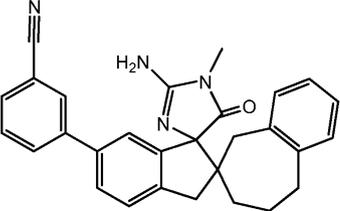
[5441]

<p>53</p>	 <p>FRACTION B 실시예 12</p>	<p>514.4^a</p>
<p>54</p>	 <p>실시예 24</p>	<p>617.9^a</p>
<p>55</p>	 <p>실시예 8</p>	<p>670.4^a</p>
<p>56</p>	 <p>실시예 15</p>	<p>204.3^b</p>
<p>57</p>	 <p>실시예 10</p>	<p>935.52^a</p>
<p>58</p>	 <p>실시예 5</p>	<p>969.7^a</p>

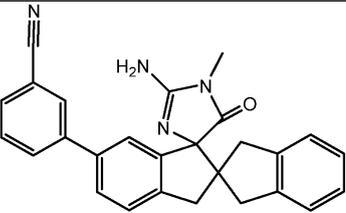
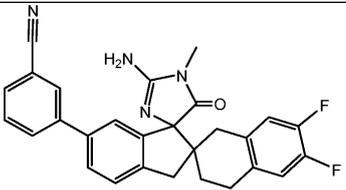
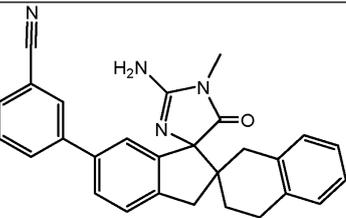
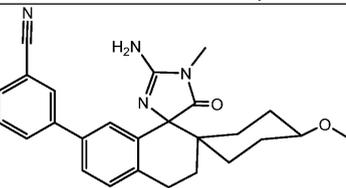
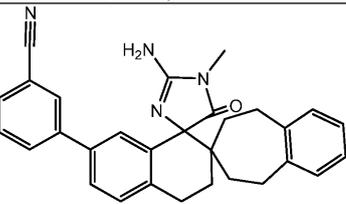
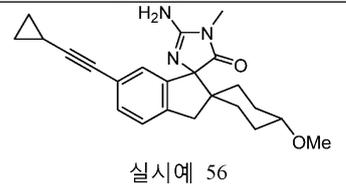
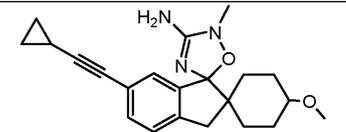
[5442]

59	 <p style="text-align: center;">실시예 6</p>	1554.9 ^a
60		1856.1 ^a
61	 <p style="text-align: center;">실시예 22</p>	3262.1 ^a
62	 <p style="text-align: center;">실시예 10</p>	4106.0 ^a
63	 <p style="text-align: center;">실시예 53</p>	5053.9 ^a
64	 <p style="text-align: center;">실시예 4</p>	36244.8 ^a

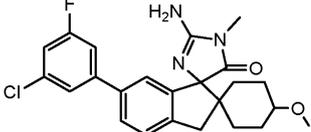
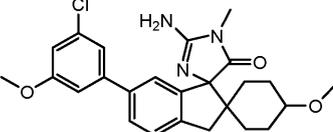
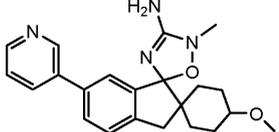
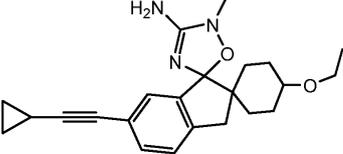
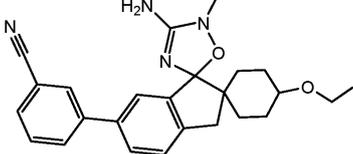
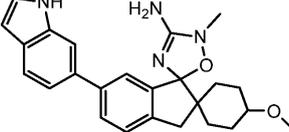
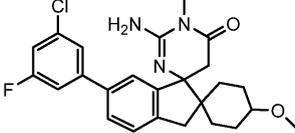
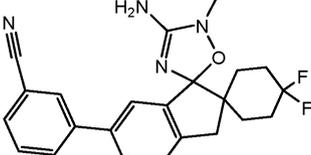
[5443]

65		50000.0 ^a
66		200000 ^a
67	 <p>실시예 16</p>	138.5 ^a
68	 <p>실시예 40</p>	1778.6 ^a
69	 <p>실시예 3</p>	4702.2 ^a
70		

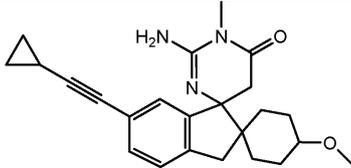
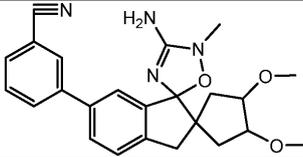
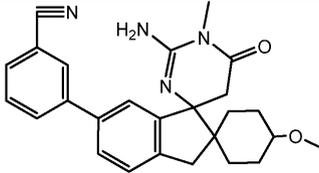
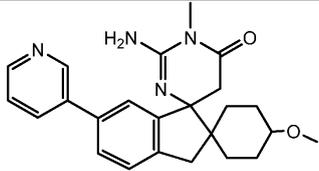
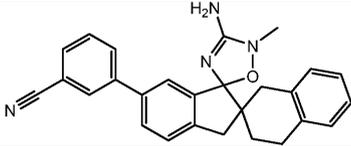
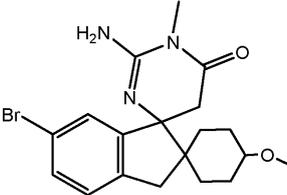
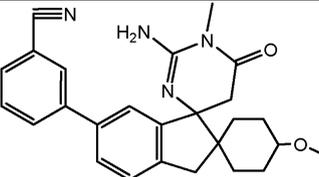
[5444]

71		
72		
73		
74		
75		
76	 <p style="text-align: center;">실시예 56</p>	2.1 ^a
77		

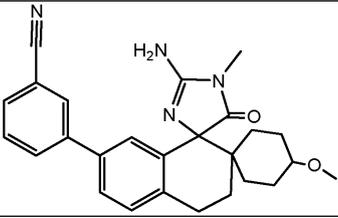
[5445]

78		
79		
80		
81		
82		432.3 ^a
83		
84		
85		

[5446]

86		
87		
88		
89		
90		
91		
92		

[5447]

93		
94	실시예 61	222.2 ^a
95	실시예 62	136.8 ^a
96	실시예 63	28.3 ^a
97	실시예 64	3881.1 ^a
98	실시예 64	3322.6 ^a
99	실시예 65	2.4 ^a
100	실시예 66	4.7 ^a
101	실시예 67	56.7 ^a
102	실시예 68	14.7 ^a
103	실시예 69	46.0 ^a
104	실시예 70	255.1 ^a
105	실시예 71	8.4 ^a
106	실시예 72	5.3 ^a
107	실시예 73	228.1 ^a
108	실시예 74	156.3 ^a
109	실시예 75	23.6 ^a
110	실시예 76	14.6 ^a
111	실시예 77	195.7 ^a
112	실시예 78	80.4 ^a
113	실시예 79	24.6 ^a
114	실시예 80	9.7 ^a
115	실시예 81	3.7 ^a
116	실시예 82	76.7 ^a

[5448]

117	실시예 83	17.4 ^a
118	실시예 84	9.0 ^a
119	실시예 85	2,312.0^b
120	실시예 85	3,505.0^b
121	실시예 86	56.2 ^a
122	실시예 87	42.5 ^a
123	실시예 88	
124	실시예 89	21.5 ^b
125	실시예 90	263.5^b
126	실시예 91	31.6 ^b
127	실시예 92	14.9 ^b
128	실시예 93	1198.0 ^b
129	실시예 94	28.2 ^b
130	실시예 95	69.1 ^b
131	실시예 96	
132	실시예 97	24.9 ^b
133	실시예 98	38.5 ^b
134	실시예 99	14.4 ^a
135	실시예 100	7.3 ^a
136	실시예 101	8.1 ^a
137	실시예 102	7.8 ^b
138	실시예 103	15.6 ^a
139	실시예 104	13.6 ^a
140	실시예 105	4.5 ^b
141	실시예 106	12.9 ^b
142	실시예 107	2.0 ^a
143	실시예 108	705.8 ^b

[5449]

144	실시예 108	18.9 ^b
145	실시예 109	16.2 ^a
146	실시예 110	7.9 ^a
147	실시예 111	2.2 ^a
148	실시예 112	5.4 ^b
149	실시예 113	4.8 ^a
150	실시예 114	3.0 ^a
151	실시예 114	207.0 ^a
152	실시예 115	104.2 ^b
153	실시예 116	36.6 ^a
154	실시예 117	30.1 ^a
155	실시예 118	12.2 ^a
156	실시예 119	12.2 ^b
157	실시예 120	342.7 ^b
158	실시예 121	49.3 ^b
159	실시예 122	83.9 ^b
160	실시예 123	53.2 ^b
161	실시예 124	4.8 ^b
162	실시예 124	631.3 ^b
163	실시예 125	8.9
164	실시예 126	8.9 ^b
165	실시예 127	
166	실시예 128	11.5 ^b
167	실시예 129	42.5 ^b
168	실시예 130	29.3 ^b
169	실시예 131	20.3 ^b
170	실시예 132	89.7 ^b

[5450]

171	실시예 133	55.8 ^b
172	실시예 134	7.3 ^b
23		
173	실시예 135	16.7 ^b
174	실시예 136	23.5 ^b
175	실시예 136	850.9 ^b
176	실시예 137	
177	실시예 138	1.5 ^b
178	실시예 139	0.6 ^a
179	실시예 140	2.6 ^a
180	실시예 141	1.1 ^a
181	실시예 142	198.3 ^a
182	실시예 143	57.1 ^a
183	실시예 144	1.0 ^a
184	실시예 145	3.3 ^a
185	실시예 146	2.8 ^a
186	실시예 147	
187	실시예 148	2.6 ^a
188	실시예 149	1.9 ^a
189	실시예 150	2.9 ^a
190	실시예 151	10.5 ^b
191	실시예 152	101.7 ^a
192	실시예 153	0.96 ^a
193	실시예 154	0.8 ^a
194	실시예 155	17.4 ^a
195	실시예 156	49.7 ^a
196	실시예 157	11.5 ^a
197	실시예 158	29.6 ^a

[5451]

198	실시예 159	9.9 ^b
199	실시예 159	110.7 ^b
200	실시예 160	269.2 ^b
201	실시예 161	187.8 ^b
202	실시예 162	32.3 ^b
203	실시예 163	79.8 ^b
204	실시예 164	30.3 ^b
205	실시예 165	4.9 ^a
206	실시예 166	40.8 ^b
207	실시예 167	9.5 ^b
208	실시예 168	39.9 ^b
209	실시예 169	813.7 ^b
210	실시예 170	647.5 ^b
211	실시예 171	28.5 ^b
212	실시예 172	32.4 ^b
213	실시예 172	
214	실시예 173	30.9 ^a
215	실시예 174	24.0 ^b
216	실시예 174	1814.0 ^b
217	실시예 175	32.3 ^a
218	실시예 176	161.0 ^a
219	실시예 177	11.2 ^b
220	실시예 178	23.2 ^b
221	실시예 179	4.0 ^b
222	실시예 180	16.0 ^b
223	실시예 181	5.1 ^b

[5452]

224	실시예 181	137.9 ^b
225	실시예 182	20.0 ^a
226	실시예 183	350.6 ^a
227	실시예 184	12.0 ^a
228	실시예 185	72.4 ^b
229	실시예 186	37.8 ^a
230	실시예 187	321.3 ^b
231	실시예 188	161.3 ^b
232	실시예 189	144.7 ^b
233	실시예 190	144.8 ^b
234	실시예 191	
235	실시예 192	368.5 ^b
236	실시예 193	8.9 ^b
237	실시예 194	10.6 ^b
238	실시예 195	42.8 ^b
239	실시예 196	29.3 ^b
240	실시예 197	10.0 ^b
241	실시예 198	9.6 ^b
242	실시예 198	495.6 ^b
243	실시예 198	6.5 ^b
244	실시예 199	3.5 ^b
245	실시예 199	2.1 ^b
246	실시예 199	423.4 ^b
247	실시예 200	55.4 ^b
248	실시예 201	48.0 ^b
249	실시예 202	493.0 ^a
250	실시예 203	2,010.0 ^b

[5453]

251	실시예 204	13,500.0 ^b
252	실시예 205	
253	실시예 206	825.3 ^b
254	실시예 207	20.4 ^b
255	실시예 208	618.0 ^b
256	실시예 209	11.6 ^b
257	실시예 210	7.4 ^b
258	실시예 211	639.8 ^b
259	실시예 212	
260	실시예 213	1,071.0 ^b
261	실시예 214	2,543.0 ^b
262	실시예 215	2,226.0 ^b
263	실시예 216	716.1 ^b
264	실시예 217	29.2 ^a
265	실시예 218	634.1 ^b
266	실시예 219	
267	실시예 220	
268	실시예 221	
269	실시예 221	1000.0 ^b
270	실시예 222	13,500.0 ^b
271	실시예 223	10.4 ^b
272	실시예 224	182.5 ^b
273	실시예 224	26.1 ^b
274	실시예 225	8.4 ^b
275	실시예 226	20.0 ^b
276	실시예 227	
277	실시예 228	176.6 ^b

[5454]

278	실시예 229	
279	실시예 230	13.5 ^b
280	실시예 231	
281	실시예 232	150.8 ^b
282	실시예 232	1580.0 ^b
283	실시예 233	265.3 ^b
284	실시예 234	35.3 ^b
285	실시예 235	18.2 ^b
286	실시예 236	44.9 ^b
287	실시예 237	473.3 ^b
288	실시예 238	14.8 ^b
289	실시예 239	36.1 ^b
290	실시예 240	15.7 ^b
291	실시예 241	125.7 ^b
292	실시예 242	1357.0 ^b
293	실시예 243	91.1 ^b
294	실시예 244	22780.0 ^b
295	실시예 244	3156.5 ^b
296	실시예 245	
297	실시예 246	17.4 ^b
298	실시예 247	
299	실시예 248	
300	실시예 249	14.8 ^b
301	실시예 250	138.6 ^b
302	실시예 251	333.2 ^b
303	실시예 252	18.1 ^b
304	실시예 253	4.7 ^b

[5455]

305	실시예 254	4.3 ^b
306	실시예 255	15.2 ^b
307	실시예 256	5.3 ^b
308	실시예 257	9.3 ^b
309	실시예 258	9.2 ^b
310	실시예 259	48.9 ^b
311	실시예 260	7.4 ^b
312	실시예 261	35.2 ^b
313	실시예 262	12.3 ^b
314	실시예 263	11.2 ^b
315	실시예 264	17.3 ^b
316	실시예 265	15.6 ^b
317	실시예 266	17.0 ^b
318	실시예 267	7.3 ^b
319	실시예 268	13.7 ^b
320	실시예 269	
321	실시예 270	22.2 ^b
322	실시예 271	5.2 ^b
323	실시예 272	7.1 ^b
324	실시예 273	10.3 ^b
325	실시예 274	14.0 ^b
326	실시예 275	16.1 ^b
327	실시예 276	5.4 ^b
328	실시예 277	12.0 ^b
329	실시예 278	7.4 ^b
330	실시예 279	24.0 ^b
331	실시예 280	30.9 ^b

[5456]

332	실시예 281	34.9 ^b
333	실시예 282	11.6 ^b
334	실시예 282	1.7 ^b
335	실시예 282	2.2 ^b
336	실시예 282	206.9 ^b
337	실시예 282	262.2 ^b
338	실시예 283	19.5 ^b
339	실시예 284	22.5 ^b
340	실시예 285	316.1 ^b
341	실시예 286	13.5 ^b
342	실시예 287	37.5 ^b
343	실시예 288	21970.0 ^b
344	실시예 289	
345	실시예 290	61.5 ^b
346	실시예 291	16 ^b
347	실시예 292	20.4 ^b
348	실시예 293	12.6 ^b
349	실시예 294	16.3 ^b
350	실시예 295	481.5 ^b
351	실시예 295	39.8 ^b
352	실시예 296	22.9 ^b
353	실시예 297	15.8 ^b
354	실시예 298	47.7 ^b
355	실시예 299	62.3 ^b
356	실시예 300	192.0 ^b
357	실시예 301	12.5 ^b
358	실시예 302	

[5457]

359	실시예 303	14.1 ^b
360	실시예 304	97.8 ^b
361	실시예 304	185.5 ^b
362	실시예 305	81.1 ^b
363	실시예 306	17.3 ^b
364	실시예 307	24.1 ^b
365	실시예 308	24.3 ^b
366	실시예 309	
367	실시예 310	15.8 ^b
368	실시예 311	24.8 ^b
369	실시예 312	13.2 ^b
370	실시예 313	3.5 ^b
371	실시예 314	24.3 ^b
372	실시예 315	9.7 ^b
373	실시예 316	13.5 ^b
374	실시예 317	28.9 ^b
375	실시예 318	8.8 ^b
376	실시예 319	11.3 ^b
377	실시예 320	16.5 ^b
378	실시예 321	19.6 ^b
379	실시예 322	886.8 ^b
380	실시예 322	415.5 ^b
381	실시예 323	
382	실시예 324	29.2 ^b
383	실시예 325	6.2 ^b
384	실시예 326	18.1 ^b
385	실시예 327	7.0 ^b

[5458]

386	실시예 328	7.8 ^b
387	실시예 329	15.5 ^b
388	실시예 330	15.4 ^b
389	실시예 331	17.2 ^b
390	실시예 332	26.1 ^b
391	실시예 332	566.5 ^b
392	실시예 333	353.0 ^b
393	실시예 334	17.0 ^b
394	실시예 335	1.4 ^a
395	실시예 336	6.7 ^a
396	실시예 336	213.0 ^b
397	실시예 336	3.4 ^b
398	실시예 337	33.8 ^b
399	실시예 338	74.6 ^b
400	실시예 339	43.0 ^b
401	실시예 340	25.6 ^b
402	실시예 341	72.5 ^b
403	실시예 342	
404	실시예 343	46.8 ^b
405	실시예 344	11.4 ^b
406	실시예 344	6.3 ^b
407	실시예 344	2134.5 ^b
408	실시예 345	9.7 ^b
409	실시예 346	19.1 ^b
410	실시예 347	566 ^b
411	실시예 348	91.4 ^b
412	실시예 349	79.3 ^b

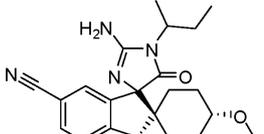
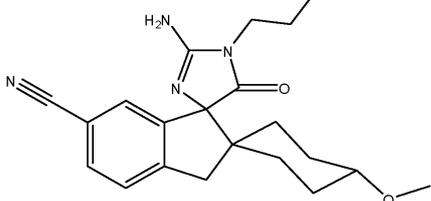
[5459]

413	실시예 350	48.3 ^b
414	실시예 351	6.3 ^b
415	실시예 352	8.1 ^b
416	실시예 353	16.1 ^b
417	실시예 354	
418	실시예 355	8.7 ^b
419	실시예 356	134.9 ^b
420	실시예 357	23.1 ^b
421	실시예 358	14.8 ^b
422	실시예 359	6.8 ^b
423	실시예 360	186.2 ^b
424	실시예 361	53.6 ^b
425	실시예 362	4.1 ^b
426	실시예 363	7.0 ^b
427	실시예 364	182.4 ^b
428	실시예 365	293.2 ^b
429	실시예 366	1673.5 ^b
430	실시예 367	
431	실시예 368	55.8 ^b
432	실시예 369	80.5 ^b
433	실시예 370	575.2 ^b
434	실시예 371	532.7 ^b
435	실시예 372	2336.0 ^b
436	실시예 373	2357.0 ^b
437	실시예 374	
438	실시예 375	79.1 ^b
439	실시예 376	30000.0 ^b

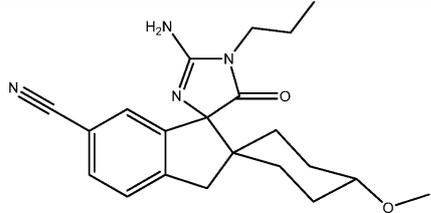
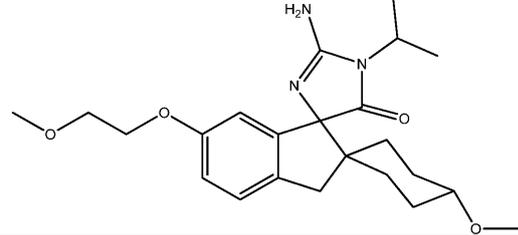
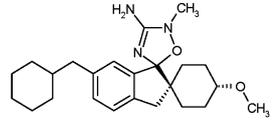
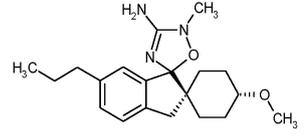
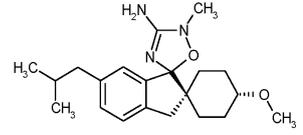
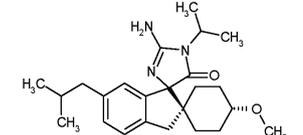
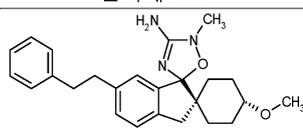
[5460]

440	실시예 377	730.2 ^b
441	실시예 378	19460.0 ^b
442	실시예 379	1166.5 ^b
443	실시예 380	6230.5 ^b
444	실시예 380	1446.0 ^b
445	실시예 381	339.7 ^b
446	실시예 382	4327.0
447	실시예 383	13,500.0 ^b
448	실시예 383	1,949.0 ^b
449	실시예 384	206.8 ^a
450	실시예 385	8.4 ^a
451	실시예 386	58.6 ^a
452	실시예 387	7.0 ^a
453	실시예 388	6.2 ^a
454	실시예 389	128.3 ^a
455	실시예 390	2456.1 ^a
456	실시예 391	877.2 ^a
457	실시예 391	1351.28 ^a
458	실시예 392	3702.8 ^a
459	실시예 393	693.3 ^a
460	실시예 394	9805.4 ^a
461	실시예 395	16.7 ^a
462	실시예 396	1.4 ^a
463	실시예 397	1.1 ^a
464	실시예 398	7.9 ^a
465	실시예 399	1.2 ^a
466	실시예 400	13.2 ^a

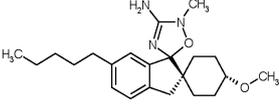
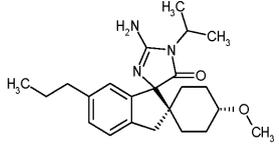
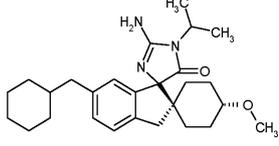
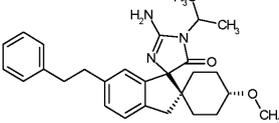
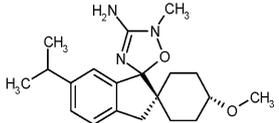
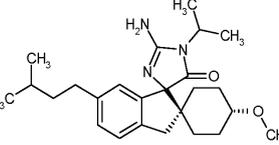
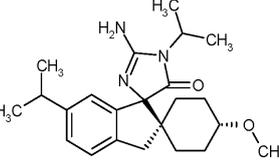
[5461]

467	실시예 401	2.8 ^a
468	실시예 402	16.7 ^a
469	실시예 403	1519.7 ^a
470	실시예 404	67.0 ^a
471	실시예 405	869.5 ^a
472	실시예 406	13,500.0 ^b
473	실시예 416	
474	실시예 407	26.6 ^a
475	실시예 76	5158.0 ^a
476	실시예 408	33.1 ^a
477	실시예 409	693.5 ^a
478	실시예 409	2.2 ^a
479	실시예 424	604.1 ^b
480	실시예 424	4.2 ^b
481		273.6 ^b
482		42.8 ^b
483	실시예 417	960.5 ^b
484	실시예 417	7.2 ^b

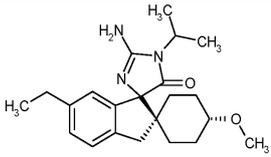
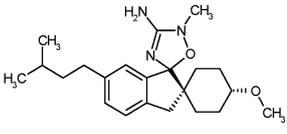
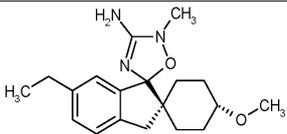
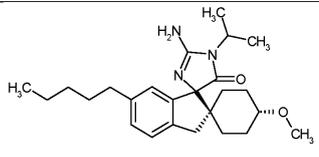
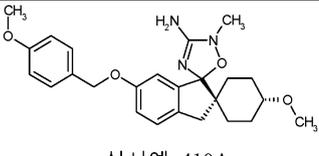
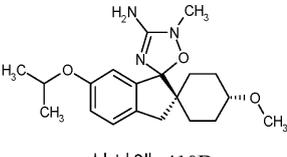
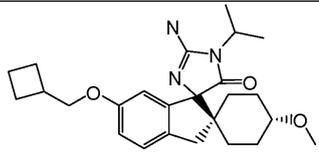
[5462]

485		99.1 ^b
486		87.1 ^b
487	실시예 423	21.2 ^b
488	 <p>실시예 410B</p>	76.3 ^b
489	 <p>실시예 410B</p>	92.8 ^b
490	 <p>실시예 410B</p>	72.8 ^b
491	 <p>실시예 410C</p>	78.2 ^b
492	 <p>실시예 410F</p>	403 ^b

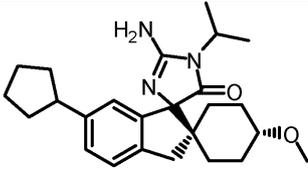
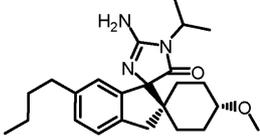
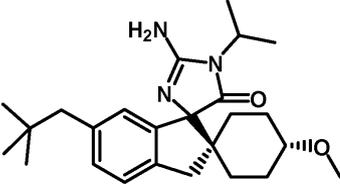
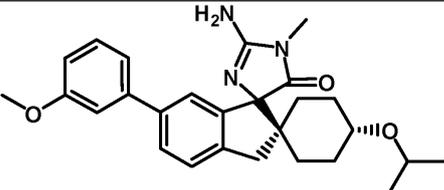
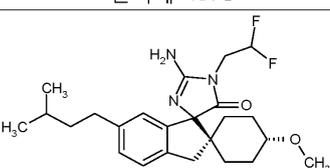
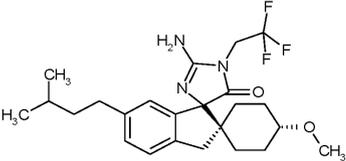
[5463]

493	 <p>실시예 410F</p>	29.8 ^b
494	 <p>실시예 410G</p>	54.3 ^b
495	 <p>실시예 410G</p>	44.3 ^b
496	 <p>실시예 410G</p>	187.8 ^b
497	 <p>실시예 410F</p>	144.3 ^b
498	 <p>실시예 410G</p>	27.1 ^b
499	 <p>실시예 410G</p>	148.9 ^b

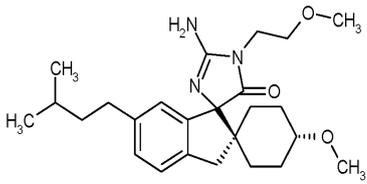
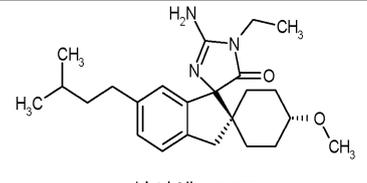
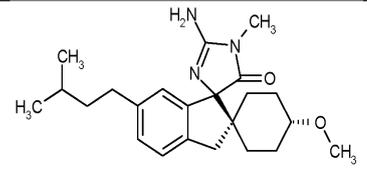
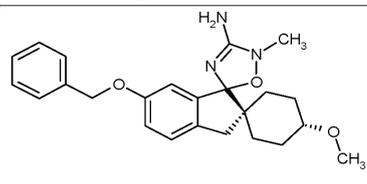
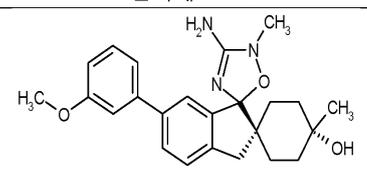
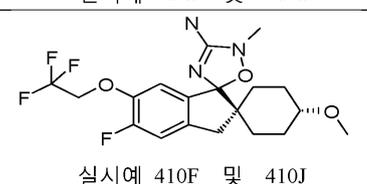
[5464]

500	 <p>실시예 410G</p>	199.3 ^b
501	 <p>실시예 410F</p>	15.8 ^b
502	 <p>실시예 410F</p>	521.1 ^b
503	 <p>실시예 410G</p>	39 ^b
504	 <p>실시예 410A</p>	807 ^b
505	 <p>실시예 410D</p>	170.6 ^b
506	 <p>실시예 410E</p>	34.3 ^b

[5465]

<p>507</p>	 <p>실시예 410G</p>	<p>128^b</p>
<p>508</p>	 <p>실시예 410G</p>	<p>48^b</p>
<p>509</p>	 <p>실시예 410G</p>	<p>267^b</p>
<p>510</p>	 <p>실시예 410G</p>	<p>61^b</p>
<p>511</p>	 <p>실시예 410G</p>	<p>9^b</p>
<p>512</p>	 <p>실시예 410G</p>	<p>77^b</p>

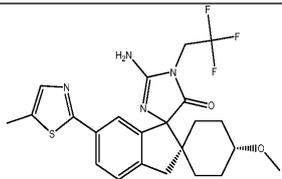
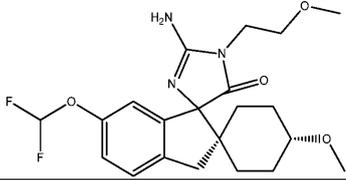
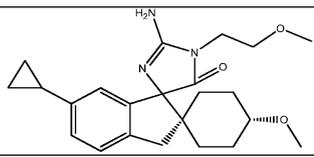
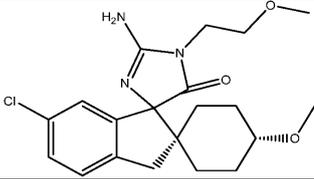
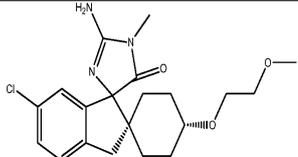
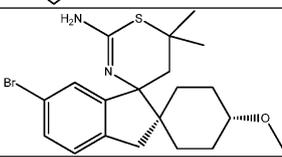
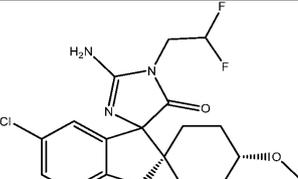
[5466]

513	 <p>실시예 410H</p>	9 ^b
514	 <p>실시예 410H</p>	8 ^b
515	 <p>실시예 410H</p>	10 ^b
516	 <p>실시예 410A</p>	890 ^b
517	 <p>실시예 410F 및 410I</p>	877.1 ^b
518	 <p>실시예 410F 및 410J</p>	53 ^b
519	<p>실시예 411</p>	

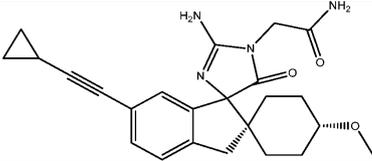
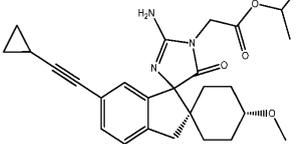
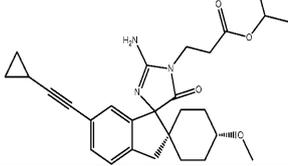
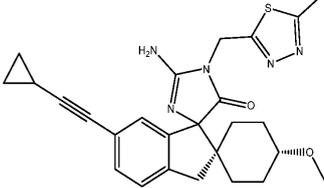
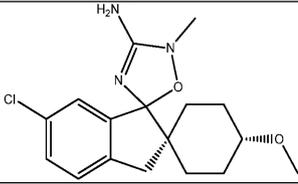
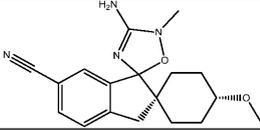
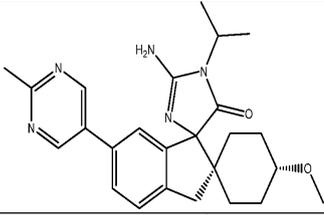
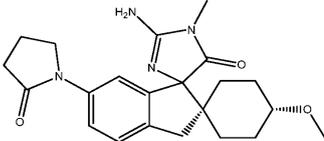
[5467]

520		
521a	실시예 415	14 ^b
521b	실시예 416	691 ^b
522	실시예 420	294 ^b
523	실시예 420	2.4 ^b
524		5.0 ^b
525	실시예 431	6.8 ^b
526	실시예 430	9.0 ^b
527	실시예 413	16 ^b
528	실시예 428	10 ^b
529		128 ^b
530		115 ^b
531		169 ^b

[5468]

532		320 ^b
533	실시예 414	8.9 ^b
534		128 ^b
535	실시예 432	40 ^b
536		172 ^b
537		88 ^b
538		614 ^b
539		2440 ^b
540		138 ^b
541	실시예 427	4.0 ^b

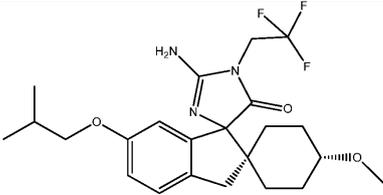
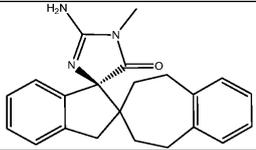
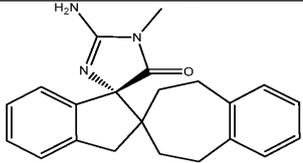
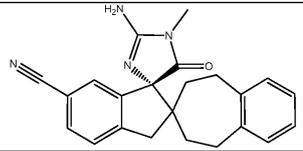
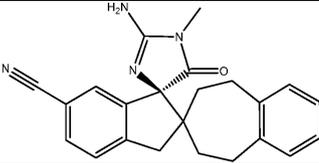
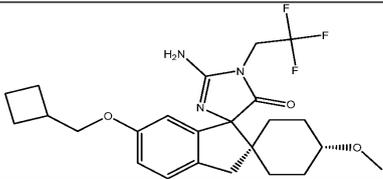
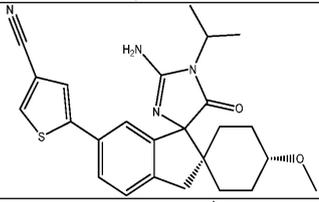
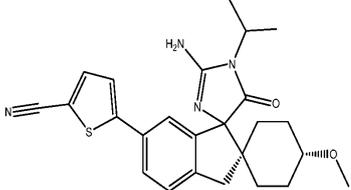
[5469]

542		11 ^b
543		4.5 ^b
544		21 ^b
545		9.4 ^b
546		212 ^b
547		157 ^b
548		23 ^b
549		110 ^b

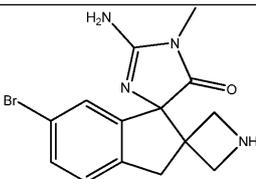
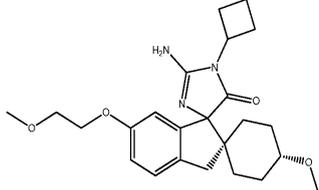
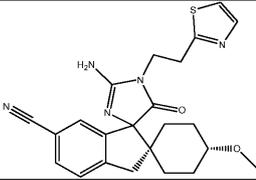
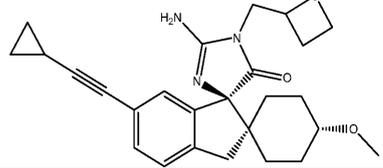
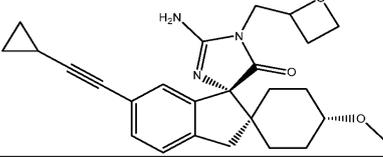
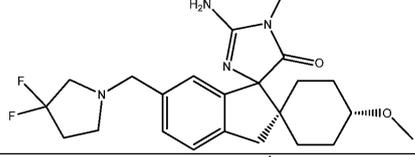
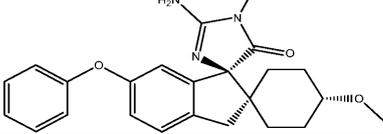
[5470]

550		77 ^b
551	실시예 426	12 ^b
552		25 ^b
553		34 ^b
554	실시예 433	30 ^b
555		149.0 ^b
556		176.6 ^b
557	실시예 422	8 ^b
558		4,079.5 ^b
559	실시예 419	7 ^b
560	실시예 419	3,106.0 ^b

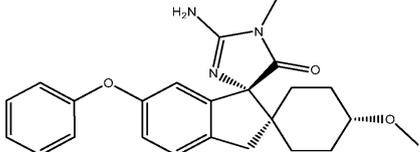
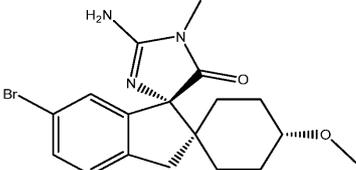
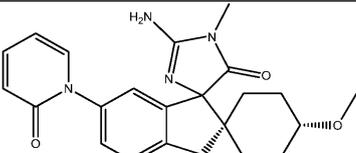
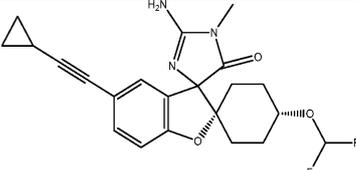
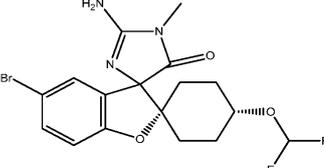
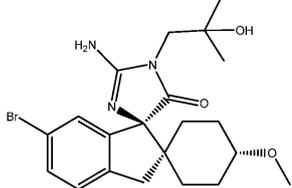
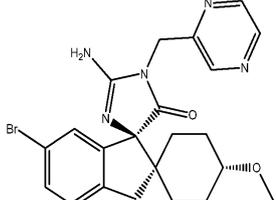
[5471]

561		11.7 ^b
562		8,052.0 ^b
563		168.7 ^b
564		60.0 ^b
565		1,452.5 ^b
566		134.2 ^b
567		250.5 ^b
568		546.7 ^b

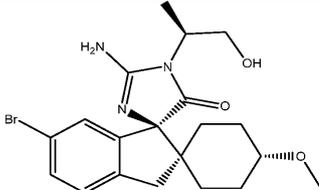
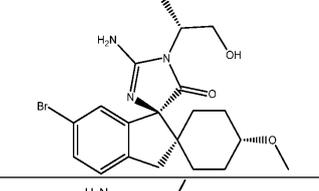
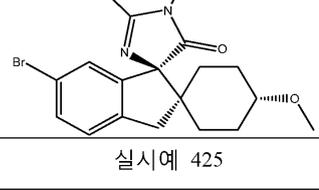
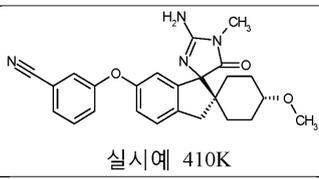
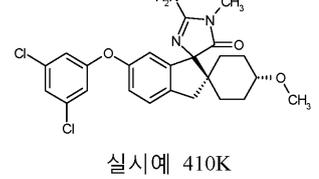
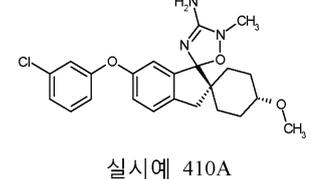
[5472]

569	실시예 418	13.2 ^b
570		13500 ^b
571		111.7 ^b
572	실시예 429	7.0 ^b
573		57.9 ^b
574		78.6 ^b
575		
576		108.3 ^b
577		247.6 ^b

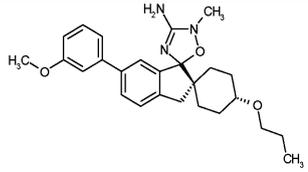
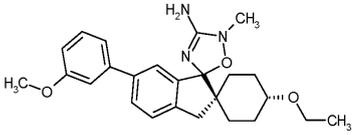
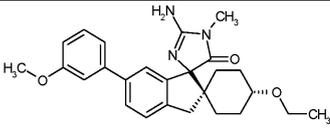
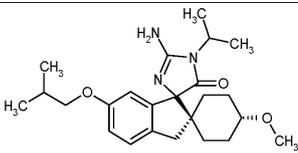
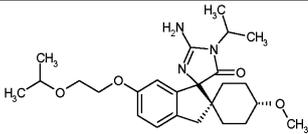
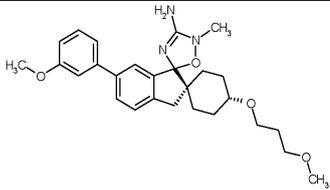
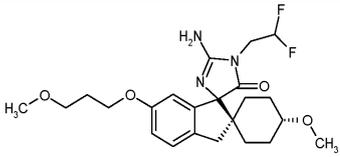
[5473]

578		3.9 ^b
579		15.9 ^b
580	실시예 421	6 ^b
581	실시예 421	181 ^b
582		457.9 ^b
583		267.8 ^b
584		423.8 ^b
585		4,226.0 ^b
586		2,119.0 ^b

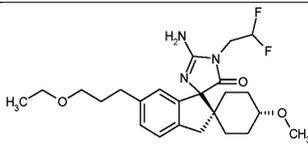
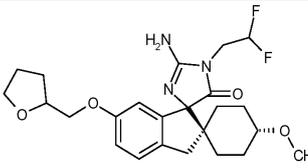
[5474]

587		13,500.0 ^b
588		19,370.0 ^b
589		4,509.3 ^b
590	실시예 425	
591	실시예 412	
592		7 ^b
593		6 ^b
594		99 ^b
595		105 ^b

[5475]

<p>596</p>	 <p>실시예 410A</p>	<p>455^b</p>
<p>597</p>	 <p>실시예 410A</p>	<p>86^b</p>
<p>598</p>	 <p>실시예 410C</p>	<p>15^b</p>
<p>599</p>	 <p>실시예 410N</p>	<p>12^b</p>
<p>600</p>	 <p>실시예 410C</p>	<p>390^b</p>
<p>601</p>	 <p>실시예 410A</p>	<p>293^b</p>
<p>602</p>	 <p>실시예 410C 및 410O</p>	<p>6.2^b</p>

[5476]

<p>603</p>	 <p>실시예 410B 및 410P</p>	<p>102^b</p>
<p>604</p>	 <p>실시예 410C</p>	<p>31^b</p>

[5477]

[5478] ^aIC₅₀ 값들은 실시예 434A에서 기술된 절차에 따라 결정되었다.

[5479] ^bIC₅₀ 값들은 실시예 435에서 기술된 절차에 따라 결정되었다.