



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0122678
(43) 공개일자 2019년10월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 209/48 (2006.01) A61K 31/4035 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
C07D 209/49 (2006.01) C07D 209/56 (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 209/48 (2013.01)
A61K 31/4035 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7024513
- (22) 출원일자(국제) 2018년02월27일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년08월21일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2018/077324
- (87) 국제공개번호 WO 2018/157779
국제공개일자 2018년09월07일
- (30) 우선권주장
201710112364.2 2017년02월28일 중국(CN)
201710725987.7 2017년08월22일 중국(CN)

- (71) 출원인
강푸 바이오파마슈티칼즈 리미티드
중국 상하이 201203 푸둥 뉴 에어리어 장지양 하이-테크 파크 차이룬 로드 780 스위트 818
- (72) 발명자
이 웬-칭
중국, 상하이 201203, 푸둥 뉴 에어리어, 장지양 하이-테크 파크, 스위트 818, 780 카이룬 로드
리아오 바이송
중국, 상하이 201203, 푸둥 뉴 에어리어, 장지양 하이-테크 파크, 스위트 818, 780 카이룬 로드
장 레이
중국, 상하이 201203, 푸둥 뉴 에어리어, 장지양 하이-테크 파크, 스위트 818, 780 카이룬 로드
- (74) 대리인
손민

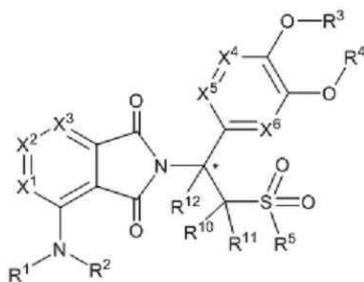
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 신규한 이소인돌린 유도체, 이의 약학 조성물 및 용도

(57) 요약

신규한 이소인돌린 유도체, 이의 약학 조성물 및 용도가 개시되어 있다. 본 발명에 개시된 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물은 암 및 염증 질환을 효과적으로 치료하도록 PDE4 및/또는 TNF-α의 생성 및/또는 활성을 조절할 수 있다.

화학식 I



(52) CPC특허분류

A61K 31/4439 (2013.01)

A61P 37/02 (2018.01)

C07D 209/49 (2013.01)

C07D 209/56 (2013.01)

C07D 401/08 (2013.01)

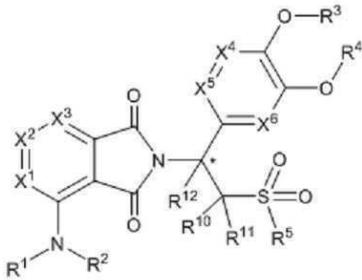
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물:

화학식 I



위의 화학식 I에서,

*로 표지된 탄소원자는 비대칭 중심이고;

R1 및 R2는 독립적으로 H, D, 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)알킬, 치환되거나 치환되지 않은 (C₃-C₆)사이클로알킬, R⁶-S(O)₂- 또는 R⁶-C(O)-이거나; R¹과 R² 및 이들이 부착되는 질소원자는 함께 N을 함유하는 5-7원 헤테로사이클을 형성하고;

R⁶은 치환되거나 치환되지 않은 (C₃-C₆)사이클로알킬; 또는 D, 할로젠, 하이드록실, 아미노, (C₁-C₆)알킬 아미노 및 (C₁-C₆)알콕시, 벤질옥시로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된 (C₁-C₆)알킬이고;

X¹, X², X³, X⁴, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH, CD, CR⁷ 또는 N이고;

R⁷은 할로젠 또는 시아노이고;

R³ 및 R⁴는 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)알킬, 치환되거나 치환되지 않은 (C₃-C₆)사이클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)알킬-(C₃-C₆)사이클로알킬이거나; R³과 R⁴ 및 이들이 부착되는 산소원자는 함께 O를 함유하는 5-7원 헤테로사이클을 형성하고;

R⁵은 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)알킬이고;

R¹⁰, R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 H 또는 D이고;

치환된 (C₁-C₆)알킬, 치환된 (C₃-C₆)사이클로알킬, 또는 치환된 (C₁-C₆)알킬-(C₃-C₆)사이클로알킬에서 치환체는 D, 할로젠, 하이드록실, 아미노, (C₁-C₆)알킬 아미노 및 (C₁-C₆)알콕시, 벤질옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상이고; 다수의 치환체가 있는 경우, 치환체는 동일하거나 상이하며;

단, X¹, X², X³, X⁴, X⁵ 및 X⁶ 중의 하나는 N이거나; of X¹, X², X³, X⁴, X⁵ 및 X⁶ 중의 적어도 하나는 CR⁷이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X¹이 N이고, X², X³, X⁴, X⁵ 및 X⁶이 독립적으로 CH, CD 또는 CR⁷이거나;

X^2 가 N이고, X^1, X^3, X^4, X^5 및 X^6 이 독립적으로 CH, CD 또는 CR^7 이거나;

X^3 이 N이고, X^1, X^2, X^4, X^5 및 X^6 이 독립적으로 CH, CD 또는 CR^7 이거나;

X^4 가 N이고, X^1, X^2, X^3, X^5 및 X^6 이 독립적으로 CH, CD 또는 CR^7 이거나;

X^5 가 N이고, X^1, X^2, X^3, X^4 및 X^6 이 독립적으로 CH, CD 또는 CR^7 이거나;

X^6 이 N이고, X^1, X^2, X^3, X^4 및 X^5 가 독립적으로 CH, CD 또는 CR^7 인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

청구항 3

제1항에 있어서,

X^6 이 N이고, X^1, X^2, X^3 이 독립적으로 CH, CD 또는 CR^7 이고, X^4, X^5 가 독립적으로 CH, CD이거나;

X^6 이 N이고, X^1 이 CR^7 이고, X^2, X^3, X^4 및 X^5 가 독립적으로 CH 또는 CD이거나;

X^6 이 N이고, X^2 가 CR^7 이고, X^1, X^3, X^4 및 X^5 가 독립적으로 CH 또는 CD이거나;

X^6 이 N이고, X^3 이 CR^7 이고, X^1, X^2, X^4 및 X^5 가 독립적으로 CH 또는 CD인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

청구항 4

제1항에 있어서,

X^3 이 CR^7 이고, X^1, X^2, X^4, X^5 및 X^6 이 독립적으로 CH 또는 CD이고; R^7 이 불소, 염소 또는 시아노이거나;

X^2 가 CR^7 이고, X^1, X^3, X^4, X^5 및 X^6 이 독립적으로 CH 또는 CD이고; R^7 이 불소, 염소 또는 시아노이거나;

X^1 이 CR^7 이고, X^2, X^3, X^4, X^5 및 X^6 이 독립적으로 CH 또는 CD이고; R^7 이 불소, 염소 또는 시아노이거나;

X^3 이 CR^7 이고, X^1, X^2, X^4, X^5 및 X^6 이 독립적으로 CH 또는 CD이고; R^7 이 불소, 염소 또는 시아노이고; R^3 및 R^4 중의 하나가 치환된 (C_1-C_6)알킬, 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬 또는 치환된 (C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)사이클로알킬이거나;

X^2 가 CR^7 이고, X^1, X^3, X^4, X^5 및 X^6 이 독립적으로 CH 또는 CD이고; R^7 이 불소, 염소 또는 시아노이고; R^3 및 R^4 중의 하나가 치환된 (C_1-C_6)알킬, 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬 또는 치환된 (C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)사이클로알킬이거나;

X^1 이 CR^7 이고, X^2, X^3, X^4, X^5 및 X^6 이 독립적으로 CH 또는 CD이고; R^7 이 불소, 염소 또는 시아노이고; R^3 및 R^4 중의 하나가 치환된 (C_1-C_6)알킬, 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬 또는 치환된 (C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)사이클로알킬인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

청구항 5

제1항에 있어서,

X^3 이 CR^7 이고, X^1, X^2, X^4, X^5 및 X^6 이 독립적으로 CH 또는 CD이고; R^7 이 불소, 염소 또는 시아노이고; R^3 및 R^4 중의 하나가 $CH_3, CD_3, C_2H_5, C_2D_5, CH_2CD_3$ 이고, 다른 하나가 CD_3 또는 CHF_2 이고/이거나;

X^3 이 CR^7 이고, X^1, X^2, X^4, X^5 및 X^6 이 독립적으로 CH 또는 CD이고; R^7 이 불소, 염소 또는 시아노이고; R^3 이 CD_3

또는 CHF₂이고, R⁴가 CH₃, CD₃, C₂H₅, C₂D₅ 또는 CH₂CD₃인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

청구항 6

제1항에 있어서, R¹ 및 R² 중의 하나가 H 또는 D이고, 다른 하나가 R⁶-S(O)₂- 또는 R⁶-C(O)-인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

청구항 7

제1항에 있어서,

R⁶이 (C₃-C₆)사이클로알킬; 또는 D, 할로젠, 하이드록실, 아미노, (C₁-C₄)알킬 아미노 및 (C₁-C₄)알콕시, 벤질옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬이고,

바람직하게는, R⁶이 사이클로프로필, 메틸, 에틸, 하이드록시메틸, 벤질옥시메틸, 메톡시메틸, 이소부틸, 디메틸 아미노메틸, 이소프로필, CD₃, C₂D₅인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

청구항 8

제1항에 있어서,

R³ 및 R⁴가 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)알킬이고;

바람직하게는, R³ 및 R⁴가 독립적으로 H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, CD₃, CH₂D, CHD₂, C₂D₅, CH₂CD₃ 또는 CHF₂인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

청구항 9

제1항에 있어서, R⁵가 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, CD₃, CH₂D, CHD₂, C₂D₅ 또는 CH₂CD₃인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

청구항 10

제1항에 있어서, R⁷이 불소, 염소, 브롬 또는 시아노인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

청구항 11

제1항에 있어서,

X⁶이 N이고, X¹, X², X³, X⁴ 및 X⁵가 독립적으로 CH 또는 CR⁷이고;

R⁷이 할로젠 또는 시아노인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

청구항 12

제1항에 있어서, R¹⁰ 및 R¹¹이 H인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

청구항 13

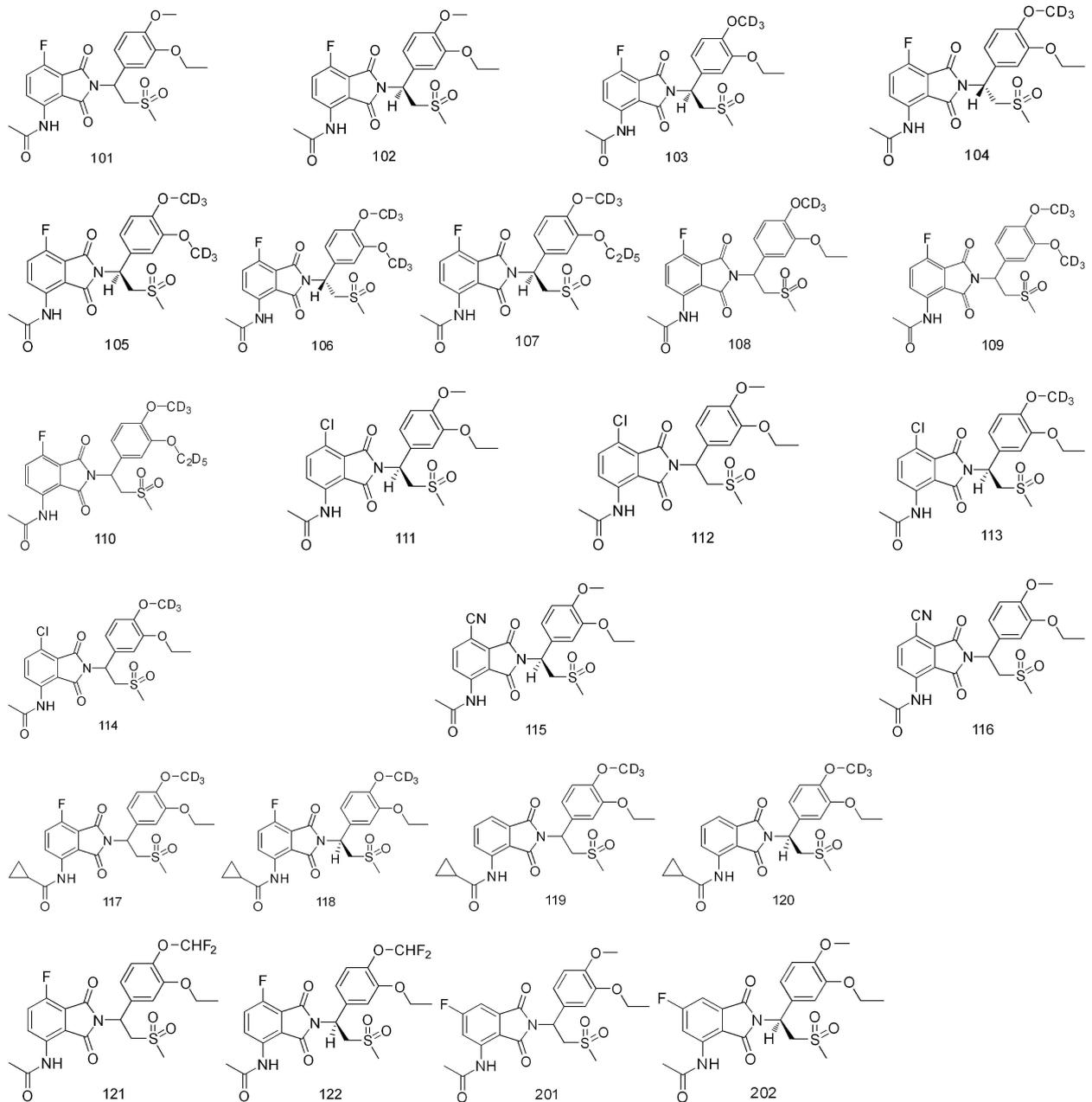
제1항에 있어서, R¹²가 H인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

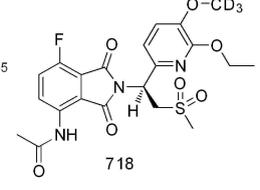
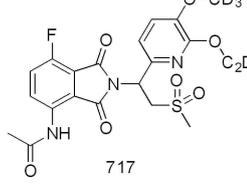
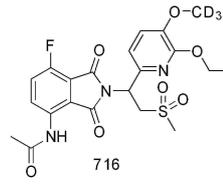
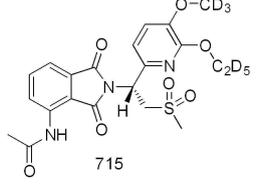
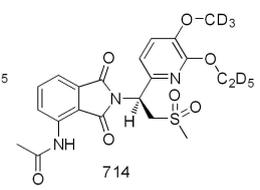
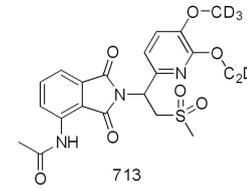
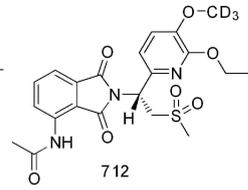
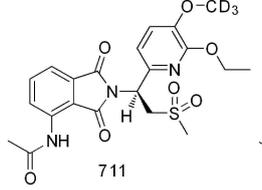
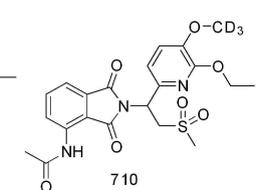
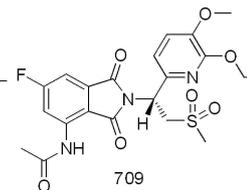
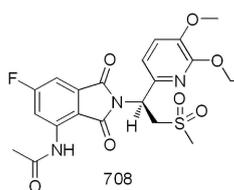
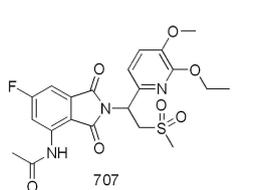
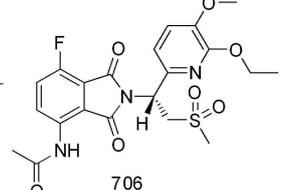
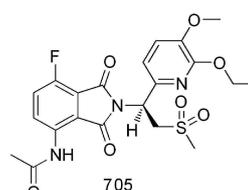
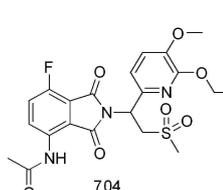
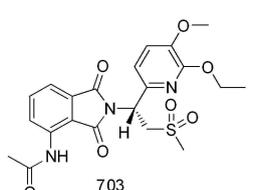
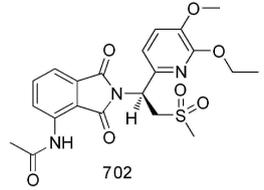
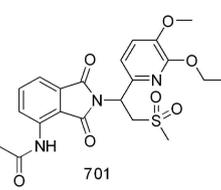
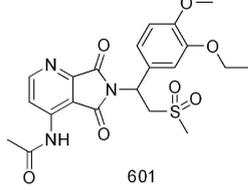
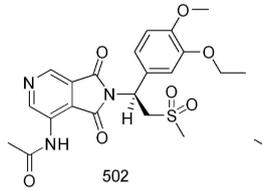
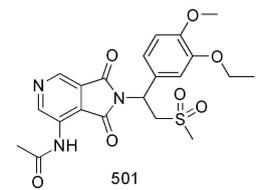
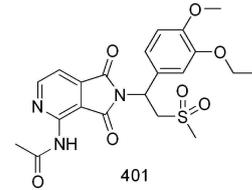
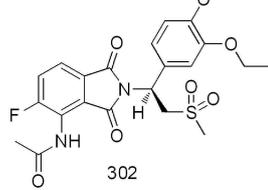
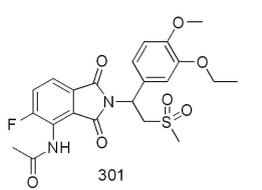
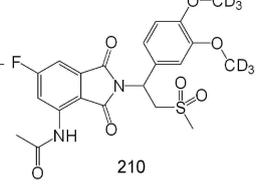
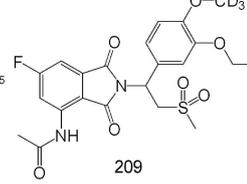
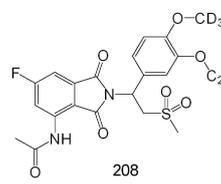
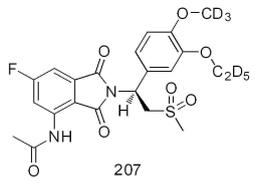
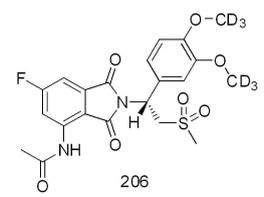
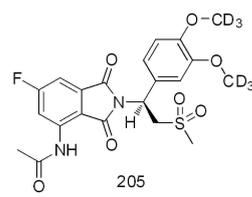
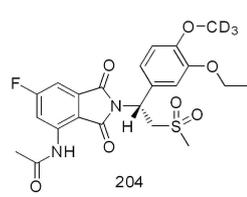
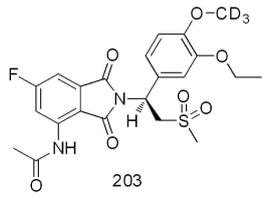
청구항 14

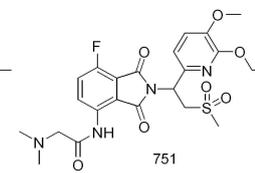
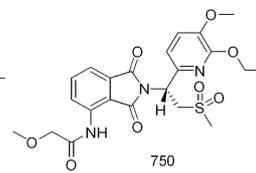
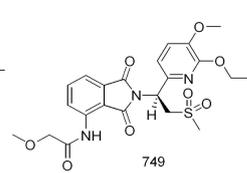
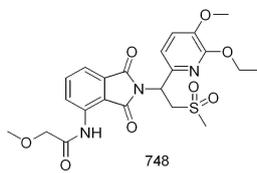
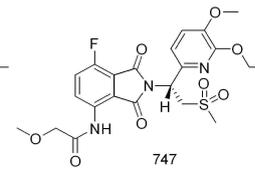
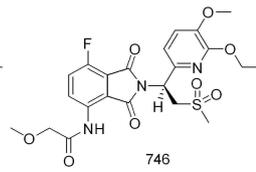
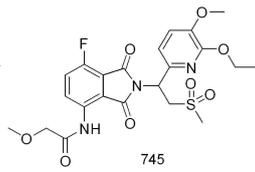
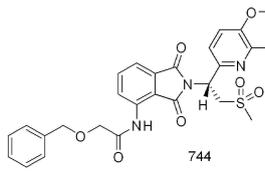
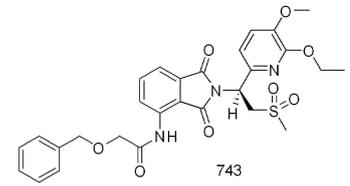
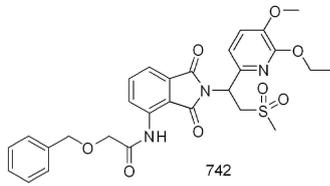
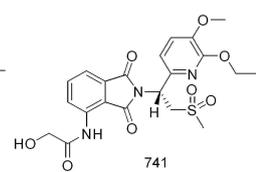
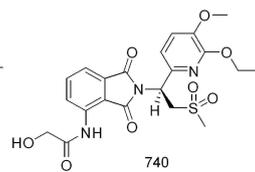
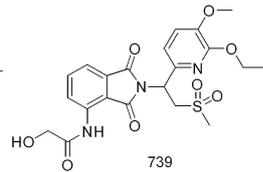
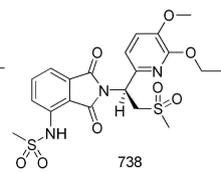
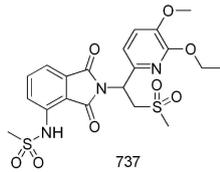
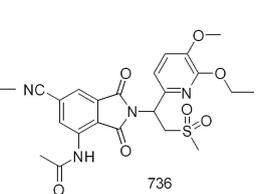
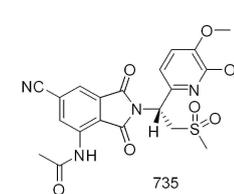
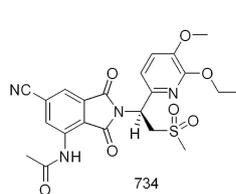
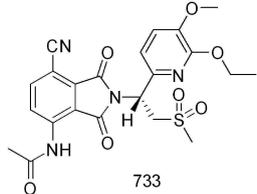
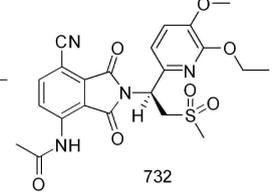
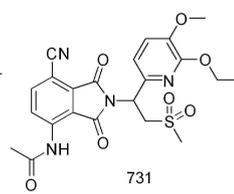
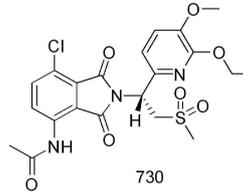
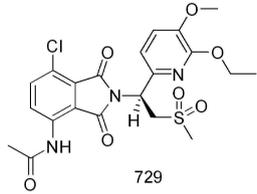
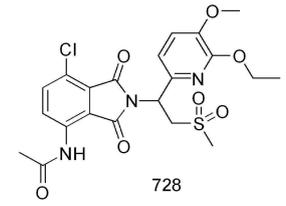
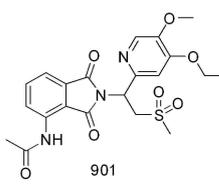
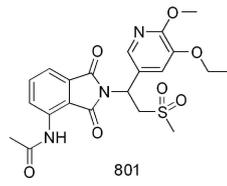
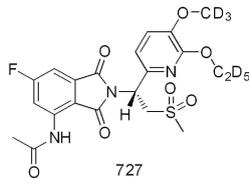
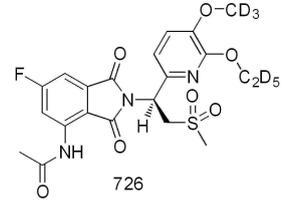
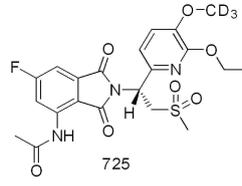
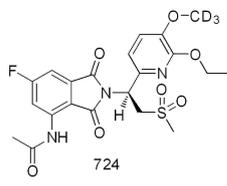
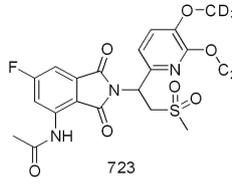
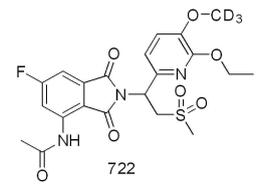
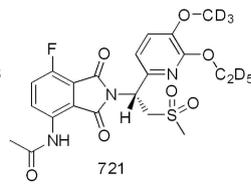
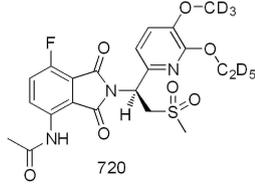
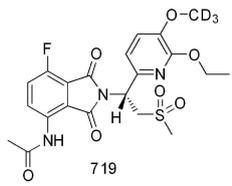
제1항에 있어서, 비대칭 중심이 (S)-배위된 탄소를 나타내는 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물.

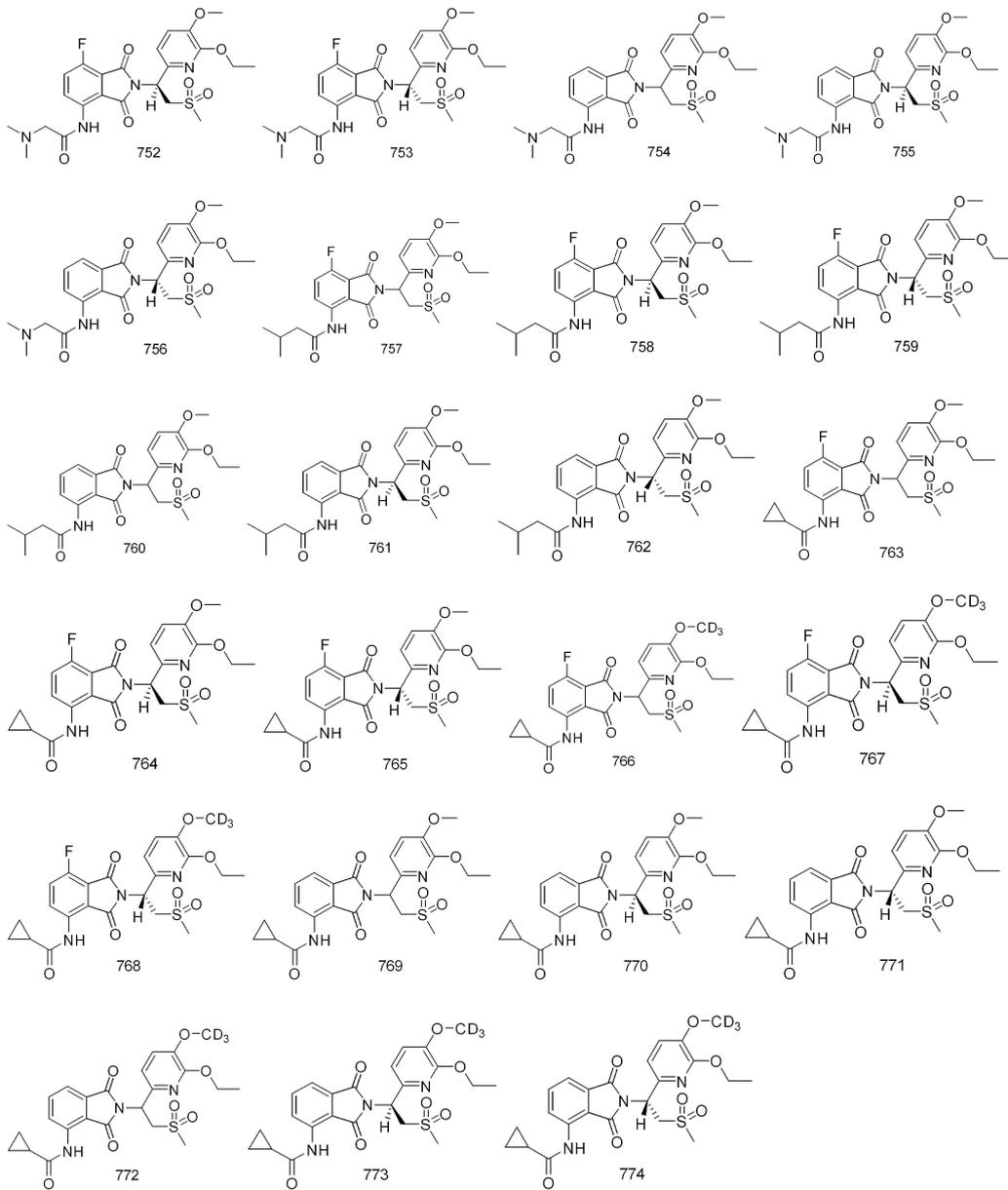
청구항 15

제1항 내지 제14항 중의 어느 한 항에 있어서, 화학식 I의 화합물이 다음의 화합물 중의 어느 하나인 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물:







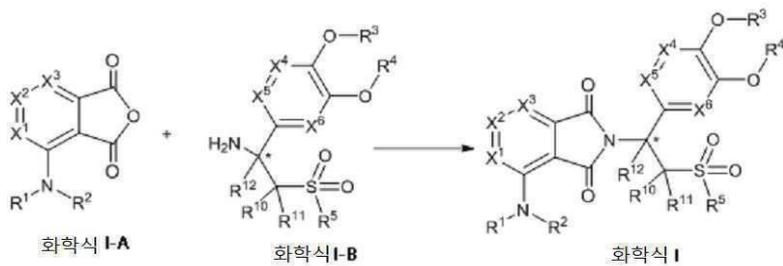


청구항 16

방법 A 및 방법 B로부터 선택되는, 제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법:

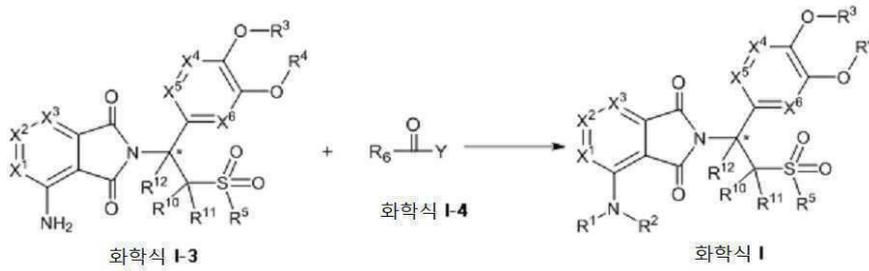
다음의 단계를 포함하는 방법 A:

화학식 I-A의 화합물 및 화학식 I-B의 화합물을 다음과 같이 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계;



다음의 단계를 포함하는 방법 B:

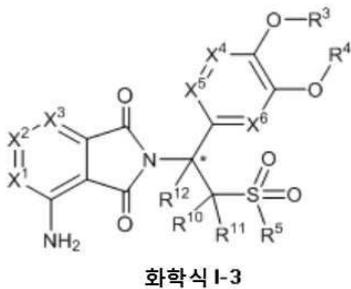
화학식 I-3의 화합물 및 화학식 I-4의 화합물을 다음과 같이 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계;



여기서, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}$ 및 R^{12} 는 제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 정의된 바와 같고; Y는 이탈 그룹이다.

청구항 17

화학식 I-3의 화합물:



여기서, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}$ 및 R^{12} 는 제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 및 전구약물, 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 약리학적 활성을 갖는 또 다른 치료제를 추가로 포함하고, 또 다른 치료제가 항-혈관형성 약물, 면역조절제, 면역치료 약물, 화학요법 약물, 호르몬 화합물, 항-종양 약물 또는 항-염증 약물인 약학 조성물.

청구항 20

PDE4 및/또는 TNF- α 의 생성 또는 활성을 조절하기 위한 약제의 제조에 있어서, 또는 PDE4 및/또는 TNF- α 의 비정상적인 생성 또는 조절과 관련된 질병, 장애 또는 상태(바람직하게는, 질병, 장애 또는 상태는 건선 관절염, 판상형(plaque) 건선이다)의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 및 전구약물의 용도.

발명의 설명

기술 분야

신규한 이소인돌린 유도체, 이의 약학 조성물 및 용도가 제공된다.

[0001]

배경 기술

[0002] 사이클릭 아데노신-3',5'-모노포스페이트(cAMP)는 세포에서 이차 전달물질(secondary messenger)로서 중요한 역할을 한다. cAMP에서 아데노신-5'-모노포스페이트(AMP)로의 세포내 가수분해는 건선, 알레르기성 비염, 쇼크, 유전성 알레르기성 피부염, 크론병, 성인 호흡곤란 증후군(ARDS), 호산구 육아종, 알레르기성 결막염, 골관절염 및 케양성 대장염을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 염증성 질환과 관련이 있다. 사이클릭 뉴클레오티드 포스포디에스테라제(PDE)는 cAMP의 수준을 조절하는 중요한 인자이다. PDE 계열에는 11개의 구성원이 있는 것으로 알려져 있다. PDE1, PDE2, PDE3, PDE4 및 PDE7 모두가 cAMP를 기질로서 사용하지만, PDE4 및 PDE7만이 cAMP의 가수분해에 대해 매우 선택적이다. 따라서, PDE 억제제, 특히 PDE4 억제제가 cAMP 증강제로서 간주된다. 면역 세포는 PDE3 및 PDE4를 함유하며, 그중 PDE4는 인간 단핵구에 편재한다. 따라서, PDE4의 억제는 다양한 질환 과정에서의 치료적 개입의 목표이다. 연구에서는 PDE4 억제제의 투여가 알츠하이머병 동물을 포함한 동물 모델에서 기억을 회복시키는 것으로 나타났다. PDE4는 기도 평활근 및 염증 세포에서 순환 AMP의 주요 조절인자인 것으로 나타났다. PDE4 억제제는 알레르기성 및 염증성 질환, 당뇨병, 중추 신경계 질환, 통증 등을 포함한 다양한 질환을 치료하는데 사용될 수 있다.

[0003] 종양 괴사 인자- α (TNF- α)는 면역 항상성, 염증, 및 숙주 방어에서 중요한 역할을 하는 전염증성 사이토킨의 일종이다. TNF- α 는 염증의 주요 매개인자 중의 하나인 것으로 판명되었다. TNF- α 의 조절되지 않은 활성 또는 TNF- α 의 과생산은 암 및 염증성 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다양한 질환의 병리학과 관련된다. TNF- α 의 조절장애는 또한 자가면역 질환, 독성 쇼크 증후군, 악액질, 관절염, 건선, HIV 감염 및 에이즈, 신경계 질환 및 중추 신경계 질환, 패혈증, 울혈성 심부전, 이식 거부 및 바이러스 감염을 야기할 수 있다. 따라서, TNF- α 의 수준을 감소시키거나, TNF- α 의 활성을 조절하는 것이 다수의 면역학적, 염증성 및 악성 질환(예를 들어, 암 및 염증)을 치료하는데 유망한 전략이다.

발명의 내용

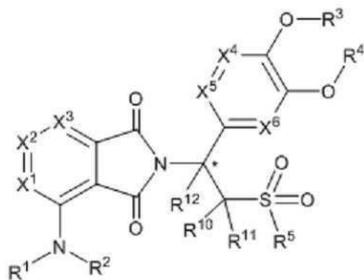
해결하려는 과제

[0004] 따라서, PDE4 및/또는 TNF- α 를 억제할 수 있는 화합물은 다양한 질환을 치료할 수 있다. 예를 들면, 아프레밀라스트(Apremilast)는 PDE4와 TNF- α 를 억제하는 소분자 PDE4 억제제이자 면역조절제이며, 건선 관절염 및 판상형 건선의 치료를 위해 FDA에 의해 승인되었다. 그러나, 아프레밀라스트는 중추 신경계 부작용 및 두통, 메스꺼움과 구토 및 위액 분비와 같은 위장 부작용을 갖는다. 따라서, 성능-최적화된 PDE4 억제제를 계속 모색하는 것이 임상적으로 시급하다.

과제의 해결 수단

[0005] 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물을 제공한다:

[0006] [화학식 I]



[0007] 위의 화학식 I에서,
 [0008] *로 표시된 탄소원자는 비대칭 중심이고;
 [0009] R¹ 및 R²는 독립적으로 H, D, 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)알킬, 치환되거나 치환되지 않은 (C₃-C₆)사이클로알킬, R⁶-S(O)₂- 또는 R⁶-C(O)-이거나; R¹과 R² 및 이들이 부착되는 질소원자는 함께 N을 함유하는 5-7원 헤테로

사이클을 형성하고;

- [0011] R^6 은 치환되거나 치환되지 않은 (C_3-C_6)사이클로알킬; 또는 D, 할로젠, 하이드록실, 아미노, (C_1-C_6)알킬 아미노 및 (C_1-C_6)알콕시 또는 벤질옥시로부터 선택된 하나 이상의 그룹으로 임의로 치환된 (C_1-C_6)알킬이고;
- [0012] X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 및 X^6 은 독립적으로 CH, CD, CR^7 또는 N이고;
- [0013] R^7 은 할로젠 또는 시아노이고;
- [0014] R^3 및 R^4 는 독립적으로 H, 치환되거나 치환되지 않은 (C_1-C_6)알킬, 치환되거나 치환되지 않은 (C_3-C_6)사이클로알킬, 또는 치환되거나 치환되지 않은 (C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)사이클로알킬이거나; R^3 과 R^4 및 이들이 부착되는 산소원자는 함께 0를 함유하는 5-7원 헤테로사이클을 형성하고;
- [0015] R^5 는 치환되거나 치환되지 않은 (C_1-C_6)알킬이고;
- [0016] R^{10}, R^{11} 및 R^{12} 는 독립적으로 H 또는 D이고;
- [0017] 치환된 (C_1-C_6)알킬, 치환된 (C_3-C_6)사이클로알킬, 또는 치환된 (C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)사이클로알킬에서 치환체는 D, 할로젠, 하이드록실, 아미노, (C_1-C_6)알킬 아미노 및 (C_1-C_6)알콕시, 벤질옥시로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상(예를 들어, 1-6개, 바람직하게는, 1-5개)이고; 다수의 치환체가 있는 경우, 치환체는 동일하거나 상이하며;
- [0018] 단, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 및 X^6 중의 하나는 N이거나; X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 및 X^6 중의 적어도 하나는 CR^7 이다.
- [0019] 바람직하게는, 비대칭 중심은 (S)-배위된 탄소, (R)-배위된 탄소 또는 라세미체, 보다 바람직하게는, (S)-배위된 탄소를 가리킨다.
- [0020] 바람직한 실시양태에서, 치환되거나 치환되지 않은 (C_1-C_6)알킬, 치환되거나 치환되지 않은 (C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)사이클로알킬 또는 (C_1-C_6)알킬 아미노에서 (C_1-C_6)알킬은 바람직하게는 (C_1-C_4)알킬이다. (C_1-C_4)알킬은 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필, n-프로필, n-부틸, 이소부틸 또는 3급-부틸이다. 치환되거나 치환되지 않은 (C_1-C_6)알킬 또는 치환되거나 치환되지 않은 (C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)사이클로알킬에서 치환된 (C_1-C_6)알킬은 바람직하게는 하나 이상의 할로젠 또는 D로 치환된다. 바람직한 실시양태에서, 치환된 (C_1-C_6)알킬은 바람직하게는 $CD_3, CH_2D, CHD_2, C_2D_5, CH_2CD_3$ 또는 CHF_2 이다.
- [0021] 바람직한 실시양태에서, (C_1-C_6)알콕시는 바람직하게는 (C_1-C_4)알콕시이다. (C_1-C_4)알콕시는 바람직하게는 메톡시, 에톡시, 이소프로폭시, n-프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 또는 3급-부톡시이다.
- [0022] 바람직한 실시양태에서, 치환되거나 치환되지 않은 (C_3-C_6)사이클로알킬 및 치환되거나 치환되지 않은 (C_1-C_6)알킬-(C_3-C_6)사이클로알킬에서 (C_3-C_6)사이클로알킬은 바람직하게는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실이다.
- [0023] 바람직한 실시양태에서, 할로젠은 바람직하게는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드, 보다 바람직하게는, 불소, 염소 또는 브롬이다.
- [0024] 바람직한 실시양태에서, (C_1-C_6)알킬 아미노는 $\begin{matrix} R^a \\ | \\ \text{N} \\ | \\ R^b \end{matrix}$ 이고, 여기서, R^a 및 R^b 중의 하나는 H이고, 다른 하나는 (C_1-C_6)알킬이거나; R^a 및 R^b 는 독립적으로 (C_1-C_6)알킬이다.
- [0025] 바람직한 실시양태에서, R^1 과 R^2 및 이들이 부착되는 질소원자가 함께 N을 함유하는 5-7원 헤테로사이클을 형성

하는 경우, N을 함유하는 5-7원 헤테로사이클은 바람직하게는 , , ,  또는 로부터 선택된다.

[0026] 바람직한 실시양태에서, R³과 R⁴ 및 이들이 부착되는 산소원자가 함께 O를 함유하는 5-7원 헤테로사이클을 형성

하는 경우, O를 함유하는 5-7원 헤테로사이클은 바람직하게는  또는 이다.

[0027] 바람직한 실시양태에서, X¹은 N이고, X², X³, X⁴, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH, CD 또는 CR⁷이며;

[0028] 바람직한 실시양태에서, X²는 N이고, X¹, X³, X⁴, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH, CD 또는 CR⁷이며;

[0029] 바람직한 실시양태에서, X³은 N이고, X¹, X², X⁴, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH, CD 또는 CR⁷이며;

[0030] 바람직한 실시양태에서, X⁴는 N이고, X¹, X², X³, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH, CD 또는 CR⁷이며;

[0031] 바람직한 실시양태에서, X⁵는 N이고, X¹, X², X³, X⁴ 및 X⁶은 독립적으로 CH, CD 또는 CR⁷이며;

[0032] 바람직한 실시양태에서, X⁶은 N이고, X¹, X², X³, X⁴ 및 X⁵는 독립적으로 CH, CD 또는 CR⁷이다.

[0033] 바람직한 실시양태에서, X⁶은 N이고, X¹, X², X³은 독립적으로 CH, CD 또는 CR⁷이고, X⁴, X⁵는 독립적으로 CH, CD 이고;

[0034] 바람직한 실시양태에서, X⁶은 N이고, X¹은 CR⁷이고, X², X³, X⁴ 및 X⁵는 독립적으로 CH 또는 CD이다. 추가의 실시양태에서, X⁶은 N이고, X¹은 CR⁷이고, X², X³, X⁴ 및 X⁵는 CH이다.

[0035] 바람직한 실시양태에서, X⁶은 N이고, X²는 CR⁷이고, X¹, X³, X⁴ 및 X⁵는 독립적으로 CH 또는 CD이다. 추가의 실시양태에서, X⁶은 N이고, X²는 CR⁷이고, X¹, X³, X⁴ 및 X⁵는 CH이다.

[0036] 바람직한 실시양태에서, X⁶은 N이고, X³은 CR⁷이고, X¹, X², X⁴ 및 X⁵는 독립적으로 CH 또는 CD이다. 추가의 실시양태에서, X⁶은 N이고, X³은 CR⁷이고, X¹, X², X⁴ 및 X⁵는 CH이다.

[0037] 바람직한 실시양태에서, R¹ 및 R² 중의 하나는 H 또는 D이고, 다른 하나는 R⁶-S(O)₂- 또는 R⁶-C(O)-이다. 추가의 실시양태에서, R¹ 및 R² 중의 하나는 H이고, 다른 하나는 R⁶-C(O)-이다.

[0038] 바람직한 실시양태에서, R⁶은 (C₃-C₆)사이클로알킬; 또는 D, 할로젠, 하이드록실, 아미노, (C₁-C₄)알킬 아미노, (C₁-C₄)알콕시, 벤질옥시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬이다. 바람직하게는, R⁶은 (C₃-C₆)사이클로알킬; 또는 (C₁-C₄)알콕시, 벤질옥시로부터 선택된 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된 (C₁-C₄)알킬이다. 추가로 바람직하게는, R⁶은 사이클로프로필, 메틸, 에틸, 하이드록시메틸, 벤질옥시메틸, 메톡시메틸, 이소부틸, 디메틸아미노메틸, 이소프로필, CD₃ 또는 C₂D₅이다.

[0039] 바람직한 실시양태에서, R⁷은 불소, 염소, 브롬 또는 시아노이다.

[0040] 바람직한 실시양태에서, R³ 및 R⁴는 독립적으로 수소, 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)알킬이다. 치환된 (C₁-C₆)알킬은 하나 이상의 할로젠 또는 D로 치환된 (C₁-C₆)알킬일 수 있다. 바람직하게는, R³ 및 R⁴는 독립적으로

H, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, CD₃, CH₂D, CHD₂, C₂D₅, CH₂CD₃ 또는 CHF₂이다.

[0041] 바람직한 실시양태에서, R⁵는 치환되거나 치환되지 않은 (C₁-C₆)알킬이다. 보다 바람직한 실시양태에서, R⁵는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, CD₃, CH₂D, CHD₂, C₂D₅, 또는 CH₂CD₃이다.

[0042] 바람직한 실시양태에서, X³은 CR⁷이고, X¹, X², X⁴, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH 또는 CD이며; R⁷은 불소, 염소 또는 시아노이다.

[0043] 바람직한 실시양태에서, X²은 CR⁷이고, X¹, X³, X⁴, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH 또는 CD이며; R⁷은 불소, 염소 또는 시아노이다.

[0044] 바람직한 실시양태에서, X¹은 CR⁷이고, X², X³, X⁴, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH 또는 CD이며; R⁷은 불소, 염소 또는 시아노이다.

[0045] 바람직한 실시양태에서, X³은 CR⁷이고, X¹, X², X⁴, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH 또는 CD이며; R⁷은 불소, 염소 또는 시아노이고; R³ 및 R⁴ 중의 하나는 치환된 (C₁-C₆)알킬, 치환된 (C₃-C₆)사이클로알킬 또는 치환된 (C₁-C₆)알킬-(C₃-C₆)사이클로알킬이다. 바람직하게는, R³ 및 R⁴ 중의 하나는 하나 이상의 할로겐 또는 D로 치환된 (C₁-C₆)알킬이다. 보다 바람직하게는, R³ 및 R⁴ 중의 하나는 CD₃ 또는 CHF₂이다.

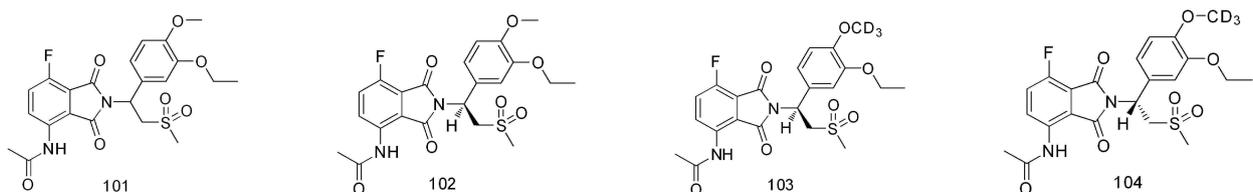
[0046] 바람직한 실시양태에서, X²은 CR⁷이고, X¹, X³, X⁴, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH 또는 CD이고; R⁷은 불소, 염소 또는 시아노이고; R³ 및 R⁴ 중의 하나는 치환된 (C₁-C₆)알킬, 치환된 (C₃-C₆)사이클로알킬 또는 치환된 (C₁-C₆)알킬-(C₃-C₆)사이클로알킬이다. 바람직하게는, R³ 및 R⁴ 중의 하나는 하나 이상의 할로겐 또는 D로 치환된 (C₁-C₆)알킬이다. 보다 바람직하게는, R³ 및 R⁴ 중의 하나는 CD₃ 또는 CHF₂이다.

[0047] 바람직한 실시양태에서, X¹은 CR⁷이고, X², X³, X⁴, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH 또는 CD이고; R⁷은 불소, 염소 또는 시아노이고; R³ 및 R⁴ 중의 하나는 치환된 (C₁-C₆)알킬, 치환된 (C₃-C₆)사이클로알킬 또는 치환된 (C₁-C₆)알킬-(C₃-C₆)사이클로알킬이다. 바람직하게는, R³ 및 R⁴ 중의 하나는 하나 이상의 할로겐 또는 D로 치환된 (C₁-C₆)알킬이다. 보다 바람직하게는, R³ 및 R⁴ 중의 하나는 CD₃ 또는 CHF₂이다.

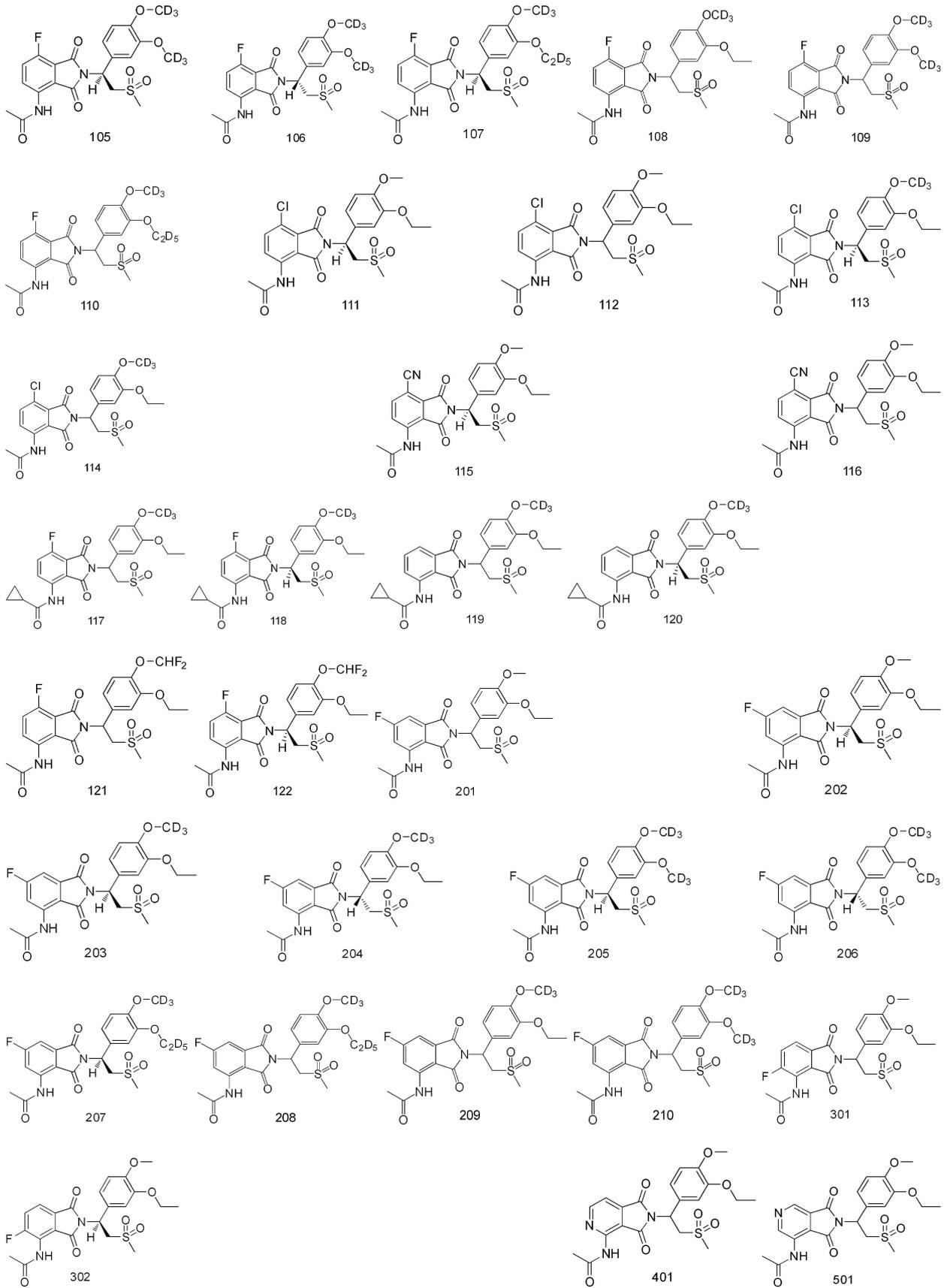
[0048] 바람직한 실시양태에서, X³은 CR⁷이고, X¹, X², X⁴, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH 또는 CD이고; R⁷은 불소, 염소 또는 시아노이고; R³ 및 R⁴ 중의 하나는 CH₃, CD₃, C₂H₅, C₂D₅, CH₂CD₃ 또는 CHF₂이고, 다른 하나는 CD₃ 또는 CHF₂이다.

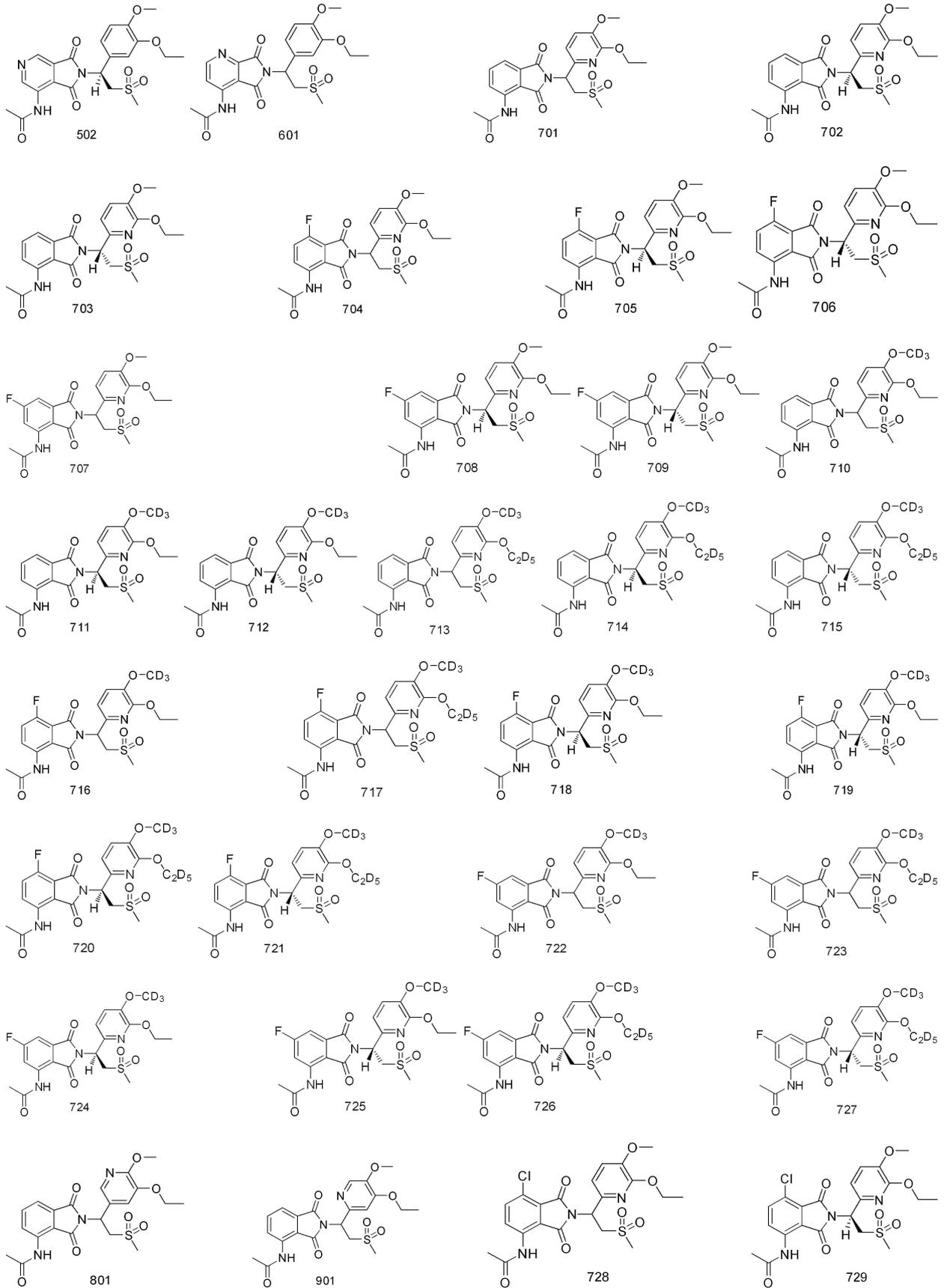
[0049] 바람직한 실시양태에서, X³은 CR⁷이고, X¹, X², X⁴, X⁵ 및 X⁶은 독립적으로 CH 또는 CD이고; R⁷은 불소, 염소 또는 시아노이고; R³은 CD₃ 또는 CHF₂이고, R⁴는 CH₃, CD₃, C₂H₅, C₂D₅ 또는 CH₂CD₃이다.

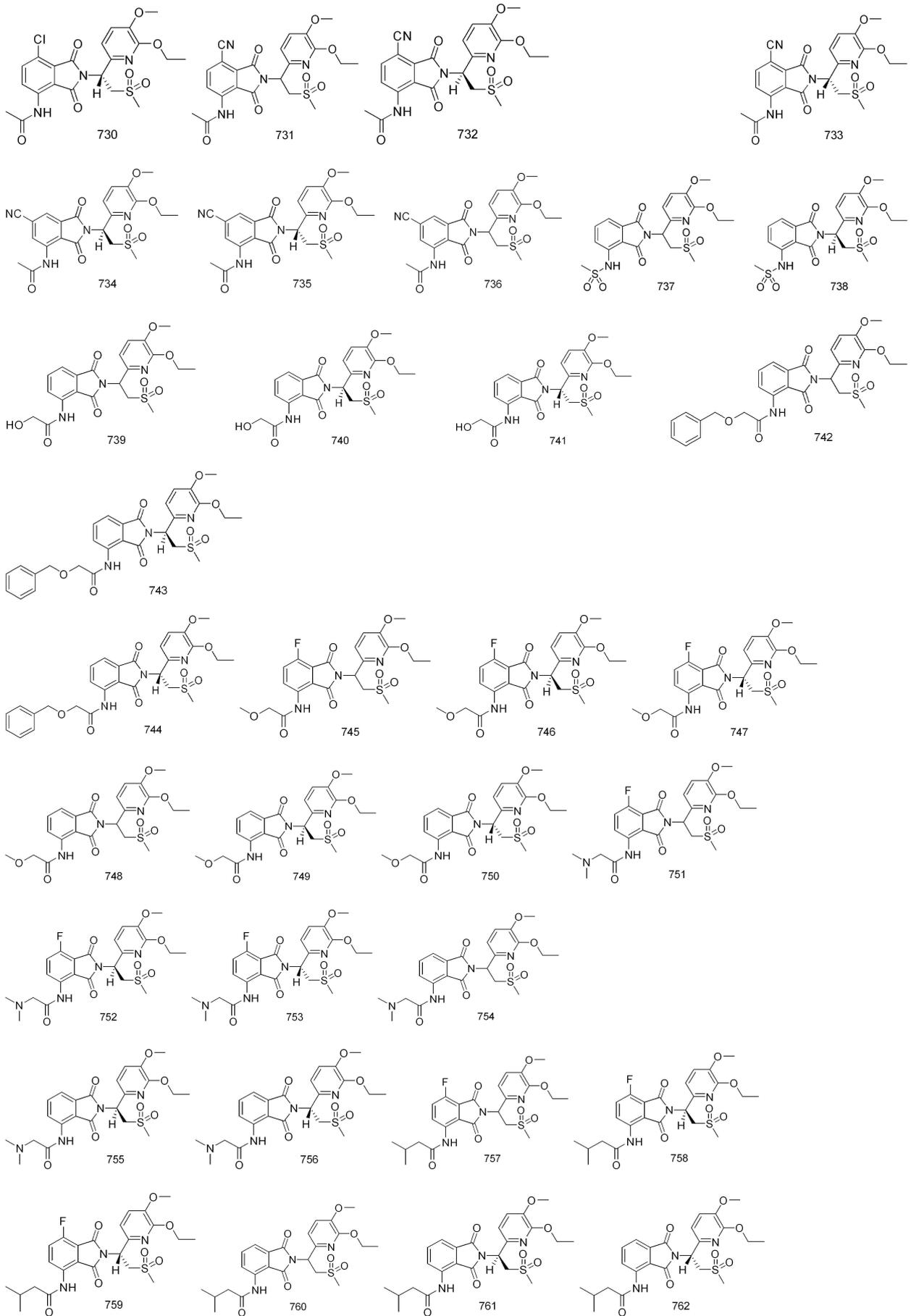
[0050] 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 다음의 화합물로부터 선택된다:

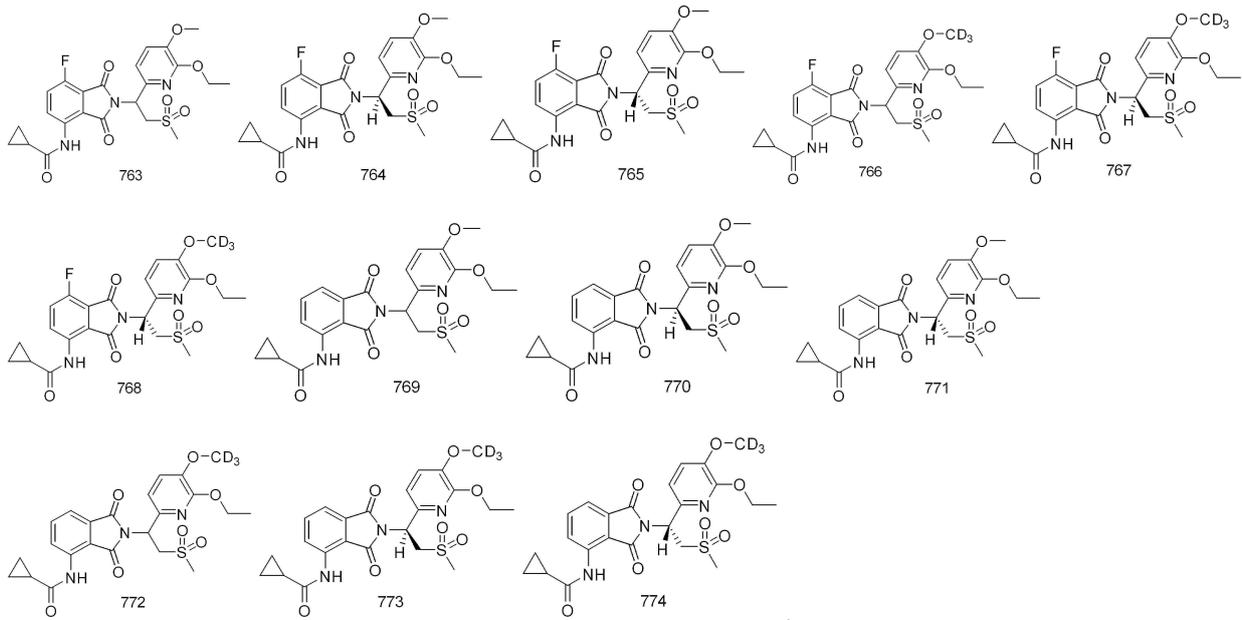


[0051]

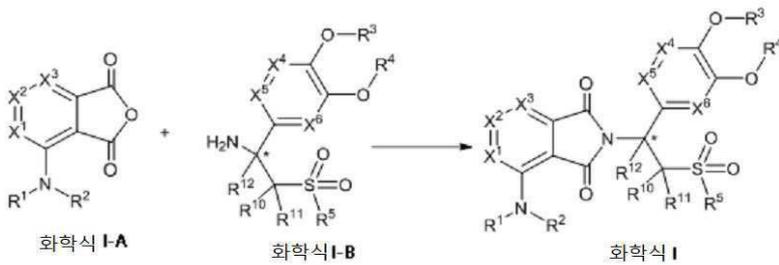








[0052] 본 발명은 추가로 방법 A 또는 방법 B로부터 선택되는 화학식 I의 화합물의 제조방법을 제공한다: 하기 단계들을 포함하는 방법 A: 화학식 I-A의 화합물 및 화학식 I-B의 화합물을 다음과 같이 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계;



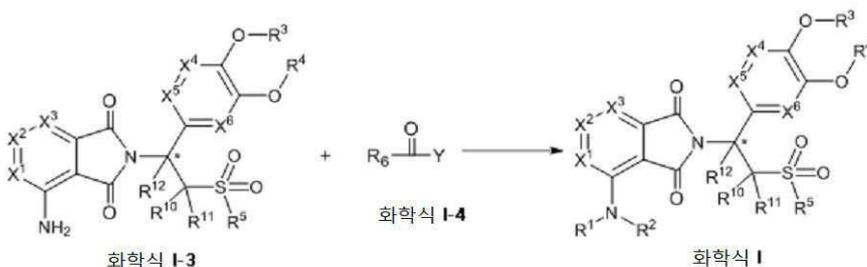
[0053]

[0054] 여기서, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}$ 및 R^{12} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0055] 바람직하게는, 화학식 I-A의 화합물 및 화학식 I-B의 화합물은 산의 존재하에서 반응한다. 산은 유기 합성 분야에서 이러한 반응을 위한 통상적인 산이며, 바람직하게는, 아세트산이다.

[0056] 화학식 I의 화합물의 제조방법에서, 반응 조건은 유기 합성 분야에서 이러한 반응을 위한 통상적인 조건일 수 있다. 반응에서, 산의 양은 반응에 영향을 미치지 않는 한 특별히 제한되지 않을 수 있다. 화학식 I-A의 화합물 및 화학식 I-B의 화합물의 양은 유기 합성 분야에서 이러한 반응의 통상적인 양에 따라 선택될 수 있다. 반응 온도는 이 분야에서 이러한 반응을 위한 통상적인 온도, 바람직하게는, 10°C-120°C일 수 있다.

[0057] 하기의 단계들을 포함하는 방법 B: 화학식 I-3의 화합물 및 화학식 I-4의 화합물을 다음과 같이 반응시켜 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계;



[0058]

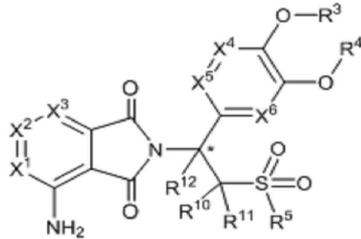
[0059] 여기서, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}$ 및 R^{12} 는 위에 정의된 바와 같고; Y는 이탈 그룹, 예를 들어 할로겐이다.

[0060] 방법 B의 또 다른 실시양태에서, 화학식 I-4의 화합물을 화학식 I-4'의 화합물 ($R^6-S(O)_2-Y$)로 대체하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있으며, 여기서 그룹들은 상기 정의된 바와 같다.

[0061] 화학식 I의 화합물의 제조방법은 또한 유기 합성 분야에서 이러한 종류의 화합물의 통상적인 방법을 참고하여 입수할 수 있다. 화학 반응에 관련된 조건 및 단계는 유기 합성에서의 이러한 반응의 통상적인 조건 및 단계를 참조하여 수행할 수 있으며, 상기 언급된 방법에 의해 수득된 화합물은 또한 주변 위치에서 추가로 변형되어 본 발명의 다른 표적 화합물을 얻을 수 있다.

[0062] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물의 합성을 위한 중간체 화합물, 예를 들어 화학식 I-3의 화합물을 제공한다:

[0063] [화학식 I-3]



[0064] ;

[0065] 위의 화학식에서, $X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^{10}, R^{11}$ 및 R^{12} 는 상기 정의된 바와 같다.

[0066] 본 발명은 또한 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 및 전구약물, 및 하나 이상의 약학적 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 약학 조성물은 약리학적 활성을 갖는 또 다른 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 또 다른 치료제는 항-혈관형성 약물, 면역조절제, 면역치료 약물, 화학요법 약물, 호르몬 화합물, 항-종양 약물 또는 항염증 약물을 포함하지만 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0067] 약학적으로 허용가능한 부형제는 의약품 제조 분야에서 널리 사용되는 것일 수 있다. 부형제는 주로 안전하고 안정하며 기능화된 약학 조성물을 제공하는데 사용되며, 대상체가 투여를 제공받은 후 원하는 속도로 활성 성분을 용해시키거나 대상체가 조성물을 투여받은 후 활성 성분의 효과적인 흡수를 촉진시키는 방법을 제공할 수 있다. 부형제는 불활성 충전제일 수 있거나, 조성물의 전체 pH 값을 안정화시키거나 조성물의 활성 성분의 분해를 방지하는 것과 같은 특정 기능을 제공할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제는 하기 부형제 중의 하나 이상을 포함할 수 있다: 결합제, 현탁화제, 유화제, 희석제, 충전제, 과립화제, 접착제, 붕괴제, 운할제, 점착 방지제, 활택제, 습윤제, 겔화제, 흡수 억제제, 용해 억제제, 보강제, 흡착제, 완충제, 킬레이트제(chelating agent), 방부제, 착색제, 미각조절제 및 감미료.

[0068] 본 발명의 약학 조성물은 당업자에게 공지된 임의의 방법에 따라 본원에 개시된 내용을 기초로 하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 약학 조성물은 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물을 약제의 통상적인 제조 기술에 기초하여 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 기술은 기존의 혼합, 용해, 과립화, 유화, 가루화, 포장, 삽입 또는 동결건조 공정을 포함하나, 이에 국한되는 것은 아니다.

[0069] 본 발명에 따른 약학 조성물은 주사(정맥내), 점막, 경구 투여(고체 및 액체 제제), 흡입, 안구 투여, 직장 투여, 국소 또는 비경구(주입, 주사, 이식, 피하, 정맥, 동맥, 근육내) 투여를 포함하는 임의의 경로로 투여하기 위해 제제화될 수 있다. 본 발명의 약학 조성물은 또한 조절된 방출 또는 지연 방출 투약 형태일 수 있다. 고체 경구 제제의 예는 분말, 캡슐, 당의정, 연질 캡슐 또는 정제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 경구 또는 점막 투여를 위한 액체 제제의 예는 현탁액, 에멀전, 엘릭서제 및 용액을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 국소 제제의 예는 에멀전, 겔, 연고, 크림, 패치, 페이스트, 폼, 로션, 점적 또는 세럼(serum) 제제를 포함하나 이에 한정되지 않는다. 비경구 투여를 위한 제제의 예는 주사 용액, 약학적으로 허용 가능한 담체에 용해 또는 현탁될 수 있는 건식 제제, 주사 가능한 현탁액 및 주사 가능한 에멀전을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 약학 조성물의 다른 적합한 제제의 예로는 점안제 및 다른 안과 제제; 비강 분무 또는 흡입과 같은 에어로졸; 비경구 투여에 적합한 액체 투약형; 좌약 및 향정을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

- [0070] 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 및 전구약물, 임의의 약학 조성물 또는 이의 제제 등의 치료적 또는 예방적 양은 일정 기간(약물 전달 주기)에 걸쳐 대상체에 투여될 수 있고, 이어서 화합물이 없는 기간(비-약물 전달 주기)이 뒤따른다. 약물 전달 주기와 비-약물 전달 주기는 필요한 시간 동안 반복될 수 있다. 약물 전달 주기 및 비-약물 전달 주기의 필요한 길이 및 시간은 치료 또는 예방되는 질병, 장애 또는 상태의 유형 및/또는 중증도, 및 대상체의 성별, 연령, 체중, 및 다른 변수(예: 대상체의 생물학적, 물리적 및 생리적 조건 등)에 좌우된다. 당업자는 본원에 개시된 내용에 기초하여 약물 전달 주기 및 비-약물 전달 주기에 적합한 길이 및 시간을 충분히 결정할 수 있다.
- [0071] 본 발명은 치료적 유효량의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 및 전구약물, 또는 이의 약학 조성물을 필요로 하는 대상체에게 투여함을 포함하여, PDE4 또는 TNF- α 의 생성 또는 활성을 조절하는 방법을 추가로 제공하였다.
- [0072] 본 발명은 PDE4 및/또는 TNF- α 의 생성 또는 활성을 조절하기 위한 약제의 제조에 있어서의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 및 전구약물의 용도를 추가로 제공하였다.
- [0073] 본 발명은 PDE4 및/또는 TNF- α 의 생성 또는 활성을 조절하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 및 전구약물을 추가로 제공하였다.
- [0074] 일 실시양태에서, 용어 "조절하다"가 특정 분자의 활성 또는 생성을 기술하는데 사용되는 경우, 이것은 분자의 활성 또는 생성을 억제하는 것을 말한다. 또 다른 실시양태에서, 용어 "조절하다"가 특정 분자의 활성 또는 생성을 기술하는데 사용되는 경우, 이것은 분자의 활성 또는 생성을 증가시키거나 강화시키는 것을 말한다. 그러나, 다른 실시양태에서, 용어 "조절하다"가 특정 분자의 활성 또는 생성을 기술하는데 사용되는 경우, 이것은 분자의 활성 또는 생성을 감소시키거나 증가시키는 것을 말한다.
- [0075] 또 다른 측면에서, 치료적 또는 예방적 유효량의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물, 또는 이의 약학 조성물을 대상체에게 투여함을 포함하여, PDE4 및/또는 TNF- α 의 비정상적인 생성 또는 조절에 의해 야기되는 질병, 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.
- [0076] 본 발명은 PDE4 및/또는 TNF- α 의 비정상적인 생성 또는 조절과 관련된 질병, 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위한 약제의 제조에 있어서의 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 및 전구약물의 용도를 추가로 제공하였다.
- [0077] 본 발명은 PDE4 및/또는 TNF- α 의 비정상적인 생성 또는 조절과 관련된 질병, 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하는데 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 및 전구약물을 추가로 제공하였다.
- [0078] 본 발명의 방법 또는 용도에 따르면, PDE4 및/또는 TNF- α 의 비정상적인 생성 또는 조절과 관련된 질병, 장애 또는 상태의 예는 암, 염증 질환, 바람직하지 않은 혈관생성과 관련된 질환 및 장애, 통증, 황반 변성(MD) 증후군, 피부병, 각화증, 호흡기 질환(예를 들어 천식 또는 COPD), 면역 결핍증, 중추 신경계(CNS) 질환, 자가면역 질환, 죽상 동맥 경화증, 유전, 알레르기, 바이러스, 수면 장애 및 관련 증후군을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 당해 분야의 질병, 장애 또는 상태의 잘 알려진 예는 PCT 특허 공보 W02012015986 및 W02006018182 및 미국 특허 공보 US20100204227에 기재된 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0079] 일 실시양태에서, PDE4 및/또는 TNF- α 의 비정상적인 생성 또는 조절과 관련된 질병, 장애 또는 상태의 예는 건선 관절염 및 판상형 건선이다.
- [0080] 본 발명의 질병, 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법은 하나 이상의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 용매화물, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 및 전구약물을 임의의 적합한 수단, 예를 들어 주사, 점막, 구강, 흡입, 안구, 직장, 장시간 사용 임플란트, 리포솜, 유체 또는 지속 방출법으로 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.
- [0081] 당해 기술분야의 숙련가는 본 발명의 화합물의 치료적 유효량 또는 예방적 유효량이 특정 대상체에 대한 인자,

예를 들어 나이, 식이요법, 건강 등, 치료하거나 예방할 질병, 장애 또는 상태의 중증도, 합병증 및 유형, 및 사용된 제제 등에 따라 다를 수 있다는 것을 이해한다. 본 발명의 개시에 기초하여, 당업자는 대상체에서 원하는 생물학적 또는 의학적 반응을 유도할 수 있도록 대상체에게 투여될 화합물의 치료적 유효량 또는 예방적 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.

- [0082] 본 출원은 다양한 출판물, 논문 및 특허를 인용하거나 기술하며, 이들 인용 문헌을 인용하거나 기술하거나 또는 이들 문헌 전체를 통합하거나 이들 참고문헌을 논의하는 목적은 이들 참고문헌의 내용이 본 발명의 선행기술의 일부에 기여한다는 것을 인정하는 것이 아니라, 본 발명의 배경을 예시하기 위한 것이다.
- [0083] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 기술적 및 과학적 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 그렇지 않은 경우, 본 명세서에서 사용되는 특정 용어는 본 명세서에서 기술된 의미를 갖는다. 본원에 인용된 모든 특허, 공개된 출원 및 출판물은 본 명세서에서 상세하게 설명하는 것과 같이 본원에 참고문헌으로 포함된다. 문맥상 특별히 명시하지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 단수 형태는 복수의 의미를 포함한다는 것을 유의해야 한다.
- [0084] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 비율(백분율 포함) 또는 부(part)는 중량 기준이다.
- [0085] 수치 변수와 함께 사용되는 경우, 용어 "약" 및 "대략"은 일반적으로 해당 변수의 값과 해당 변수의 모든 값이 실험 오차 내에 있거나(예를 들면, 평균에 대해 95% 신뢰 구간내) 또는 명시된 값의 $\pm 10\%$ 이상임을 의미한다.
- [0086] 표현 "포함하는(comprising)", "포함하는(including)", "갖는(having)" 등은 개방된 의미이며, 추가의 열거되지 않은 요소, 단계 또는 성분을 배제하지 않는다. 표현 "로 이루어진(consisting of)"은 명시되지 않은 임의의 요소, 단계 또는 성분을 배제한다. 표현 "로 필수적으로 이루어진(consisting essentially of)"은 범위가 특정 요소, 단계 또는 성분, 및 청구된 주제의 기본적인 신규한 특성에 실질적으로 영향을 주지 않는 임의로 존재하는 요소, 단계 또는 성분에 제한된다는 것을 의미한다. 표현 "포함하는(comprising)"은 "로 필수적으로 이루어진(consisting essentially of)" 및 "로 이루어진(consisting of)"을 포함하는 것으로 이해해야 한다.
- [0087] 용어 "치환된" 또는 "치환하다"는 특정 원자의 원자가 상태가 정상이고 치환된 화합물이 안정한 한, 특정 원자상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 치환체로 치환됨을 의미한다.
- [0088] 본원에서 사용된 바와 같이, 특정 염, 조성물 및 부형제 등이 "약학적으로 허용가능하다"라고 언급된 경우, 이는 염, 조성물 또는 부형제 등이 일반적으로 무독성이고, 안전하며, 바람직하게는 포유동물, 보다 바람직하게는 인간인 대상체에 투여하기 적합하다는 것을 의미한다.
- [0089] 본원에 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 약학적으로 허용가능한 유기 또는 무기 염을 지칭한다. 염의 예는 황산염, 구연산염, 아세트산염, 옥살산염, 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 질산염, 중황산염, 인산염, 산성 인산염, 이소니코틴산염, 락트산염, 살리실산염, 산성 구연산염, 타르타르산염, 올레산염, 타닌산염, 판토텐산염, 중타르타르산염, 아스코르브산염, 숙신산염, 말레산염, 겐티신산염, 푸마르산염, 글루콘산염, 글루쿠론산염, 당산염, 포름산염, 벤조산염, 글루탐산염, 메탄술폰산염, 에탄술폰산염, 벤조술폰산염, p-톨루엔술폰산염 및 엠보네이트(즉, 1-1-메틸렌-비스(2-하이드록실-3-나프토에이트))를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 화합물은 다양한 아미노산과 약학적으로 허용가능한 염을 형성하는데 사용될 수 있다. 적합한 알칼리 염은 알루미늄염, 칼슘염, 리튬염, 마그네슘염, 칼륨염, 나트륨염, 아연염, 비스무트염 및 디에탄올아민 염을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0090] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "대사산물"은 생체내(in vivo)에서 화학 구조 변화를 겪은 약물 분자에 의해 생성된 활성 물질을 지칭하며, 활성 물질은 일반적으로 전술한 약물 분자의 유도체이고, 또한 화학적으로 변형될 수 있다.
- [0091] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 달리 특정되지 않는 한, 용어 "다형체"는 결정화될 때 격자 공간에서 분자의 상이한 배열에 의해 형성된 하나 이상의 종류의 결정 구조를 지칭한다.
- [0092] 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "공-결정"은 하나 이상의 API(활성 약학 성분) 분자 및 하나 이상의 목적(또는 리간드) 분자를 포함하는 다중-성분 시스템을 지칭한다. 공-결정에서, API 분자와 목적(또는 리간드) 분자는 순수한 형태로만 사용되는 경우 상온에서 고체로 존재한다(공-결정을 용매화물 또는 수화물과 구별하기 위해). 이러한 특정 정의로부터, API 분자와 손님 분자(guest molecule) 사이에서 중요하거나 완전한 양성자 교환이 일어나는 염은 제외된다. 공-결정에서, API 및 리간드는 수소 결합 및 다른 가능한 비공유 상호작용을 통해 상호작용한다. 공-결정 자체가 수화물을 포함하는 용매화물을 형성할 수 있음을 주목한다.

- [0093] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "용매화물"은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물의 결정 형태를 지칭하며, 이는 또한 결정 구조 내에 혼입된 하나 이상의 용매 분자를 가진다. 용매화물은 화학양론적 양 또는 비-화학양론적 양의 용매를 포함할 수 있고, 용매 중의 용매 분자는 규칙적 또는 비-규칙적 배열로 존재할 수 있다. 비-화학양론적 양의 용매 분자를 함유하는 용매화물은 용매화물로부터 하나 이상의 용매 분자(그러나 전부는 아님)를 잃음으로써 형성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 용매화물은 수화물을 지칭하는데, 이는 화합물의 결정이 물 분자를 추가로 포함하고 물 분자가 용매로서 사용되는 것을 의미한다.
- [0094] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시하지 않는 한, 용어 "전구약물"은 생물학적 반응성 작용기를 포함하는 화합물의 유도체를 지칭하고, 생물학적 반응성 작용기는 화합물로부터 절단되거나, 생물학적 조건(생체내 또는 시험관내)하에서 화합물을 제공하기 위해 다른 방식으로 반응할 수 있다. 통상적으로, 전구약물은 불활성이거나, 적어도 화합물보다 낮은 활성을 갖는데, 이는 생물학적 반응성 작용기로부터 절단된 후에 화합물이 그의 활성을 나타내도록 만든다. 생물학적 반응성 작용기는 생물학적 조건하에서 가수분해되거나 산화되어 화합물을 생성할 수 있다. 예를 들어, 전구약물은 생물학적으로 가수분해 가능한 기를 포함할 수 있다. 생물학적으로 가수분해 가능한 기의 예는 생물학적으로 가수분해 가능한 포스페이트, 생물학적으로 가수분해 가능한 에스테르, 생물학적으로 가수분해 가능한 아미드, 생물학적으로 가수분해 가능한 탄산 에스테르, 생물학적으로 가수분해 가능한 카바메이트 및 생물학적으로 가수분해 가능한 우레이드를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0095] 본 발명의 화학식 I의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물은 하나 이상의 비대칭 중심("입체이성질체")을 포함할 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "입체이성질체"는 거울상 이성질체, 부분 입체이성질체, 에피머(epimer), 엔도-엑소 이성질체, 아트로프 이성질체(atropisomer), 위치 이성질체, 시스- 및 트랜스-이성질체를 포함하는 모든 입체이성질체를 지칭한다. 본원의 "입체이성질체"는 또한 상기 다양한 입체이성질체의 "순수 입체이성질체" 및 "농축된 입체이성질체" 또는 "라세미 이성질체"를 포함한다. 이들 입체이성질체는 비대칭 합성 공정에 따라 제조되거나, 키랄 분리 공정(박층 크로마토그래피, 회전 크로마토그래피, 칼럼 크로마토그래피, 기체 크로마토그래피, 고압 액체 크로마토그래피 등을 포함하나 이에 제한되지 않음)에 의해 분리, 정제 및 농축될 수 있을 뿐만 아니라, 다른 키랄 화합물(들)과의 결합(화학적 결합 등) 또는 염화(물리적 결합 등)에 의한 키랄 분리에 의해 수득될 수 있다. 본원에서 용어 "순수 입체이성질체"는 화합물의 입체이성질체의 질량 함량이 화합물의 다른 입체이성질체와 비교하여 95% 이상인 것을 지칭한다. 본원에서 용어 "농축된 입체이성질체"는 화합물의 입체이성질체의 질량 함량이 화합물의 다른 입체이성질체에 비해 50% 이상인 것을 지칭한다. 본원에서 용어 "라세미 이성질체"는 화합물의 입체이성질체의 질량 함량이 화합물의 다른 입체이성질체의 그것과 동일한 것을 지칭한다.
- [0096] 본원에서 사용된 용어 "동위원소 화합물"은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 대사산물 또는 전구약물에 포함된 천연 또는 비-천연 존재량을 가진 하나 이상의 원자 동위원소가 존재한다는 것을 지칭한다. 비-천연 존재량을 가진 원자 동위원소는 중수소(²H 또는 D), 삼중수소(³H 또는 T), 요오드-125(¹²⁵I), 인-32(³²P), 탄소-13(¹³C) 또는 탄소-14(¹⁴C)를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 동위원소 화합물은 또한 치료제 또는 진단제(즉, 내부 현상제) 또는 연구 도구로서 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 모든 동위원소 변이체는 방사성 여부와 관계없이 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0097] 본원에서 사용된 용어 "동위원소 농축"은 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물에 포함된 비-천연 존재량을 가진 하나 이상의 원자 동위원소가 존재한다는 것을 지칭한다. 용어 "동위원소 농축"은 또한 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물 화합물이 비-천연 존재량을 가진 하나 이상의 동위원소 원자를 포함한다는 것을 지칭한다.
- [0098] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "환자" 또는 "대상체"는 본 발명의 일 실시양태에 따르는 화합물 또는 조성물로 치료되거나 치료된 임의의 동물을 지칭하며, 포유동물이 바람직하고 인간이 가장 바람직하다. 본원에 사용된 용어 "포유동물"은 임의의 포유동물을 포함한다. 포유류의 예로는 소, 말, 양, 돼지, 고양이, 개, 마우스, 래트, 토끼, 기니피그, 원숭이, 인간 등을 포함하나 이에 제한되는 것은 아니고, 인간이 가장 바람직하다. 용어 "대상체" 및 "환자"는 본원에서 상호교환하여 사용된다.
- [0099] 일 실시양태에서, 용어 "치료하다" 및 "치료하는"은 암 또는 질병의 증상을 감소시키거나 안정화시킴으로써 암

을 치료하는 것과 같은, 질병 또는 장애 또는 이들의 식별 가능한 증상 중 하나 이상을 개선, 예방 또는 역전시키는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, "치료하다" 또는 "치료하는"은 치료되는 질병 또는 장애의 하나 이상의 측정 가능한 신체 매개변수의 개선, 예방 또는 역전을 지칭하며, 질병 또는 장애는 포유동물에서 식별되지 않을 수 있다. 그러나, 또 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다" 또는 "치료하는"은 식별 가능한 증상의 안정화와 같은 물리적, 또는 물리적 매개변수의 안정화와 같은 생리학적, 또는 두 가지 모두에서 질병 또는 장애의 진행을 늦추는 것을 지칭한다. 또 다른 실시양태에서, 용어 "치료하다" 또는 "치료하는"은 질병 또는 장애의 발병을 지연시키는 것을 지칭한다.

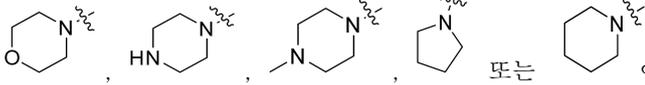
- [0100] 일부 실시양태에서, 화합물은 예방 목적으로 투여된다. 본원에서 사용된 바와 같이, "예방하다" 또는 "예방하는"은 주어진 질병 또는 증상의 위험 감소를 지칭한다. 바람직한 실시양태에서, 지정된 화합물은 예방 목적으로 가족력이나 암 또는 자가면역 질환의 경향이 있는 대상체와 같은 대상체에게 투여된다.
- [0101] 본원에 사용된 바와 같이, "치료적 유효량"은 조직 시스템, 동물 또는 사람에 대해 생물학적 또는 의학적 반응 (연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상외에 의해 추구되는)을 일으킬 수 있는 화합물 또는 조성물의 양을 지칭하는데, 이는 치료를 받고 있는 증상이나 질병의 증상을 완화시키는 것을 포함할 수 있다. 바람직한 양태에서, 치료적 유효량은 PDE4 및/또는 TNF- α 의 비정상적인 생성 또는 조절과 관련된 질병, 장애 또는 상태를 효과적으로 치료하거나 개선가능하게 치료 또는 예방하기에 충분한 양이다.
- [0102] 용어 "예방적 유효량"은 대상체에서 질병의 발병을 억제할 수 있는 활성 화합물 또는 활성제(연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상외에 의해 추구되는)의 양을 지칭한다. 화합물의 예방적 유효량은 질병, 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위한 치료 효과를 제공할 수 있는, 단독으로 또는 다른 활성 화합물과 조합하여 사용되는 치료제의 양을 지칭한다.
- [0103] 달리 특정되지 않는 한, 본원에서 사용된 용어 "a" 또는 "an" 이라는 단수 형태는 또한 복수 의미를 포함한다.
- [0104] 달리 특정되지 않는 한, 본원에서 사용된 "또는(or)" 또는 "및(and)"은 "및/또는"을 지칭한다.
- [0105] 달리 특정되지 않는 한, 본원에서 특정 기의 "www" 또는 "—" 은 연결 위치를 지칭한다.
- [0106] 용어 "임의" 또는 "임의로"는 이에 후속적으로 기술된 사건 또는 상황이 일어날 수도 또는 일어나지 않을 수도 있음을 의미한다. 이 용어는 사건 또는 상황이 일어날 수도 또는 일어나지 않을 수도 있는 경우를 포함한다. 예를 들어, "임의 치환" 또는 "임의로 치환된"은 치환되지 않거나 또는 치환되는 경우를 포함한다.
- [0107] 본원에서 사용되는 용어 "C_m-C_n" 또는 "C_{m-n}"는 부분에서 m-n개 탄소 원자를 지칭한다. 예를 들면, "C₁-C₆ 알킬"은 1-6개 탄소 원자를 갖는 알킬을 지칭한다. 본원에서 숫자의 범위는 주어진 범위의 정수 및 이들 정수에 의해 형성된 하위-범위를 포괄한다. 예를 들면, "C₁₋₆" 또는 "C₁-C₆"은 그룹이 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 탄소 원자를 가질 수 있음을 의미한다. 상응하게, "C₁₋₆ 알킬"은 "C₂₋₅", "C₁₋₄", "C₂₋₄" 및 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, 등을 포괄한다.
- [0108] 본원에서 사용되는 용어 "하나 이상" 또는 "적어도 하나"는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 그 이상을 지칭한다.
- [0109] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "헤테로"는 헤테로원자 또는 헤테로원자 그룹 (즉, 헤테로원자를 함유하는 원자 그룹), 즉, 탄소 및 수소 이외의 원자, 또는 이들 원자를 함유하는 원자 그룹을 지칭한다. 바람직하게는, 헤테로원자는 산소, 질소, 황 등으로부터 독립적으로 선택된다. 둘 이상의 헤테로원자가 있는 실시양태에서, 둘 이상의 헤테로원자는 서로 동일할 수 있거나, 둘 이상의 헤테로원자의 일부 또는 전부는 서로 상이할 수 있다.
- [0110] 용어 "알킬"은, 단독으로 사용되거나 다른 용어와 조합하여 사용되는 경우, 단일 결합에 의해 분자의 나머지에 연결된, 탄소 및 수소 원자의 직쇄 또는 측쇄로 이루어진 포화 지방족 탄화수소 그룹을 지칭한다. "알킬"은, 예를 들면, C₁-C₆ 알킬을 포함한다. 비제한적인 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 본원에 기술된 알킬 그룹은 임의로 치환될 수 있다.
- [0111] 용어 "알콕시"는, 단독으로 사용되거나 다른 용어와 조합하여 사용되는 경우, "-O-"에 의해 분자의 나머지에 연결된 상기한 "알킬"을 지칭하며, 여기서 알킬은 상기한 바와 같이 정의된다. "알콕시"는, 예를 들면, C₁-C₆ 알

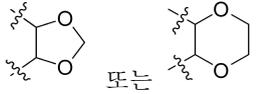
족시를 포함한다. 본원에 기술된 알콕시는 임의로 치환될 수 있다.

[0112] 용어 " C_3-C_6 사이클로알킬"은, 단독으로 사용되거나 다른 용어와 조합하여 사용되는 경우, 3, 4, 5 또는 6개 탄소 원자를 함유하는 포화 1가 탄화수소 환 (" C_3-C_6 사이클로알킬")을 지칭하며, 이의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실 등이다. 본원에 기술된 C_3-C_6 사이클로알킬은 임의로 치환될 수 있다.

[0113] 용어 " (C_1-C_6) 알킬 아미노"는 $\begin{matrix} R^a \\ | \\ N \\ | \\ R^b \end{matrix}$ 를 지칭하며, 여기서 R^a 및 R^b 중의 하나는 H이고, 다른 하나는 (C_1-C_6) 알킬이거나; R^a 및 R^b 는 독립적으로 (C_1-C_6) 알킬이다.

[0114] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릴"은 하나 이상의 환 원자는 N, O, S로부터 선택된 헤테로원자이고 나머지는 C인 포화 또는 불포화 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 시스템의 그룹을 지칭한다. 본원에서, 하나 이상의 헤테로원자가 있는 경우, 헤테로원자는 서로 동일하거나 상이할 수 있다. "5-7원 헤테로사이클"은 하나 이상, 바람직하게는, 1 또는 2개의 환 원자는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되고, 나머지 환 원자는 C인 5-7개 환 원자를 함유하는 헤테로사이클을 지칭한다. 본원에 기술된 헤테로사이클 또는 헤테로사이클릴은 임의로 치환될 수 있다.

[0115] 따라서, 용어 "N을 함유하는 5-7원 헤테로사이클"은 적어도 하나의 헤테로원자가 N인 상기 언급한 "5-7원 헤테로사이클"을 지칭한다. 예는  이다.

[0116] 유사하게, 용어 "O를 함유하는 5-7원 헤테로사이클"은 적어도 하나의 헤테로원자가 O인 상기 언급한 "5-7원 헤테로사이클"을 지칭한다. 예는  이다.

[0117] 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 지칭한다.

[0118] 용어 "하이드록실"은 -OH를 지칭한다.

[0119] 용어 "시아노"는 -CN을 지칭한다.

[0120] 용어 "아미노"는 -NH₂를 지칭한다. 본원에 기술된 아미노는 임의로 치환될 수 있으며, 예를 들면, 하나 이상의 C_{1-6} 알킬로 치환될 수 있다.

[0121] 본원에서 사용되는 용어 "치환된"은, 해당 상황에서 지정된 원자의 정상 원자수를 초과하지 않으며 치환이 안정한 화합물을 형성한다면, 주어진 그룹에 의해 지정된 원자의 하나 이상의 수소의 임의의 치환을 지칭한다. 치환체 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 형성하는 경우에만 허용된다. 본원에서, 치환체의 예는 중수소(D), 벤질옥시, 알킬 아민, C_{1-6} 알킬, 할로젠, C_{1-6} 알콕시, 할로젠화 C_{1-6} 알킬, 할로젠화 C_{1-6} 알콕시, 헤테로사이클릴, 니트로, 시아노, 하이드록실, 카복실, 아미노, 설폰닐, C_3-C_6 사이클로알킬 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0122] 중수소(D 또는 ²H)는 수소의 안정한 비-방사성 동위원소이며, 이의 원자량은 2.0144이다. 수소는 천연상태에서 H(수소 또는 프로튬), D(²H 또는 중수소) 및 T(³H 또는 삼중 수소)의 동위원소 혼합물의 형태로 존재하며, 여기서 중수소 존재량은 0.0156%이다. 이 분야의 통상의 기술 지식에 따르면, 구조가 천연 수소 원자를 함유하는 모든 화합물 중에서, 수소 원자는 실제로 H, D 및 T의 혼합물을 나타낸다. 따라서, 화합물이 어떤 위치에서 천연 중수소 존재량인 0.0156%보다 많은 중수소를 포함한다면, 이들 화합물은 비-천연 또는 중수소로 농축된 것으로 간주되어야 하며, 따라서 이들 화합물은 비-농축된 유사체에 비해 신규하다.

[0123] 본 발명에서, "중수소 농축된" 화합물은 어떤 관련 위치에서 중수소 존재량이 그의 천연 존재량보다 큰 화학식 I의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 다형체, 공-결정체, 입체이성질체, 동위원소 화합물, 대사산물 또는 전구약물을 지칭한다. 따라서, "중수소 농축된" 화합물에서, 관련 위치 중 어느 하나에서의

중수소 존재량은 0.0156% 이상과 100% 사이일 가능성이 높다. 중수소 농축된 위치는 D로 표시되고, 비-중수소 농축된 위치는 H로 표시된다. 이 분야의 통상의 기술지식에 따라, 기호 H는 비-중수소 농축된 위치에서 생략될 수 있다. 중수소 농축된 화합물을 제조하는 방법의 예는 수소를 중수소로 대체하거나 중수소-농축된 출발 물질을 사용하여 화합물을 합성하는 것이다.

[0124] 본 발명에서, 농축된 중수소 중 중수소의 퍼센트 또는 중수소 존재량은 몰 퍼센트를 지칭한다.

[0125] 본 발명에서, 농축된 비-중수소는 동위원소 H(수소 또는 프로튬), D(²H 또는 중수소) 및 T(³H 또는 삼중수소)의 혼합물의 형태인, 천연 수소를 지칭한다.

[0126] 진술한 각각의 바람직한 조건은 당해 분야의 통상의 지식을 벗어나지 않으면서 임의의 방식으로 조합될 수 있고, 따라서 본 발명의 다양한 바람직한 실시양태를 형성할 수 있다.

[0127] 본원에서 사용되는 시약 및 출발 물질은 모두 상업적으로 입수 가능하다.

발명의 효과

[0128] 본 발명의 긍정적인 효과는 화학식 I의 화합물이 암 및 염증 질환을 효과적으로 치료하도록 PDE4 및/또는 TNF-α의 생성 및/또는 활성을 조절할 수 있다는 것이다. 또한, 본 발명의 화합물은 보다 낮은 독성 및 우수한 안전성을 갖는다.

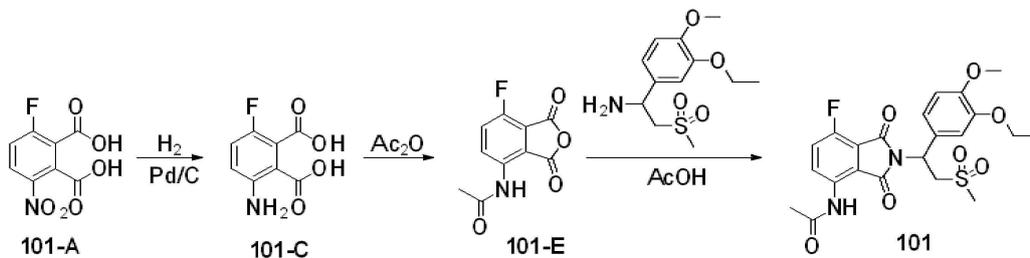
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0129] 실시양태의 상세한 설명

[0130] 본 발명은 하기 실시예들에 의해 추가로 설명될 것이나, 본 발명이 실시예들의 범위로 제한되도록 구성되어서는 안된다. 하기 실시예들에서 상세히 기술되지 않은 실험 방법은 통상적인 방법 및 조건, 또는 제품 매뉴얼에 따른 것이다.

[0131] 하기 실시예에서, 밤새(overnight)는 10-16시간, 바람직하게는 12시간을 의미한다. 환류(reflux)는 대기압에서의 용매의 환류 온도를 지칭한다.

[0132] 실시예 1 화합물 101의 합성



[0133]

[0134] 단계 1. 화합물 101-C의 합성

[0135] MeOH (50 mL) 중의 화합물 101-A (3-플루오로-6-니트로프탈산) (1.9 g, 8.3 mmol)의 용액에 Pd/C (200 mg, 10%, 50% 물)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ (50 psi) 하에 25°C에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 셀리트 패드를 통해 여과시키고, 여액을 농축시켜 화합물 101-C (3-아미노-6-플루오로프탈산) (1.6 g, 수율: 97%)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.09 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 6.0, 5.1 Hz, 1H).

[0136] 단계 2. 화합물 101-E의 합성

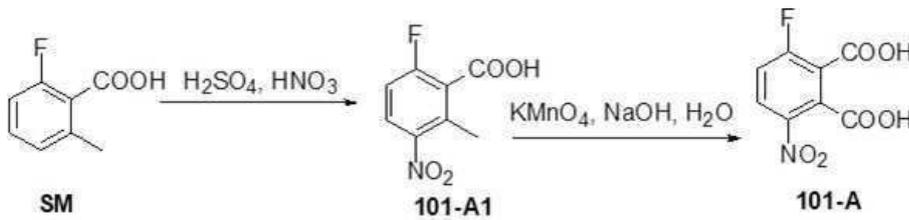
[0137] Ac₂O (8 mL) 중의 101-C (500 mg, 2.5 mmol)의 용액을 25°C에서 밤새 교반하였다. 그후 용매를 증발시켜 화합물 101-E [N-(7-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드] (320 mg, 수율: 57%)를 황색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).

[0138] 단계 3. 화합물 101의 합성

[0139] AcOH (10 mL) 중의 101-E (380 mg, 1.7 mmol), 1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민(CAS No. 253168-94-4) (465 mg, 1.7 mmol)의 용액을 100°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고 prep-HPLC (NH₄HCO₃-/CH₃CN 시스템)로 정제한 다음 동결-건조시켜 101(*N*-(2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드)) (412 mg, 수율: 51%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0140] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.37-8.42 (m, 1H), 7.64 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.90-6.99 (m, 2H), 5.74 (dd, *J* = 10.2, 4.5 Hz, 1H), 4.11-4.33 (m, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). MS: 477 ([*M*-1]⁺).

[0141] 출발 물질 101-A의 합성

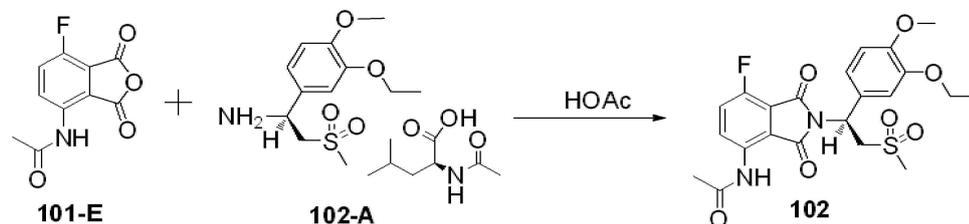


[0142]

[0143] 110 mL conc.H₂SO₄ 중의 2-플루오로-6-메틸벤조산 (CAS No. 90259-27-1) (14 g, 90.9 mmol)의 용액에 -15°C에서 20 mL의 conc.H₂SO₄ 중의 발연 HNO₃ (5 mL)를 적가하였다. 그후 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 교반하에 부순 얼음에 부었다. 생성된 고체를 수집하고 EtOAc (200 mL)에 용해시키고, 물 (100mL*2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 건조될 때까지 농축시켜 화합물 101-A1 (6-플루오로-2-메틸-3-니트로벤조산) (15.3 g, 수율: 85%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 2.63 (s, 3H).

[0144] 150 mL H₂O 중의 화합물 101-A1 (6-플루오로-2-메틸-3-니트로벤조산) (13.6 g, 68 mmol)의 용액에 NaOH (8.2 g, 205 mmol)를 첨가하고, 용액을 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. KMnO₄ (86 g, 547 mmol)를 3시간 동안 소량씩 나누어 첨가하였다. 그후 혼합물을 80°C에서 또 다른 30분 동안 교반하였다. 용액을 여과하고 열수 (80 mL*3)로 세척하였다. 빙수로 냉각시키고 pH=1로 되도록 2N HCl을 사용하여 산성화시켰다. EtOAc(200 mL*5)로 추출하고, 합한 EtOAc 상을 물 (300 mL*2), 염수 (300 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 건조될 때까지 농축시켜 생성물 101-A (3-플루오로-6-니트로프탈산) (4.5 g, 수율: 29%)을 백색 고체로서 수득하였다. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.28-8.24 (m, 1H), 7.8 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H).

[0145] 실시예 2 화합물 102의 합성

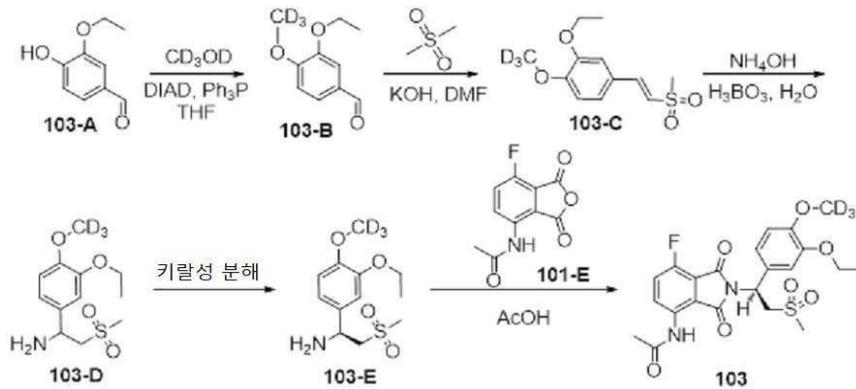


[0146]

[0147] AcOH (15 mL) 중의 102-A ((*S*)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에탄아민 (*S*)-2-아세트아미도-4-메틸펜타노에이트) (CAS No. 608141-43-1) (300 mg, 0.67 mmol)의 용액에 101-E (*N*-(7-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드) (157 mg, 0.7 mmol)를 첨가하고 120°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 회전 증발을 통해 건조될 때까지 증발시키고, prep-HPLC로 정제하고 동결-건조시켜 화합물 102((*S*)-*N*-(2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드)) (197 mg, 수율: 61%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0148] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.73 (s, 1H), 8.41-8.44 (m, 1H), 7.65 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 5.76 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 14.4, 10.4$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC-MS: 496 ($[\text{M}+18]^+$).

[0149] 실시예 3 화합물 103의 합성



[0150]

[0151] 단계 1. 화합물 103-B의 합성

[0152] THF (250 mL) 중의 화합물 103-A (3-에톡시-4-하이드록시벤즈알데히드, CAS No.121-32-4) (10.1 g, 60.77 mmol), CD_3OD (2.4 g, 66.9 mmol) 및 Ph_3P (19.12 g, 73 mmol)의 용액에 0°C 에서 DIAD (14.75 g, 73 mmol)를 서서히 첨가하였다. 그후 혼합물을 30°C 에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발에 의해 제거하고 잔류물을 PE:EtOAc (4:1)로 용출된 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 103-B (3-에톡시-4- d_3 -메톡시벤즈알데히드)를 무색 오일로서 수득하였다 (11 g, 99%).

[0153] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 7.41-7.46 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.18 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.50 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0154] 단계 2. 화합물 103-C의 합성

[0155] DMF (150 mL) 중의 디메틸 설포닐 (14.1 g, 150.3 mmol), KOH (5.05 g, 90.1 mmol)의 용액을 30°C 에서 15분 동안 교반하였다. 화합물 103-B (11 g, 60.1 mmol)을 서서히 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 60°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl (300 mL)로 켄칭시키고, EtOAc (200 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (200 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 조 생성물을 제공하고, 이것을 PE:EtOAc (2:1)로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 103-C (2-에톡시-1- d_3 -메톡시-4-(2-(메틸설포닐)비닐)벤젠)을 황색 고체 (6.5 g, 42%)로서 수득하였다.

[0156] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.88-7.02 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.50 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0157] 단계 3. 화합물 103-D의 합성

[0158] H_2O (25 mL) 중의 H_3BO_3 (0.775 g, 12.5 mmol)의 용액을 60°C 에서 30분 동안 교반하였다. 그후, 103-C (6.5 g, 25 mmol) 및 NH_4OH (250 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C 에서 밀봉된 튜브 중에서 3일간 교반하였다. 혼합물을 DCM (150 mL*3)로 추출하고, 합한 유기 상을 2N HCl (150 mL*2)로 세척하였다. 합한 수 상을 NaOH를 사용하여 pH=10로 조절한 다음 DCM (150 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 생성물 103-D (1-(3-에톡시-4- d_3 -메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민) (3.5 g, 51%)을 수득하였다.

[0159] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.83-6.93 (m, 3H), 4.60 (dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 6.9$ Hz,

2H), 3.20-3.37 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.83 (s, 2H), 1.47 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0160]

단계 4. 화합물 103-E의 합성

[0161]

화합물 103-D (3.5 g, 12.68 mmol)를 키랄성 분리하여 화합물 103-E ((*S*)-1-(3-에톡시-4- d_3 -메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민) (0.9 g, ee:95.2%)을 수득하였다.

[0162]

분리 방법:

[0163]

컬럼: chiralpak IA, 5 μ m, 4.6*250 mm.

[0164]

이동상: Hex:IPA:DEA = 70:30:0.2

[0165]

유량 (F): 1.0 mL/min

[0166]

파장 (W): 230 nm

[0167]

온도 (T): 주위

[0168]

단계 5. 화합물 103의 합성

[0169]

HOAc (5 mL) 중의 화합물 101-E (161 mg, 0.72 mmol) 및 103-E (200 mg, 0.72 mmol)의 혼합물을 110°C에서 밤새 반응시켰다. 혼합물을 감압하에 건조될 때까지 농축시킨 다음 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 화합물 103 ((*S*)-*N*-(2-(1-(3-에톡시-4- d_3 -메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드)) (160 mg, 46%)를 수득하였다.

[0170]

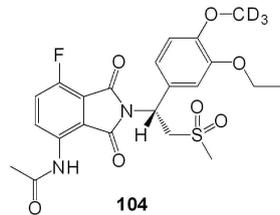
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 9.6, 4.0$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 5.76 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J = 14.4, 10.8$ Hz, 1H), 4.16 (dd, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.02 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: $[(M+18)]^+ = 499.0$.

[0171]

실시예 4 화합물 104, 105, 106의 합성

[0172]

화합물 104, 105 및 106은 상응하는 기질을 사용하여 실시예 3에서 화합물 103의 합성 방법에 따라 합성하였다.



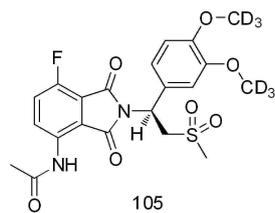
[0173]

[0174]

(*R*)-*N*-(2-(1-(3-에톡시-4- d_3 -메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0175]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 5.76 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.15-4.34 (m, 2H), 4.02 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: $[(M+18)]^+ = 499.0$.

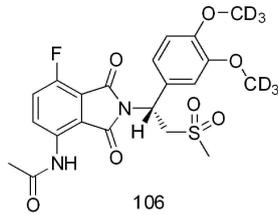


[0176]

[0177]

(*S*)-*N*-(2-(1-(3,4- d_6 -디메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0178] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.40-8.43 (m, 1H), 7.66 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.93-7.01 (m, 2H), 5.77 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 4.15-4.19 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LCMS: $[(M+18)]^{\dagger} = 488.0$.

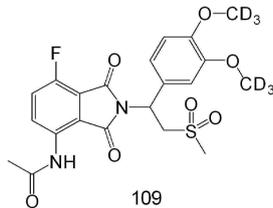


[0179]

[0180] (*R*)-*N*-(2-(1-(3,4- d_6 -디메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

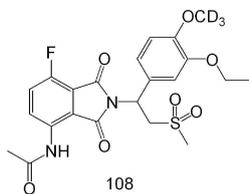
[0181] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 9.6, 4.0$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.93-7.02 (m, 2H), 5.75-5.79 (m, 1H), 4.28-4.37 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.17 (s, 3H). LCMS: $[(M+18)]^{\dagger} = 488.0$.

[0182] 화합물 108 및 109는 실시예 3에서 화합물 103의 합성 방법에 따라 제조할 수 있다.



[0183]

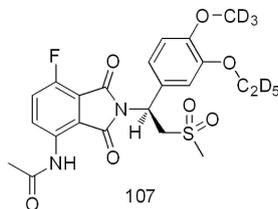
[0184] *N*-(2-(1-(3,4- d_6 -디메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드



[0185]

[0186] *N*-(2-(1-(3-에톡시-4- d_3 -메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0187] 실시예 5. 화합물 107의 합성

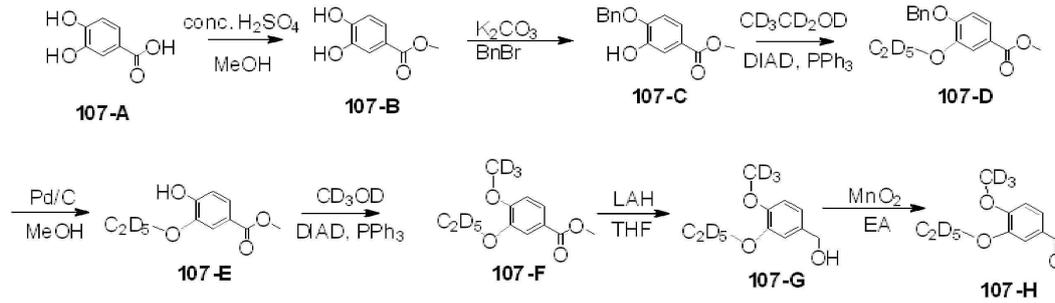


[0188]

[0189] 화합물 107 ((*S*)-*N*-(2-(1-(3- d_5 -에톡시-4- d_3 -메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드)는 다음의 중간체 화합물 107-H가 화합물 103-B 대신에 사용되는 것을 제외하고는 실시예 3에서 화합물 103의 방법에 따라 합성하였다.

[0190] ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.76 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 9.2, 3.8$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 5.76 (dd, $J = 10.3, 4.4$ Hz, 1H), 4.34-4.14 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). LCMS: $[(M+18)]^{\dagger} = 504.0$.

[0191] 중간체 화합물 107-H의 합성:



[0192]

[0193] 단계 1. 화합물 107-B의 합성

[0194] MeOH (300 mL) 중의 화합물 107-A (CAS No.99-50-3) (50 g, 0.325 mol)의 용액에 $\text{conc. H}_2\text{SO}_4$ (50 mL)를 서서히 첨가하였다. 그후, 혼합물을 밤새 환류되도록 가열하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 물 (500 mL)로 희석시키고, EA (300 mL*2)로 추출하고, 염수 (300 mL*2)로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 생성물 107-B를 백색 고체로서 수득하였다 (54.5 g, 100%).

[0195] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 9.77 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

[0196] 단계 2. 화합물 107-C의 합성

[0197] MeCN (1.2 L) 중의 화합물 107-B (54.5 g, 0.32 mol)의 용액에 K_2CO_3 (63 g, 0.455 mol)를 첨가하였다. 그후, 혼합물을 30°C 에서 0.5시간 동안 교반하였다. MeCN (0.3 L) 중의 BnBr (78 g, 0.455 mol)을 서서히 첨가하였다. 혼합물을 30°C 에서 밤새 교반하였다. 고체를 제거하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 EA (에틸 아세테이트, 50 mL) 및 PE (석유 에테르, 100 mL)로 희석시키고, 30°C 에서 15분 동안 교반하고, 여과하였다. 케이크를 EA (50 mL) 및 PE (100 mL)로 밤새 파쇄에 의해 정제하여 생성물 107-C를 백색 고체로서 수득하였다 (28.8 g, 35%).

[0198] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 5H), 6.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[0199] 단계 3. 화합물 107-D의 합성

[0200] 0°C 에서 THF (300 mL) 중의 화합물 107-C (18 g, 69.8 mmol), $\text{CD}_3\text{CD}_2\text{OD}$ (4.4 g, 83.8 mmol) 및 Ph_3P (23.8 g, 90.7 mmol)의 용액에 DIAD (다이소프로필 아조디카복실레이트, 18.34 g, 90.7 mmol)를 서서히 첨가하였다. 그후, 혼합물을 30°C 에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 PE: EA=50:1로 용출되는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물 107-D를 백색 고체로서 수득하였다 (16.7 g, 82%).

[0201] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.59 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 5H), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.89 (s, 3H).

[0202] 단계 4. 화합물 107-E의 합성

[0203] MeOH (300 mL) 중의 화합물 107-D (16.7 g, 57.3 mmol)의 용액에 Pd/C (1.67 g, 10%)를 첨가하였다. 그후, 혼합물을 H_2 대기하에 (50 psi) 30°C 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 용매를 제거하여 생성물 107-E를 백색 고체로서 수득하였다 (11.52 g, 100%).

[0204] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

[0205] 단계 5. 화합물 107-F의 합성

[0206] 0°C 에서 THF (300 mL) 중의 화합물 107-E (11.52 g, 57.3 mmol), CD_3OD (2.5 g, 69.6 mmol) 및 Ph_3P (19.8 g,

75.4 mmol)의 용액에 DIAD (15.3 g, 75.4 mmol)를 서서히 첨가하였다. 그후, 혼합물을 30℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 PE: EA=10:1로 용출되는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물 107-F를 백색 고체로서 수득하였다 (12.5 g, 100%).

[0207] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

[0208] 단계 6. 화합물 107-G의 합성

[0209] 0℃에서 THF (200 mL) 중의 화합물 107-F (12.5 g, 57.3 mmol)의 용액에 LAH (3.3 g, 86 mmol)를 서서히 첨가하였다. 그후, 혼합물을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (4 mL)을 서서히 첨가하여 반응을 켜치시켰다. 그후 NaOH 수용액 (8 mL, 20%)을 서서히 첨가하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 PE: EA=2:1로 용출된 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 무색 오일 107-G (10.6 g, 97%)로서 수득하였다.

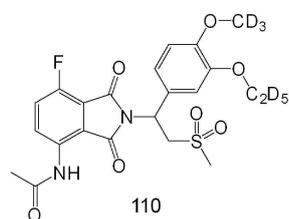
[0210] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.91 - 6.81 (m, 3H), 4.59 (s, 2H).

[0211] 단계 7. 화합물 107-H의 합성

[0212] EA (200 mL) 중의 화합물 107-G (10.6 g, 55.7 mmol)의 용액에 MnO₂ (48.5 g, 557 mmol)를 첨가하였다. 그후, 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 건조될 때까지 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 0℃에서 0.25시간 동안 PE: EA=5:1(18 mL)로 파쇄에 의해 정제하여 생성물 107-H (7.08 g, 67%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0213] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.83 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

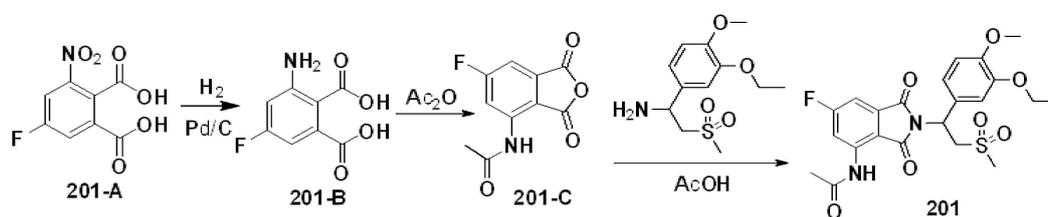
[0214] 화합물 110은 화합물 107의 합성 방법에 따라 제조할 수 있다.



[0215]

[0216] *N*-(2-(1-(3-*d*₅-에톡시-4-*d*₅-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0217] 실시예 6. 화합물 201의 합성



[0218]

[0219] 화합물 201-A (5-플루오로-3-니트로프탈산)는 상응하는 출발 물질 메틸 5-플루오로-2-메틸-3-니트로벤조에이트를 화합물 301-A 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 10에서 화합물 301-E의 방법에 따라 합성하였다. 메틸 5-플루오로-2-메틸-3-니트로벤조에이트는 화합물 5-플루오로-2-메틸벤조산 (CAS 번호 33184-16-6)을 301-A1 (4-플루오로-2-메틸벤조산) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 출발 물질 301-A의 방법에 따라 합성하였다.

[0220] 단계1. 화합물 201-B의 합성

[0221] MeOH (15 mL) 중의 201-A (900 mg)의 용액에 질소 대기하에 10% Pd/C (180 mg, 50% wet.)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ (50 psi) 대기하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고 감압하에 농축시켜 201-B (3-아미노-5-플루오

로프탈산, 774 mg)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0222] $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 6.58-6.62 (m, 1H), 6.41-6.44 (m, 1H).

[0223] 단계 2. 화합물 201-C의 합성

[0224] Ac_2O (4 mL) 중의 201-B (100 mg, 0.5 mmol)의 용액을 25°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 건조될 때까지 증발시켜 화합물 201-C (*N*-(6-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드, 70 mg, 수율: 63%)를 황색 고체로서 수득하였다.

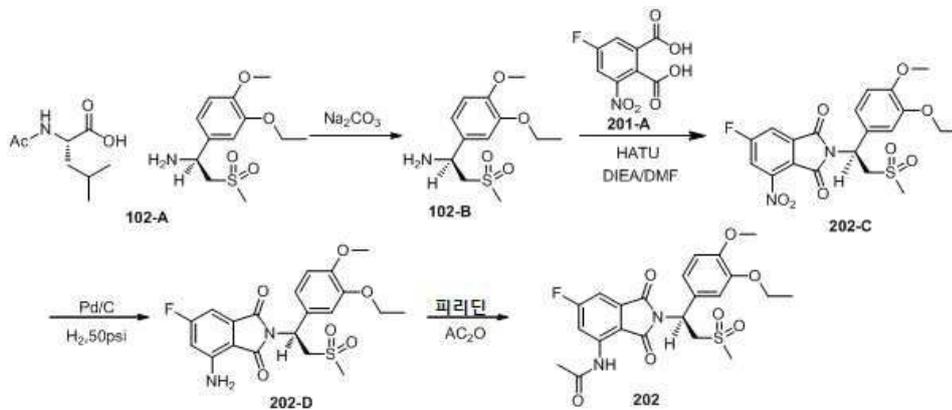
[0225] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87-9.92 (m, 1H), 8.27-8.35 (m, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 2.24 (s, 3H).

[0226] 단계 3. 화합물 201의 합성

[0227] AcOH (6 mL) 중의 화합물 201-C (70 mg, 0.3 mmol) 및 화합물 1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 (CAS 번호 253168-94-4, 86 mg, 0.3 mmol)의 용액을 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시킨 다음 prep-HPLC (NH_4HCO_3 / 아세토니트릴 시스템)로 정제하고, 이어서 동결건조시켜 화합물 201 (*N*-(2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 42 mg, 수율: 30%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0228] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.77 (s, 1H), 8.24 (dd, $J = 12.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 6.9, 1.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.90-6.98 (m, 2H), 5.73-5.77 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.96-4.03 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.30 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). MS: 477 ($[\text{M}-1]^+$).

[0229] 실시예 7. 화합물 202의 합성



[0230]

[0231] 단계 1. 화합물 102-B의 합성

[0232] H_2O (10 mL) 중의 102-A ((*S*)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에탄아민 (*S*)-2-아세트아미도-4-메틸펜타노에이트, 800 mg, 1.79 mmol)의 용액에 Na_2CO_3 의 포화 수용액을 pH = 10로 되도록 첨가한 다음 혼합물을 EtOAc (30 mL*2)로 추출하였다. 합한 EtOAc 용액을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 화합물 102-B ((*S*)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에탄아민, 460 mg, 수율: 94%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0233] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.02 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.27 (dd, $J = 9.3, 3.6$ Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.20-3.45 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.27-1.35 (m, 3H).

[0234] 단계 2. 화합물 202-C의 합성

[0235] DMF (15 mL) 중의 102-B의 용액에 화합물 201-A (3-니트로-5-불소 프탈산, 386 mg, 1.68 mmol) 및 HATU (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트, 1.4 g, 3.7

mmol) 및 DIEA (N,N-디이소프로필에틸아민, 760 mg, 5.88 mmol)을 첨가한 다음 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 H₂O (10 mL)를 첨가한 다음 15분 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. EtOAc 용액을 염수 (20 mL*2)로 세척한 다음 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 PE:EtOAc(3:1~1:1)로 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 202-C ((S)-2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-4-니트로이소인돌린-1,3-디온, 330 mg, 수율: 42%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0236] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1H), 4.18-4.31 (m, 2H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0237] 단계 3. 화합물 202-D의 합성

[0238] EtOAc (20 mL) 중의 202-C (330 mg, 0.704 mmol)의 혼합물에 Pd/C (10%, 50% H₂O, 40 mg)를 첨가한 다음 H₂ (50 psi) 대기하에 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 202-D ((S)-4-아미노-2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로이소인돌린-1,3-디온, 289 mg, 수율: 94%)를 황색 고체로서 수득하였다.

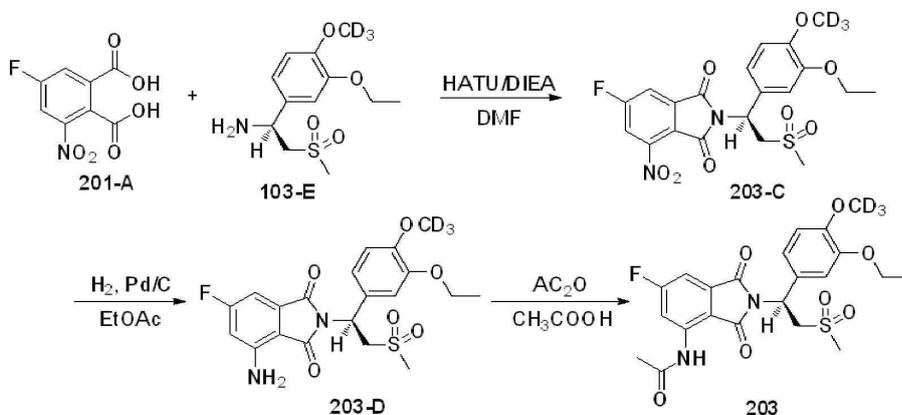
[0239] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.06 (s, 1H), 6.93 (d, *J* = 0.4 Hz, 2H), 6.80 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 6.70-6.73 (m, 3H), 5.71 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.4, 10.4 Hz, 1H), 3.99-4.10 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0240] 단계 4. 화합물 202의 합성

[0241] 피리딘 (30 mL) 중의 202-D (289 mg, 0.66 mmol)의 용액에 AC₂O (5 mL)를 첨가하고, 혼합물을 70℃로 가열하고 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 이후, CH₃CN (10 mL*2)을 첨가하고 혼합물을 두 번 이상 농축시켜 잔류물을 수득하고, 이를 (PE:EtOAc = 1:1)로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 조 생성물 (200 mg)을 수득하고, 이를 prep-HPLC로 추가로 정제하여 생성물 202 ((S)-N-(2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 84 mg, 수율: 26%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0242] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 5.77 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 14.4, 10.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: 496.0 ([M+18]⁺).

[0243] 실시예 8. 화합물 203의 합성



[0244]

[0245] 단계 1. 화합물 203-C의 합성

[0246] DMF (30 mL) 중의 103-E ((S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에탄아민) (680 mg, 2.46 mmol)의

혼합물에 25℃에서 201-A (3-니트로-5-불소 프탈산, 564 mg, 2.46 mmol), HATU (2.06 g, 5.41 mmol) 및 DIEA (1.1 g, 9.61 mmol)를 첨가한 다음 혼합물을 25℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 H₂O (15 mL)를 첨가하고 15분 동안 교반한 다음 EtOAc (150 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (50 mL*3)로 세척하고, 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 PE: EtOAc(3:1~1:1)로 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 203-C ((S)-2-(1-(3-에톡시-4-*d*₃-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에틸)-6-플루오로-4-니트로 이소인돌린-1,3-디온, 605 mg, 수율: 52%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0247] ¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.34-8.38 (m, 1H), 8.19-8.22 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92-7.02 (m, 2H), 5.76-5.79 (m, 1H), 4.21-4.27 (m, 2H), 3.98-4.04 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.29-1.34 (m, 3H).

[0248] 단계 2. 화합물 203-D의 합성

[0249] EtOAc (20 mL) 중의 203-C (605 mg, 1.29 mmol)의 혼합물에 Pd/C(10%, 50% H₂O, 60 mg)를 첨가하고, H₂ 대기하에(50 psi) 25℃에서 4시간 반응시켰다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 203-D ((S)-4-아미노-2-(1-(3-에톡시-4-*d*₃-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로이소인돌린-1,3-디온, 518 mg, 수율: 91%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0250] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.06 (s, 1H), 6.78-6.93 (m, 2H), 6.70-6.74 (m, 4H), 5.71 (dd, *J* = 10.48, 4.4 Hz, 1H), 4.30-4.33 (m 1H), 3.98-4.10 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

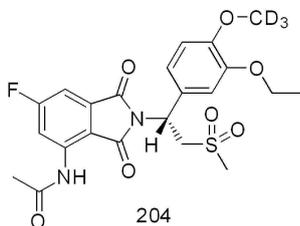
[0251] 단계 3. 화합물 203의 합성

[0252] CH₃COOH (6 mL) 중의 203-D (247 mg, 0.56 mmol)의 용액에 Ac₂O (3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 85℃로 가열하고 5시간 동안 반응시킨 다음 농축시키고 prep-HPLC로 정제하여 생성물을 수득하였다. 헥산 (5 mL)을 생성물에 첨가하고 혼합물을 2시간 동안 교반한 다음 여과하여 화합물 203 ((S)-*N*-(2-(1-(3-에톡시-4-*d*₃-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 123 mg, 수율:46%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0253] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.77 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 14.4, 10.4 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: 499.0 ([M+18]⁺).

[0254] 실시예 9. 화합물 204, 205, 206 및 207의 합성

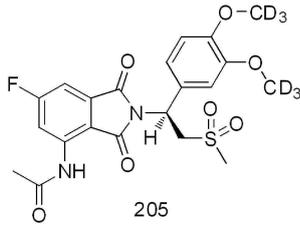
[0255] 화합물 204, 205, 206 및 207은 화합물 103-E를 대체하는 상응하는 기질을 사용하여 실시예 8에서 화합물 203이 합성 방법에 따라 합성하였다.



[0256]

[0257] (*R*)-*N*-(2-(1-(3-에톡시-4-*d*₃-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0258] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.26 (dd, *J* = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.77 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.14-4.35 (m, 2H), 4.02 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: 499.0 ([M+18]⁺)



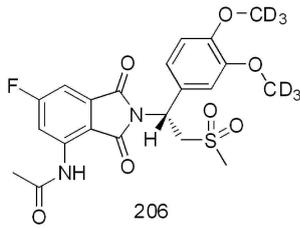
[0259]

[0260]

(S)-N-(2-(1-(3,4- d_6 -디메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0261]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.80 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 12.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92-7.01 (m, 2H), 5.78 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 14.8, 10.8$ Hz, 1H), 4.16 ((dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS: 488.0 ($[\text{M}+18]^+$)



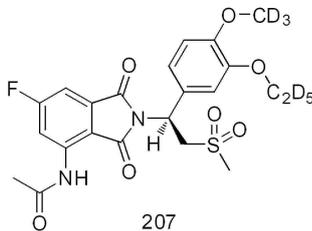
[0262]

[0263]

(R)-N-(2-(1-(3,4- d_6 -디메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0264]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.79 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.78 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H), 4.30-4.36 (m, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS: 488.0 ($[\text{M}+18]^+$)



[0265]

[0266]

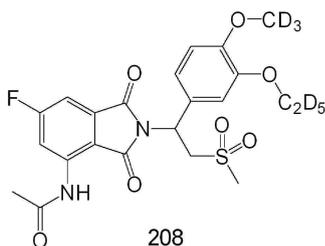
(S)-N-(2-(1-(3- d_5 -메톡시-4- d_3 -메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0267]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.79 (s, 1H), 8.26 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92-6.99 (m, 2H), 5.77 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.14-4.35 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). LCMS: 504.0 ($[\text{M}+18]^+$)

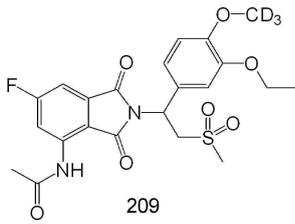
[0268]

화합물 208, 209 및 210은 화합물 103-E를 대체하는 상응하는 기질을 사용하여 실시예 8에서 화합물 203의 합성 방법에 따라 합성할 수 있다.



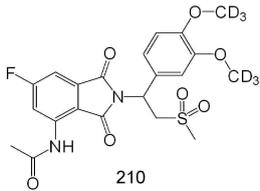
[0269]

[0270] *N*-(2-(1-(3-*d*₅-에톡시-4-*d*₅-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드



[0271]

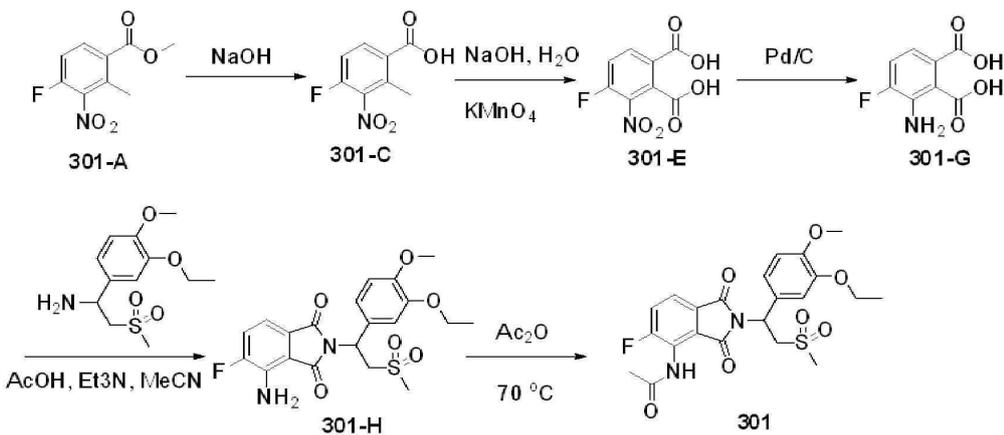
[0272] *N*-(2-(1-(3-에톡시-4-*d*₅-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드



[0273]

[0274] *N*-(2-(1-(3,4-*d*₆-디메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0275] 실시예 10. 화합물 301의 합성



[0276]

[0277] 단계 1. 화합물 301-C의 합성

[0278] H₂O/MeOH (30 mL/30 mL) 중의 화합물 301-A (메틸 4-플루오로-2-메틸-3-니트로벤조에이트, 3.0 g, 14.1 mmol), NaOH (1.6 g, 42.3 mmol)의 용액을 25°C에서 밤새 교반하였다. 그후, 혼합물을 pH = 5로 조절하고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하고, 염수 (100 mL x 2)로 세척하고, 건조시키고, 여과하고 농축시켜 화합물 301-C (4-플루오로-2-메틸-3-니트로벤조산, 2.8 g, 수율: 100%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0279] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06-8.11 (m, 1H), 8.18 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H).

[0280] 단계 2. 화합물 301-E의 합성

[0281] H₂O (30 mL) 중의 301-C (2.8 g, 14.1 mmol), NaOH (1.6 g, 42 mmol)의 용액에 KMnO₄ (17.7 g, 112 mmol)를 85°C에서 3시간 동안 소량씩 나누어 첨가한 다음 혼합물을 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 그후 혼합물을 여과하고 케이크를 H₂O (50 mL x 3)로 세척하였다. 여액을 pH = 1로 조절하고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하고, 염수 (100 mL x 2)로 세척하고, 건조시키고, 여과하고 농축시켜 301-E (4-플루오로-3-니트로프탈산, 900 mg, 수율: 28%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0282] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.12-8.17 (m, 1H), 7.75-7.81 (m, 1H).

[0283] 단계 3. 화합물 301-G의 합성

[0284] MeOH (30 ml) 중의 301-E (900 mg, 3.9 mmol)의 용액에 Pd/C (180 mg, 10%, 50% 물)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂ (50 psi) 대기하에 25°C에서 밤새 교반하였다. 완료한 후, 혼합물을 셀리트 패드를 통해 여과하고, 여액을 농축시켜 301-G (3-아미노-4-플루오로프탈산, 700 mg, 조약합)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0285] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.13-7.20 (m, 1H), 6.76-6.80 (m, 1H).

[0286] 단계 4. 화합물 301-H의 합성

[0287] CH₃CN (20 mL) 중의 301-G (300 mg, 1.5 mmol), 1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 (356 mg, 1.5 mmol), AcOH (660 mg, 15 mmol), Et₃N (758 mg, 7.5 mmol)의 용액을 N₂ 대기하에 80°C에서 밤새 교반하였다. 그후, 용매를 제거하고, 잔류물을 실리카겔 (PE/EtOAc=2/1) 상에서 크로마토그래피 컬럼에 의해 정제하여 화합물 301-H (4-아미노-2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온, 150 mg, 수율: 23 %)를 황색 고체로서 수득하였다.

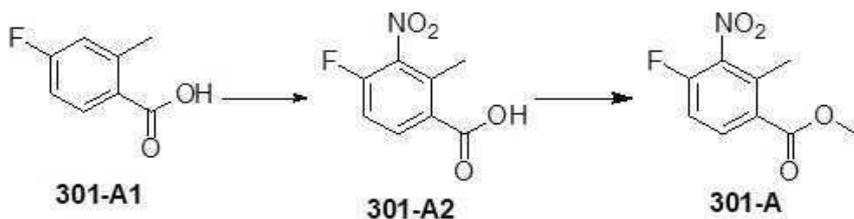
[0288] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.37-7.44 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 6.94 (s, 2H), 6.55 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.70-5.75 (m, 1H), 4.30-4.38 (m, 1H), 4.12-4.13 (m, 1H), 3.97-4.08 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0289] 단계 5. 화합물 301의 합성

[0290] Ac₂O (6 mL) 중의 301-H (100 mg, 0.23 mmol)의 용액을 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시키고 prep-HPLC (NH₄HCO₃/아세트니트릴 시스템)로 정제한 다음 동결건조시켜 화합물 301 (*N*-(2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-5-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 37 mg, 수율: 34%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0291] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.16 (s, 1H), 7.69-7.82 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91-6.94 (m, 2H), 5.72-5.77 (m, 1H), 4.31-4.36 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS: 477 ([M-1]⁺).

[0292] 출발 물질 301-A의 합성



[0293]

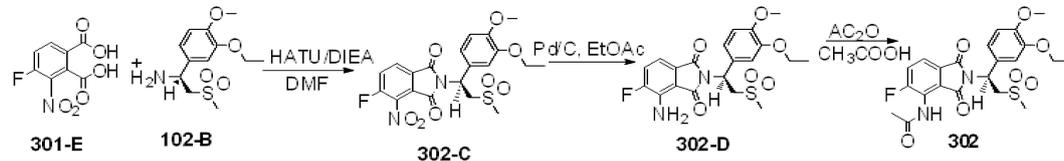
[0294] 화합물 301-A1 (4-플루오로-2-메틸벤조산, CAS 번호 321-21-1, 100 g, 649 mmol)을 660 mL의 발연 HNO₃에 적가하여 온도를 10°C 미만으로 유지시켰다. 혼합물을 1-2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (2.4L)에 붓고 30분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 냉수로 세척한 다음 1.5 L의 EtOAc에 용해시켰다. EtOAc 상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음 여과하였다. Na₂SO₄ 고체를 EtOAc (200mL*3)로 세척하였다. 합한 EtOAc 상을 농축시켜 조 생성물 301-A2를 수득하고 이를 정제 없이 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0295] 1.5 L의 메탄올 중의 301-A2 (110 g, 502 mmol)의 용액에 20 mL의 conc. H₂SO₄를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류되도록 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음 약 100 mL로 되도록 농축시킨 다음 500 mL의 냉수로 희석시켰다. 혼합물을 EtOAc (500 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 sat. NaHCO₃, 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 EtOAc로 세척하고, EtOAc 상을 건조되도록 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 PE/EtOAc (10:1, 400 mL)로부터 재결정화하여 대부분의 주요 부산물을 제거하고, 잔류물을 실리카겔 (PE/ EtOAc: 100:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 301-A (메틸 4-플루오로-2-메틸-3-니트

로벤조에이트, 20 g, 2 단계 수율: 19%)을 수득하였다.

[0296] ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8.08 (dd, $J = 5.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), , 3.85 (s, 3H), δ 2.45 (s, 3H)

[0297] 실시예 11. 화합물 302의 합성



[0298]

[0299] 단계 1. 화합물 302-C의 합성

[0300] DMF (60 mL) 중의 102-B ((S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민, 954 mg, 3.49 mmol)의 혼합물에 5°C에서 301-E (3-니트로-4-불소 프탈산, 800 mg, 3.49 mmol), HATU (CAS No. 148893-10-1, 2.08 g, 5.478 mmol) 및 DIEA (CAS No. 7087-68-5, 1.58 g, 12.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 H₂O (20 mL)를 첨가하고, 15분 동안 교반하고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. EtOAc 용액을 염수 (50 mL*3)로 세척하고, 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 잔류물을 PE:EtOAc (2:1 내지 1:1)로 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 302-C ((S)-2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-5-플루오로-4-니트로이소인돌린-1,3-디온, 396 mg, 수율: 25%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0301] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 10.0, 8.4$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.78 (dd, $J = 9.6, 5.6$ Hz, 1H), 4.22-4.26 (m, 2H), 4.00-4.06 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0302] 단계 2. 화합물 302-D의 합성

[0303] EtOAc (15 mL) 중의 302-C (396 mg, 0.85 mmol)의 혼합물에 Pd/C (50 mg, 10%, 50% H₂O)를 첨가하고, 반응 혼합물을 H₂(50 Psi) 대기하에 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 302-D ((S)-4-아미노-2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온, 327 mg, 수율: 88%)을 황색 고체로서 수득하였다.

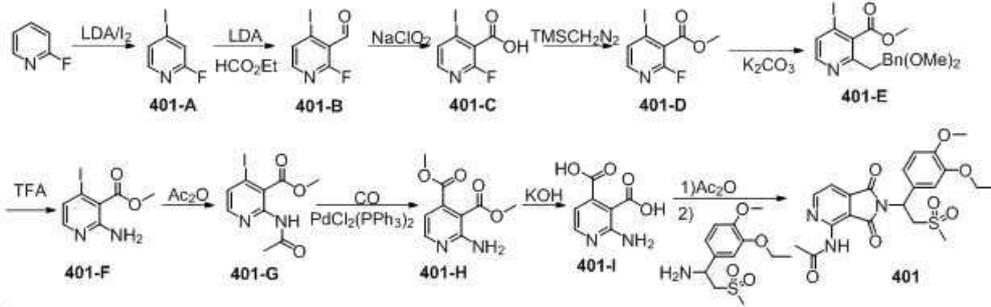
[0304] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.37-7.43 (m, 1H), 6.93-7.06 (m, 4H), 6.52 (s, 2H), 5.70-5.73 (m, 1H), 4.29-4.37 (m, 1H), 3.99-4.04 (m, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.29-1.34 (m, 3H).

[0305] 단계 3. 화합물 302의 합성

[0306] HOAc (4 mL) 중의 302-D (132 mg, 0.302 mmol)의 용액에 AC₂O (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 85°C로 가열하고 85°C에서 5시간 동안 반응시켰다. 이 혼합물을 농축시키고 EtOAc (30ml)로 희석시켰다. EtOAc 용액을 포화 수성 NaHCO₃ (15 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시킨 다음 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 prep-HPLC로 정제하여 화합물 302 ((S)-N-(2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-5-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 31 mg, 수율: 21%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0307] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 4.4$ Hz, 1H), 7.72 (dd, $J = 10.4, 8.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.92-6.95 (m, 2H), 5.75 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.11-4.32 (m, 2H), 4.01 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: 476.9 ([M-1]⁻).

[0308] 실시예 12. 화합물 401의 합성



[0309]

[0310] 단계 1. 화합물 401-A의 합성

[0311] LDA (리튬 디이소프로필아미드) 용액의 제조:

[0312] 100 mL의 무수 THF 중의 디이소프로필아민 (35 mL, 0.25 mol)의 용액에 N₂ 대기하에 -30°C에서 n-BuLi (2.5 N, 96 mL, 0.24 mol)를 적가하고, 온도를 -30°C 미만으로 유지시켰다. 반응 용액을 -30°C에서 15분 동안 교반한 다음 0°C에서 30분 동안 교반하였다.

[0313] 100 mL의 무수 THF 중의 2-플루오로피리딘 (CAS No. 372-48-5, 19.42 g, 0.2 mol)의 용액을 N₂ 대기하에 -70°C로 냉각시켰다. 온도를 -70°C 미만으로 유지하면서 상기 LDA 용액을 용액에 적가하였다. 그후 용액을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 50 mL의 무수 THF 중의 I₂ (61 g, 0.24 mol)의 용액을 적가한 다음 반응물을 -75°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 sat. NH₄Cl로 킨칭시키고 25°C에서 30분 동안 교반하였다. THF를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (500 mL*2)로 추출하였다. 합한 EtOAc 용액을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 여과하고 건조될 때까지 농축시켜 조 생성물 401-A (2-플루오로-4-요오도피리딘, 30 g, 수율: 67%)을 수득하였다.

[0314] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 8.37-8.43 (m, 1H), 8.21-8.22 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H).

[0315] 단계 2. 화합물 401-B의 합성

[0316] LDA 용액의 제조:

[0317] 300 mL의 무수 THF 중의 디이소프로필아민 (17 mL, 96.9 mmol)의 용액에 N₂ 대기하에 -30°C에서 n-BuLi (46.5 mL, 116 mmol)를 적가하고, 온도를 -30°C 미만으로 유지시켰다. 용액을 -30°C에서 15분 동안 교반한 다음 0°C에서 30분 동안 교반하였다.

[0318] 100 mL의 무수 THF 중의 401-A (21.6 g, 96.9 mmol)의 용액을 -70°C로 냉각시켰다. 상기 LDA 용액을 온도를 -70°C 미만으로 유지하면서 용액에 적가하였다. 그후, 용액을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 포르메이트 (10 mL, 121 mmol)를 용액에 적가하고 1시간 동안 -50°C로 서서히 가온시켰다. 반응 혼합물을 sat. NH₄Cl로 킨칭시키고 25°C에서 30분 동안 교반하였다. THF를 증발에 의해 제거하고 반응 용액을 EtOAc (300 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. Na₂SO₄를 여과하고 유기 상을 건조 되도록 농축시키고 잔류물을 실리카겔 (PE/EtOAc: 50:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 401-B (2-플루오로-4-요오도니코틴알데히드, 13.0 g, 수율: 53%)를 수득하였다.

[0319] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 10.15 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

[0320] 단계 3. 화합물 401-C의 합성

[0321] 아이스-이터(ice-eater)로 냉각시킨 466 mL의 t-BuOH 및 133 mL의 물 중의 401-B (13.3 g, 53 mmol)의 용액에 2-메틸-2-부텐 (13.3 g, 53 mmol), Na₂HPO₄ (70 g, 583 mmol)에 이어 NaClO₂ (24g, 265 mmol)를 소량씩 나누어 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 1.5시간 동안 교반한 다음 800 mL의 DCM으로 희석시키고 6 N/HCl을 사용하여 pH = 2로 되도록 산성화시켰다. 유기 상을 분리하고 수 상을 DCM/MeOH (20:1, 1000 mL*2)로 추출하였다.

합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 여과하고 건조되도록 농축시켰다. 잔류물을 DCM/PE(1:1)로부터 결정화하여 생성물 401-C (2-플루오로-4-요오도니코틴산, 11.5g, 수율: 81%)를 수득하였다.

[0322] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.26 (br s, 1H), 8.02 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 3.9, 0.6 Hz, 1H).

[0323] 단계 4. 401-D의 합성

[0324] 아이스-이터로 냉각시킨 40 mL의 MeOH 및 Et₂O (40 mL) 중의 401-C (10.3 g, 38.6 mmol)의 용액에, TMSCH₂N₂ (29 mL, 57.9 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 밤새 교반하였다. 그후 빙수를 첨가하여 반응을 켜고 멈췄다. 용매를 증발에 의해 제거하고 Sat. NaHCO₃를 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 건조되도록 농축시켜 생성물 401-D (메틸 2-플루오로-4-요오도니코티네이트, 9.6 g, 수율: 88%)를 수득하였다.

[0325] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.06 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

[0326] 단계 5. 화합물 401-E의 합성

[0327] 50 mL의 DMSO 중의 401-D (9.6 g, 34.1 mmol) 및 2,4-디메톡시벤질아민 (7.41 g, 44.3 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (11.8 g, 68.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 5시간 동안 교반한 다음 500 mL의 EtOAc로 희석시켰다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 건조되도록 농축시키고 잔류물을 실리카겔 (PE/EtOAc: 50:1 내지 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 401-E (메틸 2-((2,4-디메톡시벤질)아미노)-4-요오도니코티네이트, 10.66 g, 수율: 73%)를 수득하였다.

[0328] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.69 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, *J* = 8.4, 2.4Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (s, 3H).

[0329] 단계 6. 화합물 401-F의 합성

[0330] 빙수로 냉각시킨 80 mL의 DCM 중의 401-E (10.66 g, 24.9 mmol)의 용액에 30 mL의 TFA를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하고, 건조되도록 농축시켰다. 혼합물을 sat. NaHCO₃로 염기성화시켰다. 고체를 여과하고 빙수로 세척 하고 건조시켜 생성물 401-F (메틸 2-아미노-4-요오도니코티네이트, 5.54 g, 수율: 80%)를 수득하였다.

[0331] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.65 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

[0332] 단계 7. 화합물 401-G의 합성

[0333] 100 mL의 HOAc 및 50 mL의 Ac₂O 중의 401-F (5.54 g, 0.02 mmol)의 용액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 건조되도록 농축시키고 실리카겔 (PE/EtOAc: 1:1 내지 1:2) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 401-G (메틸 2-아세트아미도-4-요오도니코티네이트, 2.7 g, 42%)를 수득하였다.

[0334] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.56 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).

[0335] 단계 8. 화합물 401-H의 합성

[0336] 50 mL의 MeOH 중의 401-G (3.2 g, 10 mmol)의 용액에 DIEA (3.3 mL, 20 mmol) 및 PdCl₂(PPh₃)₂ (702 mg, 1 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50Mpa CO 대기하에 100°C에서 밤새 교반하였다. 25°C로 냉각시키고 건조되도록 농축시키고 실리카겔 (PE/EtOAc: 5:1~2:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 401-H (디메틸 2-아미노피리딘-3,4-디카복실레이트, 1.8 g, 수율:86%)를 수득하였다.

[0337] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

[0338] 단계 9. 화합물 401-I의 합성

[0339] 20 mL의 20% KOH 용액 및 20 mL의 THF 중의 401-H (400 mg, 1.9 mmol)의 용액을 25°C에서 밤새 교반하였다. TMBE (50 mL)로 추출하고, 유기 상을 분리하고 수 상을 2N HCl을 사용하여 pH = 2로 되도록 산성화시켰다. 생성된 고체를 여과하고 빙수로 세척하고 건조시켜 생성물 401-I (2-아미노피리딘-3,4-디카복실산, 285 mg, 수율: 82%)을 수득하였다.

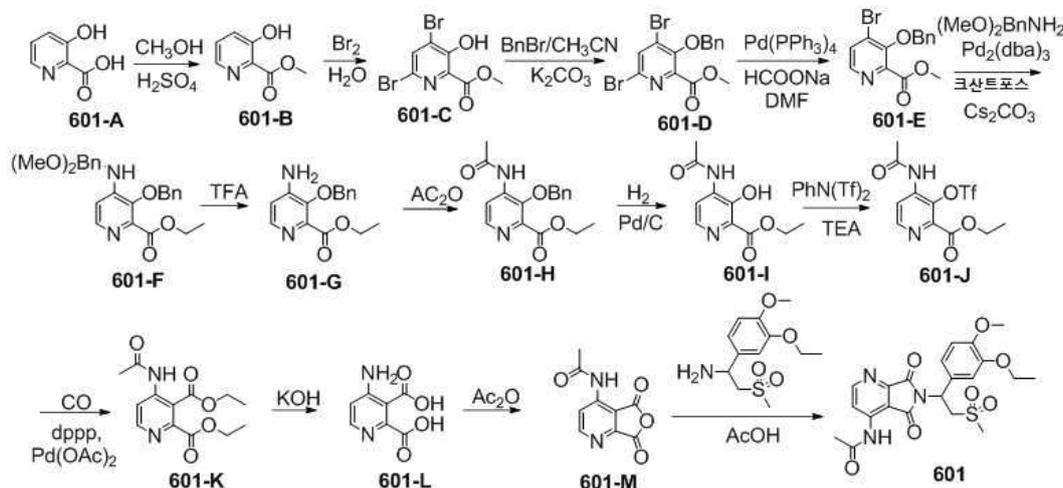
[0340] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 4.8 Hz, 1H),

[0341] 단계 10. 화합물 401의 합성

[0342] 20 mL의 Ac₂O 중의 401-I (500 mg, 2.75 mmol)의 용액을 3시간 동안 환류되도록 가열하였다. 그후 혼합물을 실온으로 냉각시키고 건조되도록 농축시키고, 잔류물을 20 mL의 HOAc에 용해시킨 다음 1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민 (750 mg, 2.75 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 환류시킨 다음 25°C로 냉각시키고 20 mL의 Ac₂O를 첨가하고 85°C에서 또 다른 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25°C로 냉각시키고 건조되도록 농축시키고 prep-HPLC로 정제하여 생성물 401 (*N*-(2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1*H*-피롤로[3,4-*c*]피리딘-4-일)아세트아미드, 735 mg, 수율: 58%)을 수득하였다.

[0343] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 10.51 (s, 1H), 8.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.92-7.00 (m, 2H), 5.73-5.78 (m, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 4.10-4.17 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [(M+1)]⁺ = 461.9.

[0344] 실시예 13. 화합물 601의 합성



[0345]

[0346] 단계 1. 화합물 601-B의 합성

[0347] MeOH (600 mL) 중의 601-A (3-하이드록시피롤리딘산, CAS No. 874-24-8, 60 g, 430 mmol)의 용액에 conc. H₂SO₄ (60 mL)를 서서히 첨가하였다. 그후, 혼합물을 밤새 80°C로 가열하였다. 고체 Na₂CO₃를 사용하여 pH = 7로 조절하고, 혼합물을 여과하고 케이크를 EtOAc (500 mL)로 세척하였다. 여액을 농축시켜 601-B (메틸 3-하이드록시피롤리네이트, 40 g, 수율: 61%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0348] ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.60 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 2H), 4.05 (s, 3H).

[0349] 단계 2. 화합물 601-C의 합성

- [0350] H₂O (1500 mL) 중의 화합물 601-B (30 g, 196 mmol)의 용액에 Br₂ (94 g, 590 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 밤새 교반하였다. 그후 혼합물을 DCM (500 mL*2)로 추출하고, 염수 (500 mL)로 세척하고, 건조시키고, 여과하고 농축시켜 601-C (메틸 4,6-디브로모-3-하이드록시피콜리네이트, 49 g, 수율: 81%)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0351] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 11.35 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.07 (s, 3H).
- [0352] 단계 3. 화합물 601-D의 합성
- [0353] CH₃CN (1 L) 중의 화합물 601-C (49 g, 157 mmol), BnBr (80.5 g, 472 mmol) 및 K₂CO₃ (98 g, 710 mmol)의 용액을 밤새 환류되도록 가열하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 30℃에서 1시간 동안 PE: EtOAc = 10:1 (100 mL)로 파쇄에 의해 정제하여 601-D (메틸 3-(벤질옥시)-4,6-디브로모피콜리네이트, 43 g, 수율: 68%)를 황색 고체로서 수득하였다.
- [0354] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.89 (s, 1H), 7.39-7.54 (m, 5H), 5.15 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).
- [0355] 단계 4. 601-E의 합성
- [0356] DMF (1 L) 중의 601-D (43 g, 107 mmol), HCOONa (8.7 g, 128 mmol)의 용액에 Pd (PPh₃)₄ (6.2 g, 5.35 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. H₂O (5 L)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc (1L*2)로 추출하였다. 합한 EtOAc 용액을 염수 (1L*2)로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 PE: EtOAc =10:1로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 601-E (메틸 3-(벤질옥시)-4-브로모피콜리네이트, 14.8 g, 43%)를 황색 고체로서 수득하였다.
- [0357] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (dd, *J* = 4.8, 0.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 4.8, 0.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.37-7.45 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 3.95 (s, 3H).
- [0358] 단계 5. 화합물 601-F의 합성
- [0359] 톨루엔 (350 mL) 중의 601-E (14.7 g, 45.63 mmol), 2,4-디메톡시-벤질아민 (9.92 g, 59.32 mmol), 크산트포스 (1.58 g, 2.74 mmol), Cs₂CO₃ (22.3 g, 68.5 mmol)의 용액에 Pd₂(dba)₃ (0.84 g, 0.913 mmol)를 N₂ 대기하에 첨가하였다. 그후, 혼합물을 2일 동안 100℃로 가열하였다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 PE:EtOAc (1:1)로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 601-F (에틸 3-(벤질옥시)-4-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피콜리네이트, 8.4 g, 58%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다.
- [0360] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.35-7.44 (m, 5H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.40-6.45 (m, 2H), 5.26-5.31 (m, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.24 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
- [0361] 단계 6. 화합물 601-G의 합성
- [0362] DCM (디클로로메탄, 60 mL) 및 TFA (트리플루오로아세트산, 30 mL) 중의 601-F (7.33 g, 17.4 mmol)의 용액을 30℃에서 4시간 동안 교반하였다. H₂O (50 mL)를 첨가하고, DCM (50 mL*2)로 추출하였다. 합한 DCM 용액을 건조시키고 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 PE:EtOAc (1:1)로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 601-G (에틸 4-아미노-3-(벤질옥시)피콜리네이트, 4.0 g, 85%)를 갈색 오일로서 수득하였다.
- [0363] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.36-7.48 (m, 5H), 6.71 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.40-4.48 (m, 4H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
- [0364] 단계 7. 화합물 601-H의 합성
- [0365] Ac₂O (40 mL) 중의 601-G (4.0 g, 15.5 mmol)의 용액을 100℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 PE:EtOAc (1:1)로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물

601-H (에틸 4-아세트아미도-3-(벤질옥시)피콜리네이트, 3.17 g, 69%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0366] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ .38-8.438 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.51 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.47 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0367] 단계 8. 화합물 601-I의 합성

[0368] MeOH (30 mL) 및 EtOAc (30 mL) 중의 화합물 601-H (3.17 g, 10.01 mmol)의 혼합물에 Pd/C (10%, 50% H_2O , 0.32 g)를 첨가하였다. 그후, 혼합물을 30°C에서 H_2 (50 psi) 대기하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 조 생성물 601-I (에틸 4-아세트아미도-3-하이드록시피콜리네이트, 1.67 g, 74%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0369] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.99 (br s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0370] 단계 9. 화합물 601-J의 합성

[0371] DMF (30 mL) 중의 화합물 601-I (1.53 g, 6.8 mmol)의 혼합물에 Et_3N (1.44 g, 14.28 mmol) 및 N,N-비스(트리플루오로메틸설포닐)아닐린 (3.83 g, 10.7 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 물 (500 mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc (200 mL*2)로 추출하였다. 합한 EtOAc 용액을 염수 (200 mL*2)로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 PE:EtOAc (2:1)로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 601-J (에틸 4-아세트아미도-3-((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)피콜리네이트, 2.0 g, 83%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0372] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.56-8.61 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 4.49 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0373] 단계 10. 화합물 601-K의 합성

[0374] DMSO (1.84 mL) 및 EtOH (50 mL) 중의 화합물 601-J (1.85 g, 5.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (233 mg, 1.04 mmol), DPPP (1,3-비스(디페닐포스포노) 프로판, 429 mg, 1.04 mmol) 및 Et_3N (1.16 g, 11.5 mmol)의 혼합물을 밤새 70°C로 가열하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 PE:EtOAc (1:1)로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 601-K (디에틸 4-아세트아미도피리딘-2,3-디카복실레이트, 1.0 g, 69%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0375] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.50 (s, 1H), 8.56-8.66 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.35-1.44 (m, 6H).

[0376] 단계 11. 화합물 601-L의 합성

[0377] KOH (20%, 50 mL, aq) 및 THF (50 mL) 중의 601-K (1.0 g, 3.6 mmol)의 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 MeOH (100 mL)로 희석시키고, 50°C에서 1시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 농축시켜 생성물 601-L (4-아미노피리딘-2,3-디카복실산, 0.9 g, 조약함)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0378] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.52-9.26 (m, 2H), 8.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

[0379] 단계 12. 화합물 601-M의 합성

[0380] Ac_2O (30 mL) 중의 화합물 601-L (0.9 g)의 혼합물을 밤새 80°C로 가열하였다. 그후 용매를 제거하여 생성물 601-M (N-(5,7-디옥소-5,7-디하이드로푸로[3,4-b] 피리딘-4-일)아세트아미드, 0.6 g)을 갈색 오일로서 수득하였다.

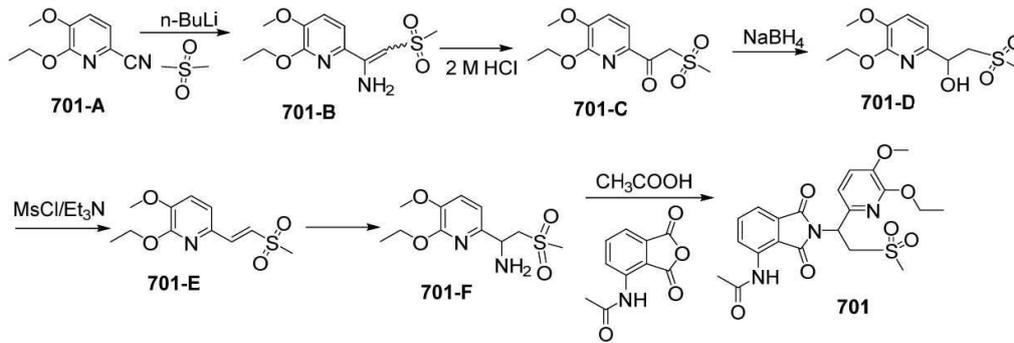
[0381] 단계 13. 화합물 601의 합성

[0382] AcOH (20 mL) 중의 화합물 601-M (0.6 g) 및 [1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민] (0.8 g, 2.9 mmol)의 혼합물을 3시간 동안 120°C로 가열하였다. 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하고 이를 prep-HPLC

로 정제하여 표적 생성물 601 (*N*-(6-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-5,7-디옥소-6,7-디하이드로-5H-피롤로[3,4-*b*]피리딘-4-일)아세트아미드, 71 mg, 3 단계에 대한 수율 4%)을 수득하였다.

[0383] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.79 (s, 1H), 8.80 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H), 4.17-4.33 (m, 2H), 4.03 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS $[(\text{M}+1)]^+ = 462.0$.

[0384] 실시예 14. 화합물 701의 합성



[0385]

[0386] 단계 1. 화합물 701-B의 합성

[0387] 빙수를 사용하여 0°C로 냉각시킨 150 mL의 무수 THF 중의 DMSO (3.79 g, 40.3 mmol)의 용액에 *n*-BuLi (2.5 M, 16.1 mL, 40.3 mmol)를 N₂ 대기하에 서서히 적가하였다. 그후 반응 혼합물을 빙수욕에서 2시간 동안 교반하였다. 30 mL의 무수 THF 중의 701-A (6-에톡시-5-메톡시피롤리노니트릴, 2.87 g, 16.1 mmol)의 용액을 용액에 적가하였다. 그후, 혼합물을 0°C에서 빙수욕에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수로 냉각시키고 THF를 증발에 의해 제거하였다. 혼합물을 EtOAc (500 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조되도록 농축시키고 PE/EtOAc (2:1)로부터 결정화하여 생성물 701-B (1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에텐아민, 3.5 g, 수율: 80%)을 수득하였다.

[0388] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.40 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0389] 단계 2: 화합물 701-C의 합성

[0390] 빙수로 냉각시킨 100 mL THF 중의 701-B (4.2 g, 15.4 mmol)의 용액에 2N HCl (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 밤새 교반하였다. THF를 증발시키고 혼합물을 sat. NaHCO₃로 염기성화시킨 다음 EtOAc (200 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 건조되도록 농축시켜 생성물 701-C (1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에테논, 4.0 g, 수율: 95%)을 수득하였다.

[0391] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.45 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 1.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0392] 단계 3. 701-D의 합성

[0393] 빙수로 냉각시킨 100 mL의 MeOH 중의 701-C (4.0 g, 14.6 mmol)의 용액에 NaBH₄ (1.11g, 29.3 mmol)를 소량씩 나누어 첨가하고 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그후 혼합물을 2N HCl (20 mL)로 킨칭시키고 30분 동안 교반하고, 건조되도록 농축시키고 sat. NaHCO₃로 염기성화시킨 다음 DCM/MeOH (20:1, 400 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조되도록 농축시켜 조 생성물 701-D (1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄올, 4.0 g, 수율:100%)을 수득하고, 이를 후속 단계에서 직접 사용하였다.

[0394] 단계 4. 화합물 701-E의 합성

[0395] 빙수로 냉각시킨 100 mL의 DCM 중의 701-D (4.0 g, 14.53 mmol)의 용액에 Et₃N (4.0 mL, 29.0 mmol)에 이어 MsCl (1.7 mL, 21.8 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 밤새 교반한 다음 빙수로 쿨링시키고 30분 동안 교반한 다음 DCM로 추출하였다. 합한 유기 상을 물과 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 건조되도록 농축시키고 PE/EtOAc (1:1)로부터 결정화하여 생성물 701-E (2-에톡시-3-메톡시-6-(2-(메틸설포닐)비닐)피리딘, 1.8 g, 수율: 48%)을 수득하였다.

[0396] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 4.40 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 1.35 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[0397] 단계 5. 화합물 701-F의 합성

[0398] 5 mL의 물 중의 B(OH)₃ (70 mg, 0.81 mmol)의 용액을 50°C로 가열하고 15분 동안 교반하였다. 701-E (140 mg, 0.54 mmol)를 첨가하고 30분 동안 교반한 다음 20 mL의 NH₃·H₂O를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 80°C에서 3일 동안 교반하였다. 그후 혼합물을 25°C로 냉각시키고 건조되도록 농축시키고 sat. NaHCO₃로 염기성화시키고, 30분 동안 교반한 다음 DCM/MeOH (50 mL * 3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조되도록 농축시켜 조 생성물 701-F (1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민, 110 mg)을 수득하였다.

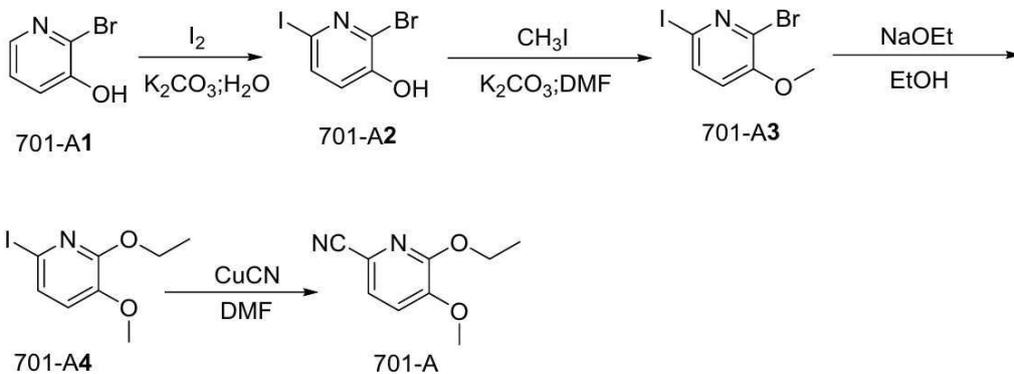
[0399] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.31-4.39 (m, 2H), 4.21-4.25 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.36-3.43 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.32 (s, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0400] 단계 6. 화합물 701의 합성

[0401] 20 mL의 HOAc 중의 701-F (110 mg, 0.4 mmol)의 용액에 *N*-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드, CAS 번호 6296-53-3, 82 mg, 0.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 환류되도록 가열한 다음 25°C로 냉각시키고 건조되도록 농축시키고 prep-HPLC로 정제하여 생성물 701 (*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 123 mg, 2 단계에 대한 수율: 49%)을 수득하였다.

[0402] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.71 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 4.30-4.34 (m, 1H), 4.15-4.22 (m, .3H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (dd, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [(M+1)]⁺ = 462.0.

[0403] 출발 물질 701-A의 합성:



[0404]

[0405] 화합물 701-A2의 합성:

[0406] H₂O (600 mL) 중의 701-A1 (2-브로모-피리딘-3-올, CAS 번호 6602-32-0, 60 g, 0.35 mol)의 용액에 K₂CO₃ (96.7

g, 0.7 mol), I₂ (90.7 g, 0.357 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15℃에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 3N HCl을 사용하여 pH를 5로 되도록 조절하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물 (200 mL*3)로 세척하고, 건조시켜 701-A2 (2-브로모-6-요오도피리딘-3-올, 101 g, 수율: 97%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0407] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.11 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 1H).

[0408] 화합물 701-A3의 합성:

[0409] 200 mL의 DMF 중의 701-A2 (2-브로모-6-요오도피리딘-3-올, 101 g, 0.337 mol)의 용액에 K₂CO₃ (70 g, 0.506 mol)를 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. CH₃I (57.4 g, 0.404 mol)를 첨가한 다음 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2 L의 H₂O에 붓고, 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 물 (500 mL*2)로 세척하여 고체를 수집하고, 이를 15℃에서 1시간 동안 PE:EtOAc = 2:1 (300 mL)로 슬러리화하여 생성물 701-A3 (2-브로모-6-요오도-3-메톡시피리딘, 74 g, 수율: 70%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0410] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

[0411] 화합물 701-A4의 합성:

[0412] EtOH (1.5 L)의 용액에 27.6 g의 Na를 첨가한 다음 고체가 사라질 때까지 혼합물을 15℃에서 교반하였다. 화합물 701-A3 (2-브로모-6-요오도-3-메톡시피리딘, 37.7 g, 0.12 mol)을 첨가하고 혼합물을 밤새 100℃로 가열하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (1L)로 희석시키고 용액을 물 (1L*2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조되도록 농축시켜 생성물 701-A4 (2-에톡시-6-요오도-3-메톡시피리딘, 31.6 g, 수율: 94%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

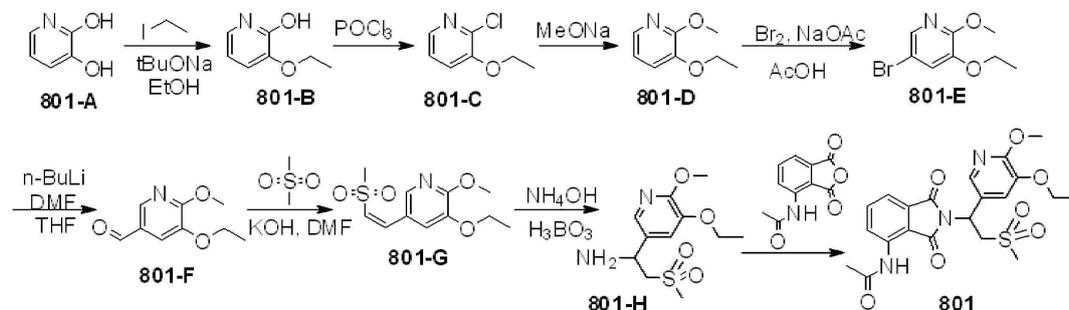
[0413] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0414] 화합물 701-A의 합성

[0415] 300 mL의 DMF 중의 701-A4 [2-에톡시-6-요오도-3-메톡시피리딘] (31.6 g, 0.113 mol)의 용액에 CuCN (12.2 g, 0.136 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 150℃로 가열한 다음 물 (1 L)로 희석시키고 EtOAc (500 mL*2)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (500 mL*3)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켜 701-A (6-에톡시-5-메톡시피롤리노니트릴, 20 g, 수율: 99%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0416] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0417] 실시예 15. 화합물 801의 합성



[0418]

[0419] 단계 1. 화합물 801-B의 합성

[0420] EtOH (200 mL) 중의 화합물 801-A (피리딘-2,3-디올, CAS 번호 16867-04-2, 24 g, 216 mmol) 및 NaOBu^t (20.75 g, 216 mmol)의 용액에 요오도-에탄 (37 g, 237.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 DCM:MeOH (50:1)로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피

로 정제하여 생성물 801-B (3-에톡시피리딘-2-올, 12.2 g, 40%)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0421] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 6.90-6.92 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.06 (dd, J = 14.0, 6.8 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[0422] 단계 2. 화합물 801-C의 합성

[0423] POCl_3 (160 mL) 중의 화합물 801-B (12.2 g, 87.7 mmol)의 용액을 80°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 물 (200 mL)로 희석시키고 혼합물을 NaHCO_3 을 사용하여 pH = 8로 되도록 조절한 다음 DCM (200 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 용액을 NaSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 PE:EtOAc (4:1)로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 801-C (2-클로로-3-에톡시피리딘, 12.1 g, 87%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0424] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 7.15-7.18 (m, 2H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

[0425] 단계 3. 화합물 801-D의 합성

[0426] Na (13.1 g, 571 mmol)를 MeOH (250 mL)에 주의해서 첨가하고 Na가 사라질 때까지 30°C에서 교반하였다. 그후, 화합물 801-C (9.0 g, 57.14 mmol)를 혼합물에 첨가하고 혼합물을 2일 동안 환류되도록 가열하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 DCM (300 mL)로 희석시키고, 물 (200 mL*2)로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 생성물 801-D (3-에톡시-2-메톡시피리딘, 7.2 g, 수율: 83%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0427] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 7.8, 5.1 Hz, 1H), 4.03-4.12 (m, 5H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[0428] 단계 4. 화합물 801-E의 합성

[0429] AcOH (120 mL) 중의 화합물 801-D (7.2 g, 47 mmol) 및 NaOAc (4.6 g, 56.4 mmol)의 용액에 AcOH (20 mL) 중의 Br_2 (9.0 g, 56.4 mmol)를 10°C에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음 (300 g)에 붓고, MTBE (메틸 3급-부틸 에테르, 100 mL*2)로 추출하였다. 합상 유기 층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 PE:EtOAc (20:1)로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 801-E (5-브로모-3-에톡시-2-메톡시피리딘, 8.4 g, 77%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0430] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.05-4.11 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.44-1.51 (m, 3H).

[0431] 단계 5. 화합물 801-F의 합성

[0432] THF (150 mL) 중의 801-E (8.4 g, 36.2 mmol)의 용액에 *n*-BuLi (17.4 mL, 2.5 M)를 -70°C에서 서서히 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. DMF (7 mL, 90.5 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 -70°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl (100 mL)로 켄칭시키고, EtOAc (100 mL*2)로 추출하였다. 합한 EtOAc 용액을 염수 (100 mL)로 세척하고, NaSO_4 로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물 801-F (5-에톡시-6-메톡시니코틴알데히드, 6.5 g)를 적색 고체로서 수득하였다.

[0433] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.07-4.13 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 1.41-1.47 (m, 3H).

[0434] 단계 6. 화합물 801-G의 합성

[0435] DMF (400 mL) 중의 디메틸 설펜 (30.8 g, 328 mmol), KOH (1.84 g, 32.8 mmol)의 용액에 DMF (100 mL) 중의 801-F (5.94 g, 32.8 mmol)를 서서히 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH_4Cl (500 mL)로 켄칭시키고, EtOAc (500 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (500 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4

로 건조시킨 다음 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 PE: EtOAc (2:1)로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 801-G (3-에톡시-2-메톡시-5-(2-(메틸설포닐)비닐)피리딘, 0.71 g, 8.5%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0436] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.09-4.16 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.05 (s, 3H), 1.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0437] 단계 7. 화합물 801-H의 합성

[0438] H_2O (6 mL) 중의 H_3BO_3 (0.368 g, 5.95 mmol)의 용액을 50°C 에서 15분 동안 교반하였다. 화합물 801-G (1.1 g, 4.3 mmol)을 첨가하고 50°C 에서 15분 동안 교반하였다. 그 후, NH_4OH (60 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 80°C 에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM (50 mL*3)로 추출하고, 합한 유기 상을 2N HCl (50 mL*2)로 추출하였다. 수 상을 NaOH를 사용하여 pH = 10으로 조절하고, DCM (100 mL*2)로 추출하였다. 합한 DCM 용액을 건조시키고 농축시켜 생성물 801-H (1-(5-에톡시-6-메톡시피리딘-3-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민, 0.71 g, 66%)를 수득하였다.

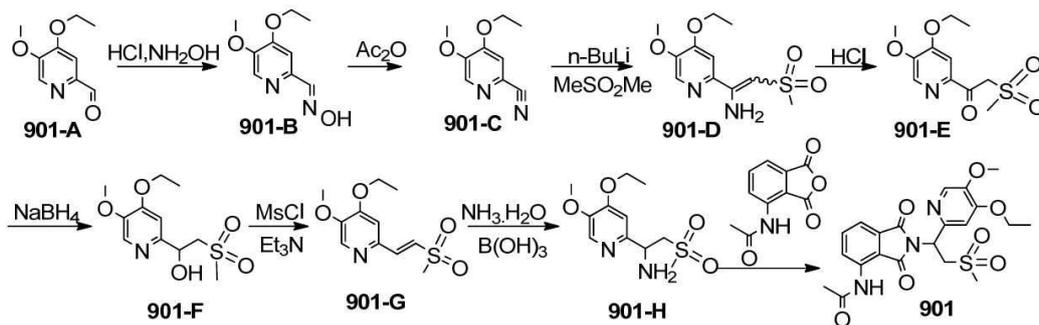
[0439] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.67 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.11 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.09-3.40 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.88 (s, 2H), 1.49 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0440] 단계 8. 화합물 801의 합성

[0441] HOAc (5 mL) 중의 화합물 (*N*-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드, 112 mg, 0.55 mmol) 및 801-H (150 mg, 0.55 mmol)의 혼합물을 밤새 110°C 로 가열하였다. 감압하에 건조되도록 농축시키고, 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 801 (*N*-(2-(1-(5-에톡시-6-메톡시피리딘-3-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 66 mg, 26%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0442] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.70 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78-7.81 (m, 2H), 7.57 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.83 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.32-4.38 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: $[(M+1)]^+ = 462.0$.

[0443] 실시예 16. 화합물 901의 합성



[0444]

[0445] 단계 1. 화합물 901-B의 합성

[0446] 150 mL의 MeOH 중의 901-A (4-에톡시-5-메톡시피롤린알데히드, 8.4 g, 46.36 mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (3.87 g, 55.63 mmol) 및 NaOAc (4.56 g, 55.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. 25°C 로 냉각시키고 건조되도록 농축시킨 다음 30 mL의 냉수로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 용액을 물 및 염수로 세척하였다. Na_2SO_4 로 건조시키고, 건조되도록 농축시켜 생성물 901-B (4-에톡시-5-메톡시피롤린알데히드 옥심, 8.0 g, 수율: 88%)를 수득하였다.

[0447] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.40 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.14 (q, $J = 7.2$

Hz, 2H), 3.88 (s, 1H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

[0448] 단계 2. 화합물 901-C의 합성

[0449] 60 mL의 Ac₂O 중의 901-B (8.0 g, 40.8 mmol)의 용액을 마이크로파 반응기에서 170°C에서 30분 동안 밀봉된 튜브 중에서 교반한 다음 25°C로 냉각시키고 건조되도록 농축시키고 PE/EtOAc (1:1)로부터 침전시켜 목적하는 생성물 901-C (4-에톡시-5-메톡시피콜리노니트릴, 3.6 g, 수율: 40%)를 수득하였다.

[0450] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.33 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.18 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 1.35 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0451] 단계 3. 화합물 901-D의 합성

[0452] 200 mL 무수 THF 중의 디메틸 설폰 (4.7 g, 50 mmol)의 용액을 N₂ 대기하에 0°C로 냉각시키고, 이에 *n*-BuLi (20 mL, 50 mmol)를 서서히 적가하였다. 그후 혼합물을 빙수욕에서 2시간 동안 교반하였다. 50 mL의 무수 THF 중의 901-C (3.56 g, 20 mmol)의 용액을 빙수욕에서 상기 용액에 적가하였다. 혼합물을 빙수욕에서 2시간 동안 교반한 다음 빙냉수로 쿨링시켰다. THF를 증발시킨 다음 혼합물을 EtOAc (500 mL*3)로 추출하고, 합한 EtOAc 용액을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조되도록 농축시켜 조 생성물 901-D (1-(4-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에텐아민, 5.5 g)을 수득하고, 이를 정제 없이 후속 단계에서 직접 사용하였다.

[0453] 단계 4. 화합물 901-E의 합성

[0454] 빙수로 냉각시킨 140 mL THF 중의 901-D (5.0 g, 18.4 mmol)의 용액에 2N HCl (60 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 밤새 교반하였다. THF를 증발시키고 잔류물을 sat. NaHCO₃로 염기성화시켰다. 혼합물을 EtOAc (200 mL*3)로 추출하였다. 합한 EtOAc 용액을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시켰다. 건조되도록 농축시켜 생성물 901-E (1-(4-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에테논, 6.5 g)을 수득하였다.

[0455] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.38 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.22 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

[0456] 단계 5. 화합물 901-F의 합성

[0457] 빙수로 냉각시킨 100 mL의 MeOH 중의 901-E (6.5 g 조약합, 23.8 mmol)의 용액에 NaBH₄ (1.8 g, 47.6 mmol)를 소량씩 나누어 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반한 다음 2N HCl (30 mL)로 쿨링시키고 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 건조되도록 농축시키고 sat. NaHCO₃로 염기성화시키고 DCM/MeOH (20:1, 400 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하였다. Na₂SO₄로 건조시키고, 건조되도록 농축시켜 조 생성물 901-F (1-(4-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄올, 5.5 g)을 수득하였다.

[0458] 단계 6. 화합물 901-G의 합성

[0459] 빙수로 냉각시킨 100 mL의 DCM 중의 901-F (5.5 g, 20 mmol)의 용액에 Et₃N (5.6 mL, 40 mmol)을 첨가한 다음 MsCl (2.3 mL, 30 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 밤새 교반한 다음 빙수로 쿨링시키고 30분 동안 교반하였다. DCM (100 mL*2)로 추출하고, 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하였다. Na₂SO₄로 건조시켰다. 건조되도록 농축시키고 PE/EtOAc (1:1)로부터 결정화하여 생성물 901-G (4-에톡시-5-메톡시-2-(2-(메틸설포닐)비닐)피리딘, 4.0 g, 수율: 4단계에 대해 34%)를 수득하였다.

[0460] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.26 (s, 1H), 7.39-7.59 (m, 3H), 4.12-4.18 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

[0461] 단계 7. 화합물 901-H의 합성

[0462] 5 mL의 물 중의 B(OH)₃ (93 mg, 1.5 mmol)의 용액을 15분 동안 50°C로 가열하였다. 901-G (515 mg, 2.0 mmol)를 첨가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 그후 30 mL의 NH₃.H₂를 첨가하였다. 혼합물을 밀봉된 튜브 중

에서 80℃에서 3일 동안 교반하였다. 25℃로 냉각시키고 건조되도록 농축시키고 sat. NaHCO₃로 염기성화시키고, 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM/MeOH (50 mL *3)로 추출하고, 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조되도록 농축시켜 조 생성물 901-H (1-(4-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민, 470 mg, 수율: 86%)을 수득하였다.

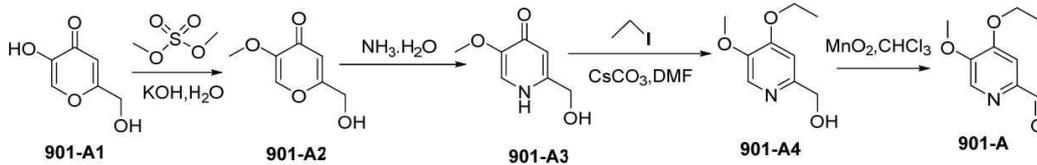
[0463] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.07 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.37-3.46 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0464] 단계 8. 화합물 901의 합성

[0465] 20 mL의 HOAc 중의 901-H (220 mg, 0.8 mmol)의 용액에 *N*-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드 (164 mg, 0.8 mmol)를 첨가한 다음 혼합물을 밤새 환류시켰다. 그후 혼합물을 25℃로 냉각시키고 건조되도록 농축시키고 prep-HPLC로 정제하여 생성물 901 (*N*-(2-(1-(4-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 100 mg, 수율: 27%)을 수득하였다.

[0466] ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.71 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79-7.83 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.86 (dd, *J* = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 5.86 (dd, *J* = 3.6, 7.2Hz, 1H), 4.40 (dd, *J* = 14.8, 3.6 Hz, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [(M+1)]⁺ = 461.9.

[0467] 출발 물질 901-A의 합성



[0468]

[0469] 화합물 901-A2의 합성

[0470] 300 mL의 H₂O 및 KOH (30 g) 중의 901-A1 (5-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-4H-피란-4-온, CAS 번호 501-30-4, 60 g, 422 mmol)의 용액을 10℃로 냉각시켰다. 황산 디메틸 에스테르 (53.2 g, 422 mmol)를 10℃에서 적가하였다. 혼합물을 10℃에서 1시간 동안 교반한 다음 여과하고, 고체를 수집하고, 아세톤 (40 mL)으로 세척하고, 건조시켜 생성물 901-A2 (2-(하이드록시메틸)-5-메톡시-4H-피란-4-온, 17.5 g, 수율: 26.6 %)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0471] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 3H).

[0472] 화합물 901-A3의 합성

[0473] 밀봉된 튜브에 901-A2 (2-(하이드록시메틸)-5-메톡시-4H-피란-4-온, 32 g, 205 mmol) 및 NH₄OH (160 mL)를 첨가하였다. 튜브를 밀봉하고 3시간 동안 90℃로 가열하였다. 혼합물을 농축시킨 다음 MeOH (200 mL) 및 활성탄 (15 g)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 환류되도록 가열하였다. 혼합물을 셀리트 패드를 통해 여과하고 건조될 때까지 농축시켜 생성물 901-A3 (2-(하이드록시메틸)-5-메톡시피리딘-4(1H)-온, 27.8 g, 수율: 87%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0474] ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

[0475] 화합물 901-A4의 합성

[0476] DMF (280 mL) 중의 901-A3 [2-(하이드록시메틸)-5-메톡시피리딘-4(1H)-온, 27.8 g, 179 mmol)의 용액에 Cs₂CO₃ (64.2 g, 197 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃로 가열한 다음 요오도-에탄 (29.3 g, 188 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여액을 물 (300 mL)로 희석시키고, DCM:MeOH=10:1 (300 mL*4)로 추출하고, 유기 상을 건조시키고 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 EtOAc로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 901-A4 ((4-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)메탄

을, 17.5 g, 수율: 53%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0477] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.29 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

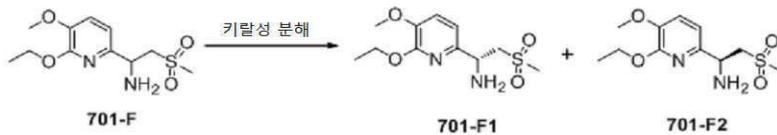
[0478] 화합물 901-A의 합성

[0479] CHCl_3 (400 mL) 중의 901-A4 ((4-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)메탄올, 10 g, 54.6 mmol)의 용액에 MnO_2 (47 g, 546 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 65°C로 가열하고 2시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 생성물 901-A (4-에톡시-5-메톡시피롤린알데히드, 9 g, 수율: 91%)를 회색 고체로서 수득하였다.

[0480] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.23-4.16 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[0481] 실시예 17. 화합물 702 및 703의 합성

[0482] 중간체 화합물 701-F1 및 701-F2의 합성



[0483]

[0484] 화합물 701-F (6.6 g, 24 mmol)를 키랄성 분해하여 생성물 701-F1 ((R)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민, 2.5 g, ee: 98.42%) 및 701-F2 ((S)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민, 1.7 g, ee: 98.29%)를 수득하였다.

[0485] 분리 방법:

[0486] 컬럼: chiralpak IA 5 μm 4.6*250 mm

[0487] 이동상: Hex: EtOH:DEA=70:30:0.2

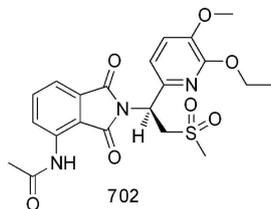
[0488] 유량 (F): 1.0 mL/min

[0489] 파장 (W): 230 nm

[0490] 온도 (T): 30°C

[0491] 화합물 702의 합성

[0492] 화합물 702는 중간체 화합물 701-F2를 화합물 701-F 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 14에서 화합물 701의 방법에 따라 합성하였다.



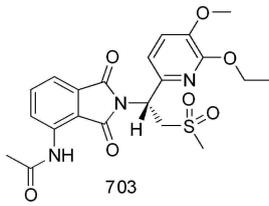
[0493]

[0494] (S)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0495] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.15-4.35 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 462.2 ($[\text{M}+1]^+$).

[0496] 화합물 703의 합성

[0497] 화합물 703은 중간체 화합물 701-F1을 화합물 701-F 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 14에서 화합물 701의 방법에 따라 합성하였다.



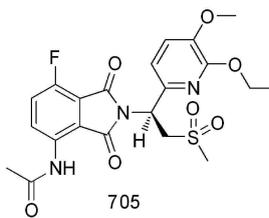
[0498]

[0499] (*R*)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0500] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.73 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.15-4.35 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 462.1 ($[\text{M}+1]^+$).

[0501] 실시예 18. 화합물 704, 705 및 706의 합성

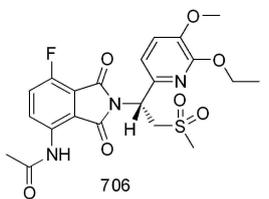
[0502] 화합물 705 및 706은 중간체 화합물 701-F2 ((*S*)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 또는 701-F1 ((*R*)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)을 각각 화합물 701-F 대신에 사용하고 중간체 화합물 101-E (*N*-(7-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일) 아세트아미드)를 화합물 *N*-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일) 아세트아미드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 14에서 화합물 701의 방법에 따라 합성하였다.



[0503]

[0504] (*S*)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0505] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.77 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.78-5.81 (m, 1H), 4.12-4.36 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: $[(\text{M}+1)]^+ = 480.2$

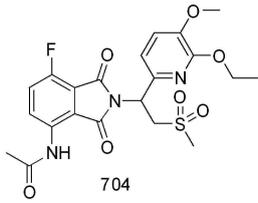


[0506]

[0507] (*R*)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0508] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.44-8.46 (m, 1H), 7.69 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.12-4.35 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: $[(\text{M}+1)]^+ = 480.0$

[0509] 화합물 704는 중간체 화합물 101-E를 화합물 *N*-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일) 아세트아미드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 14에서 화합물 701의 방법에 따라 합성하였다.

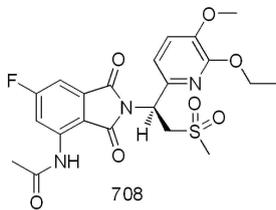


[0510]

[0511] *N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0512] 실시예 19. 화합물 707, 708 및 709의 합성

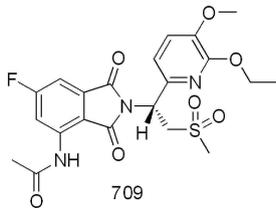
[0513] 화합물 708 및 709는 중간체 화합물 701-F2 ((*S*)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 또는 701-F1 ((*R*)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)을 각각 화합물 701-F 대신에 사용하고 중간체 화합물 201-C (N-(6-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드)를 화합물 *N*-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 14에서 화합물 701의 방법에 따라 합성하였다.



[0514]

[0515] (*S*)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0516] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.81 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.13-4.36 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 479.9 ([*M*+1]⁺).

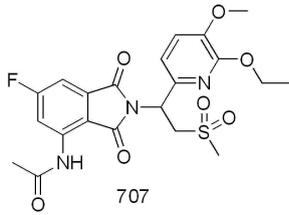


[0517]

[0518] (*R*)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0519] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.80 (s, 1H), 8.29 (dd, *J* = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.16-4.32 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LC-MS: 480.2 ([*M*+1]⁺).

[0520] 화합물 707은 중간체 화합물 201-C (N-(6-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드)를 화합물 *N*-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 14에서 화합물 701의 방법에 따라 합성하였다.



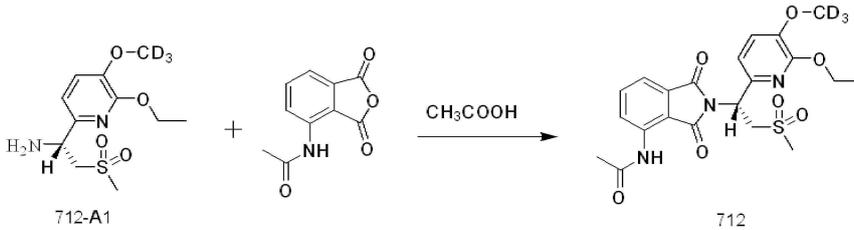
[0521]

[0522]

N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0523]

실시예 20. 화합물 712의 합성



[0524]

[0525]

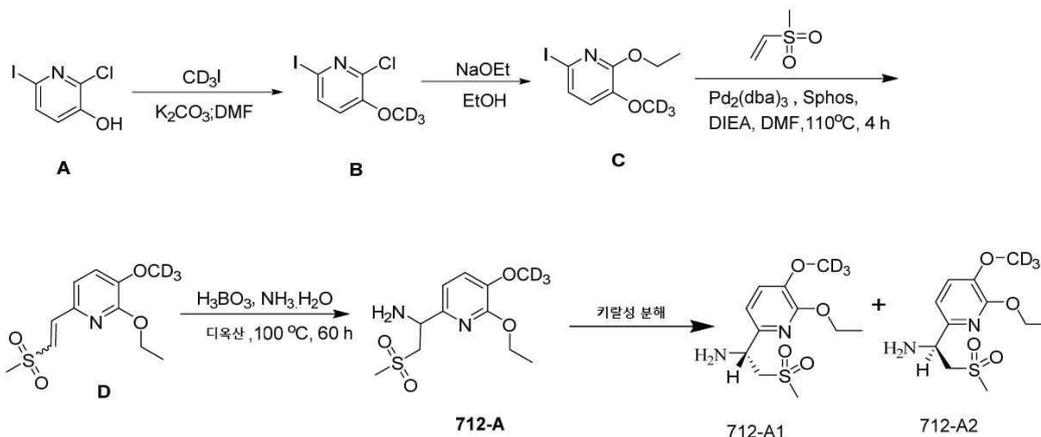
AcOH (5mL) 중의 *N*-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일) 아세트아미드 (117 mg, 0.568 mmol)의 용액에 화합물 712-A1 (150 mg, 0.54 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발기에 의해 건조될 때까지 농축시키고 Prep-HPLC로 정제하고 동결건조시켜 화합물 712 ((*R*)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 185mg)를 수득하였다.

[0526]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (s, 1H), 8.478 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 3.2 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
LCMS: ($[\text{M}+\text{H}]^+$). 465.0. ee% = 100%.

[0527]

중간체 화합물 712-A의 합성



[0528]

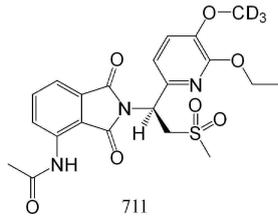
[0529]

단계 1. 화합물 B의 합성

[0530]

14 mL의 DMF 중의 A(2-클로로-6-요오도피리딘-3-올, CAS 번호 185220-68-2, 5 g, 19.6 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (4.06 g, 29.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. CD_3I (3.41 g, 23.5 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시키고 100 mL의 물에 붓고, 0.5시간 동안 교반하고, 여과하고, 물 (200 mL x 2)로 세척하고, 고체를 수집하고, 진공에서 건조시켜 화합물 B (2-클로로-6-요오도-3- d_3 -메톡시피리딘, 4.87 g, 수율: 91%)를 황색 고체로서 수득하였다.

- [0531] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H).
- [0532] 단계 2. 화합물 C의 합성
- [0533] NaOEt (8.53 g, 125.3 mmol)를 10°C에서 무수 EtOH (100 mL)에 소량씩 나누어 서서히 첨가하였다. 첨가가 완료될 때 내부 온도는 35°C로 상승되었다. 그 후 B (2-클로로-6-요오도-3-d3-메톡시피리딘, 4.87 g, 17.9 mmol)를 첨가하고 혼합물을 100°C로 가열하고 2시간 동안 교반하였다. 냉각시키고 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc (100 mL) 및 빙수 (100 mL)로 희석시킨 다음 교반하고 증발시켰다. 유기 상을 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고 건조되도록 농축시켜 화합물 C (2-에톡시-6-요오도-3-d3-메톡시피리딘, 4.86 g, 수율: 96%)를 갈색 고체로서 수득하였다.
- [0534] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 2H), 1.32-1.27 (m, 3H).
- [0535] 단계 3. 화합물 D의 합성
- [0536] DMF (50 mL, 0.5시간 동안 N_2 버블링) 중의 C (2-에톡시-6-요오도-3-d3-메톡시피리딘, 4.86 g, 17.2 mmol)의 용액에 DIEA (3.33 g, 25.8 mmol), 메틸설포닐-에텐 (2.19 g, 20.6 mmol), S-Phos (2-디사이클로헥실포스핀-2',6'-디메톡시-비페닐, 1.09 g, 2.58 mmol), 및 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1.06 g, 1.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 로 4회 퍼징시키고, N_2 보호하에 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후 혼합물을 냉각시키고, 여과하고 여액을 회전 증발기를 통해 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 (PE: EtOAc = 4:1 내지 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 D (2-에톡시-3-d3-메톡시-6-(2-(메틸설포닐)비닐)피리딘, 3.6 g, 80%)를 회백색 고체로서 수득하였다.
- [0537] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.43-7.31 (m, 4H), 4.43-4.36 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- [0538] 단계 4. 화합물 712-A의 합성
- [0539] $\text{B}(\text{OH})_3$ (2.49 g, 40.3 mmol), 디옥산 (40 mL), D (2-에톡시-3-d3-메톡시-6-(2-(메틸설포닐)비닐)피리딘, 7.0 g, 26.9 mmol) 및 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (200 mL)를 밀봉된 튜브에 첨가하고 혼합물을 100°C에서 60시간 동안 교반하였다. 그 후 밀봉된 튜브를 냉각시키고, 공기를 빼고 개방하였다. 반응 용액을 50 mL로 되도록 농축시킨 다음 침전된 고체를 여과하고 H_2O 로 세척하였다. 여액을 회전 증발기를 통해 건조될 때까지 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 PE/EtOAc (3:1, 40 mL)로 슬러리화하여 712-A (1-(6-에톡시-5-d3-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민, 5.3 g, 수율: 71%)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0540] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.21 (br s, 2H), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
- [0541] 단계 5. 키랄성 분리
- [0542] 712-A (1-(6-에톡시-5-d3-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)을 키랄성 Prep-HPLC로 정제하여 712-A1 ((*R*)-1-(6-에톡시-5-d3-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 및 712-A2 ((*S*)-1-(6-에톡시-5-d3-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)을 수득하였다.
- [0543] 키랄성 분리 조건: 컬럼: CHIRALPAK IA, 입자 크기: 5 μm ; 파장: 230nm; 이동상: 헥산/EtOH/(0.2%TEA)=70/30[V/V(0.2%TEA)]; 온도: 30°C.
- [0544] 실시예 21. 화합물 710 및 711의 합성
- [0545] 화합물 711은 상응하는 기질 712-A2를 화합물 712-A1 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 20에서 화합물 712의 방법에 따라 합성하였다.



[0546]

[0547]

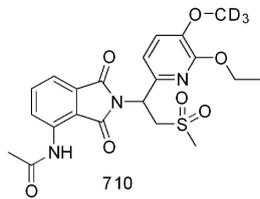
(S)-N-(2-(1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0548]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.72 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 14.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: $([\text{M}+\text{H}]^+)$ = 465.0. ee% = 98.3%

[0549]

화합물 710은 상응하는 기질 712-A를 화합물 712-A1 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 20에서 화합물 712의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0550]

[0551]

N-(2-(1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0552]

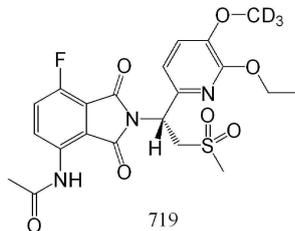
실시예 22. 화합물 716, 718 및 719의 합성

[0553]

화합물 719는 상응하는 기질 101-E (N-(7-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드)을 N-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 20에서 화합물 712의 방법에 따라 합성하였다.

[0554]

화합물 718은 상응하는 기질 101-E를 N-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드 대신에 사용하고 상응하는 기질 712-A2 ((S)-1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)을 712-A1 ((R)-1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 20에서 화합물 712의 방법에 따라 합성하였다.



[0555]

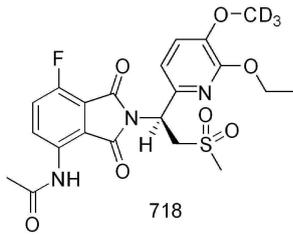
[0556]

(R)-N-(2-(1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0557]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.76 (s, 1H), 8.45 (dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.23-4.12 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0558] LCMS: ($[M+H]^+$) = 483.0. ee% = 99.6%

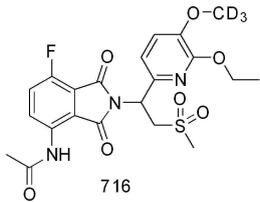


[0559]

[0560] (S)-N-(2-(1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0561] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.8, 4.0 Hz, 1H), 4.23-4.13 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H). LCMS: ($[M+H]^+$) = 482.9. ee% = 98.5%

[0562] 화합물 716은 상응하는 기질 101-E (N-(7-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드)를 N-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드 대신에 사용하고 상응하는 기질 712-A (1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸 설포닐)에탄아민)를 712-A1 ((R)-1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 20에서 화합물 712의 방법에 따라 합성할 수 있다.



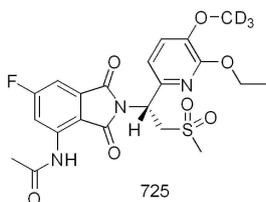
[0563]

[0564] N-(2-(1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0565] 실시예 23. 화합물 722, 724 및 725의 합성

[0566] 화합물 725는 상응하는 기질 201-C (N-(6-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드)를 N-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 20에서 화합물 712의 방법에 따라 합성하였다.

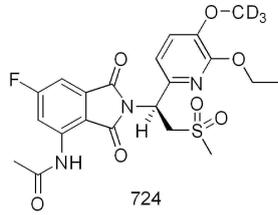
[0567] 화합물 724는 상응하는 기질 201-C (N-(6-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드)를 N-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드 대신에 사용하고 상응하는 기질 712-A2 ((S)-1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)을 712-A1 ((R)-1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 20에서 화합물 712의 방법에 따라 합성하였다.



[0568]

[0569] (R)-N-(2-(1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0570] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.8, 4.0 Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 483.0. ee% = 100%

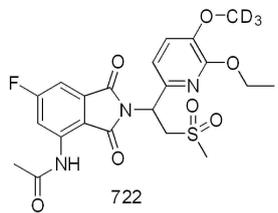


[0571]

[0572] (S)-N-(2-(1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0573] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.79 (s, 1H), 8.31-8.27 (m, 1H), 7.53 (dd, J = 6.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.80 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H), 4.21-4.14 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 483.2. ee% = 98.4%

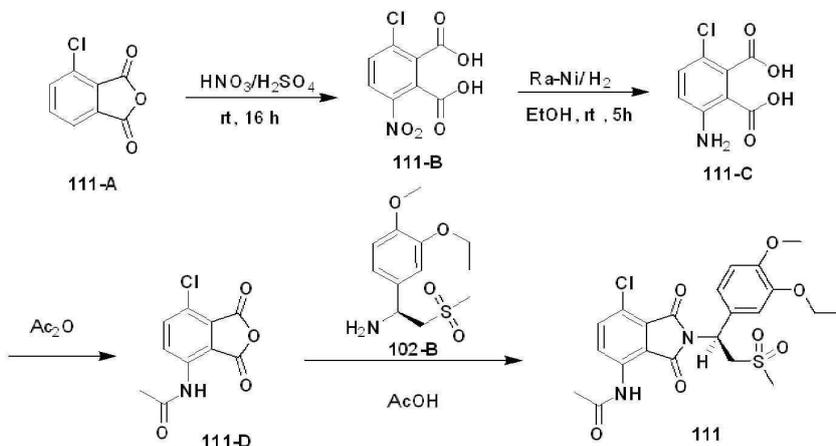
[0574] 화합물 722는 상응하는 기질 201-C (N-(6-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드)를 N-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드 대신에 사용하고 상응하는 기질 712-A (1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)를 712-A1 ((R)-1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시 피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐) 에탄아민) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 20에서 화합물 712의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0575]

[0576] N-(2-(1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-6-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0577] 실시예 24. 화합물 111의 합성



[0578]

[0579] 단계 1. 화합물 111-B의 합성

[0580] HNO₃ 및 H₂SO₄ (20 mL:50 mL)의 혼합물에 화합물 111-A (3-클로로 프탈산 무수물, CAS 번호 117-21-5, 25.0 g, 137 mmol)를 0℃에서 소량씩 나누어 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한 다음 0℃로 냉각시킨 다음 설페를 첨가하였다. 고체를 여과하고 건조시켜 화합물 111-B (3-클로로-6-니트로 프탈산, 21.0 g, 63% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0581] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.34 (br s, 2H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

[0582] 단계 2. 화합물 111-C의 합성

[0583] EtOH (130 mL) 중의 111-B (3-클로로-6-니트로프탈산, 1.0 g, 4.08 mmol)의 용액에 N₂ 보호하에 라니 Ni (1 g)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂로 퍼징하고 H₂ 벌룬 압력하에 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 N₂ 보호하에 셀리트 패드를 통해 여과하고 케이크를 EtOH로 세척하고 여액을 농축시켜 화합물 111-C (3-아미노-6-클로로프탈산, 0.75 g, 85%)를 담록색 고체로서 수득하였다.

[0584] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.35-7.14 (m, 1H), 6.86-6.67 (m, 1H).

[0585] 단계 3. 화합물 111-D의 합성

[0586] Ac₂O (10 mL) 중의 111-C (3-아미노-6-클로로프탈산, 0.75 g, 3.49 mmol)의 혼합물을 120℃에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발기를 통해 농축시킨 다음 침전된 고체를 여과하고 석유 에테르로 세척하여 생성물 111-D (*N*-(7-클로로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0587] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.86 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H).

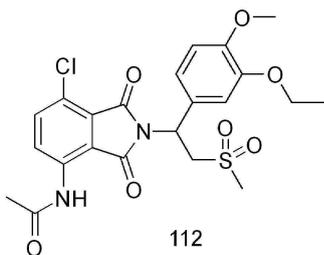
[0588] 단계 4. 화합물 111의 합성

[0589] AcOH (2 mL) 중의 111-D (*N*-(7-클로로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드, 100 mg, 0.418 mmol) 및 102-B ((*S*)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에탄아민, 115 mg, 0.418 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시킨 다음 고체를 침전시켰다. 고체를 여과하고 EtOAc, *n*-헥산으로 세척하고, 진공에서 건조시켜 화합물 111 ((*S*)-*N*-(7-클로로-2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 155 mg, 75% 수율)을 수득하였다.

[0590] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 5.78 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 4.03 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).
LCMS: [(M-H)]⁻ = 493.1. ee% = 100%.

[0591] 실시예 25. 화합물 112, 113 및 114의 합성

[0592] 화합물 112는 상응하는 기질 1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에탄아민을 102-B ((*S*)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 화합물 111의 방법에 따라 제조할 수 있다.

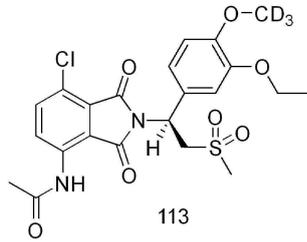


[0593]

[0594] *N*-(7-클로로-2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0595] 화합물 113의 합성

[0596] 화합물 113은 상응하는 기질 103-E ((S)-1-(3-에톡시-4-*d*₃-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에탄아민)을 102-B ((S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에탄아민) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 화합물 111의 방법에 따라 제조할 수 있다.

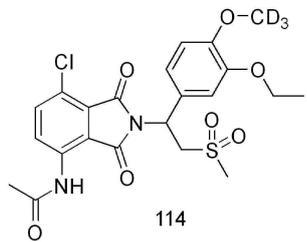


[0597]

[0598] (S)-N-(7-클로로-2-(1-(3-에톡시-4-*d*₃-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0599] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 5.78 (dd, *J* = 10.0 Hz, 4.4 Hz, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 4.02 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [(M-H)]⁻ = 496.1. ee% = 99.5%.

[0600] 화합물 114는 상응하는 기질 103-D (1-(3-에톡시-4-*d*₃-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에탄아민)를 102-B ((S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에탄아민) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 화합물 111의 방법에 따라 제조할 수 있다.

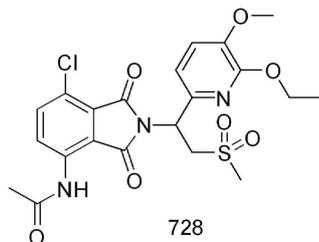


[0601]

[0602] (N-(7-클로로-2-(1-(3-에톡시-4-*d*₃-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드)

[0603] 실시예 26. 화합물 728, 729 및 730의 합성

[0604] 화합물 728은 상응하는 기질 701-F (1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)를 102-B ((S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에탄아민) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 24에서 화합물 111의 방법에 따라 합성하였다.



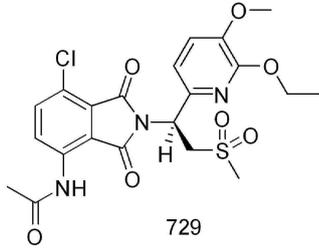
[0605]

[0606] N-(7-클로로-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드)

[0607] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.4, 3.2 Hz, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.23-

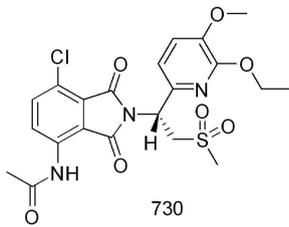
4.17 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: $[(M-H)]^- = 496.2$.

[0608] 화합물 729 및 730은 상응하는 기질 701-F2 ((S)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 또는 701-F1 ((R)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)을 각각 102-B ((S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 24에서 화합물 111의 방법에 따라 합성하였다.



[0609]

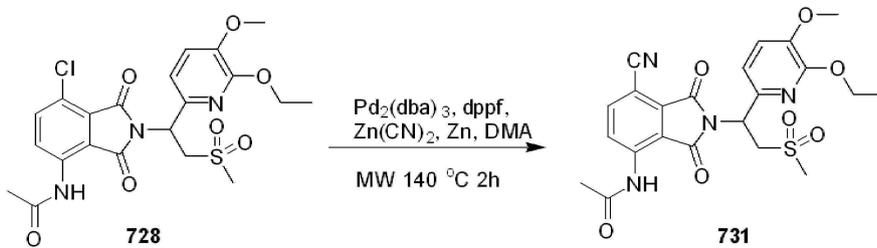
[0610] (S)-N-(7-클로로-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드



[0611]

[0612] (R)-N-(7-클로로-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0613] 실시예 27. 화합물 731의 합성



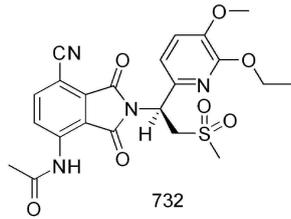
[0614]

[0615] DMA (3 mL) 중의 728 (N-(7-클로로-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸 설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 150 mg, 0.303 mmol), Zn(CN)2(222 mg, 1.90 mmol), Zn 분말 (100 mg, 1.54 mmol), 및 dppf (76 mg, 0.137 mmol)의 혼합물에 Pd2(dba)3 (105 mg, 0.115 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N2로 퍼징시키고 마이크로파 조사하에 140°C에서 2시간 동안 교반한 다음 냉각시키고 여과하였다. 여액을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 (EtOAc : 석유 에테르 = 2/1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 조 화합물을 수득하고, 이를 prep-HPLC로 추가로 정제하여 화합물 731 (N-(7-시아노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 62.0 mg, 42% 수율)을 수득하였다.

[0616] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: $[(M+H)]^+ = 487.2$

[0617] 실시예 28. 화합물 732 및 733의 합성

[0618] 화합물 729는 실시예 27에서 화합물 731의 방법에 따라 화합물 732로 전환시켰다.

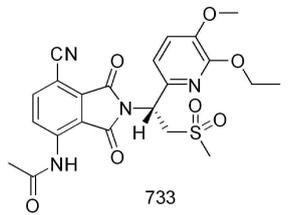


[0619]

[0620] (*S*)-*N*-(7-시아노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0621] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.93 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 10.8$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 4.35-4.34 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LCMS: $[(\text{M}+\text{H})]^+ = 487.2$. ee%: 100%.

[0622] 화합물 733은 실시예 27에서 화합물 731의 방법에 따라 화합물 730으로부터 전환시켰다.

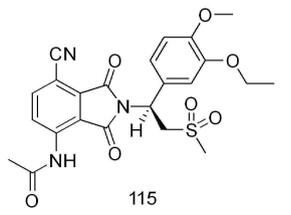


[0623]

[0624] (*R*)-*N*-(7-시아노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0625] 실시예 29. 화합물 115 및 116의 합성

[0626] 화합물 111은 실시예 27에서 화합물 731의 방법에 따라 화합물 115로 전환시켰다.

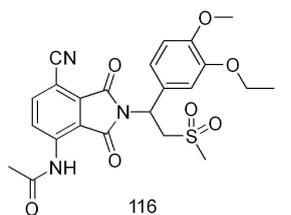


[0627]

[0628] (*S*)-*N*-(7-시아노-2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0629] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.91 (s, 1H), 8.62 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 10.0, 4.8$ Hz, 1H), 4.33-4.18 (m, 2H), 4.03 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{NH}_4]^+ = 503.0$. ee%: 100%.

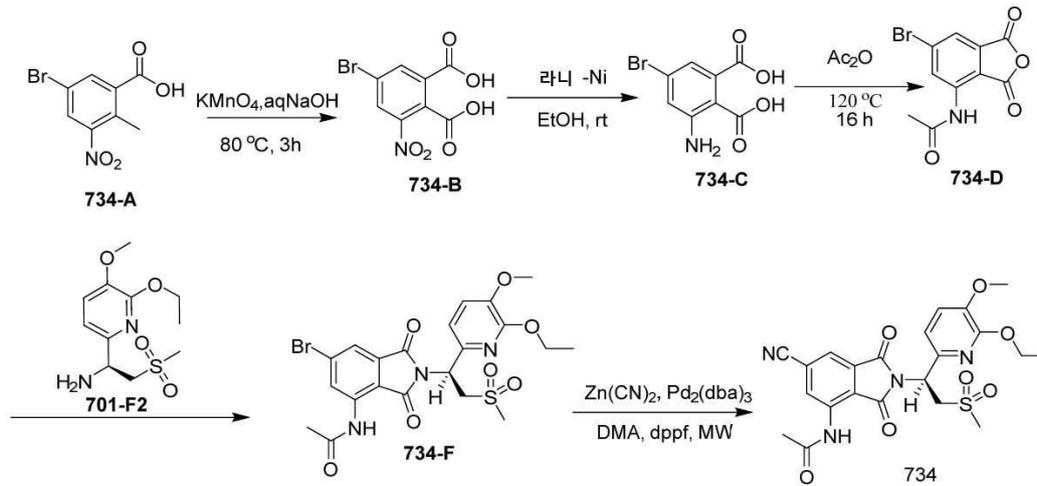
[0630] 화합물 116은 실시예 27에서 화합물 731의 방법에 따라 화합물 112로부터 전환시켰다.



[0631]

[0632] *N*-(7-시아노-2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0633] 실시예 30. 화합물 734의 합성



[0634]

[0635] 단계 1. 화합물 734-B의 합성

[0636] H₂O (240 mL) 중의 화합물 734-A (5-브로모-2-메틸-3-니트로벤조산, CAS 번호 107650-20-4, 16.0 g, 0.062 mol)의 혼합물에 NaOH (4.92 g, 0.122 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 80°C로 가열한 다음 KMnO₄ (39 g, 0.123 mol)를 3시간 동안 나누어 첨가하였다. 그후 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고 케이크를 열수 (200 mL)로 세척하였다. 여액을 2N HCl를 사용하여 pH = 1로 조절하고, EtOAc (300 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 Na₂SO₄로 건조시키고 진공에서 농축시켜 화합물 734-B (5-브로모-3-니트로프탈산, 9.0 g, 수율:51%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0637] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 14.0 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H).

[0638] 단계 2. 화합물 734-C의 합성

[0639] EtOH (150 mL) 중의 734-B (5-브로모-3-니트로프탈산, 5.0 g, 17.24 mmol)의 용액에 N₂ 대기하에 라니 Ni (5 g)를 첨가하였다. 혼합물을 H₂로 퍼징시키고 25°C에서 7시간 동안 H₂ 벌룬 압력하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀리트 패드를 통해 여과하고 케이크를 EtOH로 세척하였다. 여액을 건조될 때까지 농축시켜 화합물 734-C (3-아미노-5-브로모프탈산, 5.0 g, 조약함)를 담록색 고체로서 수득하였다.

[0640] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.02-7.01 (m, 1H), 6.79-6.77 (m, 1H), 1.03 (br s, 2H).

[0641] 단계 3. 화합물 734-D의 합성

[0642] Ac₂O (50 mL) 중의 734-C (3-아미노-5-브로모프탈산, 5.0 g)의 혼합물을 120°C에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발기를 통해 농축시키고 고체를 침전시킨 다음 여과하고 고체를 EtOAc로 세척하여 생성물 734-D (*N*-(6-브로모-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일)아세트아미드, 2.1 g, 수율:38%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0643] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

[0644] 단계 4. 화합물 734-F의 합성

[0645] AcOH (5 mL) 중의 화합물 734-D (*N*-(6-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일) 아세트아미드, 500 mg, 1.767 mmol) 및 701-F2 ((*S*)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민, 484 mg, 1.767 mmol)의 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그후 H₂O (30 mL)를 첨가하고 혼합물을 EtOAc (30 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 (PE: EtOAc = 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 734-F ((*S*)-*N*-(6-브로모-2-(1-(6-에톡시-

5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 0.9 g, 수율: 95%)를 백색 고체로서 수득하였다.

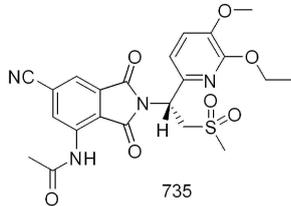
[0646] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.77 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

[0647] 단계 5. 화합물 734의 합성

[0648] DMA (8 mL) 중의 734-F ((*S*)-*N*-(6-브로모-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 450 mg, 0.833 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (292 mg, 2.50 mmol), 및 dppf (185 mg, 0.333 mmol)의 탈기된 혼합물에 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (305 mg, 0.333 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 로 퍼징시키고 마이크로파 조사하에 110°C 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 여액을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 (EtOAc:석유 에테르 = 1:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 조 화합물을 수득하고 이를 Prep-HPLC로 추가로 정제하여 734 ((*S*)-*N*-(6-시아노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 220.0 mg, 54% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

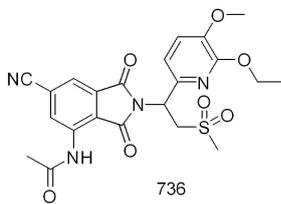
[0649] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.83 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 14.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.22-4.16 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486.9$.

[0650] 화합물 735 및 736은 상응하는 기질 701-F1 ((*R*)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸 설포닐)에탄아민) 및 701-F (1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐) 에탄아민)를 각각 701-F2 대신에 사용하는 것을 제외하고는 화합물 734의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0651]

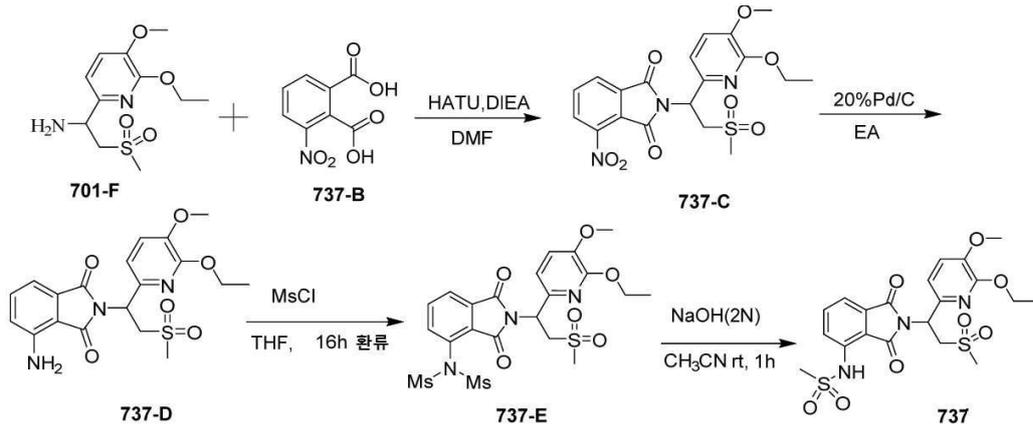
[0652] (*R*)-*N*-(6-시아노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드



[0653]

[0654] *N*-(6-시아노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0655] 실시예 31. 화합물 737의 합성



[0656]

[0657] 단계 1. 화합물 737-C의 합성

[0658] DMF(300mL) 중의 701-F (5g, 18.2mmol)의 혼합물에 737-B (3-니트로 프탈산, CAS 번호 603-11-2, 3.85g, 18.2mmol), HATU (15.2g, 40mmol) 및 DIEA (8.23g, 63.7mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응에 H₂O(150ml)를 첨가하고 15분 동안 교반한 다음 EtOAc (400 mL)로 추출하고 유기 상을 염수 (300 mL*2)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 PE:EA (2:1~1:1)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 737-C (4.5g, 수율:55%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0659] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.11 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.89-5.80 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.22-4.12 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0660] 단계 2. 화합물 737-D의 합성

[0661] 에틸 아세테이트 (200ml) 중의 737-C (4.5g, 0.01mmol)의 혼합물에 20% Pd/C (800mg)를 첨가하고 H₂(50 psi) 대기하에 실온에서 7시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축시켜 737-D (4.09g, 수율:97%)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0662] ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 3H), 6.49 (s, 2H), 5.79-5.71 (m, 1H), 4.25-4.16 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.20 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[0663] 단계 3. 화합물 737-E의 합성

[0664] THF (15 mL) 중의 737-D (4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온, 500mg, 1.19 mmol)의 용액에 Et₃N (606 mg, 6 mmol), MsCl (187mg, 1.79mmol) 및 DMAP (290 mg, 2.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 EtOAc (30 mL)로 추출하고, 1N HCl, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득한 다음 실리카겔 (PE: EtOAc 1:1) 상에서의 컬럼 크로마토그래피 및 Pre-HPLC로 정제하여 737-E (*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-*N*-(메틸설포닐)메탄설포나미드)와 (*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메탄설포나미드)의 혼합물 350 mg을 황색 고체로서 수득하였다.

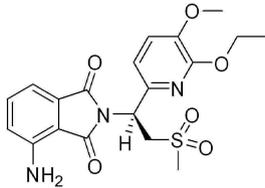
[0665] 단계 4. 화합물 737의 합성

[0666] CH₃CN 중의 737-E (300 mg)의 용액에 NaOH 용액 (2N, 0.6 mL)을 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그후 혼합물을 HCl (1N)를 사용하여 pH = 8로 조절하고, EtOAc로 추출하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여액을 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 Prep-HPLC로 정제하여 화합물 737 (*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메탄설포나미드, 103 mg, 2단계에 대해 20%)을 수득

하였다.

[0667] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.33 (s, 1H), 7.86-7.78 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 498.1$.

[0668] 화합물 737-D2는 화합물 701-F2 ((S)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)을 701-F 대신에 사용하는 것을 제외하고는 화합물 737-D의 방법에 따라 합성하였다.



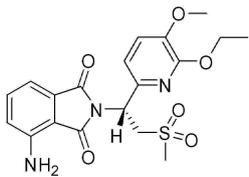
737-D2

[0669]

[0670] (S)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온

[0671] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.48-7.43 (m, 1H), 7.27-7.24 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 3H), 6.49 (s, 2H), 5.77-5.73 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 1.23-1.17 (m, 3H).

[0672] 화합물 737-D1은 화합물 701-F1 ((R)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)을 701-F 대신에 사용하는 것을 제외하고는 화합물 737-D의 방법에 따라 합성할 수 있다.

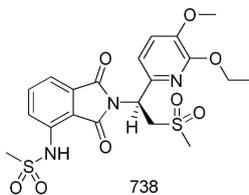


737-D1

[0673]

[0674] (R)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온

[0675] 화합물 738은 화합물 737-D2를 737-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 화합물 737의 방법에 따라 합성할 수 있다.

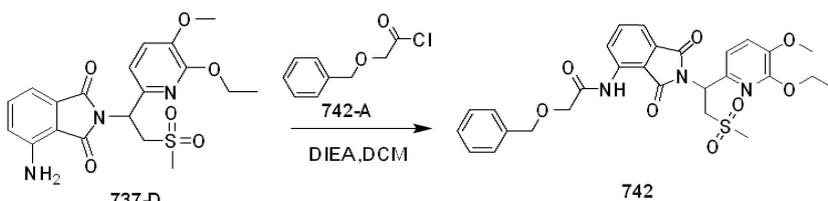


738

[0676]

[0677] (S)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)메탄설포나미드

[0678] 실시예 32. 화합물 742의 합성



737-D

742

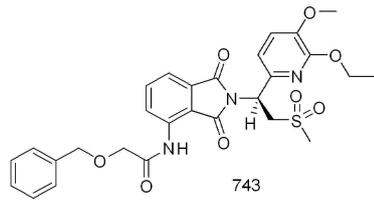
[0679]

[0680] 0°C로 냉각시킨 DCM (20 mL) 중의 737-D (4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온, 479 mg, 1.143 mmol)의 용액에 742-A (2-(벤질옥시)아세트릴 클로라이드, CAS 번호

19810-31-2, 1.26 g, 6.86 mmol) 및 DIEA(1.28 g, 9.94 mmol)를 첨가한 다음 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그후 혼합물을 농축시키고 실리카겔 (PE:EtOAc=3:1-2:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 (625 mg, 수율:96%)을 황색 고체로서 수득하였다. 125 mg의 생성물을 prep-HPLC로 정제하여 742 (2-(벤질옥시)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 53 mg)를 수득하였다.

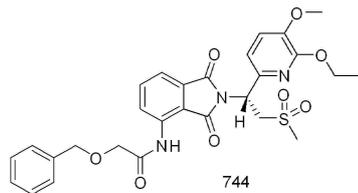
[0681] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 568.0.

[0682] 화합물 743 및 744는 화합물 737-D2 및 737-D1을 각각 737-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 화합물 742의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0683]

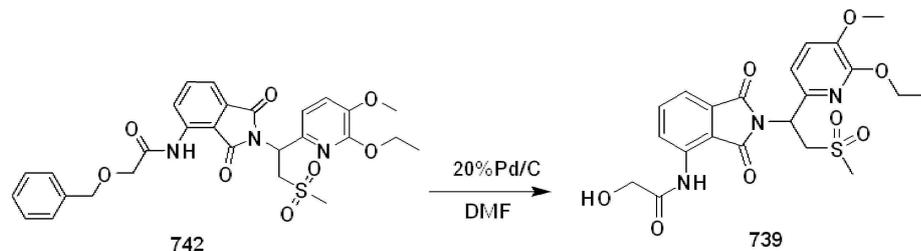
[0684] (*S*)-2-(벤질옥시)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드



[0685]

[0686] (*R*)-2-(벤질옥시)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0687] 실시예 33. 화합물 739의 합성

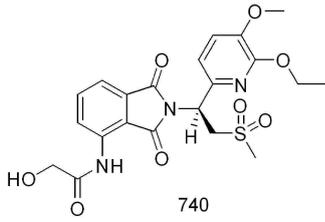


[0688]

[0689] DMF(50 mL) 중의 742 (2-(벤질옥시)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 500 mg, 0.88 mmol)의 혼합물에 Pd/C (20%, 50% wet, 50 mg)를 첨가하고 H_2 (50 psi)하에 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고 농축시키고 Prep-HPLC로 정제하여 739 (*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-하이드록시아세트아미드, 160mg, 수율: 32%)를 수득하였다.

[0690] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.63 (s, 1H), 8.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.82 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 3H), 4.07 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 478.2.

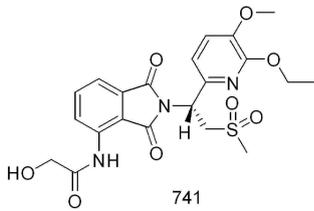
[0691] 화합물 740 및 741은 화합물 739의 방법에 따라 각각 화합물 743 및 744로부터 제조할 수 있다.



[0692]

[0693]

(S)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-하이드록시아세트아미드



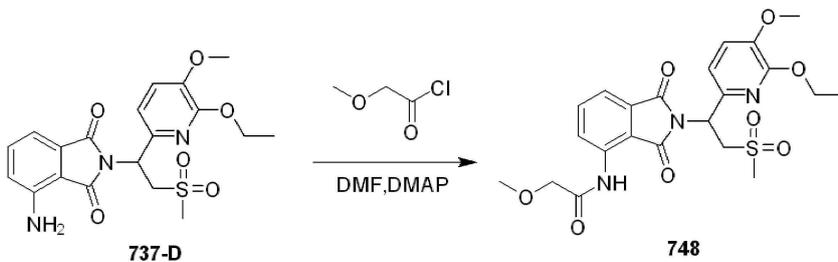
[0694]

[0695]

(R)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-하이드록시아세트아미드

[0696]

실시예 34. 화합물 748의 합성



[0697]

[0698]

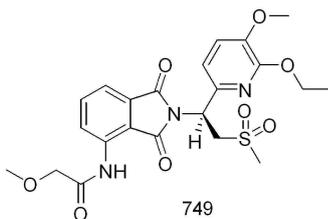
0°C로 냉각시킨 DMF (10 mL) 중의 737-D (4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온, 100 mg, 0.238 mmol)의 용액에 2-메톡시아세틸 클로라이드 (CAS 번호 38870-89-2, 148 mg, 1.367 mmol) 및 DMAP (45.8 mg, 0.357 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 그후 반응 혼합물을 HCl (1M, 20 mL)로 켄칭시키고 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 상을 농축시키고 Prep-HPLC로 정제하여 748 (N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-메톡시아세트아미드, 30mg, 수율:26%)을 수득하였다.

[0699]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.29 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.81 (dd, *J* = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 3H), 4.10 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 492.2.

[0700]

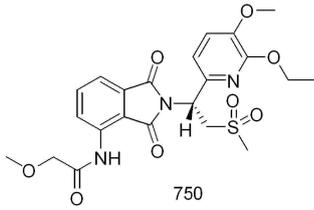
화합물 749 및 750은 화합물 737-D2 및 737-D1을 각각 화합물 737-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 화합물 748의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0701]

[0702]

(S)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-메톡시아세트아미드



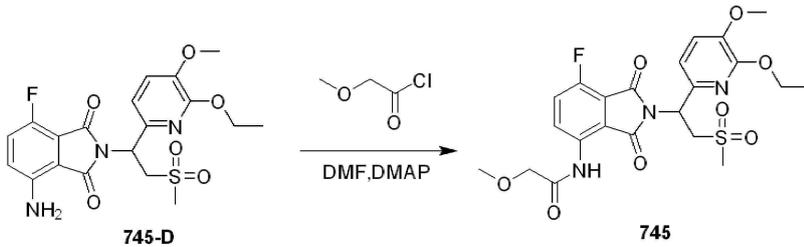
[0703]

[0704]

(R)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-메톡시아세트아미드

[0705]

실시예 35. 화합물 745의 합성



[0706]

[0707]

화합물 745 (N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-메톡시아세트아미드)는 적합한 화합물 745-D를 737-D (4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 34에서 748의 방법에 따라 합성하였다.

[0708]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.28 (s, 1H), 8.74 (dd, $J = 9.6, 4.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H), 4.35-4.14 (m, 4H), 4.10 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 510.2$.

[0709]

화합물 745-D의 합성

[0710]

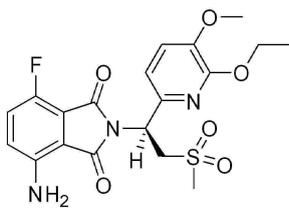
화합물 745-D (4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온)은 상응하는 출발 물질 101-A (3-플루오로-6-니트로프탈산)을 화합물 737-B (3-니트로 프탈산) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 31에서 화합물 737-D의 방법에 따라 합성하였다.

[0711]

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 6.46 (br s, 2H), 5.75-5.70 (m, 1H), 4.28-4.16 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.35-1.17 (m, 3H).

[0712]

화합물 745-D2 및 745-D1은 상응하는 출발 물질 101-A (3-플루오로-6-니트로프탈산)을 화합물 737-B (3-니트로 프탈산) 대신에 사용하고, 화합물 701-F2 ((S)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 또는 701-F1 ((R)-1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)을 각각 701-F (1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 31에서 화합물 737-D의 방법에 따라 합성하였다.

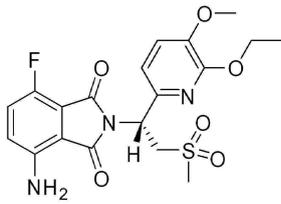


[0713]

[0714]

(S)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온

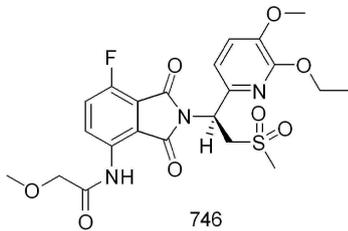
[0715] ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 2H), 6.46-6.44 (m, 2H), 5.77-5.72 (m, 1H), 4.25-4.17 (m, 4H), 4.04-4.02 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.23-1.15 (m, 3H).



745-D1

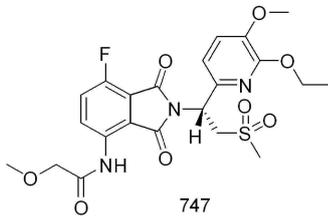
[0716] (R)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온
 [0717] 화합물 746 및 747의 합성

[0719] 화합물 746 및 747은 화합물 745-D2 또는 745-D1을 화합물 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 화합물 745의 방법에 따라 합성할 수 있다.



746

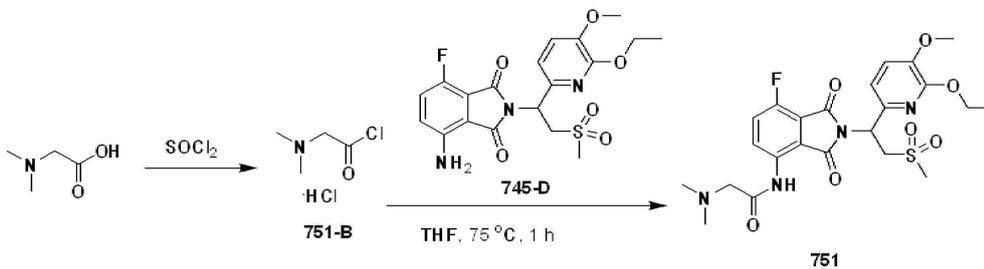
[0720] (S)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-메톡시아세트아미드
 [0721] 화합물 746 및 747의 합성



747

[0722] (R)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-2-메톡시아세트아미드
 [0723] 실시예 36. 화합물 751의 합성

[0724] 실시예 36. 화합물 751의 합성



[0725] 단계 1. 화합물 751-B의 합성
 [0726] SOCl_2 (15 mL) 중의 2-(디메틸아미노)아세트산 (CAS 번호 1118-68-9, 1.50 g, 14.56 mol)을 75°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 화합물 751-B (2-(디메틸아미노)아세틸클로라이드, 1.90 g, 조약함)를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용하였다.

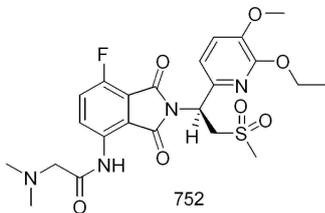
[0727] 단계 2. 화합물 751의 합성

[0728] 단계 2. 화합물 751의 합성

[0729] THF (10 mL) 중의 745-D (4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온, 300 mg, 0.68 mmol)의 용액에 751-B (2-(디메틸아미노)아세트일 클로라이드, 432 mg, 2.74 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75°C에서 1시간 동안 교반한 다음 25°C로 냉각시켰다. NaHCO₃ 수용액 (30 mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 여액을 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 정제하여 751 (2-(디메틸아미노)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 120 mg, 수율: 34%)을 수득하였다.

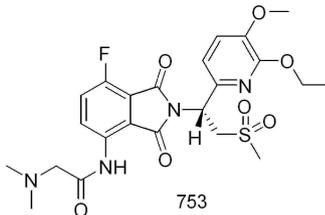
[0730] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.80-8.77 (m, 1H), 7.71 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.83-5.79 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.18-3.11 (m, 5H), 2.32 (s, 6H), 1.20 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 523.2.

[0731] 화합물 752 및 753은 화합물 745-D2 또는 745-D1을 화합물 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 화합물 751의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0732]

[0733] (*S*)-2-(디메틸아미노)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

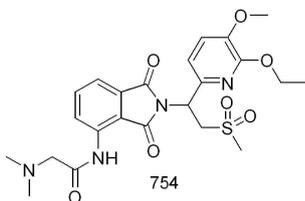


[0734]

[0735] (*R*)-2-(디메틸아미노)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0736] 실시예 37. 화합물 754의 합성

[0737] 화합물 754는 상응하는 기질 737-D (4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온)을 화합물 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 36에서 화합물 751의 방법에 따라 합성하였다.



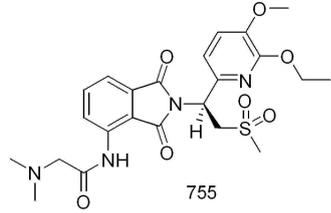
[0738]

[0739] 2-(디메틸아미노)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0740] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.84 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86-7.82 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 3.16 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.32 (s, 6H), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ =

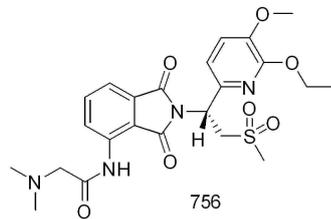
505.2.

[0741] 화합물 755 및 756은 상응하는 기질 737-D2 ((S)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온) 또는 737-D1 ((R)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온)을 각각 화합물 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 36에서 화합물 751의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0742]

[0743] (S)-2-(디메틸아미노)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드



[0744]

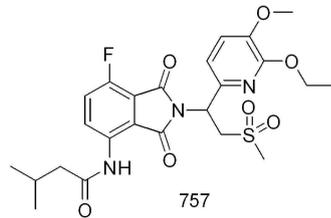
[0745] (R)-2-(디메틸아미노)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드

[0746]

실시예 38. 화합물 757의 합성

[0747]

화합물 757은 이소발레릴 클로라이드 (CAS 번호 108-12-3)를 화합물 751-B (2-(디메틸아미노)아세틸 클로라이드) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 36에서 화합물 751의 방법에 따라 합성하였다.



[0748]

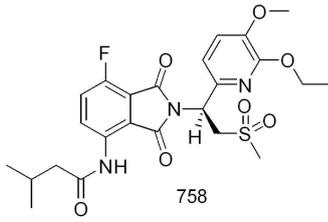
[0749] N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3-메틸 부탄아미드

[0750]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.71 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.79 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.4, 2.8 Hz, 1H), 4.22-4.13 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.33 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522.2$

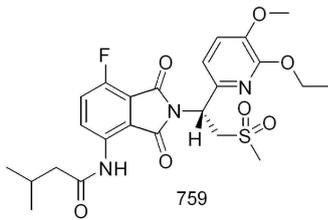
[0751]

화합물 758 및 759는 이소발레릴 클로라이드를 화합물 751-B (2-(디메틸아미노)아세틸 클로라이드) 대신에 사용하여 745-D2 ((S)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온) 또는 745-D1 ((R)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온)을 각각 화합물 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 36에서 화합물 751의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0752]

[0753] (S)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3-메틸부탄아미드



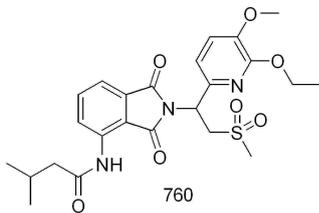
[0754]

[0755] (R)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3-메틸부탄아미드

[0756] 실시예 39. 화합물 760의 합성

[0757]

화합물 760은 이소발레릴 클로라이드를 화합물 751-B (2-(디메틸아미노)아세틸 클로라이드) 대신에 사용하고 화합물 737-D (4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸 설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온)를 745-D (4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 36에서 화합물 751의 방법에 따라 합성하였다.



[0758]

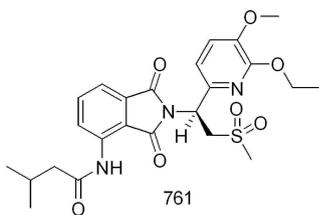
[0759] N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3-메틸부탄아미드

[0760]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.68 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.81 (dd, J = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 14.4, 3.6 Hz, 1H), 4.23-4.15 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.34 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 504.0.

[0761]

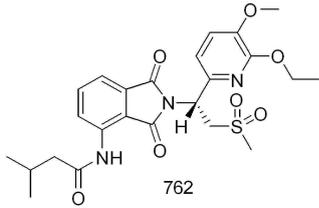
화합물 761 및 762는 이소발레릴 클로라이드를 화합물 751-B (2-(디메틸아미노)아세틸 클로라이드) 대신에 사용하고 화합물 737-D2 ((S)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온) 또는 737-D1 ((R)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온)을 각각 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 36에서 화합물 751의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0762]

[0763] (S)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3-메틸부탄아

미드



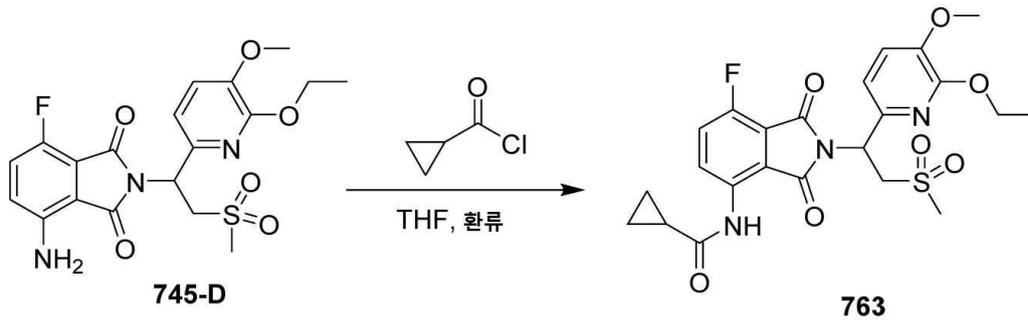
[0764]

[0765]

(*R*)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)-3-메틸부탄아미드

[0766]

실시예 40. 화합물 763의 합성



[0767]

[0768]

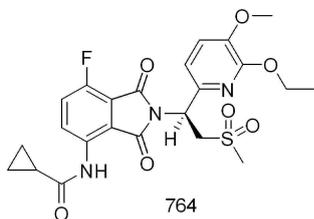
THF (3mL) 중의 745-D (4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온, 260 mg, 0.59 mmol)의 용액에 사이클로프로판카보닐 클로라이드 (CAS 번호 4023-34-1, 124 mg, 1.19 mmol)를 첨가하고 75°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축시키고 Prep-HPLC로 정제하여 생성물 763 (119 mg, 수율: 40%)을 수득하였다.

[0769]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.03 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 7.68 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1H), 4.36-4.31 (m, 1H), 4.24-4.13 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 5.2$ Hz, 4H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506.2$.

[0770]

화합물 764는 745-D2 ((*S*)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온)를 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 40에서 화합물 763의 방법에 따라 합성하였다.



[0771]

[0772]

(*S*)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판카복사미드

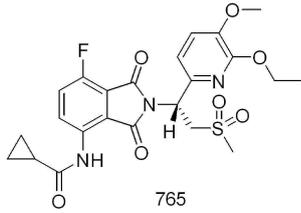
[0773]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.02 (s, 1H), 8.42 (dd, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.82-5.80 (m, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.24-4.18 (m, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88-0.86 (m, 4H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 506.2$.

[0774]

화합물 765는 745-D1 ((*R*)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-

1,3-디온)을 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 40에서 화합물 763의 방법에 따라 합성하였다.

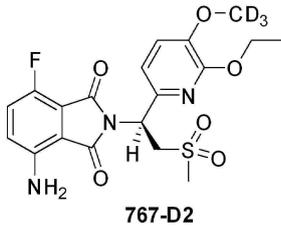


[0775]

[0776] (R)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판카복사미드

[0777] 실시예 41. 화합물 767의 합성

[0778] 중간체 화합물 767-D2의 합성



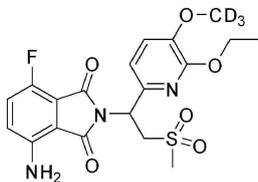
[0779]

[0780] 화합물 767-D2 ((S)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-d₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온))는 712-A2 ((S)-1-(6-에톡시-5-d₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐) 에탄아민)를 화합물 701-F (1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 대신에 사용하고 101-A (3-플루오로-6-니트로프탈산)을 737-B (3-니트로 프탈산) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 31에서 화합물 737-D의 방법에 따라 합성하였다.

[0781] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38-7.33 (m, 1H), 7.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.77-5.71 (m, 1H), 4.31-4.16 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 1.23-1.15 (m, 3H).

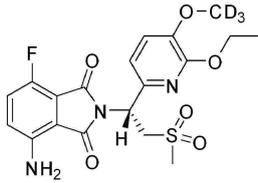
[0782] 화합물 767-D 및 767-D1의 합성

[0783] 화합물 767-D 및 767-D1은 101-A (3-플루오로-6-니트로프탈산)을 737-B (3-니트로프탈산) 대신에 사용하고 712-A (1-(6-에톡시-5-d₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 또는 712-A1 ((R)-1-(6-에톡시-5-d₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민)을 각각 화합물 701-F (1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 31에서 화합물 737-D의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0784]

[0785] 4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-d₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온

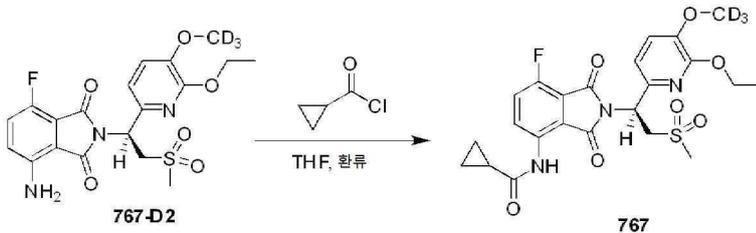


767-D1

[0786]

[0787]

(R)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-*d*₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온



[0788]

[0789]

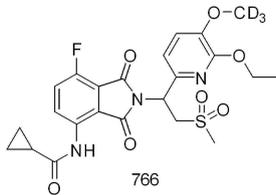
화합물 767 ((S)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-*d*₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판카복사미드)은 화합물 767-D2를 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 40에서 화합물 763의 방법에 따라 합성하였다.

[0790]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.02 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 4.33 (dd, *J* = 14.4, 3.6 Hz, 1H), 4.22-4.13 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90-0.86 (m, 4H). LCMS: 509.2 ([M+H]⁺). ee% = 98.9%

[0791]

화합물 766은 화합물 767-D를 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 40에서 화합물 763의 방법에 따라 합성할 수 있다.



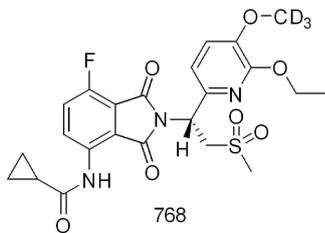
[0792]

[0793]

N-(2-(1-(6-에톡시-5-*d*₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판카복사미드

[0794]

화합물 768은 화합물 767-D1을 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 40에서 화합물 763의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0795]

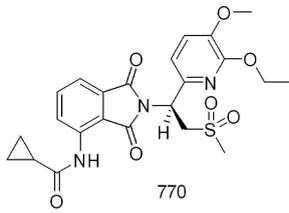
[0796]

(R)-N-(2-(1-(6-에톡시-5-*d*₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판카복사미드

[0797]

실시예 42. 화합물 770의 합성

[0798] 화합물 770은 화합물 737-D2 ((*S*)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸 설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온)를 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 40에서 화합물 763의 방법에 따라 합성하였다.

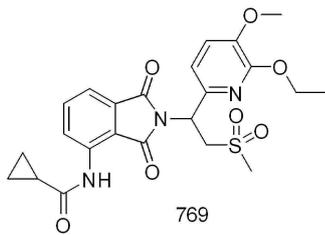


[0799]

[0800] (*S*)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판 카복스아미드

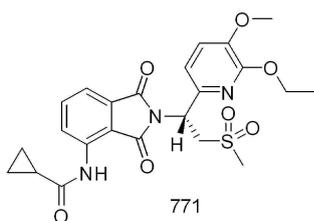
[0801] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.98 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.82 (dd, $J = 10.8$ Hz, 3.6 Hz, 1H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.88-0.87 (m, 4H). LCMS: 487.9 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0802] 화합물 769 및 771은 화합물 737-D (4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온) 또는 737-D1 ((*R*)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온)을 각각 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 40에서 화합물 763의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0803]

[0804] *N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판 카복스아미드

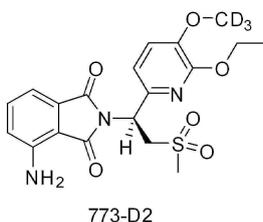


[0805]

[0806] (*R*)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판 카복스아미드

[0807] 실시예 43. 화합물 773의 합성

[0808] 중간체 화합물 773-D2의 합성



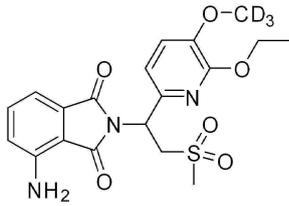
[0809]

[0810] 화합물 773-D2 ((S)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸 설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온)은 화합물 712-A2 ((S)-1-(6-에톡시-5-*d*₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐) 에탄아민)을 701-F (1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 31에서 화합물 737-D의 방법에 따라 합성하였다.

[0811] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.48-7.43 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.01-6.91 (m, 3H), 6.49(s, 2H), 5.78-5.72 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 1.22-1.15 (m, 3H).

[0812] 화합물 773-D 및 773-D1의 합성

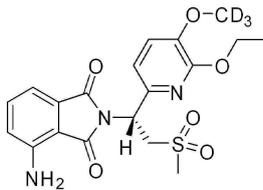
[0813] 화합물 773-D 및 773-D1은 화합물 712-A (1-(6-에톡시-5-*d*₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 또는 712-A1 ((*R*)-1-(6-에톡시-5-*d*₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸 설포닐)에탄아민)을 각각 701-F 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 31에서 화합물 737-D의 방법에 따라 합성할 수 있다.



773-D

[0814]

[0815] 4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-*d*₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온

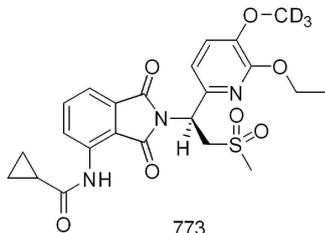


773-D1

[0816]

[0817] (*R*)-4-아미노-2-(1-(6-에톡시-5-*d*₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸) 이소인돌린-1,3-디온

[0818] 화합물 773은 화합물 773-D2를 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 40에서 763의 방법에 따라 합성하였다.



773

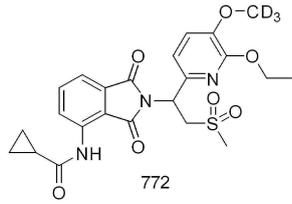
[0819]

[0820] (*S*)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5-*d*₃-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판카복스아미드

[0821] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 5.83-5.80 (m, 1H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.23-4.16 (m, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H). LCMS: ([M+H]⁺) = 491.2 ee% = 99.0%

[0822] 화합물 772 및 774는 화합물 773-D 또는 773-D1을 각각 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 40에서

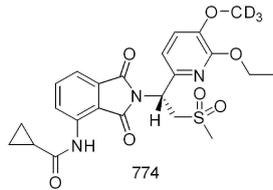
763의 방법에 따라 합성할 수 있다.



[0823]

[0824]

N-(2-(1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판 카복스아미드



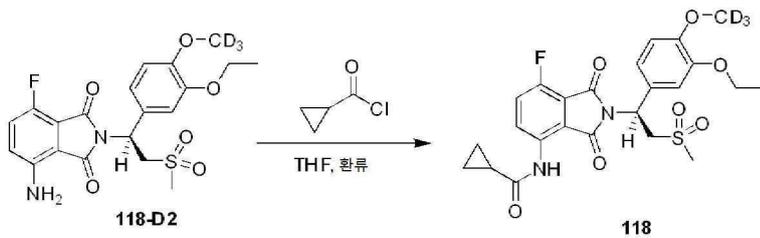
[0825]

[0826]

(*R*)-*N*-(2-(1-(6-에톡시-5- d_3 -메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판 카복스아미드

[0827]

실시예 44. 화합물 118의 합성



[0828]

[0829]

화합물 118 ((*S*)-*N*-(2-(1-(3-에톡시-4- d_3 -메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판 카복스아미드)는 화합물 118-D2를 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 40에서 763의 방법에 따라 합성하였다.

[0830]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.01 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01-6.93 (m, 2H), 5.77 (dd, $J_1 = 10.4, 4.4$ Hz, 1H), 4.31 (dd, $J_1 = 14.4, 10.8$ Hz, 1H), 4.18-4.14 (m, 1H), 4.03 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.00-1.97 (m, 1H), 1.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.89-0.87 (m, 4H). LCMS: ($[\text{M}+\text{H}]^+$) = 507.9.

[0831]

화합물 118-D2의 합성

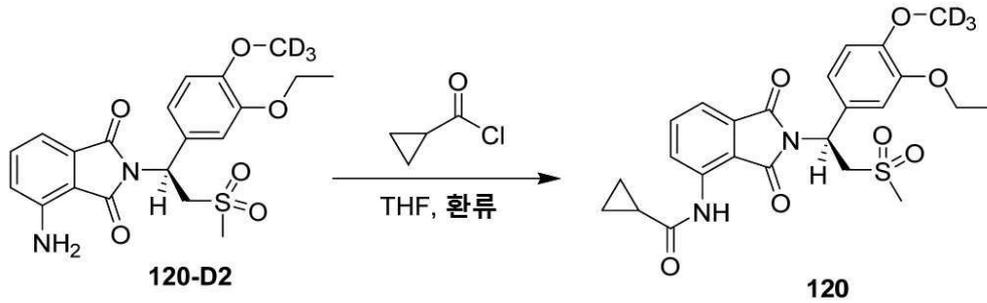
[0832]

화합물 118-D2 ((*S*)-4-아미노-2-(1-(3-에톡시-4- d_3 -메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로이소인돌린-1,3-디온)는 화합물 103-E ((*S*)-1-(3-에톡시-4- d_3 -메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민)를 701-F (1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 대신에 사용하고 101-A (3-플루오로-6-니트로프탈산)를 737-B (3-니트로프탈산) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 31에서 737-D의 방법에 따라 합성하였다.

[0833]

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.95-6.93 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.73-5.69 (m, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.12-3.98 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 1.36-1.30 (m, 3H).

[0834] 실시예 45. 화합물 120의 합성



[0835]

[0836] 화합물 120 ((S)-N-(2-(1-(3-에톡시-4-*d*₃-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)사이클로프로판카복사미드)는 화합물 120-D2를 745-D 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 40에서 화합물 763의 방법에 따라 합성하였다.

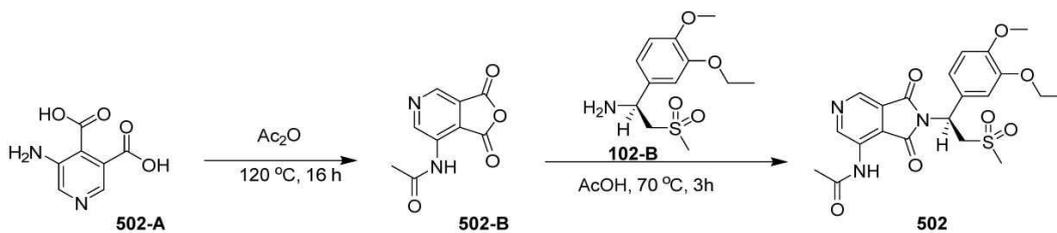
[0837] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 5.79 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 14.4, 10.8 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 14.4, 4.4 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 1H), 1.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.90-0.88 (m, 4H). LCMS: ([M+H]⁺) = 490.0.

[0838] 화합물 120-D2의 합성

[0839] 화합물 120-D2 ((S)-4-아미노-2-(1-(3-에톡시-4-*d*₃-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)이소인돌린-1,3-디온)은 화합물 103-E ((S)-1-(3-에톡시-4-*d*₃-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민)을 701-F (1-(6-에톡시-5-메톡시피리딘-2-일)-2-(메틸설포닐)에탄아민) 대신에 사용하는 것을 제외하고는 실시예 31에서 화합물 737-D의 방법에 따라 합성하였다.

[0840] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.46-7.41 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99-6.93 (m, 4H), 6.52-6.50 (m, 2H), 6.46 (s, 2H), 5.74-5.69 (m, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.11-3.97 (m, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[0841] 실시예 46. 화합물 502의 합성



[0842]

[0843] 단계 1. 화합물 502-B의 합성

[0844] Ac₂O (8 mL) 중의 화합물 502-A (5-아미노피리딘-3,4-디카복실산, 0.3 g, 1.32 mmol)의 혼합물을 120°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하여 조 생성물 502-B (N-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로푸로[3,4-c]피리딘-7-일)아세트아미드, 0.35 g)를 수득하였다.

[0845] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 2.22 (s, 3H).

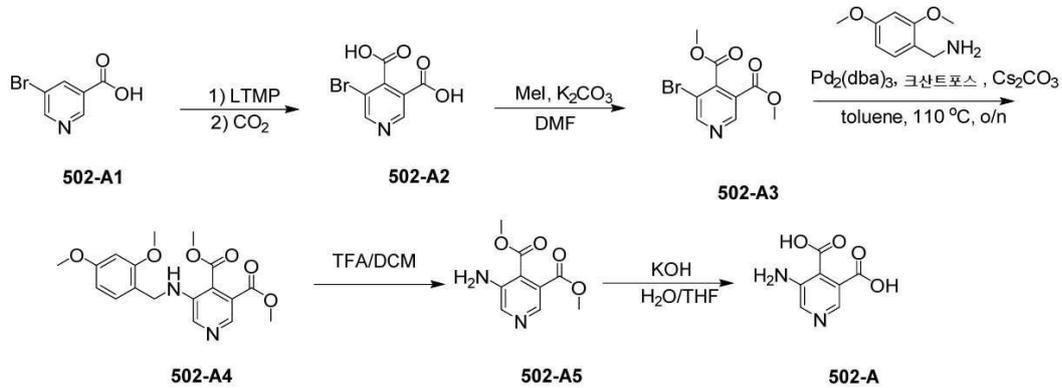
[0846] 단계 2. 화합물 502의 합성

[0847] AcOH (6 mL) 중의 화합물 502-B (N-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로푸로[3,4-c]피리딘-7-일) 아세트아미드, 0.3 g 조약합) 및 102-B ((S)-1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐) 에탄아민, 0.30 g, 1.10 mmol)의 혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하고 이를 prep-HPLC로 정제하여 화합물

502 ((S)-N-(2-(1-(3-에톡시-4-메톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-7-일)아세트아미드, 144 mg, 수율: 28%)를 수득하였다.

[0848] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 2H), 4.02 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). LCMS: [M+H]⁺ = 461.9.

[0849] 출발 물질 502-A의 합성



[0850]

[0851] 화합물 502-A2의 합성

[0852] -60°C에서, 200 mL의 THF 중의 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘 (16.8 g, 118.8 mmol)의 용액에 *n*-BuLi (2.5 M, 44 mL, 108.9 mmol)를 서서히 적가한 다음 15분 동안 교반하였다. 그후 502-A1 (5-브로모니코틴산, 10 g, 49.5 mmol)을 첨가하고 -60°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그후, 무수 CO₂를 25°C에서 3시간 동안 반응 혼합물에 버블링시켰다. 물 (150 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭시켰다. THF를 제거하였다. 수 상을 1N HCl을 사용하여 pH=3으로 조절하고, 농축시키고 생성된 침전물 고체를 여과에 의해 수집하고 건조시켜 화합물 502-A2 (5-브로모피리딘-3,4-디카복실산, 12.5 g)를 갈색 고체로서 수득하였다.

[0853] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.02-9.03 (m, 2H), 8.73 (br s, 2H).

[0854] 화합물 502-A3의 합성

[0855] 100 mL의 DMF 중의 502-A2 (9.3 g, 37.8 mmol)의 용액에 K₂CO₃ (26.1 g, 189 mmol)을 첨가하고 25°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그후 CH₃I (5.9 mL, 94.5 mmol)를 0°C에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (600 mL)에 붓고, EtOAc (200 mL*2)로 추출하고, 염수 (200 mL*2)로 세척하고, 건조시키고 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 PE: EtOAc = 6:1로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물 502-A3 (디메틸 5-브로모피리딘-3,4-디카복실레이트, 1.59 g, 15%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0856] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.13 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90 (s, 3H).

[0857] 화합물 502-A4의 합성

[0858] 70 mL의 톨루엔 중의 502-A3 (1.59 g, 5.8 mmol)의 용액에 2,4-디메톡시-벤질아민 (1.46 g, 8.75 mmol), Pd₂(dba)₃ (0.532 g, 0.58 mmol), 크산트포스 (1.0 g, 1.74 mmol), Cs₂CO₃ (3.8 g, 11.6 mmol)를 첨가하였다. 그후, 혼합물을 105°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 25°C로 냉각시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 PE:EtOAc = 10:1 내지 3:1로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 502-A4 (디메틸 5-((2,4-디메톡시벤질)아미노)피리딘-3,4-디카복실레이트, 1.92 g, 92%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0859] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.56-6.60 (m, 1H), 6.43-6.49 (m, 2H), 4.42 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.90-3.81 (m, 12H).

[0860] 화합물 502-A5의 합성

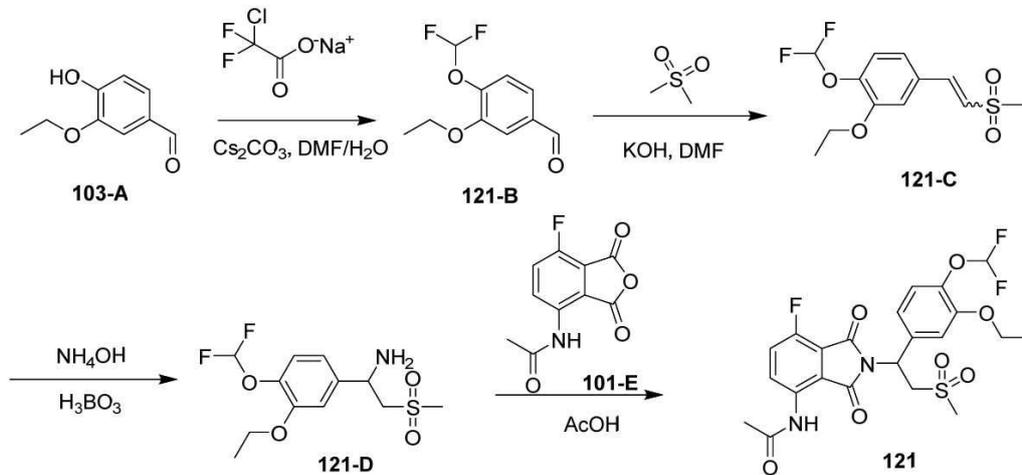
[0861] 30 mL의 DCM 중의 화합물 502-A4 (1.92 g, 5.33 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA (9 mL)를 서서히 적가하였다. 그 후, 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 물 (100 mL)로 희석시키고, Na₂CO₃를 사용하여 pH=8로 조절하고, DCM (100 mL*2)으로 추출하고, 건조시키고 농축시켜 생성물 502-A5 (디메틸 5-아미노피리딘-3,4-디카복실레이트, 1.15 g)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0862] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.81 (s, 6H).

[0863] 화합물 502-A의 합성

[0864] 60 mL의 THF 중의 502-A5 (0.8 g, 3.8 mmol)의 혼합물에 KOH (20%, 60 mL)를 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 물 (20 mL)로 희석시키고, EtOAc (20 mL*2)로 추출하였다. 수 상을 2N HCl를 사용하여 pH를 3으로 조절하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOH (50 mL)로 희석시키고, 25°C에서 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 농축시켜 502-A (5-아미노피리딘-3,4-디카복실산, 1.2 g)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0865] 실시예 47. 화합물 121의 합성



[0866]

[0867] 단계 1. 화합물 121-B의 합성

[0868] DMF (70 mL) 및 H₂O (70 mL) 중의 103-A (3-에톡시-4-하이드록시벤즈알데히드, 10 g, 60.2 mmol) 및 Cs₂CO₃ (29.43 g, 90.3 mmol)의 용액에 나트륨 2-클로로-2,2-디플루오로아세테이트 (23 g, 150.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 100°C에서 밤새 교반하였다. 물 (500 mL)을 첨가하고 혼합물을 EtOAc (100 mL x 2)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (100 mL x 2)로 세척하고, 건조시키고 농축시키고 실리카겔 (PE: EtOAc = 10:1) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 121-B (4-(디플루오로메톡시)-3-에톡시벤즈알데히드, 2.5 g, 19%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0869] ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (s, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.30 (d, J = 6.8Hz, 1H), 6.70 (td, J = 99.6, 0.9 Hz, 1H), 4.20-4.14 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 3H).

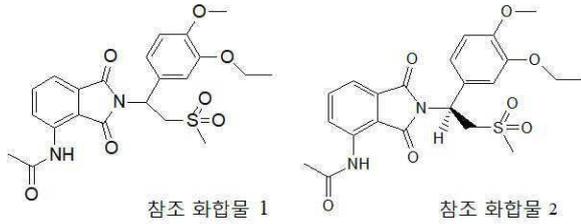
[0870] 단계 2. 화합물 121-C의 합성

[0871] DMF (50 mL) 중의 DMSO (2.72 g, 29 mmol), KOH (0.97 g, 17.3 mmol)의 용액을 30°C에서 30분 동안 교반하였다. 화합물 121-B (4-(디플루오로메톡시)-3-에톡시 벤즈알데히드, 2.5 g, 11.65 mmol)를 혼합물에 서서히 첨가하고 30°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 sat. NH₄Cl (50 mL)로 퀘칭시키고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하고, 염수 (100 mL x 3)로 세척하고, 합한 유기 상을 건조시키고, 여과하고 농축시켜 조 생성물을 수득하고 이를 PE: EtOAc = 5:1 내지 1:1로 용출되는 실리카겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 121-C (1-(디플루오로메톡시)-2-에톡시-4-(2-(메틸설포닐)비닐)벤젠, 0.45 g, 13%)를 황색 오일로서 수득하였다.

- [0872] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.27-6.39 (m, 5H), 4.14(q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H).
- [0873] 단계 3. 화합물 121-D의 합성
- [0874] NH_4OH (60 mL) 및 디옥산 (10 mL) 중의 H_3BO_3 (0.19 g, 3.08 mmol) 및 화합물 121-C (1-(디플루오로메톡시)-2-에톡시-4-(2-(메틸설포닐)비닐)벤젠, 0.45 g, 1.54 mmol)의 용액을 밀봉된 튜브 중에서 100°C에서 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL x 3)로 추출하고, 유기 층을 1 N HCl (50 mL x 2)로 세척하고, NaOH를 사용하여 pH를 12로 조절하고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출하고, 건조시키고 농축시켜 생성물 121-D (1-(4-(디플루오로메톡시)-3-에톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민, 0.29 g, 61%)를 무색 오일로서 수득하였다.
- [0875] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.22-6.96 (m, 3H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.11 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.33 (br s, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
- [0876] 단계 4. 화합물 121의 합성
- [0877] HOAc (10 mL) 중의 121-D (1-(4-(디플루오로메톡시)-3-에톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에탄아민, 280 mg, 0.906 mmol) 및 101-E (*N*-(7-플루오로-1,3-디옥소-1,3-디하이드로이소벤조푸란-4-일) 아세트아미드, 202 mg, 0.906 mmol)의 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 그 후 혼합물을 감압하에 건조될 때까지 농축시켰다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 121 (*N*-(2-(1-(4-(디플루오로메톡시)-3-에톡시페닐)-2-(메틸설포닐)에틸)-7-플루오로-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아세트아미드, 235 mg, 50%)을 백색 고체로서 수득하였다.
- [0878] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.76 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 1H), 7.67 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.25-6.88 (m, 4H), 5.83 (dd, J = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 4.34-4.19 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514.9$.
- [0879] 효과 실시예 1. PDE4 활성 억제 검증
- [0880] PDE4A1A, PDE4B1 및 PDE4D3에 대한 화합물의 억제 효과의 IC_{50} 값을 시험하였다.
- [0881] 실험 재료:
- [0882] 효소: PDE4A1A (BPS, Cat No. 60040); PDE4B1 (BPS, Cat No. 60041); PDE4D3 (BPS, Cat No. 60046).
- [0883] 양성 화합물: 트레킨신 (Sigma, Cat. No. T2057).
- [0884] 반응 플레이트: 384-웰 플레이트 (Perkin Elmer, Cat. No. 6007279).
- [0885] 장치: Wallac Victor 멀티-라벨 계수기 (Perkin Elmer).
- [0886] 실험 단계:
- [0887] I. 1X 반응 액체 및 종결 액체를 제조하였다;
- [0888] II. PDE 효소 반응;
- [0889] 1) PDE를 1X 반응 용액에 용해시켜 2X 효소 용액을 형성하였다.
- [0890] 2) FAM-cAMP를 1X 반응 용액에 용해시켜 2X 기질 용액을 형성하였다.
- [0891] 3) Echo 550을 사용하여 DMSO 중의 상응하는 용적의 화합물 용액을 반응 플레이트로 옮겼다.
- [0892] 4) 2X 효소 용액을 반응 플레이트의 상응하는 웰에 첨가하고 화합물 용액을 실온에서 15분 동안 배양하였다.
- [0893] 5) 2X 기질 용액을 반응 플레이트의 상응하는 웰에 첨가하여 반응을 개시하였다.
- [0894] 6) 반응 플레이트를 실온에서 30분 동안 배양하고, 종결 액체를 첨가하여 종결시킨 다음 실온에서 60분 동안 배양하였다.
- [0895] III. Victor에서의 판독;
- [0896] IV. 곡선 맞춤;

[0897] 억제율은 엑셀로 계산하였으며; IC₅₀은 GraphPad Prism으로 계산하였다.

[0898] 본 발명의 화합물 코드의 상응하는 구조는 상기한 바와 같으며, 참조 화합물의 구조는 다음과 같다:



[0899]

[0900] 실험 결과:

화합물	IC ₅₀ (nM)		
	PDE4A1A	PDE4B1	PDE4D3
참조 화합물 1	22	29	13
참조 화합물 2	9.85	14.5	6.4
101	17	27	12
201	39	41	25
301	102	116	65
401	182	211	110
601	273	390	201
701	2.5	3.5	2.1
801	295	364	202
901	411	484	248
102	11	14	7.4
202	11	11	5.4
302	33	41	22
103	7.25	12.75	3.7
203	22	31	18
105	61	97	41
106	340	493	300
107	8.3	12	4.6
205	123	165	79
206	1455	1347	997
207	20	20	12

[0901]

104	53	70	31
204	133	157	83
703	30	55	20
702	2.2	4.7	4.0
706	6.5	18	4.0
705	0.58	1.6	0.53
709	17	32	11
708	3.1	5.1	1.6
712	32.6	82.8	29.0
711	1.1	5.1	2.0
719	15.3	57.8	15.4
718	0.9	3.0	0.7
725	32.1	93.0	33.5
724	2.3	5.7	3.1
113	2.1	5.1	1.3
111	1.3	4.3	1.9
728	0.6	1.6	0.4
115	6.0	17.3	5.7
732	0.8	2.4	1.1
734	5.6	17.8	13.0
737	51.8	136.0	35.9
739	14.5	36.3	10.9
742	2.4	6.2	2.6
745	1.1	2.6	1.2
748	2.8	7.9	3.3
757	2.5	4.5	1.8
760	3.1	4.7	1.3
121	3.4	7.0	0.9
751	5.0	9.9	3.1
754	10.6	21.9	8.0
502	205.6	512.7	107.2
764	1.6	1.9	1.0
767	1.3	2.2	1.0
770	1.6	1.8	1.5
773	1.7	1.7	1.2
118	5.1	8.7	2.5
120	7.6	11.0	4.9

[0902]

[0903]

효과 실시예 2. TNF- α 활성 검정

[0904]

I. PBMC 회수 및 세포 플레이팅 단계:

[0905]

(1) 세포 회수:

[0906]

1) 교반을 37°C 수욕에서 연속해서 수행하여 세포를 신속하게 해동시켰다.

[0907]

2) 세포를 15ml 원심분리관에 부드럽게 첨가한 다음, 이에 10ml의 신선한 예열된 회수 배지를 부드럽게 첨가하고 이어서 원심분리를 1000rpm에서 10 min 동안 수행하였다.

[0908]

3) 상청액 배지는 버리고 재현탁을 10ml의 신선한 예열된 RPMI 1640 완전 배지를 사용하여 수행하였다.

[0909]

(2) 96-웰 플레이트 플레이팅:

[0910]

1) 실험에 필요한 세포의 총 수를 계산하고 ml 당 적절한 세포 농도로 조절하였다. 웰 당 100ul 및 10^5 개 세포.

[0911]

2) 세포 현탁액을 적당한 용적의 세포 배양 배지로 희석시켰다.

- [0912] 3) 세포 현탁액을 일회용 멸균 샘플 웰에 첨가하였다.
- [0913] 4) 100u1의 세포 현탁액을 96-웰 플레이트의 각 웰에 첨가하였다.
- [0914] 5) 플레이트를 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 2시간 동안 배양하였다.
- [0915] (3) 화합물 제조 단계:
- [0916] 1) LPS: 1mg/mL 스톡 용액을 물로 희석시키고, 분취하여 -80°C에서 저장하였다. 각 시험 전에, LPS의 작업 용액을 혈청-비함유 RPMI 1640 배지로 스톡 용액으로부터 희석시켰다.
- [0917] 2) 시험 화합물
- [0918] 20mM 스톡 용액을 DMSO에 용해시키고 화합물을 용해도에 대해 확인하고, 분취하여 -80°C에서 저장하였다.
- [0919] (4) 8X 화합물 구매 제조:
- [0920] 일련의 화합물 농도 구매를 DMSO로 희석시켰다: 10mM, 2mM, 0.4mM, 80uM, 16uM, 3.2uM, 0.64uM, 0.128uM을 수득한 다음 화합물을 혈청-비함유 RPMI 1640 배지로 최종 8X로 되도록 125배 희석시켰다. 세포 배양물 중의 DMSO의 최종 농도는 0.1%이었다.
- [0921] (5) 화합물 가공 실험 과정 및 상청액의 수집:
- [0922] 1) 세포 플레이팅: 신선한 세포를 상기 과정에 따라 96-웰 세포 배양 플레이트에 웰당 100 u1 및 10⁵개 세포로 플레이팅한 다음 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 2시간 동안 배양하였다.
- [0923] 2) 화합물 제조: 시험 전에, 화합물을 상기 설명에 따라 플레이트에 첨가하였다. 8X 농도의 화합물의 용량을 혈청-비함유 RPMI 1640 배지로 제조하고 모든 구매의 용액을 화합물 플레이트에 첨가하였다.
- [0924] 3) 화합물 첨가: 작업 농도의 16.7 u1의 화합물 용액을 세포 배양 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 1시간 동안 배양하였다.
- [0925] 4) 웰 당 16.7u1의 8X LPS (LPS의 최종 농도는 EC80이며, 각 PBMC의 양을 결정할 필요가 있다)를 첨가하였다. 플레이트를 37°C, 5% CO₂ 인큐베이터에서 18시간 동안 배양하였다.
- [0926] 5) 웰 당 80u1의 상청액을 수집한 다음 TNF-α ELISA 검정에 적용하였다. 수집된 상청액은 -80°C에서 저장할 수 있다. 상청액은 다양한 기증자에서 방출된 TNF-α의 양에 따라 실험 용량이 TNF-α 표준 곡선의 선형 범위를 초과하지 않도록 보장하기 위해 다양한 비율로 희석할 필요가 있었다. 전형적으로, 20-100u1의 상청액을 200u1로 되도록 희석시킨 다음 ELISA 실험에 사용하였다.
- [0927] (6) TNF-α ELISA 단계:
- [0928] TNF-α ELISA 실험 과정은 BD 인간 TNF-α ELISA 키트 실험 과정을 참고하였다.
- [0929] 실험 설계:
- [0930] 플레이트당 4개의 화합물. 5배 희석을 10 μM에서 시작하여 8개의 구매로 수행하고, 평행 웰을 제조하였다. TNF-α 표준을 각 플레이트에 첨가하였다. (1st 웰, 500pg/ml로부터 출발, 2배 희석, 7개 구매)
- [0931] ZPE (0% 억제)는 15pg/ml LPS + 0.1% DMSO를 사용하는 반면 HPE (100% 억제)는 0.1% DMSO 만을 사용하였다.
- [0932] 억제를 통계를 계산하였다. 억제율 (%) = [1-(Max-Min)/(시험 cpd-Min)]*100%. 50% 억제시 시험 화합물의 농도(nM)를 평가하기 위해 IC50을 사용하였다.
- [0933] 효과 실시예 3. PK 매개변수 시험
- [0934] 1. 시험의 목적
- [0935] 시험 화합물을 SD 래트에게 단독으로 정맥내 또는 위내 투여하였다. 혈액 샘플을 상이한 시점에서 수집하였다. LC-MS/MS를 사용하여, 시험 화합물을 투여한 후 래트 혈장에서의 시험 화합물의 농도를 결정하고 관련 PK 매개변수를 계산하였다.

- [0936] 2. 실험 설계
- [0937] 2.1. 시험 화합물의 제조
- [0938] 시험 화합물은 유리 라디칼에 기초하여 계산하였으며 순도에 의해서만 전환된다.
- [0939] 2.1.1. 정맥내 주사 그룹
- [0940] 적당한 양의 시험 화합물에 5% DMSO + 95% HP-베타-CD (20%)를 첨가하여 정맥내 투여를 위한 0.6mg/mL의 용액을 제조하였다.
- [0941] 2.1.2. 경구 투여 그룹
- [0942] 적당한 양의 시험 화합물에 5% DMSO + 95% HP-베타-CD (20%)를 첨가하여 위내 투여를 위한 1mg/mL의 용액을 제조하였다.
- [0943] 2.2. 투여의 용량 및 경로
- [0944] 수컷 스프래규 돌리(Sprague-Dawley) 래트는 Shanghai Xipuer-Bikai Laboratory Animal Co.로부터 구입하였다. 각 그룹에는 3마리의 래트가 있다. 하나의 그룹을 블랭크 혈장을 수집하기 위해 대조군으로 사용하였다. 다른 그룹에게는 정맥내 주사 (용량은 3mg/kg이었다) 또는 위내 투여 (용량은 10mg/kg이었다)에 의해 각각의 시험 화합물을 제공하였다. 헤파린 나트륨을 항응고를 위해 사용하였다. 혈액 샘플에서 시험 화합물의 농도를 분석하였다.
- [0945] 시험 화합물의 경구 투여 전에 10-14시간 동안 단식시키고 시험 화합물을 경구 투여한지 4시간 후에 급식을 재개한다.
- [0946] 2.3. 상세한 임상 관찰
- [0947] 정맥내 주사 그룹: 투여 전과 후에, 혈액 수집의 각 시점에서 명백한 비정상 조건은 관찰되지 않았다.
- [0948] 경구 투여 그룹: 모든 그룹에서 투여한지 4-8시간 후에 묽은 변(soft stool)이 관찰되었으며 모두 다음날 회복되었다.
- [0949] 2.4. 샘플 수집 및 가공
- [0950] 혈액 샘플 수집의 시점은 다음과 같았다: 정맥내 주사: 투여 전 및 투여한지 0.083시간, 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 24시간 후; 경구 투여: 투여 전 및 투여한지 0.25시간, 0.5시간, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 24시간 후. 혈액 샘플은 경정맥 천자를 통해 수집하였다. 각 샘플에 대해 약 0.25mL 혈액을 수집하였다. 헤파린 나트륨을 항응고를 위해 사용하였으며 샘플을 수집 후 빙상에 두었다. 수집 후 혈액 샘플을 빙상에 두고, 원심분리(원심분리 조건: 8000rpm, 6 min, 2-8°C)에 의해 혈장을 분리하였다. 수집된 혈장을 분석 전에 -80°C에서 저장하였다.
- [0951] 3. 분석 방법
- [0952] 3.1. 약물 및 시약
- [0953] 시험 화합물: Kangpu Biopharmaceuticals, Ltd.에 의해 제공됨
- [0954] 내부 표준 틀루엔 설포닐우레아: 시험 기관에 의해 제공됨.
- [0955] 메탄올 (Burdick & Jackson, HPLC), 아세토니트릴 (Burdick & Jackson, HPLC), 포름산 (J&K), 물은 초순수이다.
- [0956] 3.2. 장치
- [0957] 이원 용매 관리기 (ACQUITY UPLC Binary Solvent Manager), 샘플 관리기 (ACQUITY UPLC Autosampler Mod.), 높은 처리량 샘플 조직화기 (ACQUITY UPLC Sample Organizer), 고온 컬럼 구획 (ACQUITY UPLC Column Heater H T)을 포함한 초고성능 액체 크로마토그래피 (Waters, ACQUITY UPLC). 질량 분석계 (API 4000, Bio System Inc, USA), 전기분무 이온 소스 (ESI), 시리즈 사중극자 질량 분석기. 데이터 처리 시스템은 Analyst 소프트웨어이다 (American Applied Biosystems Inc., 버전 1.5.1).
- [0958] 3.3. 분석 방법

[0959] LC-MS/MS 결정.

[0960] 샘플 전처리

[0961] 50 µL 혈장 샘플을 1.5mL 원심분리관에 첨가하고, 250 µL 내부 표준 용액 (동일 용적의 메탄올을 내부 표준 대신에 블랭크 샘플에 첨가하였다)을 샘플에 첨가하였다. 샘플을 윌풀에서 혼합하고 14000rpm으로 5분 동안 원심 분리하였다. 200 µL의 상청액을 LC-MS/MS 분석을 위해 96-웰 플레이트에 첨가하였다.

[0962] 4. 약동학적 결과

[0963] 시험 화합물의 약동학 파라미터는 혈장 농도 데이터를 기초로 하여 약동학적 계산을 위한 소프트웨어인 WinNonlin v5.2의 비구획 모델을 사용하여 계산하였다. 실험 결과는 아래 표에 나타내어져 있다.

화합물	Tmax(po)	T1/2 (IV)	T1/2(po)	AUC(iv)	AUC(po)	F
참조 화합물 2	1	0.47	0.94	1048	785	22.5
103	2	1.05	3.83	1260	4125	98.2
203	0.5	0.95	0.87	1012	250	7.4
702	0.67	0.38	6.53	1328	1047	15.5
705	0.5	0.92	9.25	1343	3588	80.2
708	0.67	0.54	4.21	945	51	1.62

[0964]