



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0138509
(43) 공개일자 2023년10월05일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/052 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 491/052 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7029569
- (22) 출원일자(국제) 2022년01월27일
심사청구일자 2023년08월30일
- (85) 번역문제출일자 2023년08월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2022/074390
- (87) 국제공개번호 WO 2022/161443
국제공개일자 2022년08월04일
- (30) 우선권주장
202110139674.X 2021년02월01일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

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

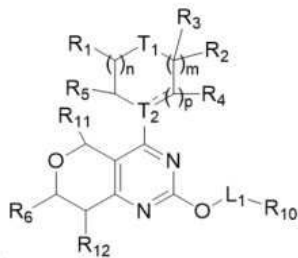
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 피리미도피란 화합물

(57) 요약

본 출원은 피리미도피란 화합물에 관한 것으로, 구체적으로 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 개시한다.

화학식 III



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

리 지시양

중국, 상하이 200131, 푸둥 뉴 에어리어, 288 푸테
중 로드

주 웨유안

중국, 상하이 200131, 푸둥 뉴 에어리어, 288 푸테
중 로드

양 평

중국, 상하이 200131, 푸둥 뉴 에어리어, 288 푸테
중 로드

리 치우

중국, 상하이 200131, 푸둥 뉴 에어리어, 288 푸테
중 로드

리 지안

중국, 상하이 200131, 푸둥 뉴 에어리어, 288 푸테
중 로드

첸 슈후이

중국, 상하이 200131, 푸둥 뉴 에어리어, 288 푸테
중 로드

(30) 우선권주장

202110258547.1 2021년03월09일 중국(CN)

202110706033.8 2021년06월24일 중국(CN)

202210070174.X 2022년01월20일 중국(CN)

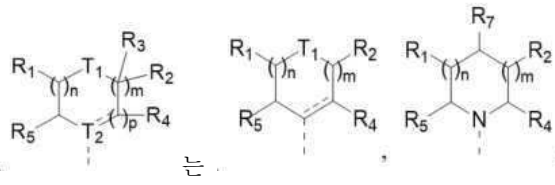
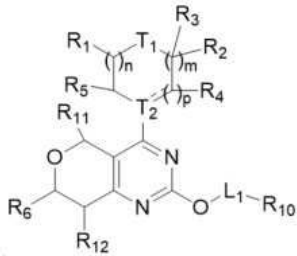
명세서

청구범위

청구항 1

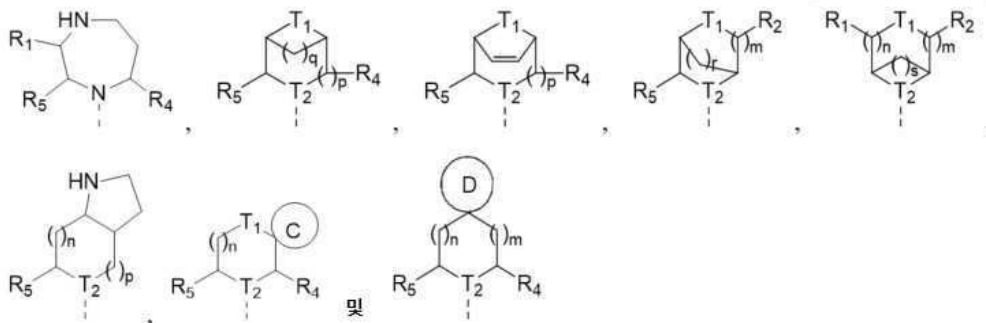
하기 화학식 III으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

화학식 III



구조 모이어티(structural moiety)

는



중에서 선택되고;

는 단일 결합 및 이중 결합 중에서 선택되고;

T₁은 CR₈, NR₉ 및 O 중에서 선택되고;

T₂는 CH 및 N 중에서 선택되고;

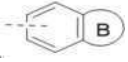

L₁은 -CH₂- 및 단일 결합 중에서 선택되고;

R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₃ 알킬 중에서 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬은 1, 2 또는 3개의 R_a에 의해 임의로 치환되고;


R₆은 C₆₋₁₀ 아릴 및 5-10원 헤테로아릴 중에서 선택되고, 여기서 C₆₋₁₀ 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R_b에 의해 임의로 치환되고;


R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 H, CH₃ 및 NH₂ 중에서 선택되고;


R₉는 H 및 CH₃ 중에서 선택되고;

R_{10} 은 4-8원 헤테로사이클로알킬 및  중에서 선택되고, 여기서 4-8원 헤테로사이클로알킬 및  는 1, 2 또는 3개의 R_c 에 의해 임의로 치환되고;

R_{11} 및 R_{12} 는 각각 독립적으로 H, C_{1-3} 알킬 및 C_{3-5} 사이클로알킬 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬 및 C_{3-5} 사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 할로에 의해 임의로 치환되고;

구조 모이어티  는 5-6원 헤테로사이클로알케닐이고;

구조 모이어티  는 C_{3-5} 사이클로알킬이고;

구조 모이어티  는 4-5원 헤테로사이클로알킬이고;

m 은 0, 1 및 2 중에서 선택되고;

n 은 0, 1 및 2 중에서 선택되고;

p 는 0, 1 및 2 중에서 선택되고;

q 는 1, 2 및 3 중에서 선택되고;

r 은 1 및 2 중에서 선택되고;

s 는 1, 2 및 3 중에서 선택되고;

R_a 는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 및 I 중에서 선택되고;

R_b 는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{2-3} 알킬닐, C_{2-3} 알케닐, $-C(=O)C_{1-3}$ 알킬 및 C_{3-5} 사이클로알킬 중에서 선택되고, 여기서 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{2-3} 알킬닐, C_{2-3} 알케닐, $-C(=O)C_{1-3}$ 알킬 및 C_{3-5} 사이클로알킬은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R_e 에 의해 임의로 치환되고;

R_c 는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시 및 $-C_{1-3}$ 알킬- $O-C(=O)-C_{1-3}$ 알킬아미노 중에서 선택되고;

R 은 각각 독립적으로 F, Cl, Br 및 I 중에서 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 가 각각 독립적으로 H, CH_3 , CH_2CH_3 및 $CH(CH_3)_2$ 중에서 선택되고, 여기서 CH_3 , CH_2CH_3 및 $CH(CH_3)_2$ 가 1, 2 또는 3개의 R_a 에 의해 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

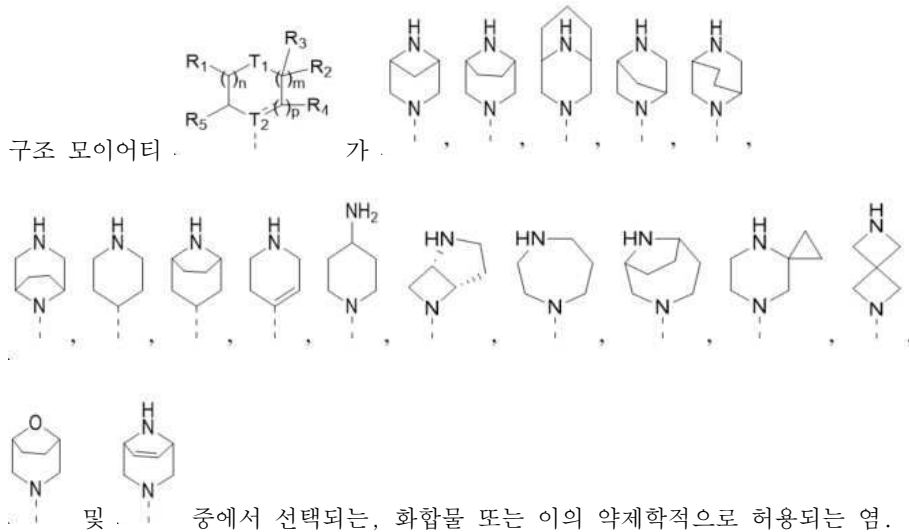
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 가 각각 독립적으로 H 및 CH_3 중에서 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서,



청구항 5

제1항에 있어서,

R_b 가 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C(=O)CH_3$ 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 여기서 CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-CH=CH_2$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C(=O)CH_3$ 및 사이클로프로필이 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R에 의해 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제5항에 있어서,

R_b 가 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CF_2CF_3 , $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-C(=O)CH_3$ 및 사이클로프로필 중에서 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

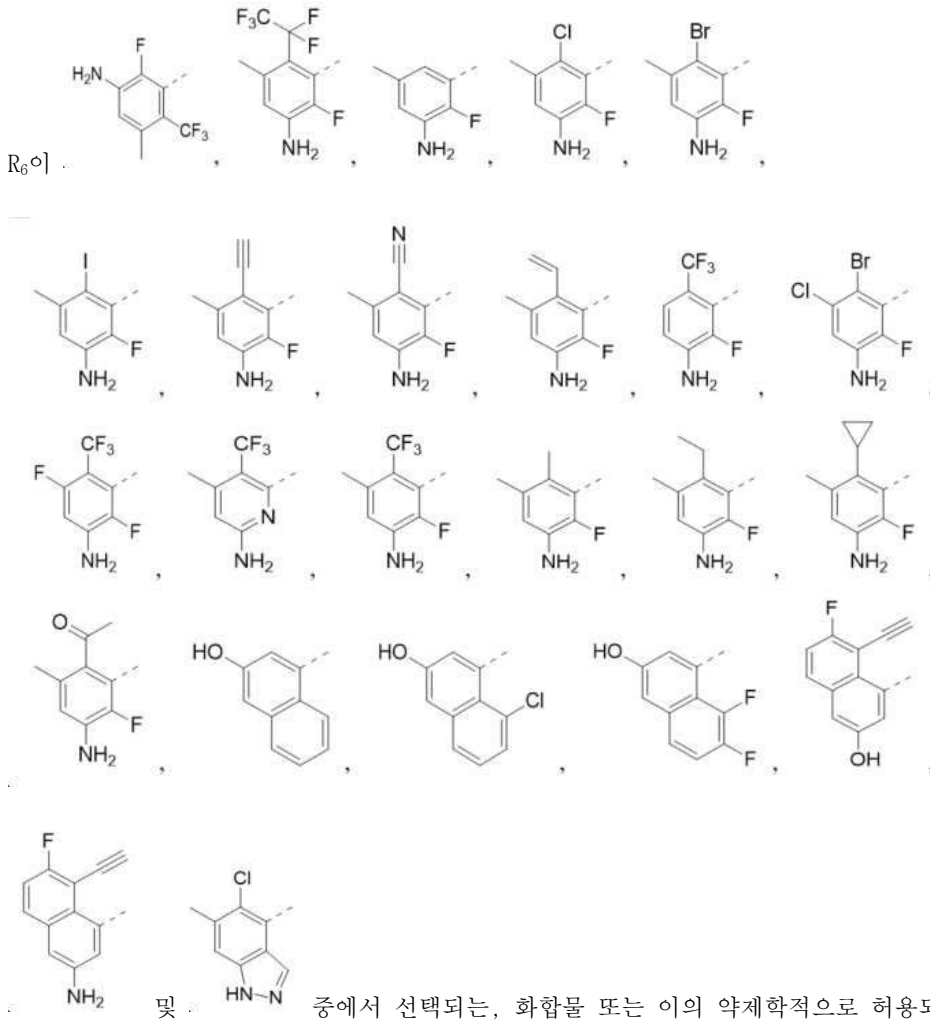
청구항 7

제1항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

R_6 이 페닐, 피리딜, 나프틸, 인돌릴 및 인다졸릴 중에서 선택되고, 여기서 페닐, 피리딜, 나프틸, 인돌릴 및 인다졸릴이 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R_b 에 의해 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

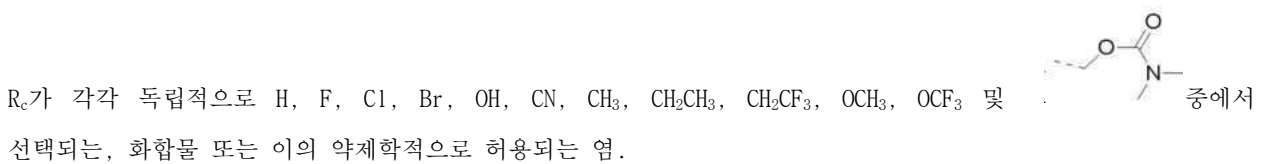
청구항 8

제7항에 있어서,



청구항 9

제1항에 있어서,



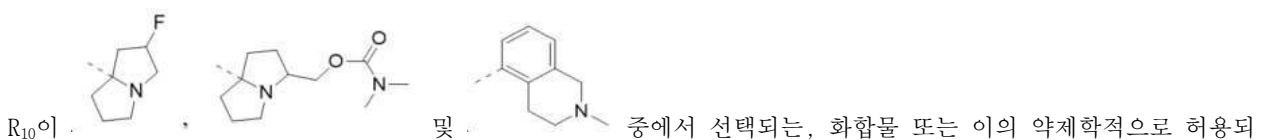
청구항 10

제1항에 있어서,

R₁₀이 테트라하이드로피롤릴, 헥사하이드로-1H-피롤리진일 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐 중에서 선택되고, 여기서 테트라하이드로피롤릴, 헥사하이드로-1H-피롤리진일 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐이 1, 2 또는 3개의 R_c에 의해 임의로 치환되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항, 제9항 및 제10항 중 어느 한 항에 있어서,



는 염.

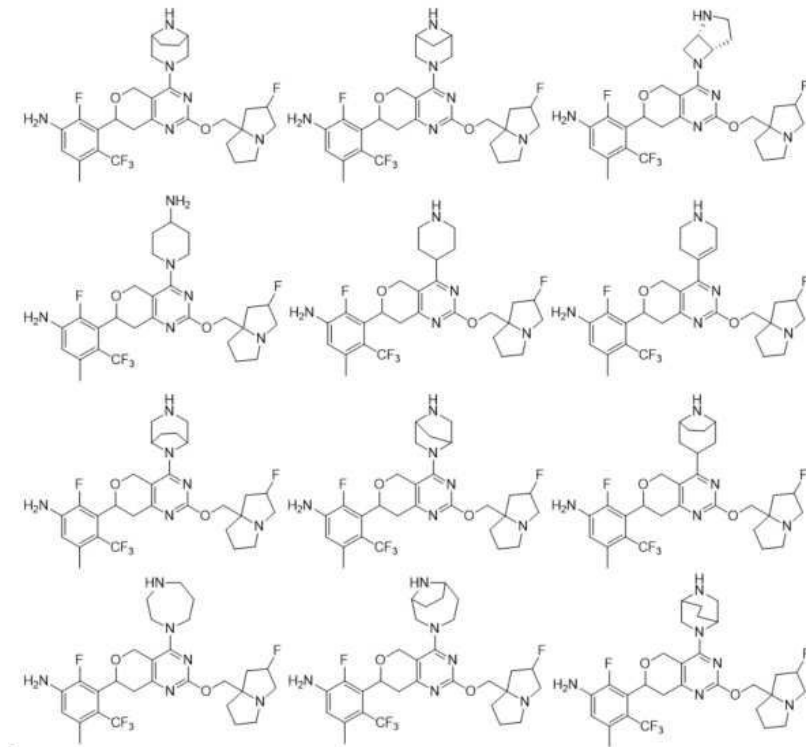
청구항 12

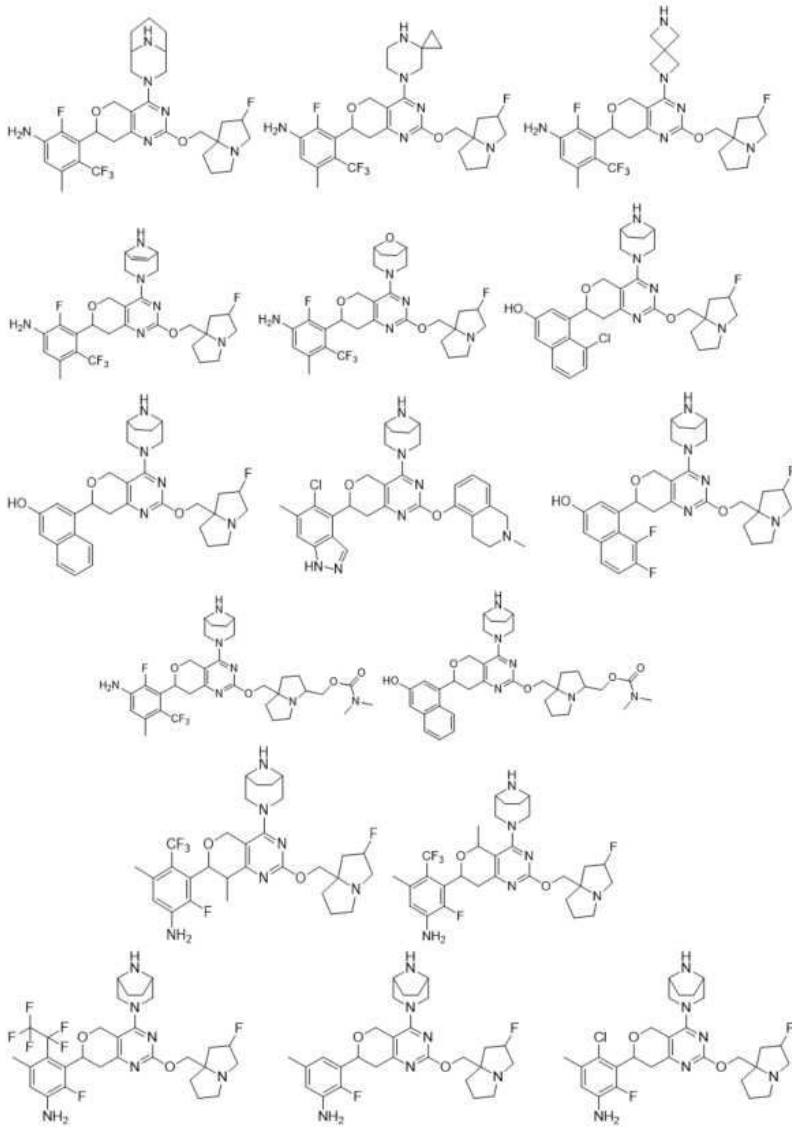
제1항에 있어서,

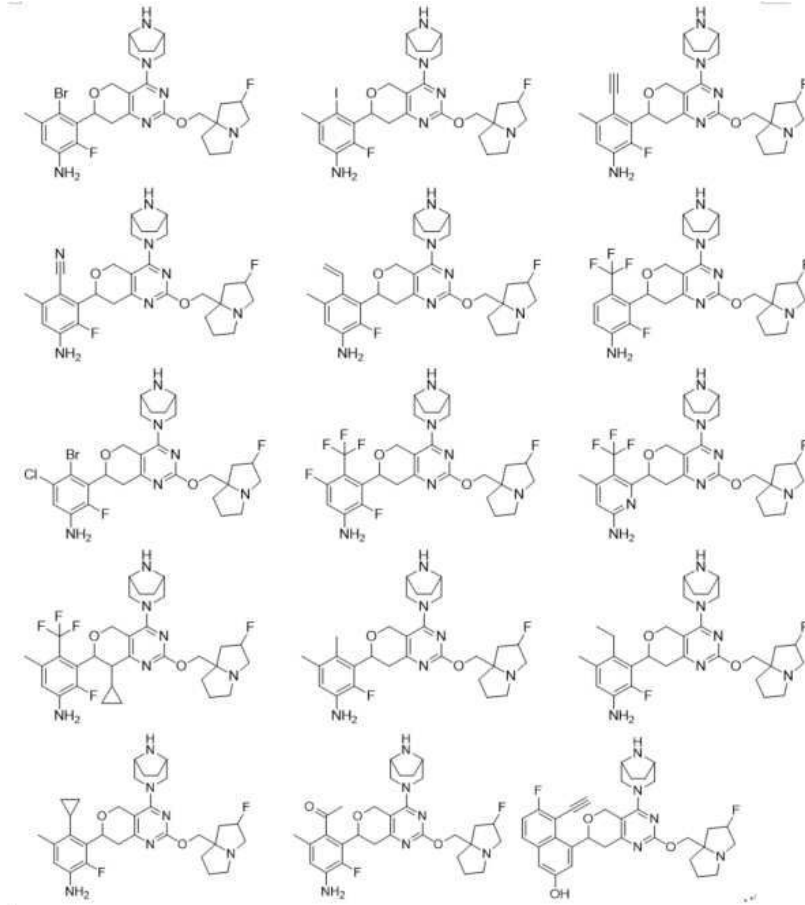
R₁₁ 및 R₁₂가 각각 독립적으로 H 및 CH₃ 중에서 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

하기의 화학식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



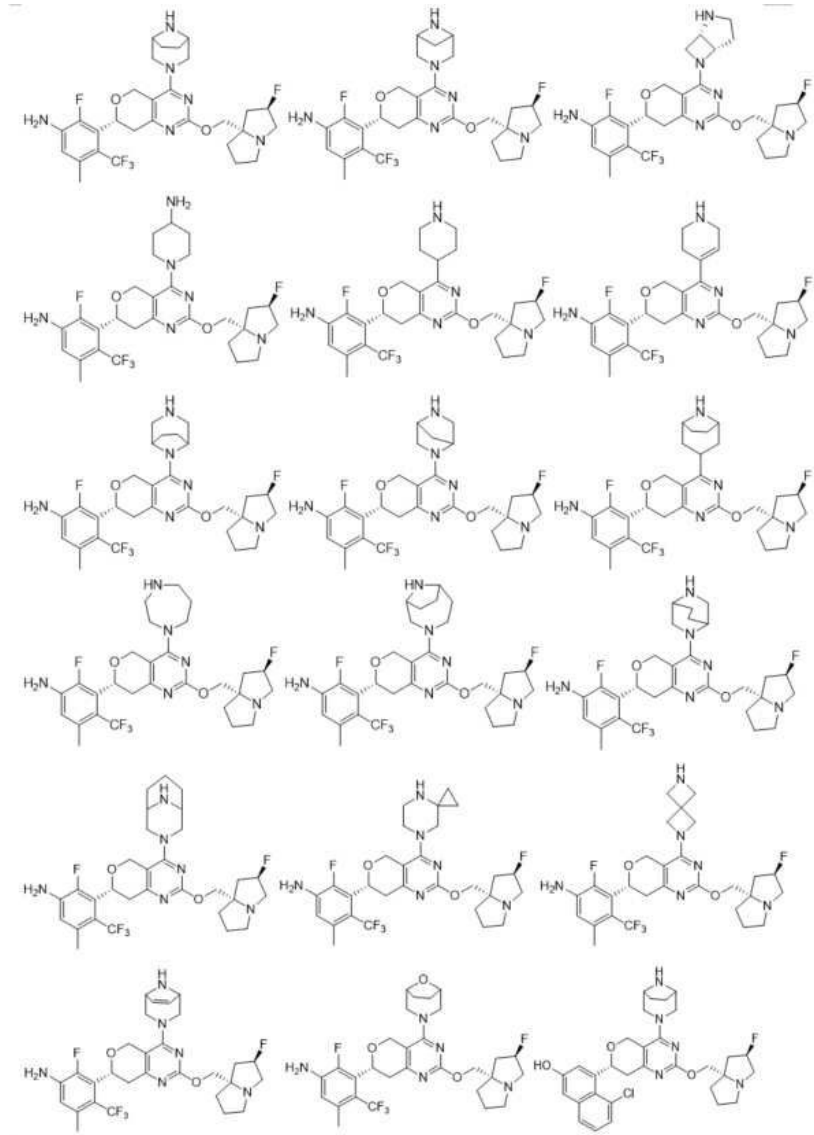


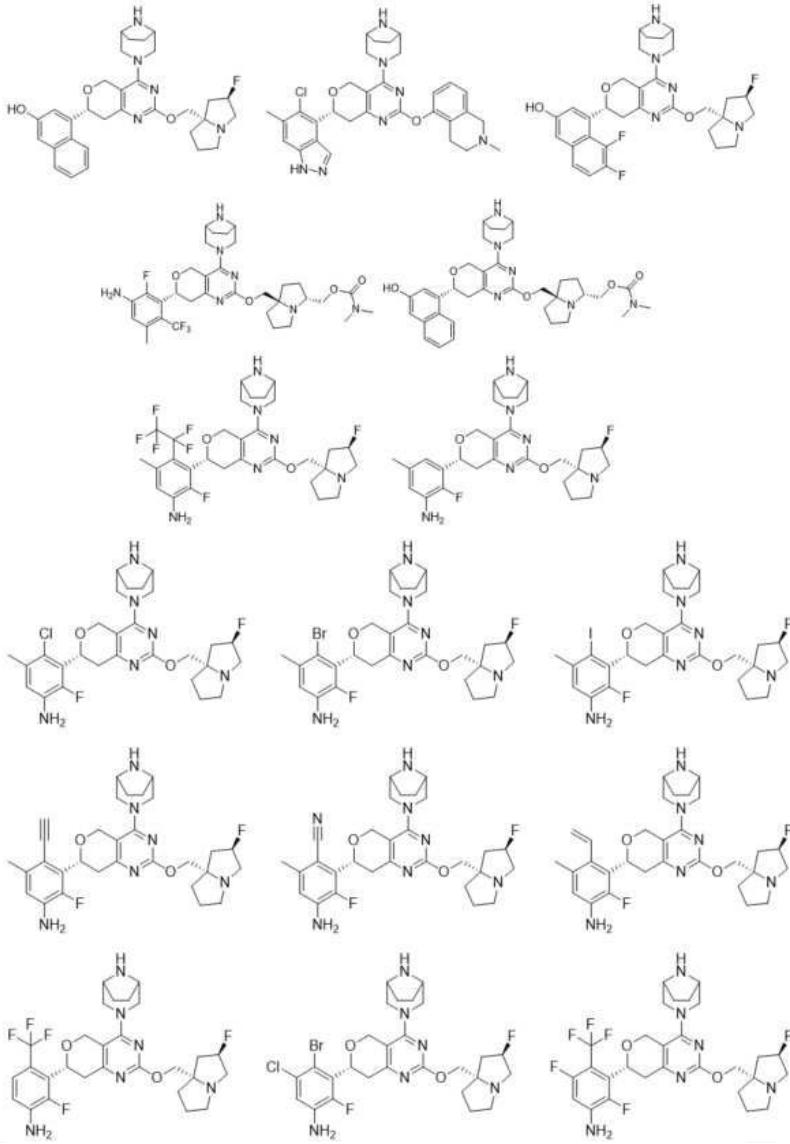


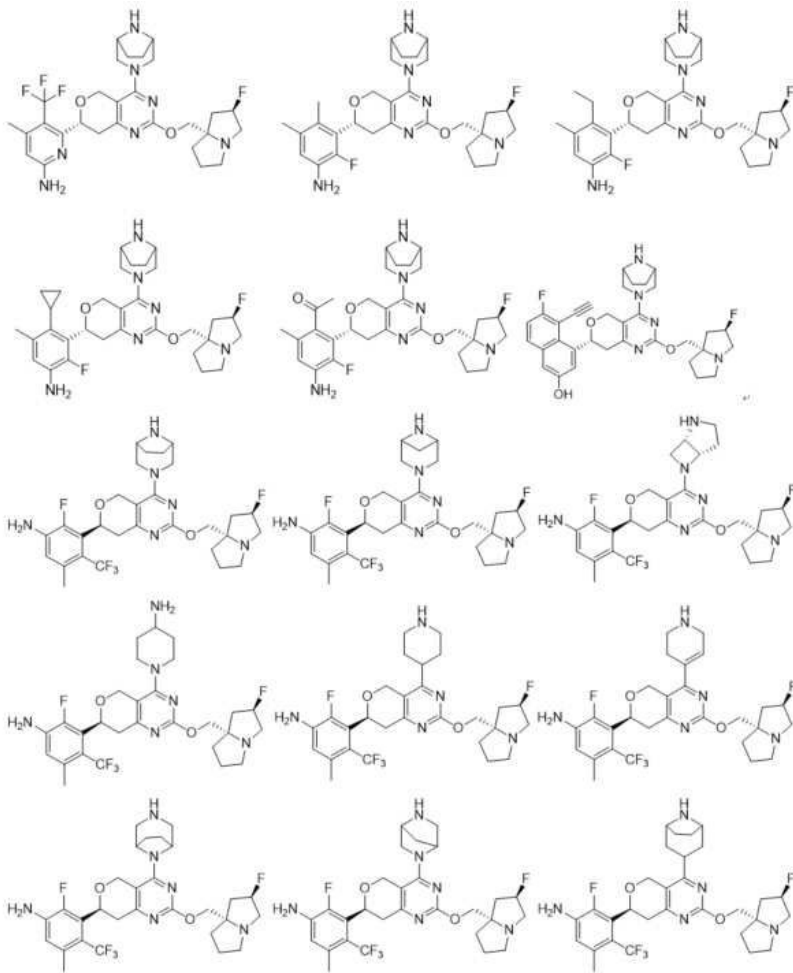
청구항 14

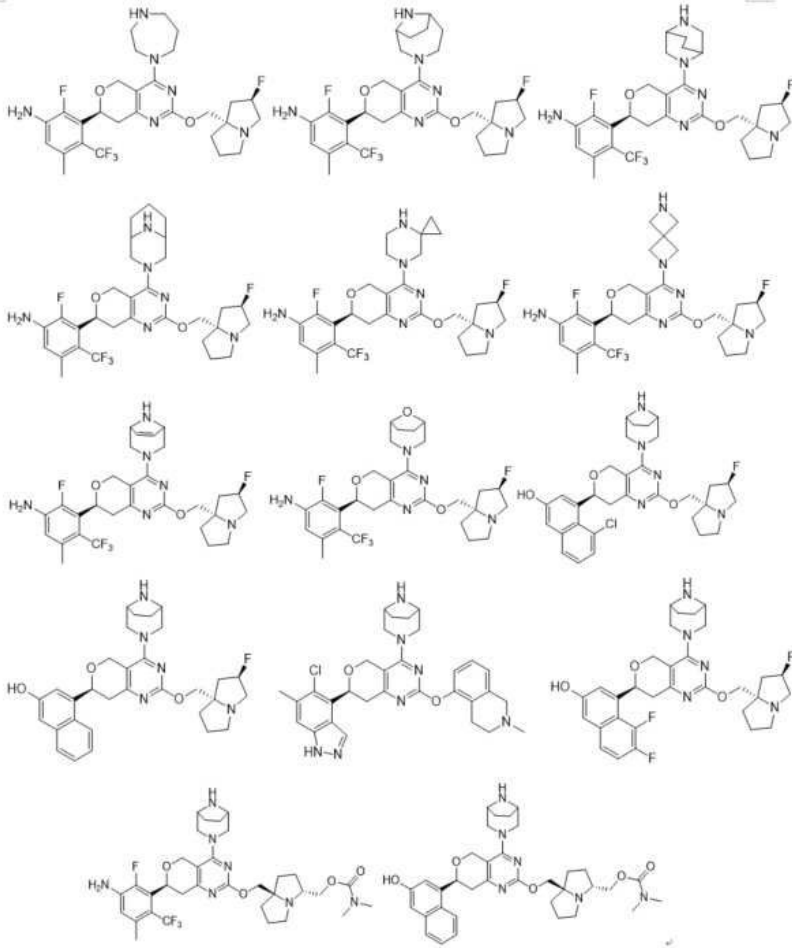
제13항에 있어서,

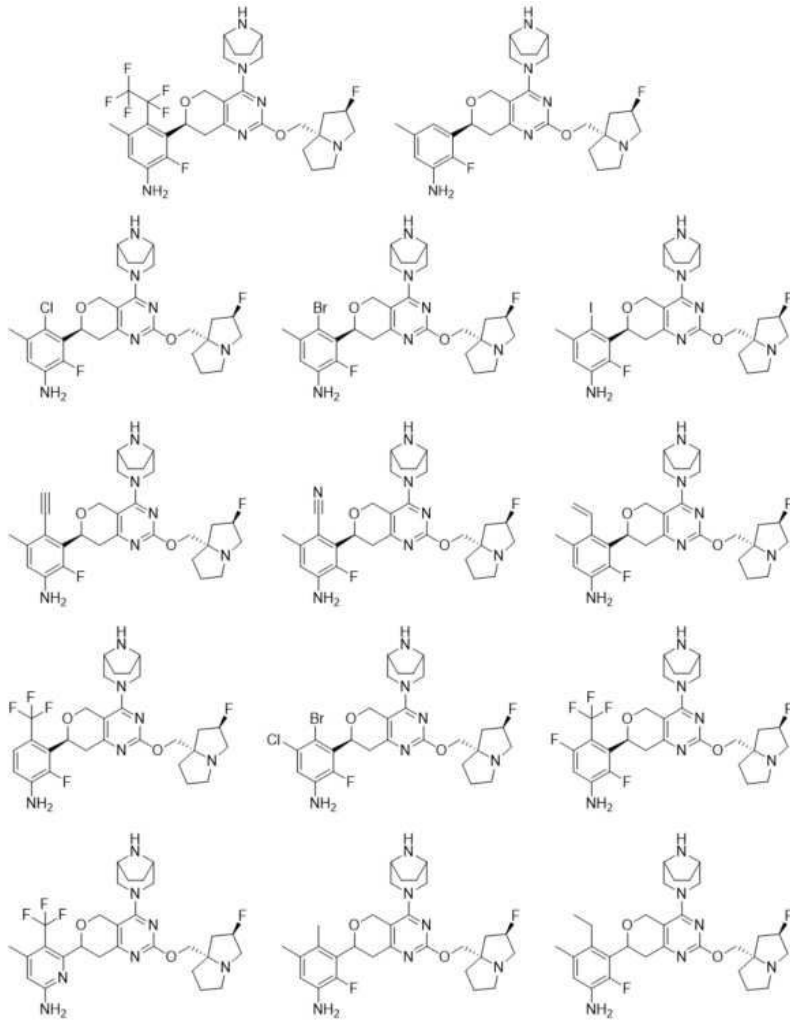
하기 중에서 선택되는, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

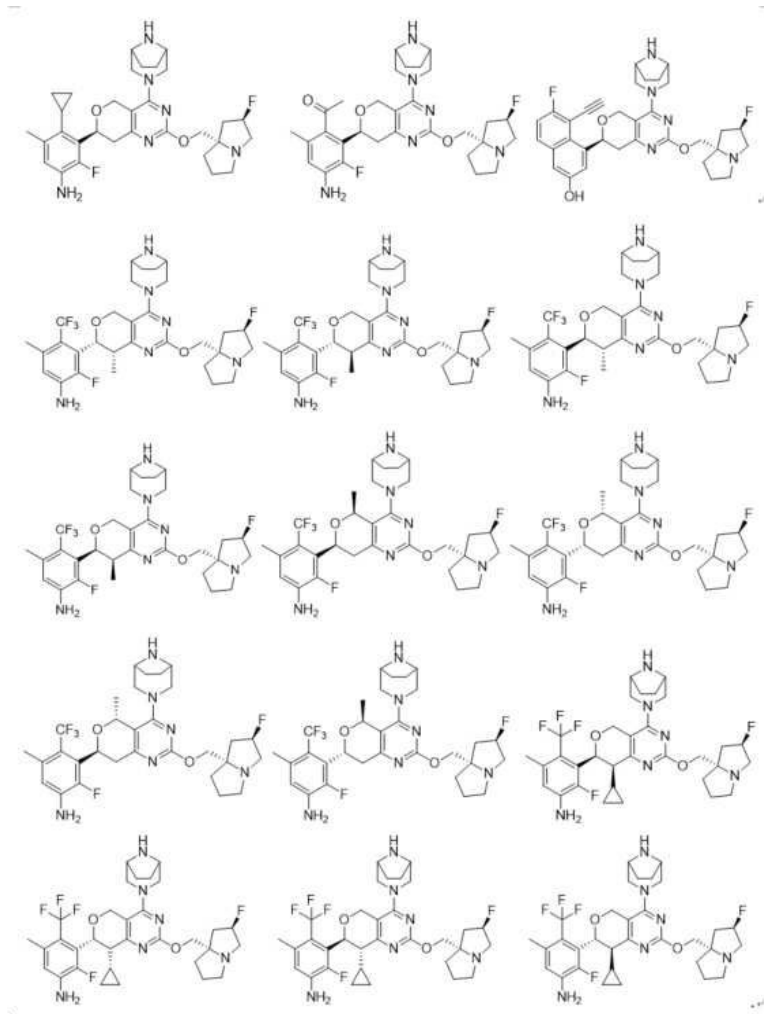












청구항 15

KRAS^{G12D} 돌연변이와 관련된 질병을 치료하기 위한 약제의 제조에 있어서의, 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

발명의 설명

기술분야

- [0001] 본 출원은 하기의 우선권을 주장한다:
- [0002] CN202110139674.X, 2021년 2월 01일에 출원됨;
- [0003] CN202110258547.1, 2021년 3월 09일에 출원됨;
- [0004] CN202110706033.8, 2021년 6월 24일에 출원됨;
- [0005] CN202210070174.X, 2022년 1월 20일에 출원됨.

발명의 분야

- [0007] 본 개시내용은 피리미도피란 화합물의 부류, 구체적으로 화학식 III으로 표시되는 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

배경기술

- [0008] RAS 종양유전자 돌연변이는 인간 종양의 30%에서 발생하는, 인간 암에서 가장 흔한 활성화 돌연변이이다. RAS 유전자 패밀리는 3개의 하위유형(KRAS, HRAS 및 NRAS)을 포함하며 RAS 유발 암의 85%는 KRAS 하위유형의 돌연변

이로 인해 발생한다. KRAS 돌연변이는 폐선암(lung adenocarcinoma), 췌관암(pancreatic ductal carcinoma) 및 결장직장암(colorectal cancer) 등의 고형암에서 흔히 발견된다. KRAS 돌연변이 종양에서 발암성 돌연변이의 80%는 코돈 12에서 발생하며 가장 흔한 돌연변이는 하기를 포함한다: p.G12D(41%), p.G12V(28%) 및 p.G12C(14%).

[0009] KRAS는 뮤린 육종 바이러스 종양유전자이며 RAS 단백질의 중요한 구성원이다. KRAS는 정상일 때 세포 성장 경로를 제어하고 조절할 수 있는 분자 스위치와 같다. 돌연변이 후, KRAS 유전자는 상류 성장 인자 수용체 신호와 독립적으로 하류 경로로 성장 및 증식 신호를 독립적으로 전달하여, 통제되지 않은 세포 성장 및 종양 진행을 유발할 수 있다. 한편, KRAS 유전자의 변이 여부도 종양 예후의 중요한 지표이다.

[0010] 현재, KRAS 돌연변이를 직접 표적화하는 소분자는 주로 KRAS^{G12C} 분야에 집중되어 있으며, 여기서 Amgen의 AMG510 및 Mirati Therapeutics의 MRTX849는 임상 연구에서 KRAS^{G12C} 돌연변이가 있는 종양 환자에 대해 양호한 치료 효과를 보였다.

발명의 내용

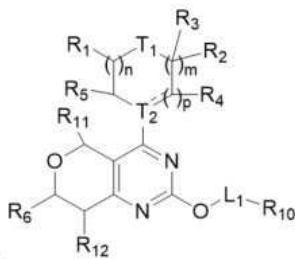
해결하려는 과제

[0011] 그러나 지금까지, KRAS^{G12D}를 표적화하는 소분자는 임상 연구 단계에 진입하지 않았으며 KRAS^{G12D} 돌연변이가 있는 종양 환자는 아직 정밀 의학의 혜택을 받지 못하였다.

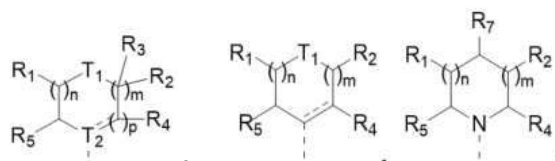
과제의 해결 수단

[0012] 본 개시내용은 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

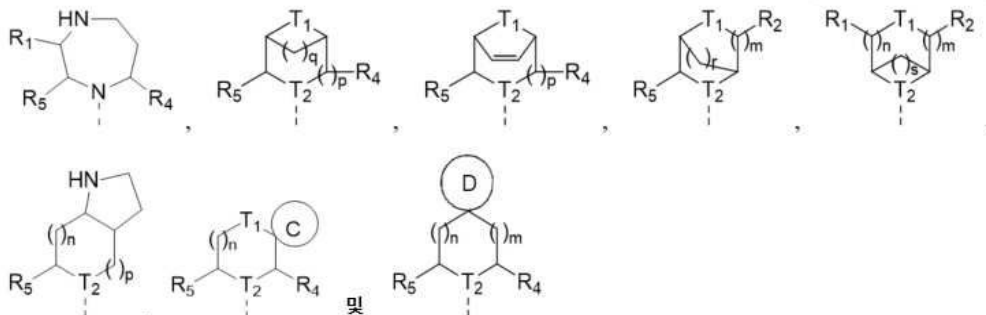
[0013] [화학식 III]



[0014]



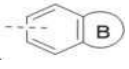
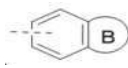



[0015] 구조 모이어티(structural moiety)는



[0016]

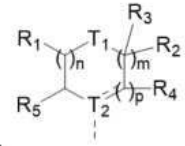
[0017] 중에서 선택되고;

[0018] 는 단일 결합 및 이중 결합 중에서 선택되고;

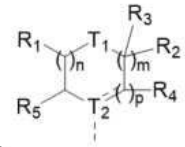
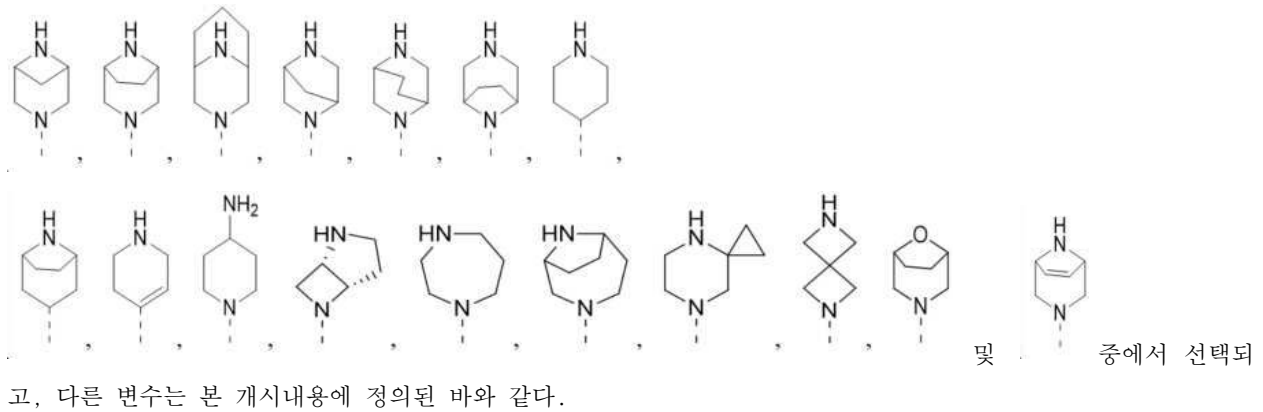
- [0019] T₁은 CR₇R₈, NR₉ 및 O 중에서 선택되고;
- [0020] T₂는 CH 및 N 중에서 선택되고;
- [0021] L₁은 -CH₂- 및 단일 결합 중에서 선택되고;
- [0022] R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₃ 알킬 중에서 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬은 1, 2 또는 3개의 R_a에 의해 임의로 치환되고;
- [0023] R₆은 C₆₋₁₀ 아릴 및 5-10원 헤테로아릴 중에서 선택되고, 여기서 C₆₋₁₀ 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R_b에 의해 임의로 치환되고;
- [0024] R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 H, CH₃ 및 NH₂ 중에서 선택되고;
- [0025] R₉는 H 및 CH₃ 중에서 선택되고;
- [0026] R₁₀은 4-8원 헤테로사이클로알킬 및  중에서 선택되고, 여기서 4-8원 헤테로사이클로알킬 및  는 1, 2 또는 3개의 R_c에 의해 임의로 치환되고;
- [0027] R₁₁ 및 R₁₂는 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬 및 C₃₋₅ 사이클로알킬 중에서 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬 및 C₃₋₅ 사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 할로에 의해 임의로 치환되고;
- [0028] 구조 모이어티  는 5-6원 헤테로사이클로알케닐이고;
- [0029] 구조 모이어티  는 C₃₋₅ 사이클로알킬이고;
- [0030] 구조 모이어티  는 4-5원 헤테로사이클로알킬이고;
- [0031] m은 0, 1 및 2 중에서 선택되고;
- [0032] n은 0, 1 및 2 중에서 선택되고;
- [0033] p는 1 및 2 중에서 선택되고;
- [0034] q는 1, 2 및 3 중에서 선택되고;
- [0035] r은 1 및 2 중에서 선택되고;
- [0036] s는 1, 2 및 3 중에서 선택되고;
- [0037] R_a는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 및 I 중에서 선택되고;
- [0038] R_b는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₂₋₃ 알키닐, C₂₋₃ 알케닐, -C(=O)C₁₋₃ 알킬 및 C₃₋₅ 사이클로알킬 중에서 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₂₋₃ 알키닐, C₂₋₃ 알케닐, -C(=O)C₁₋₃ 알킬 및 C₃₋₅ 사이클로알킬은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R_e에 의해 임의로 치환되고;
- [0039] R_c는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 -C₁₋₃ 알킬-O-C(=O)-C₁₋₃ 알킬아미노 중에서 선택되고;
- [0040] R은 각각 독립적으로 F, Cl, Br 및 I 중에서 선택된다.
- [0041] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, CH₃, CH₂CH₃ 및 CH(CH₃)₂ 중에서 선

택되고, 여기서 CH_3 , CH_2CH_3 및 $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 는 1, 2 또는 3개의 R_a 에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

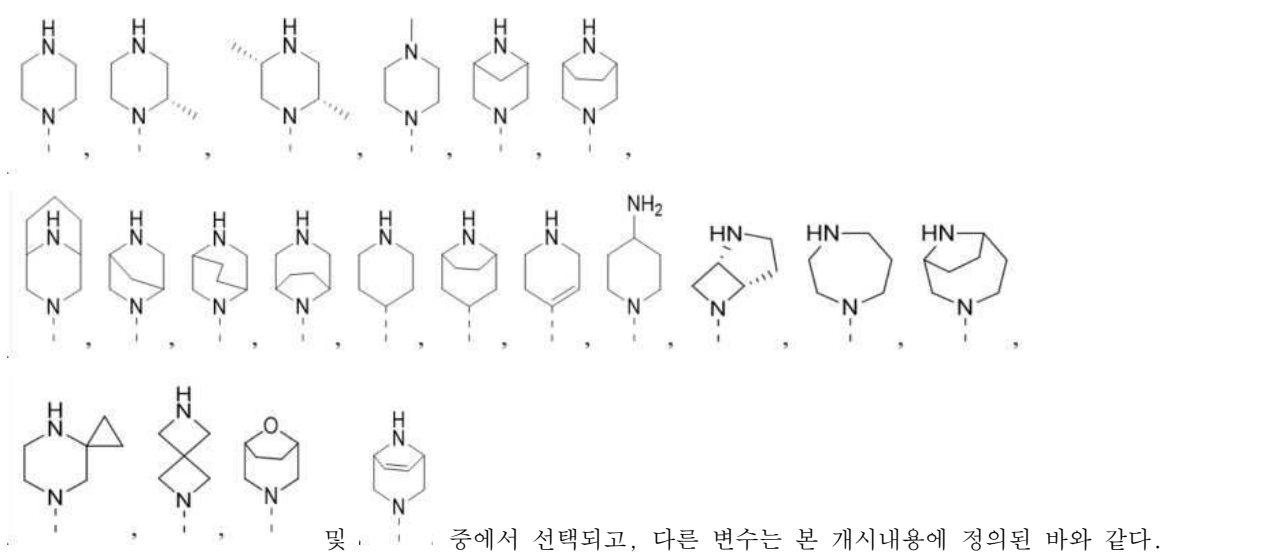
[0042] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 는 각각 독립적으로 H 및 CH_3 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.



[0043] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 구조 모이어티 는



[0044] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 구조 모이어티 는



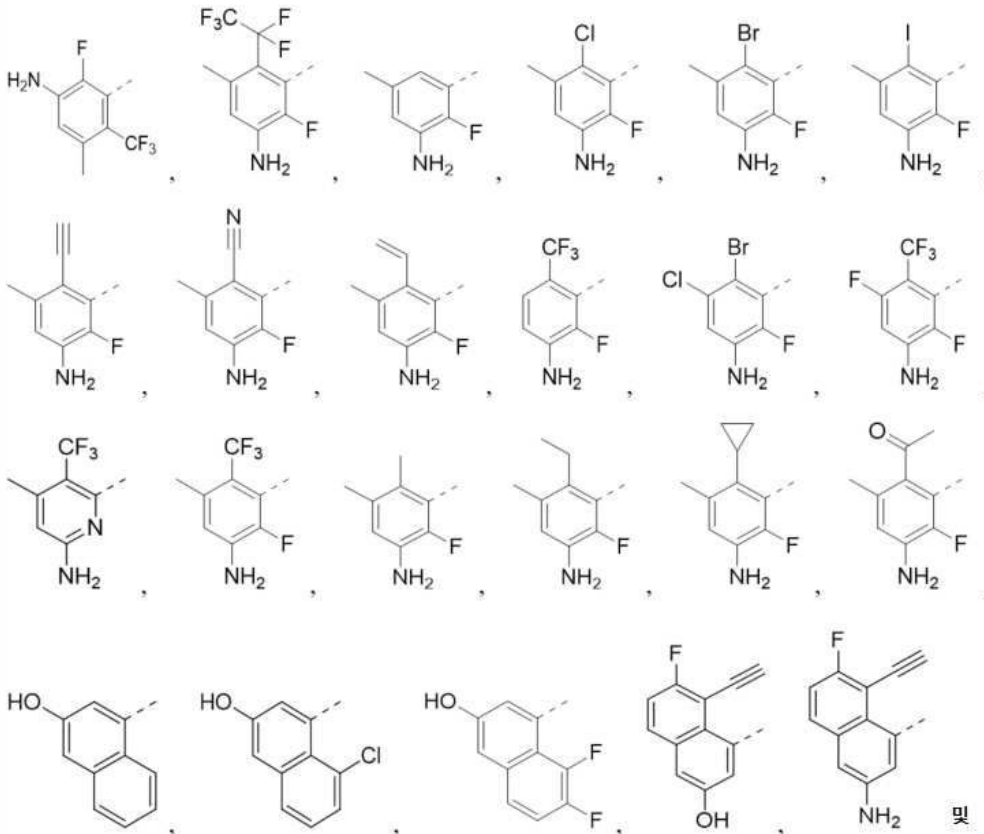
[0045] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R_b 는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 여기서 CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 및 사이클로프로필은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0046] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R_b 는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , CF_2CF_3 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같

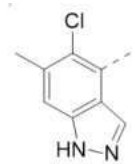
다.

[0047] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₆은 페닐, 피리딜, 나프틸, 인돌릴 및 인다졸릴 중에서 선택되고, 여기서 페닐, 피리딜, 나프틸, 인돌릴 및 인다졸릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R₆에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0048] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₆은

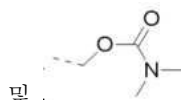


[0049]



[0050] 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

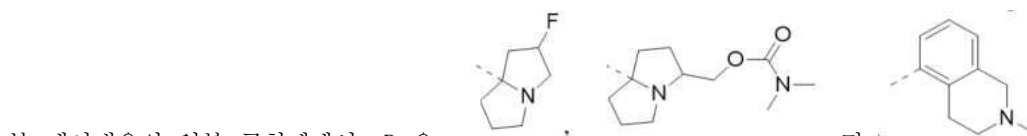
[0051] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R_c는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, CN, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCF₃



및 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

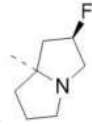
[0052] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁₀은 테트라하이드로피롤릴, 헥사하이드로-1H-피롤리딘 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐 중에서 선택되고, 여기서 테트라하이드로피롤릴, 헥사하이드로-1H-피롤리딘 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐은 1, 2 또는 3개의 R_c에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0053]



본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁₀은 및 중에서 선택되고,

다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

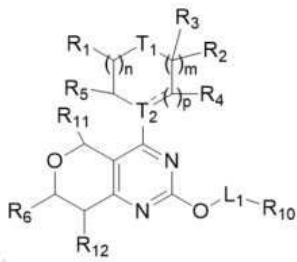


[0054] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁₀은  이고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

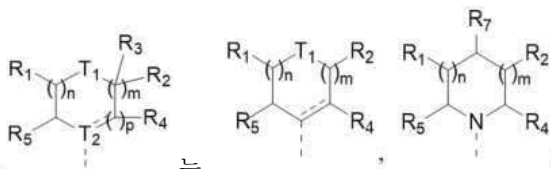
[0055] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁₁ 및 R₁₂는 각각 독립적으로 H 및 CH₃ 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

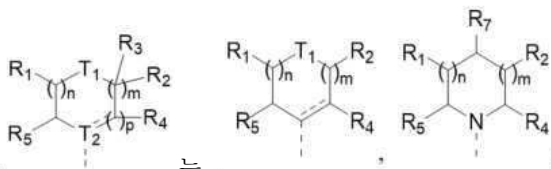
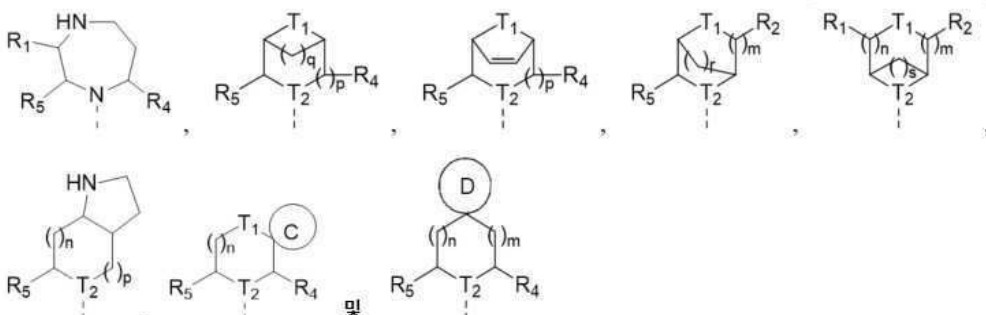
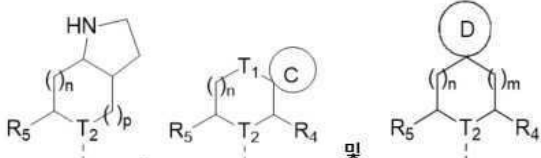
[0056] 본 개시내용은 하기 화학식 III으로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0057] 화학식 III




[0058]



[0059] 구조 모이어티  는  및 

[0060]

[0061] 중에서 선택되고;

[0062]  는 단일 결합 및 이중 결합 중에서 선택되고;

[0063] T₁은 CR₇R₈, NR₉ 및 O 중에서 선택되고;

[0064] T₂는 CH 및 N 중에서 선택되고;


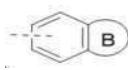
[0065] L₁은 -CH₂- 및 단일 결합 중에서 선택되고;

[0066] R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₃ 알킬 중에서 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬은 1, 2 또는 3개의 R_a에 의해 임의로 치환되고;


[0067] R₆은 C₆₋₁₀ 아릴 및 5-10원 헤테로아릴 중에서 선택되고, 여기서 C₆₋₁₀ 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R_b에 의해 임의로 치환되고;

[0068] R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 H, CH₃ 및 NH₂ 중에서 선택되고;


[0069] R₉는 H 및 CH₃ 중에서 선택되고;

[0070] R₁₀은 4-8원 헤테로사이클로알킬 및  중에서 선택되고, 여기서 4-8원 헤테로사이클로알킬 및  는 1, 2 또는 3개의 R_c에 의해 임의로 치환되고;

[0071] R₁₁ 및 R₁₂는 각각 독립적으로 H, C₁₋₃ 알킬 및 C₃₋₅ 사이클로알킬 중에서 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬 및 C₃₋₅ 사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 할로에 의해 임의로 치환되고;

[0072] 구조 모이어티  는 5-6원 헤테로사이클로알케닐이고;

[0073] 구조 모이어티  는 C₃₋₅ 사이클로알킬이고;

[0074] 구조 모이어티  는 4-5원 헤테로사이클로알킬이고;

[0075] m은 0, 1 및 2 중에서 선택되고;

[0076] n은 0, 1 및 2 중에서 선택되고;

[0077] p는 1 및 2 중에서 선택되고;

[0078] q는 1, 2 및 3 중에서 선택되고;

[0079] r은 1 및 2 중에서 선택되고;

[0080] s는 1, 2 및 3 중에서 선택되고;

[0081] R_a는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 및 I 중에서 선택되고;

[0082] R_b는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₂₋₃ 알킬닐, C₂₋₃ 알케닐 및 C₃₋₅ 사이클로알킬 중에서 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₂₋₃ 알킬닐, C₂₋₃ 알케닐 및 C₃₋₅ 사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R에 의해 임의로 치환되고;

[0083] R_c는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 -C₁₋₃ 알킬-O-C(=O)-C₁₋₃ 알킬아미노 중에서 선택되고;

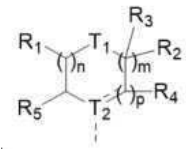
[0084] R은 각각 독립적으로 F, Cl 및 Br 중에서 선택된다.

[0085] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, CH₃, CH₂CH₃ 및 CH(CH₃)₂ 중에서 선택되고, 여기서 CH₃, CH₂CH₃ 및 CH(CH₃)₂는 1, 2 또는 3개의 R_a에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

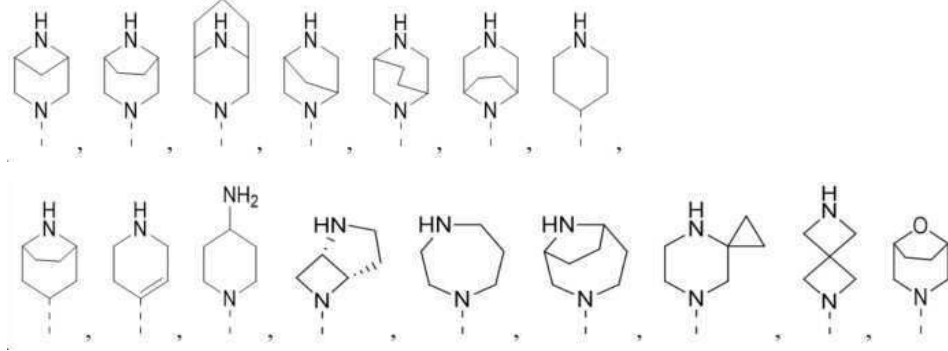
[0086] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H 및 CH₃ 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0087]

본 개시내용의 일부 구현예에서, 구조 모이어티



는

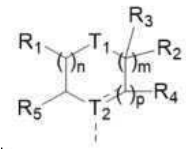


및 중에서 선택되

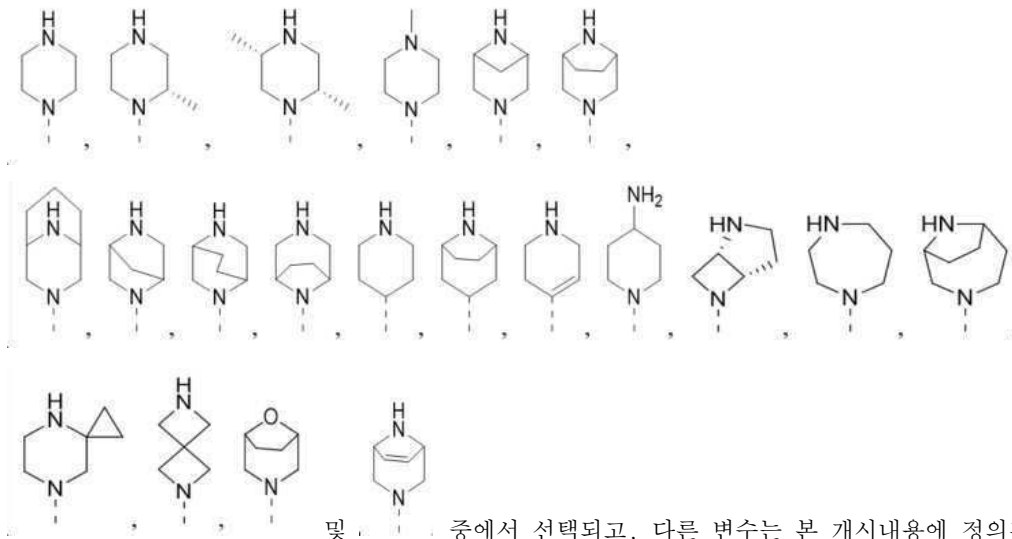
고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0088]

본 개시내용의 일부 구현예에서, 구조 모이어티



는



및 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0089]

본 개시내용의 일부 구현예에서, R_6 는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, NH_2 , CN, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, 및 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 중에서 선택되고, 여기서 CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , OCH_2CH_3 , $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 및 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 는 1, 2 또는 3개의 R에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0090]

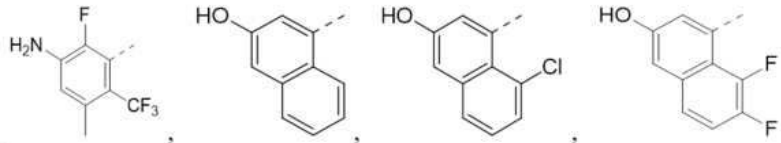
본 개시내용의 일부 구현예에서, R_6 는 각각 독립적으로 F, OH, NH_2 , CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 및 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

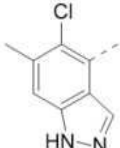
[0091]

본 개시내용의 일부 구현예에서, R_6 은 페닐, 나프틸, 인돌릴 및 인다졸릴 중에서 선택되고, 여기서 페닐, 나프틸, 인돌릴 및 인다졸릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R_6 에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0092]

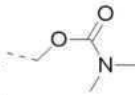
본 개시내용의 일부 구현예에서, R₆은



및  중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

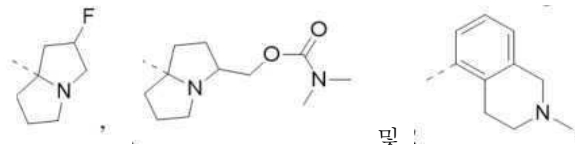
[0093]

본 개시내용의 일부 구현예에서, R_c는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, CN, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCF₃

및  중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0094]

본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁₀은 테트라하이드로피롤릴, 헥사하이드로-1H-피롤리딘 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐 중에서 선택되고, 여기서 테트라하이드로피롤릴, 헥사하이드로-1H-피롤리딘 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐은 1, 2 또는 3개의 R_c에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.



[0095]

본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁₀은  ,  및  중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0096]

본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁₁ 및 R₁₂는 각각 독립적으로 H 및 CH₃ 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

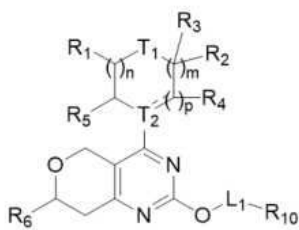
[0097]

본 개시내용은 하기 화학식 II로 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

[0098]

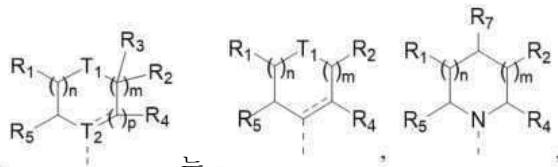
[화학식 II]

[0099]



[0100]

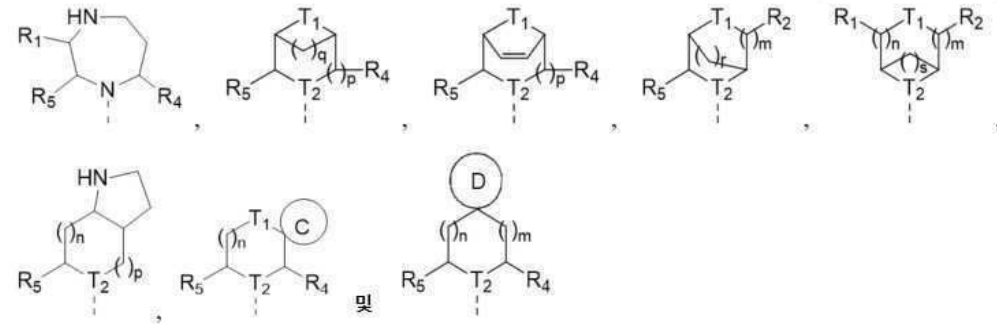
구조 모이어티



는

[0101]

중에서 선택되고;



및

[0102]

중에서 선택되고;

[0103]

는 단일 결합 및 이중 결합 중에서 선택되고;

[0104]

T₁은 CR₇R₈, NR₉ 및 O 중에서 선택되고;

[0105]

T₂는 CH 및 N 중에서 선택되고;

[0106]

L₁은 -CH₂- 및 단일 결합 중에서 선택되고;

[0107]

R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₃ 알킬 중에서 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬은 1, 2 또는 3개의 R_a에 의해 임의로 치환되고;

[0108]

R₆은 C₆₋₁₀ 아릴 및 5-10원 헤테로아릴 중에서 선택되고, 여기서 C₆₋₁₀ 아릴 및 5-10원 헤테로아릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R_b에 의해 임의로 치환되고;

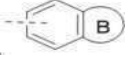
[0109]


R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 H, CH₃ 및 NH₂ 중에서 선택되고;

[0110]


R₉는 H 및 CH₃ 중에서 선택되고;

[0111]


R₁₀은 4-8원 헤테로사이클로알킬 및  중에서 선택되고, 여기서 4-8원 헤테로사이클로알킬 및

 는 1, 2 또는 3개의 R_c에 의해 임의로 치환되고;


[0112]

구조 모이어티  는 5-6원 헤테로사이클로알케닐이고;

[0113]

구조 모이어티  는 C₃₋₅원 사이클로알킬이고;

[0114]

구조 모이어티  는 4-5원 헤테로사이클로알킬이고;

[0115]

m은 0, 1 및 2 중에서 선택되고;

[0116]

n은 0, 1 및 2 중에서 선택되고;

[0117] p는 1 및 2 중에서 선택되고;

[0118] q는 1, 2 및 3 중에서 선택되고;

[0119] r은 1 및 2 중에서 선택되고;

[0120] s는 1, 2 및 3 중에서 선택되고;

[0121] R_a는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 및 I 중에서 선택되고;

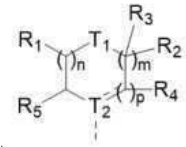
[0122] R_b는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₂₋₃ 알키닐, C₂₋₃ 알케닐 및 C₃₋₅ 사이클로알킬 중에서 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₂₋₃ 알키닐, C₂₋₃ 알케닐 및 C₃₋₅ 사이클로알킬은 1, 2 또는 3개의 R에 의해 임의로 치환되고;

[0123] R_c는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시 및 -C₁₋₃ 알킬-O-CO-C₁₋₃ 알킬아미노 중에서 선택되고;

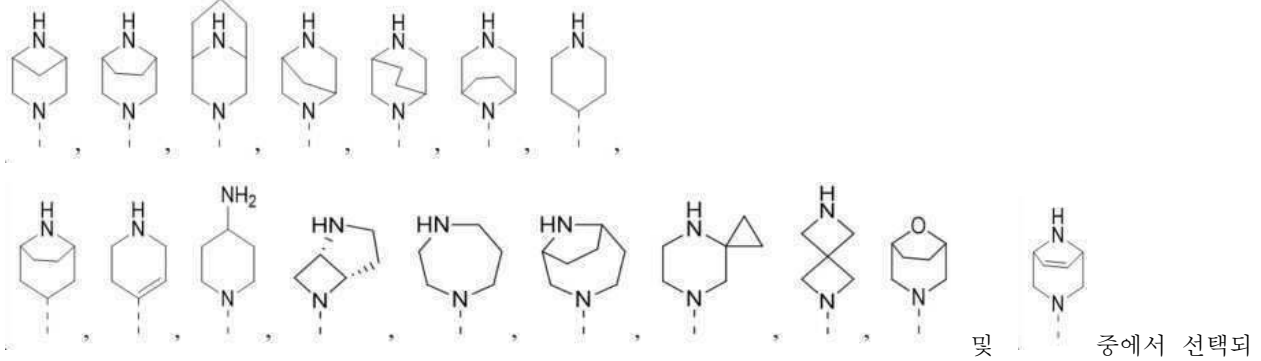
[0124] R은 각각 독립적으로 F, Cl 및 Br 중에서 선택된다.

[0125] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, CH₃, CH₂CH₃ 및 CH(CH₃)₂ 중에서 선택되고, 여기서 CH₃, CH₂CH₃ 및 CH(CH₃)₂는 1, 2 또는 3개의 R_a에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

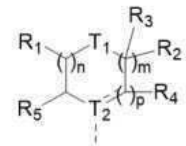
[0126] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H 및 CH₃ 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.



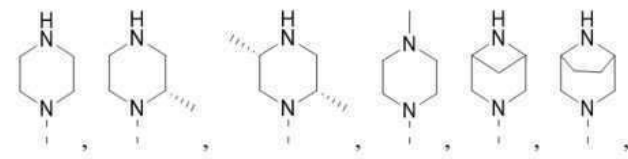
[0127] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 구조 모이어티는

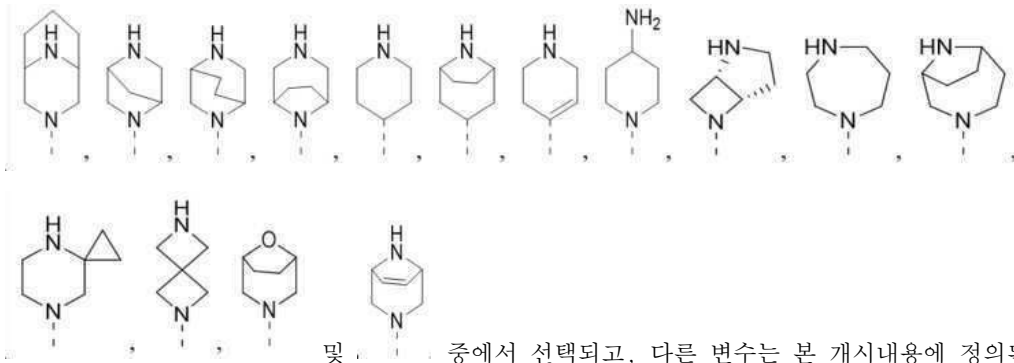


고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.



[0128] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 구조 모이어티는



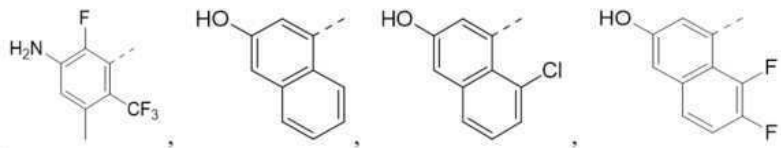


및 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

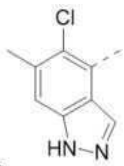
[0129] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₅는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, 및 -C≡CH 중에서 선택되고, 여기서 CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂ 및 -C≡CH 는 1, 2 또는 3개의 R에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0130] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₅는 각각 독립적으로 F, OH, NH₂, CH₃, CF₃, CH₂CH₃ 및 -C≡CH 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0131] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₆은 페닐, 나프틸, 인돌릴 및 인다졸릴 중에서 선택되고, 여기서 페닐, 나프틸, 인돌릴 및 인다졸릴은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R₅에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

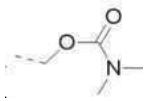


[0132] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₆은



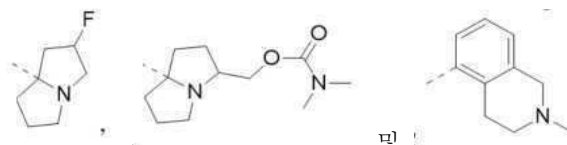
및 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0133] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R_c는 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, OH, CN, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, OCH₃, OCF₃



및 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

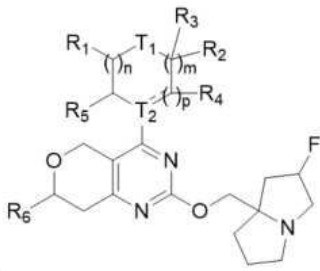
[0134] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁₀은 테트라하이드로피롤릴, 헥사하이드로-1H-피롤리딘 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐 중에서 선택되고, 여기서 테트라하이드로피롤릴, 헥사하이드로-1H-피롤리딘 및 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐은 1, 2 또는 3개의 R_c에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.




[0135] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁₀은 및 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0136] 본 개시내용은 하기 화학식 I로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:


[0137] [화학식 I]




[0138]

[0139]  는 단일 결합 및 이중 결합 중에서 선택되고;

[0140] T₁은 CR₇R₈ 및 NR₉ 중에서 선택되고;

[0141]  가 단일 결합일 때, T₂는 CH 및 N 중에서 선택되고;

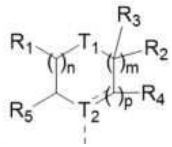
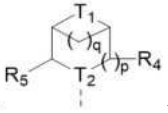
[0142]  가 이중 결합일 때, T₂는 C이고;

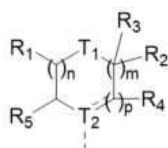
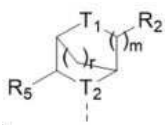
[0143] R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H 및 C₁₋₃ 알킬 중에서 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬은 1, 2 또는 3개의 R₆에 의해 임의로 치환되고;

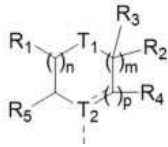
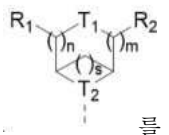
[0144] R₆은 페닐 및 나프틸 중에서 선택되고, 여기서 페닐 및 나프틸은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R₆에 의해 임의로 치환되고;

[0145] R₇ 및 R₈은 각각 독립적으로 H, CH₃ 및 NH₂ 중에서 선택되고;

[0146] R₉는 H 및 CH₃ 중에서 선택되거나; 또는

[0147] R₁ 및 R₂가 이들이 연결된 원자와 함께 고리를 형성하여, 구조 모이어티  가  를 형성하게 하거나; 또는

[0148] R₁ 및 R₄가 이들이 연결된 원자와 함께 고리를 형성하여, 구조 모이어티  가  를 형성하게 하거나; 또는

[0149] R₄ 및 R₅가 이들이 연결된 원자와 함께 고리를 형성하여, 구조 모이어티  가  를 형성하게 하거나; 또는

[0150] R₂ 및 R₇가 이들이 연결된 원자와 함께 테트라하이드로피롤리디닐을 형성하거나; 또는

[0151] R₂ 및 R₃이 이들이 연결된 원자와 함께 C₃₋₅원 사이클로알킬을 형성하거나; 또는

[0152] R₇ 및 R₈이 이들이 연결된 원자와 함께 4-5원 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0153] m은 0, 1 및 2 중에서 선택되고;

[0154] n은 0, 1 및 2 중에서 선택되고;

[0155] p는 1 및 2 중에서 선택되고;

[0156] q는 1, 2 및 3 중에서 선택되고;

[0157] r은 1 및 2 중에서 선택되고;

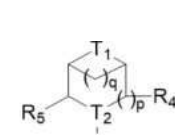
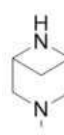
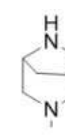


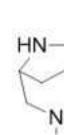
[0158] s는 1, 2 및 3 중에서 선택되고;

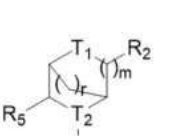
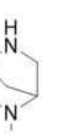

[0159] R_a는 각각 독립적으로 F, Cl, Br 및 I 중에서 선택되고;

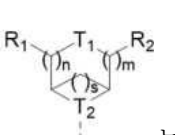
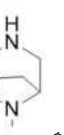
[0160] R_b는 각각 독립적으로 F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CF₃ 및 OCH₃ 중에서 선택된다.


[0161] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H, CH₃, CH₂CH₃ 및 CH(CH₃)₂ 중에서 선택되고, 여기서 CH₃, CH₂CH₃ 및 CH(CH₃)₂는 1, 2 또는 3개의 R_a에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.


[0162] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₁, R₂, R₃, R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 H 및 CH₃ 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.


[0163] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 구조 모이어티 는 , , ,  및  중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0164] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 구조 모이어티 는  및  중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0165] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 구조 모이어티 는  이고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

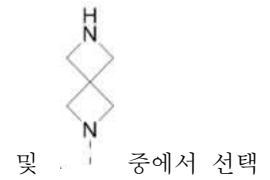
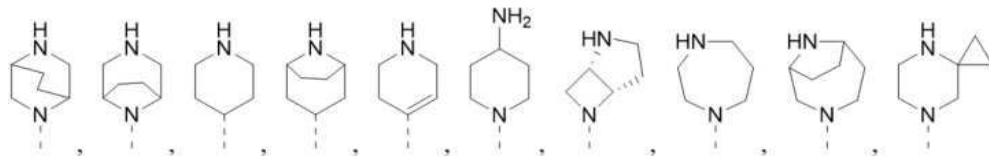
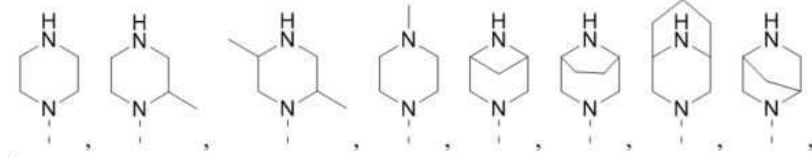
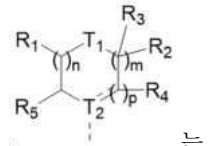
[0166] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₂ 및 R₇은 이들이 연결된 원자와 함께 를 형성하고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0167] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₂ 및 R₃은 이들이 연결된 원자와 함께 를 형성하고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0168] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R₇ 및 R₈은 이들이 연결된 원자와 함께 를 형성하고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0169]

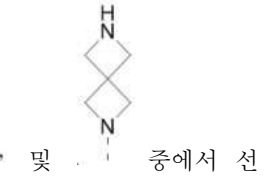
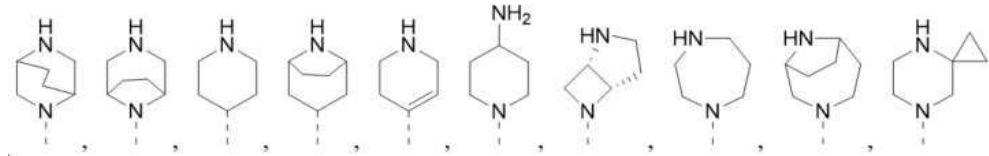
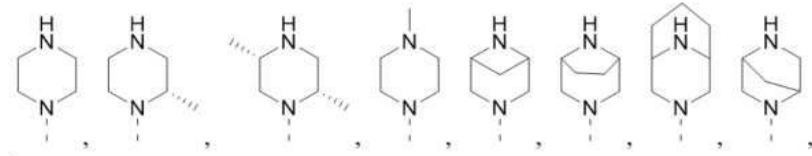
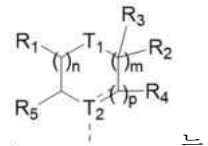
본 개시내용의 일부 구현예에서, 구조 모이어티



된다.

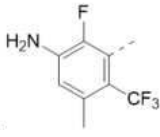
[0170]

본 개시내용의 일부 구현예에서, 구조 모이어티



택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0171]

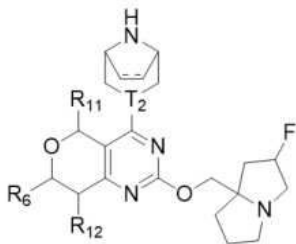
본 개시내용의 일부 구현예에서, R_6 은  이고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0172]

본 개시내용의 일부 구현예에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 화합물은 하기 중에서 선택된다:

[0173]


[화학식 IV]



[0174]

여기서

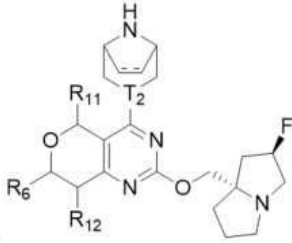
[0175]

[0176]  는 단일 결합 및 이중 결합 중에서 선택되고;

[0177] T₂, R₆, R₁₁ 및 R₁₂는 본 개시내용에서 정의된 바와 같다.


[0178] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 화합물은 하기 중에서 선택된다:

[0179] [화학식 IV-1]



[0180]

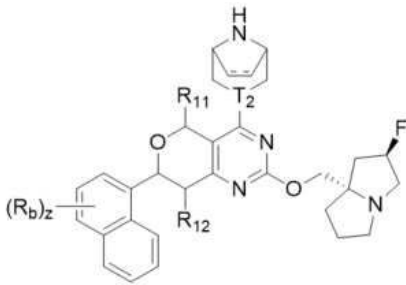
[0181] 여기서

[0182]  는 단일 결합 및 이중 결합 중에서 선택되고;

[0183] T₂, R₆, R₁₁ 및 R₁₂는 본 개시내용에서 정의된 바와 같다.

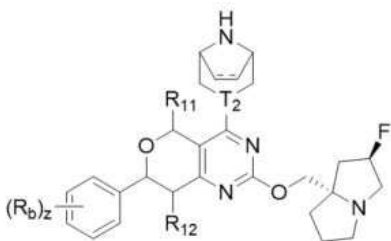
[0184] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 화합물은 하기 중에서 선택된다:

[0185] [화학식 IV-1-1]




[0186]

[0187] [화학식 IV-1-2]



[0188]

[0189] 여기서

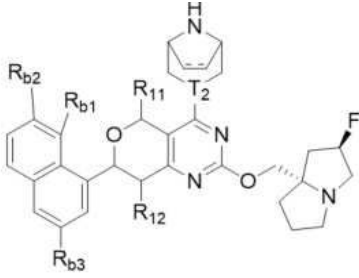
[0190]  는 단일 결합 및 이중 결합 중에서 선택되고;

[0191] z는 0, 1, 2, 3, 4 및 5 중에서 선택되고;

[0192] T₂, R_b, R₁₁ 및 R₁₂는 본 개시내용에서 정의된 바와 같다.

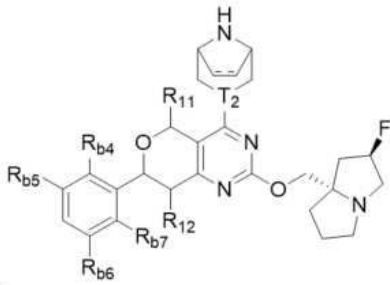
[0193] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 화합물은 하기 중에서 선택된다:

[0194] [화학식 IV-1-3]



[0195]

[0196] [화학식 IV-1-4]



[0197]

[0198] 여기서

[0199] 는 단일 결합 및 이중 결합 중에서 선택되고;

[0200] R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, R_{b5}, R_{b6} 및 R_{b7}은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₂₋₃ 알키닐, C₂₋₃ 알케닐, -C(=O)C₁₋₃ 알킬 및 C₃₋₅ 사이클로알킬 중에서 선택되고, 여기서 C₁₋₃ 알킬, C₁₋₃ 알콕시, C₂₋₃ 알키닐, C₂₋₃ 알케닐, -C(=O)C₁₋₃ 알킬 및 C₃₋₅ 사이클로알킬은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R에 의해 임의로 치환되고;

[0201] R은 각각 독립적으로 F, Cl, Br 및 I 중에서 선택되고;

[0202] T₂, R₁₁ 및 R₁₂는 본 개시내용에서 정의된 바와 같다.

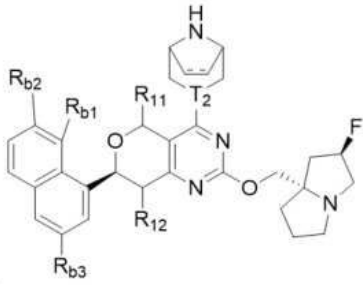
[0203] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, R_{b5}, R_{b6} 및 R_{b7}은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C≡CH, -C(=O)CH₃ 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 여기서 CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, OCH₂CH₃, -CH=CH₂, -CH₂-CH=CH₂, -C≡CH, -C(=O)CH₃ 및 사이클로프로필은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 R에 의해 임의로 치환되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0204] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, R_{b5}, R_{b6} 및 R_{b7}은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CHF₂, CH₂F, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CF₂CF₃, OCH₃, OCF₃, -CH=CH₂, -C≡CH, -C(=O)CH₃, -C(=O)CF₃, 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

[0205] 본 개시내용의 일부 구현예에서, R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, R_{b5}, R_{b6} 및 R_{b7}은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, OH, NH₂, CN, CH₃, CF₃, CH₂CH₃, CF₂CF₃, -CH=CH₂, -C≡CH, -C(=O)CH₃ 및 사이클로프로필 중에서 선택되고, 다른 변수는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

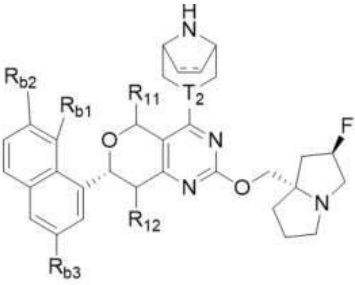
[0206] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 화합물은 하기 중에서 선택된다:

[0207] [화학식 IV-1-3-1]



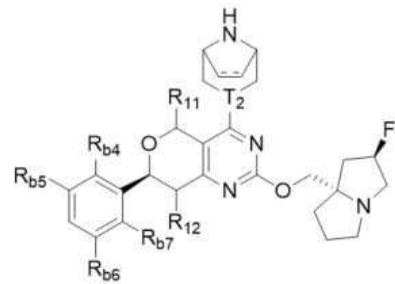
[0208]

[0209] [화학식 IV-1-3-2]



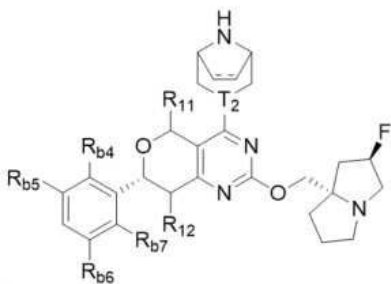
[0210]

[0211] [화학식 IV-1-4-1]




[0212]

[0213] [화학식 IV-1-4-2]



[0214]

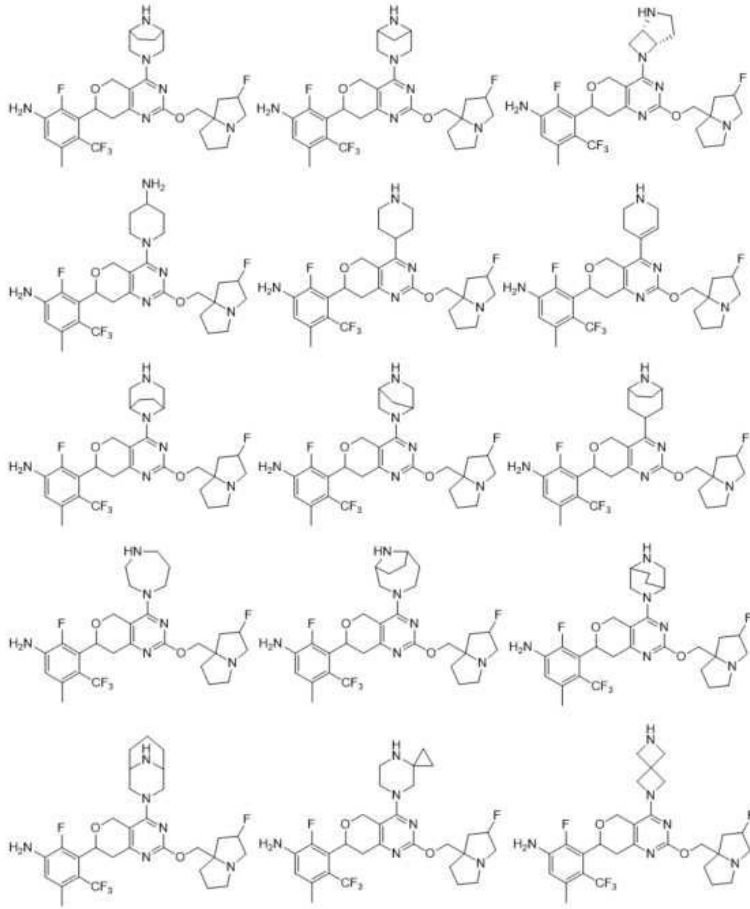
[0215] 여기서

[0216]  는 단일 결합 및 이중 결합 중에서 선택되고;

[0217] T₂, R_{b1}, R_{b2}, R_{b3}, R_{b4}, R_{b5}, R_{b6}, R_{b7}, R₁₁ 및 R₁₂는 본 개시내용에 정의된 바와 같다.

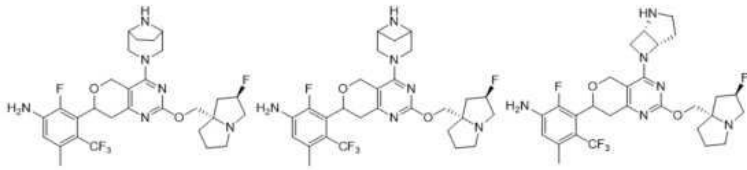
[0218] 본 개시내용은 또한 상기 언급한 변수 중 임의의 것을 조합하여 수득된 일부 구현예를 포함한다.

[0219] 본 개시내용은 또한 하기 화학식으로 나타내는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다:

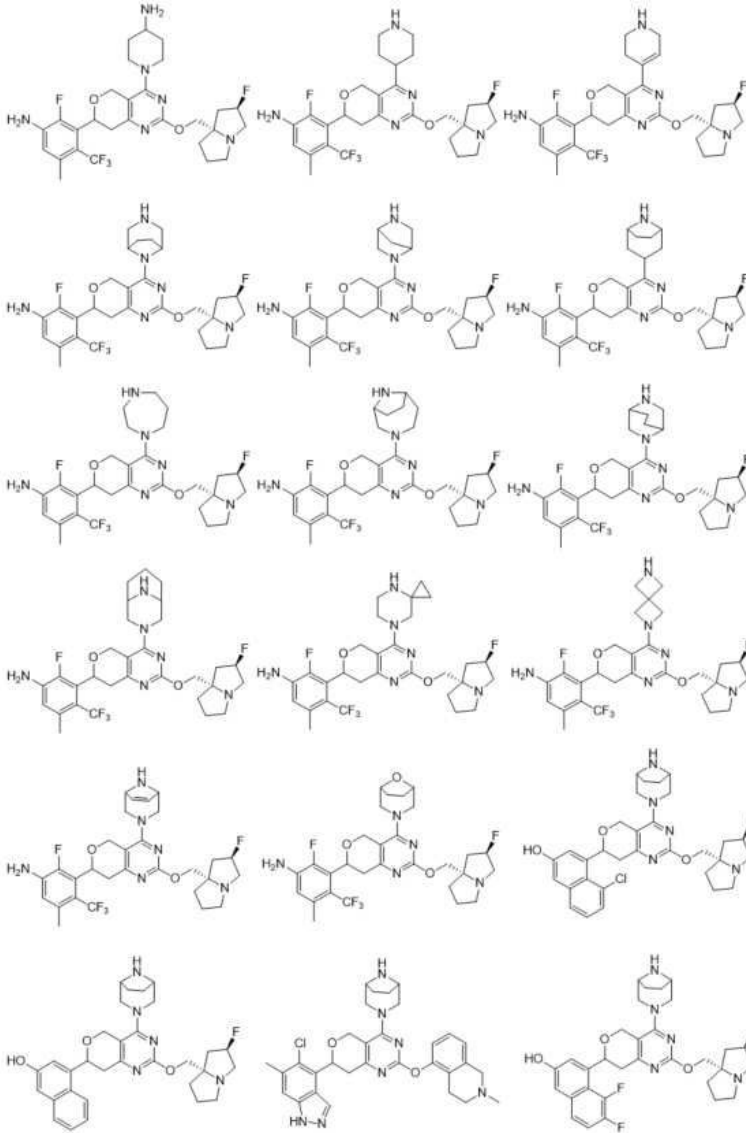


[0220]

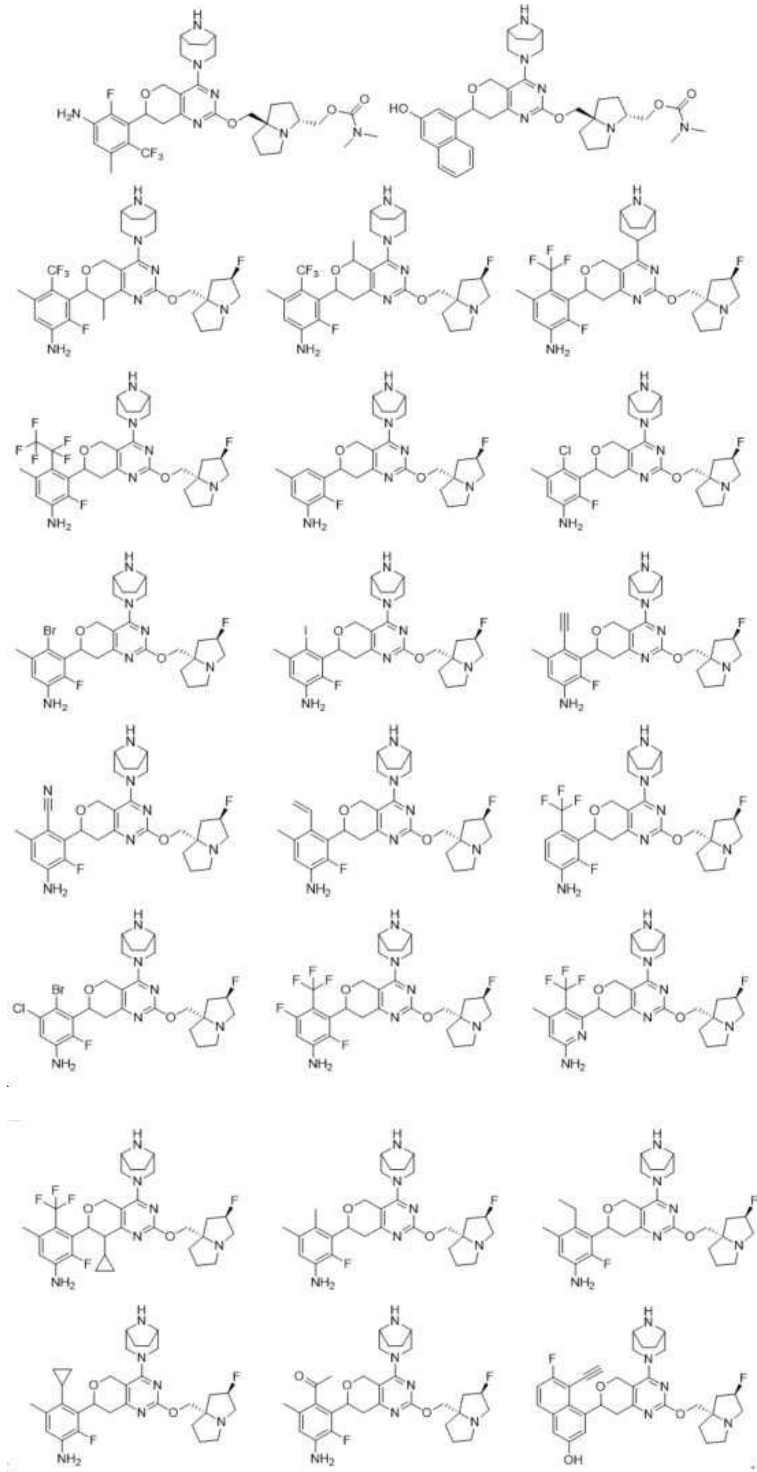
[0223] 본 개시내용의 일부 구현예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 화합물은 하기 중에서 선택된다:



[0224]



[0225]

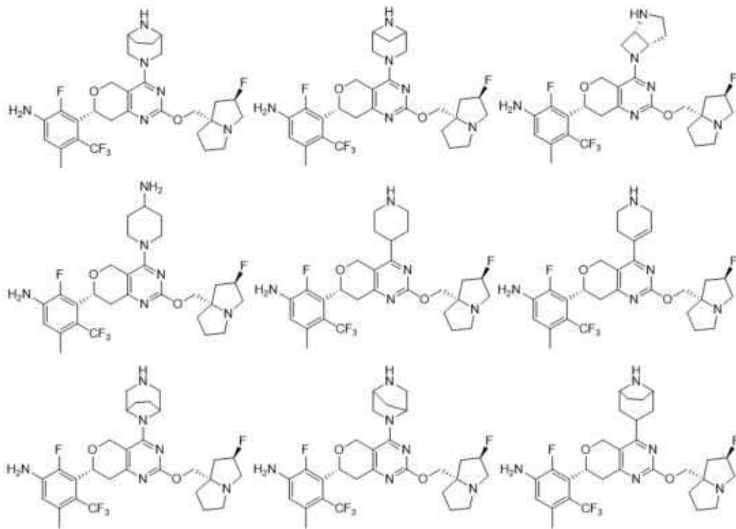


[0226]

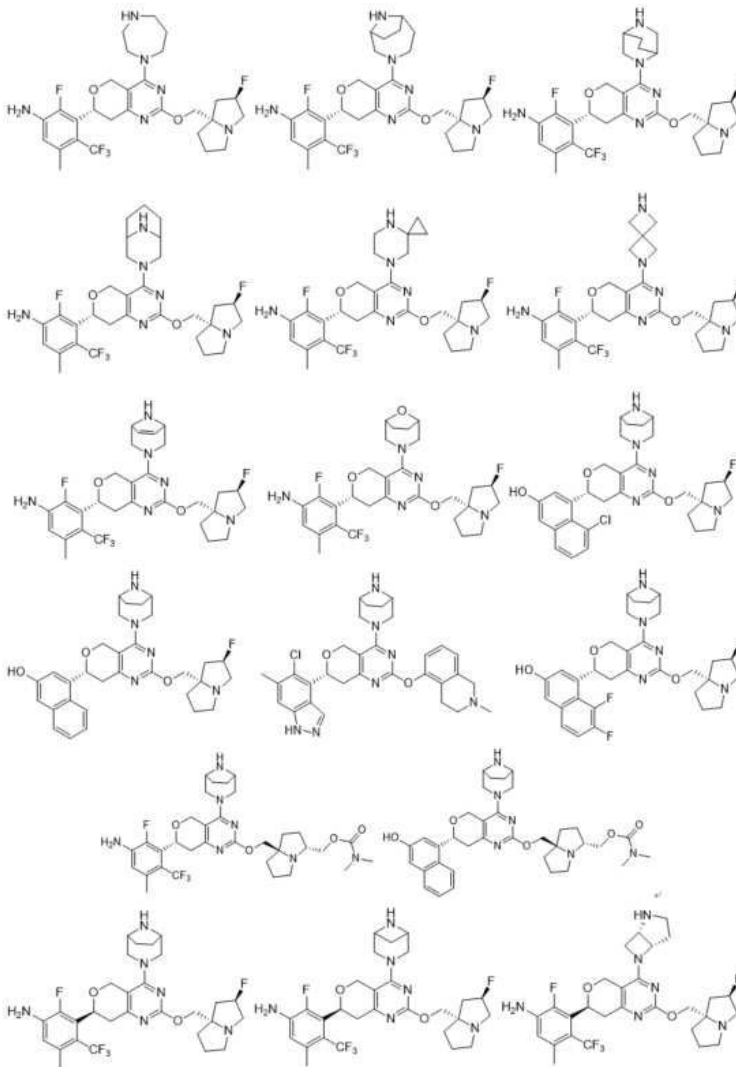
[0227]

[0228]

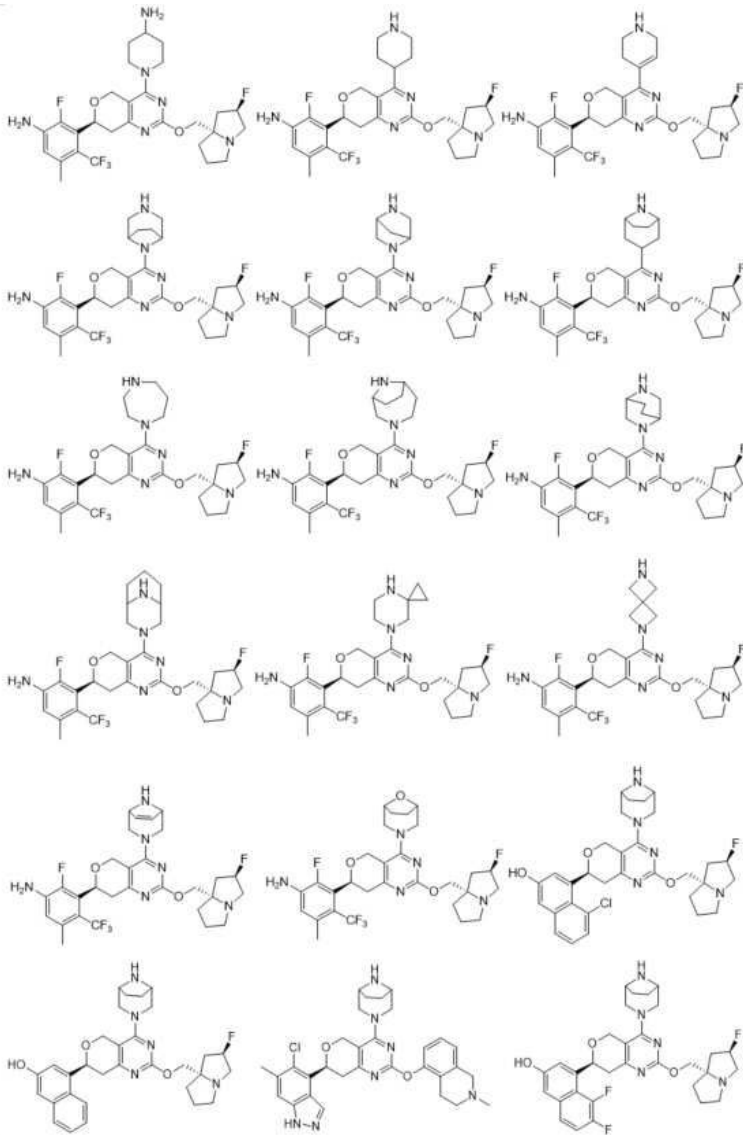
본 개시내용의 일부 구현예에서, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 화합물은 하기 중에서 선택된다:



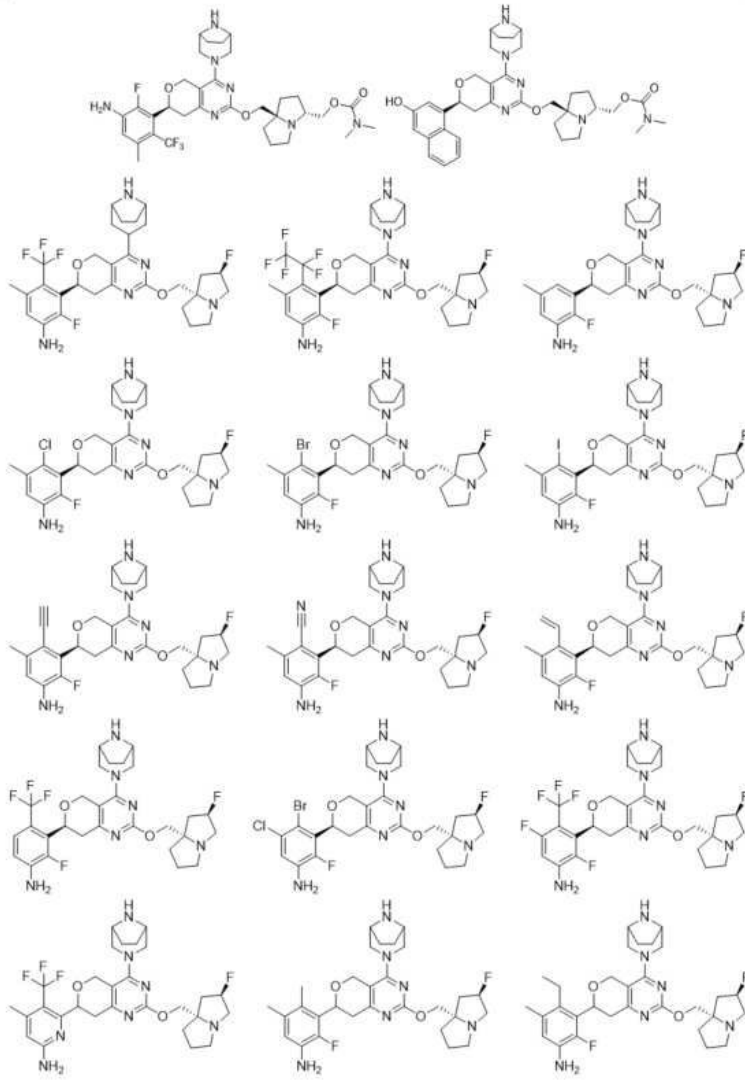
[0229]



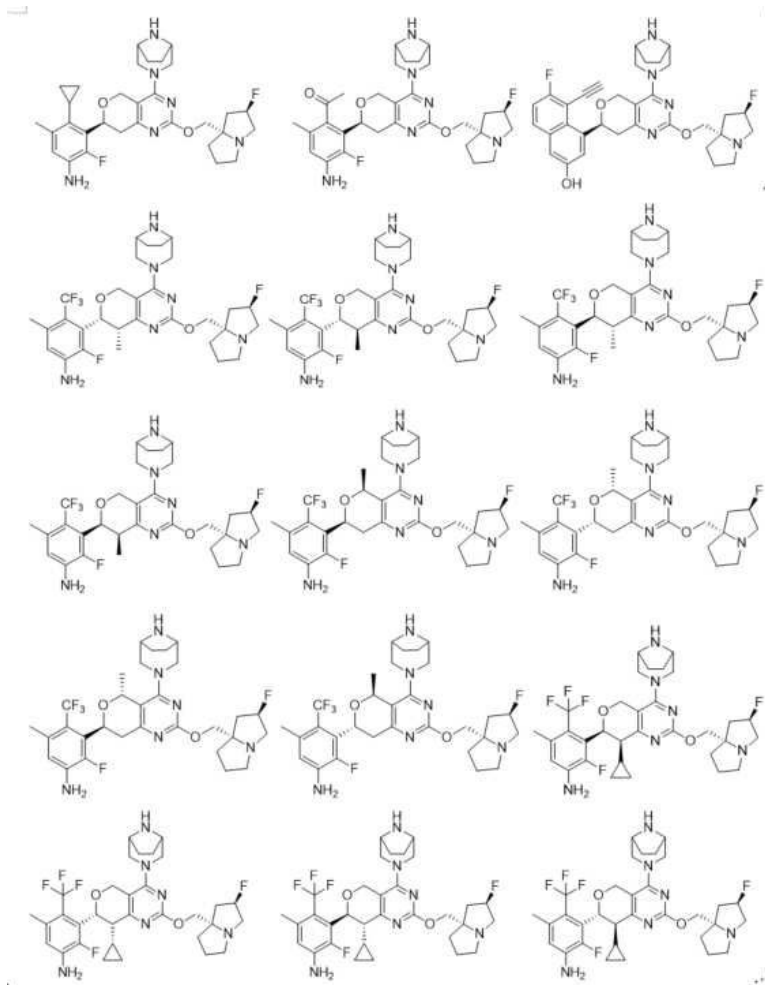
[0230]



[0231]



[0232]



[0233]

[0234] 본 개시내용은 또한 KRAS^{G12D} 돌연변이와 관련된 질병을 치료하기 위한 약제의 제조에서 상기 언급된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0235] 본 개시내용은 또한 중앙 관련된 질병을 치료하기 위한 약제의 제조에서 상기 언급된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

발명의 효과

[0236] 본 개시내용의 화합물은 KRAS^{G12D} 돌연변이된 키나제에 대해 양호한 억제 효과를 갖는다. 본 개시내용의 화합물은 p-ERK를 유효하게 억제할 수 있고, KRAS^{G12D} 돌연변이된 세포에 대해 양호한 세포 증식 억제 활성을 가지며, 생체 내에서 중앙 성장을 유효하게 억제할 수 있고, 양호한 약물 내성을 가질 수 있다. 본 개시내용의 화합물은 중간 내지 높은 혈장 결합률 및 양호한 약동학적 특성을 갖는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0237] **관련된 정의**

[0238] 달리 명시되지 않는 한, 본원에서 사용된 하기의 용어 및 문구는 하기의 의미를 갖는 것으로 의도된다. 특정 용어나 문구는 특정 정의가 없는 경우 불명확하거나 불분명한 것으로 간주되어서는 안 되며, 일반적인 의미로 이해되어야 한다. 본원에서 상품명이나 표시되는 경우 해당 상품 또는 이의 활성 성분을 지칭하는 것으로 의도된다.

[0239] 용어 "약제학적으로 허용되는"은 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이, 합리적인 이익/위험 비에 따라, 신뢰할 수 있는 의학적 판단의 범위 내에서 인간 및 동물 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태와 관련하여 본원에서 사용된다.

[0240] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본원에 개시된 특정 치환체를 갖는 화합물을 비교적 무독성인 산 또는 염기와 반응시켜 제조된 본원에 개시된 화합물의 염을 의미한다. 본원에 개시된 화합물이 비교적 산성인 작용기를

함유하는 경우, 화합물을 순수한 용액 또는 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 염기와 접촉시켜 염기 부가염을 획득할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아민 또는 마그네슘의 염 또는 유사한 염을 포함한다. 본원에 개시된 화합물이 비교적 염기성 작용기를 함유하는 경우, 순수한 용액 또는 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 산과 화합물을 접촉시켜 산 부가염을 획득할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 예로는 무기산염(여기서 무기산은 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 질산, 카본산, 중탄산염, 인산, 인산일수소, 인산이수소, 황산, 황산수소, 요오드화수소산, 아인산 등을 포함한다); 및 유기산염(여기서 유기산은 예를 들어 아세트산, 프로피온산, 이소부티르산, 말레산, 말론산, 벤조산, 숙신산, 수베르산, 푸마르산, 락트산, 만델산, 프탈산, 벤젠설포산, p-톨루엔설포산, 시트르산, 타르타르산 및 메탄설포산 등을 포함한다); 및 아미노산(예를 들어 아르기닌 등)의 염, 및 글루쿠론산 등의 유기산의 염을 들 수 있다. 본원에 개시된 몇몇 특정 화합물은 염기성 및 산성 작용기를 둘 다 포함하며 임의의 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있다.

[0241] 본원에 개시된 약제학적으로 허용되는 염은 산성 또는 염기성 모이어티를 함유하는 모 화합물로부터 통상의 화학적 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 화합물의 유리 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매 또는 이들의 혼합물 중에서 화학양론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시켜 제조할 수 있다.

[0242] 본원에 개시된 화합물은 특정 기하학적 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 개시내용은 시스 및 트랜스 이성질체, (-)- 및 (+)-거울상이성질체, (R)- 및 (S)-거울상이성질체, 부분입체이성질체, (D)-이성질체, (L)-이성질체, 및 라세미 혼합물 및 기타 혼합물, 예를 들어 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 모든 이러한 화합물을 고려하며, 이들은 모두 본원에 개시된 범위 내에 포함된다. 알킬과 같은 치환체는 추가적인 비대칭 탄소 원자를 가질 수 있다. 이들 모든 이성질체 및 이들의 혼합물은 본원에 개시된 범위 내에 포함된다.

[0243] 본원에 개시된 화합물은 상기 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 자연적이지 않은 비율의 원자 동위원소를 함유할 수 있다. 예를 들어, 화합물은 삼중수소(³H), 요오드-125(¹²⁵I) 또는 C-14(¹⁴C)와 같은 방사성 동위원소로 표지될 수 있다. 또 다른 예로, 수소는 중수소로 대체되어 중수소화된 약물을 형성할 수 있다. 중수소와 탄소 사이의 결합은 일반 수소와 탄소 사이의 결합보다 강하다. 중수소화된 약물은 중수소화되지 않은 약물에 비해 독성 부작용 감소, 약물 안정성 증가, 효능 향상, 약물의 생물학적 반감기 연장 등의 장점이 있다. 방사능에 관계없이 본원에 개시된 화합물의 동위원소 조성의 모든 변화는 본 개시내용의 범위 내에 포함된다.

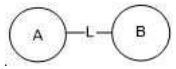
[0244] "임의의" 또는 "임의로"라는 용어는 후속 사건 또는 조건이 발생할 수 있지만 필수는 아니며 사건 또는 조건이 발생하는 경우 및 사건 또는 조건이 발생하지 않는 경우를 포함함을 의미한다.

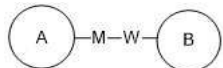
[0245] 용어 "치환된"은 특정 원자의 원자가가 정상이고 치환된 화합물이 안정한 한, 특정 원자 상의 하나 이상의 수소 원자가 중수소 및 수소 변이체를 포함하는 치환체로 치환되는 것을 의미한다. 치환체가 옥소(즉, =O)일 때, 이는 2개의 수소 원자가 치환된 것을 의미한다. 방향족 고리의 위치는 옥소로 대체될 수 없다. 용어 "임의로 치환된"은 원자가 치환체로 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있음을 의미하며, 달리 명시되지 않는 한, 치환체의 종 및 수는 화학적으로 달성될 수 있는 한 임의적일 수 있다.

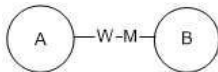
[0246] 임의의 변수(예를 들어, R)가 화합물의 구성 또는 구조에서 1회를 초과하여 존재하는 경우, 각 변수의 정의는 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 하나의 기가 0-2개의 R로 치환되는 경우, 상기 기는 최대 2개의 R로 임의로 치환될 수 있으며, 여기서 R의 정의는 각 경우에 독립적이다. 또한, 치환체 및/또는 이의 변이체의 조합은, 상기 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0247] 연결기의 수가 0인 경우, 예를 들어 -(CRR)₀-인 경우, 이는 상기 연결기가 단일 결합임을 의미한다.

[0248] 변수 중 하나가 단일 결합인 경우, 이는 단일 결합으로 연결된 2개의 기가 직접 연결됨을 의미한다. 예를 들어, A-L-Z에서 L이 단일 결합을 나타낼 때, A-L-Z의 구조는 실제로 A-Z이다.

[0249] 열거된 연결기가 연결 방향을 나타내지 않는 경우 연결 방향은 임의적이다. 예를 들어, 에서 연결기 L이 -M-W-인 경우, 상기 -M-W-는 좌측에서 우측으로 읽는 순서와 같은 방향으로 고리 A와 고리 B에 연결되어

어 를 구성하거나, 또는 좌측에서 우측으로 읽는 순서와 반대 방향으로 고리 A와 고리 B에



연결되어 를 구성할 수 있다. 연결기, 치환체 및/또는 이의 변이체의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성할 수 있는 경우에만 허용된다.

[0250] 달리 명시되지 않는 한, 하나의 기가 하나 이상의 연결 가능한 부위를 갖는 경우, 상기 기의 임의의 하나 이상의 부위는 화학 결합을 통해 다른 기와 연결될 수 있다. 화학 결합의 연결 위치가 가변적이고 연결 가능한 부위에 H 원자가 있는 경우, H 원자를 갖는 연결 가능한 부위가 화학 결합에 연결될 때, 이 위치에 있는 H 원자는 연결된 화학 결합의 수가 증가함에 따라 상응하게 감소하고, 그 기는 해당 원자의 기가 될 것이다. 상기 부위와 다른 기 사이의 화학 결합을 직선 실선 결합() , 직선 점선 결합() 또는 물결선()으로 나타낼 수 있다. 예를 들어, -OCH₃의 직선 실선 결합은 상기 기가 상기 기의 산소 원자를 통해 다른 기에 연결되어 있음을 나타내고;

에서 직선 점선 결합은 상기 기가 상기 기의 질소 원자의 두 끝을 통해 다른 기에 연결되어 있음을 나타내고;

에서 물결선은 상기 기가 페닐 기의 1- 및 2-탄소 원자를 통해 다른 그룹에 연결되어 있음을 나타내고;

는 피페리딘기 상의 연결 가능한 부위가 적어도 4개의 연결 방식, , ,

및 을 포함하는 하나의 화학 결합을 통해 다른 기와 연결될 수 있음을 나타내고; H 원자가

-N-에 그려진 경우에도, 는 여전히 의 연결 방식을 포함하며; 이는 단지, 하나의 화학 결합이 연결되면, 이 부위의 H는 1만큼 감소하고 상기 기는 상응하는 1가 피페리딘기가 될 것이라는 것이다.

[0251] 달리 명시되지 않는 한, 쐐기형 실선 결합() 및 쐐기형 점선 결합()은 입체 중심의 절대적인 배열을 나타내고; 직선 실선 결합() 및 직선 점선 결합()은 입체 중심의 상대적인 배열을 나타내고; 물결선()은 쐐기형 실선 결합() 또는 쐐기형 점선 결합()을 나타내거나; 또는 물결선()은 직선 실선 결합() 및 직

선 점선 결합()을 나타낸다. 예를 들어, 은 또는

를 나타내고, 는 또는

를 나타낸다.

[0252] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "C₁₋₃ 알킬"은 1 내지 3개의 탄소 원자로 이루어지는 선형 또는 분지형 포화 탄화수소기를 나타내는 데 사용된다. C₁₋₃ 알킬은 C₁₋₂ 알킬, C₂₋₃ 알킬 등을 포함한다. 이는 1가(예를 들어, 메틸), 2가(예를 들어, 메틸렌) 또는 다가(예를 들어, 메테닐)일 수 있다. C₁₋₃ 알킬의 예로는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(n-프로필 및 이소프로필 포함) 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0253] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "C₁₋₃ 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 포함하고 산소 원자에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬기를 의미한다. C₁₋₃ 알콕시기는 C₁₋₂, C₂₋₃, C₃, 및 C₂ 알콕시기 등을 포함한다. C₁₋₃ 알콕시기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로콕시(n-프로콕시 및 이소프로콕시 포함) 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다

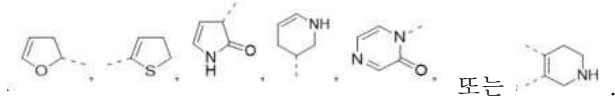
다.

- [0254] 달리 명시되지 않는 한, 용어 " C_{1-3} 알킬아미노"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하고 아미노기에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된 알킬기를 의미한다. C_{1-3} 알킬아미노기는 C_{1-2} , C_3 및 C_2 알킬아미노기 등을 포함한다. C_{1-3} 알킬아미노기의 예는 $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)CH_2CH_3$, $-NHCH_2CH_2CH_3$, $-NHCH_2(CH_3)_2$ 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0255] 달리 명시되지 않는 한, " C_{2-3} 알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하는 2 내지 3개의 탄소 원자로 이루어지는 선형 또는 분지형 탄화수소기를 나타내는 데 사용되며, 여기서 탄소-탄소 이중 결합은 상기 기의 임의의 위치에 위치할 수 있다. C_{2-3} 알케닐은 C_3 및 C_2 알케닐을 포함한다. C_{2-3} 알케닐은 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. C_{2-3} 알케닐의 예는 비닐, 프로페닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0256] 달리 명시되지 않는 한, " C_{2-3} 알킬닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하는 2 내지 3개의 탄소 원자로 이루어지는 선형 또는 분지형 탄화수소기를 나타내는 데 사용되며, 여기서 탄소-탄소 삼중 결합은 상기 기의 임의의 위치에 위치할 수 있다. C_{2-3} 알킬닐은 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. C_{2-3} 알킬닐은 C_3 및 C_2 알킬닐을 포함한다. C_{2-3} 알킬닐의 예는 에틸닐, 프로피닐 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0257] 달리 명시되지 않는 한, "4-5원 헤테로사이클로알킬"이라는 용어는 단독으로 또는 각각 다른 용어와 함께 4-5개의 고리 원자로 이루어지는 포화된 모노사이클릭 시스템을 나타내며, 여기에서 1, 2, 3 또는 4개의 고리 원자는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택되고, 나머지는 탄소 원자이고, 여기서 질소 원자는 임의로 4급화되고 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화된다(즉, NO 및 $S(O)_p$, p는 1 또는 2이다). 또한, "4-5원 헤테로사이클로알킬"에 관하여, 헤테로원자는 헤테로사이클로알킬기가 분자의 나머지 부분에 부착된 위치에 존재할 수 있다. 4-5원 헤테로사이클로알킬은 4원 및 5원 헤테로사이클로알킬을 포함한다. 4-5원 헤테로사이클로알킬의 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 테트라하이드로티에닐(테트라하이드로티엔-2-일 및 테트라하이드로티엔-3-일 등 포함), 테트라하이드로푸라닐(테트라하이드로푸란-2-일 등 포함)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0258] 달리 명시되지 않는 한, " C_{3-5} 사이클로알킬"은 모노사이클릭 시스템인 3 내지 5개의 탄소 원자로 이루어지는 포화된 사이클릭 탄화수소기를 지칭한다. C_{3-5} 사이클로알킬은 C_{3-4} 및 C_{4-5} 사이클로알킬 등을 포함하고, 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. C_{3-5} 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0259] 달리 명시되지 않는 한, 용어 " C_{6-10} 방향족 고리" 및 " C_{6-10} 아릴"은 본 개시내용에서 상호교환적으로 사용될 수 있다. 용어 " C_{6-10} 방향족 고리" 또는 " C_{6-10} 아릴"은 공액 파이 전자 시스템을 갖고 6 내지 10개의 탄소 원자로 이루어지는 사이클릭 탄화수소기를 의미한다. 상기 각각의 고리가 방향족인 모노사이클릭, 축합된 바이사이클릭 또는 축합된 트리사이클릭 고리 시스템일 수 있다. 상기 1가, 2가 또는 다가일 수 있다. C_{6-10} 아릴은 C_{6-9} , C_9 , C_{10} 및 C_6 아릴 등을 포함한다. C_{6-10} 아릴의 예는 페닐, 나프틸(1-나프틸 및 2-나프틸 등 포함)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.
- [0260] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "5-10원 헤테로방향족 고리" 및 "5-10원 헤테로아릴"은 상호교환적으로 사용될 수 있다. 용어 "5-10원 헤테로아릴"은 공액 파이 전자 시스템을 갖고 5 내지 10개의 고리 원자로 이루어지는 사이클릭 기를 의미하며, 여기서 1, 2, 3 또는 4개의 고리 원자는 독립적으로 O, S 및 N 중에서 선택된 헤테로원자이고, 나머지는 탄소 원자이다. 이는 각 고리가 방향족이고 질소 원자가 임의로 4급화되고 질소 및 황 헤테로원자가 임의로 산화되는(즉, NO 및 $S(O)_p$, p는 1 또는 2이다) 모노사이클릭, 축합된 바이사이클릭 또는 축합된 트리사이클릭 고리 시스템이다. 5-10원 헤테로아릴은 헤테로원자 또는 탄소 원자를 통해 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 상기 5-10원 헤테로아릴기는 10원, 9원, 9-10원, 5-8원, 5-7원, 5-6원, 5원 및 6원 헤테로아릴기를 포함한다. 5-10원 헤테로아릴의 예는 피롤릴(N-피롤릴, 2-피롤릴, 3-피롤릴 등 포함), 피라졸릴(2-피라졸릴 및 3-피라졸릴 등 포함), 이미다졸릴(N-이미다졸릴, 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴 및 5-이미다졸릴 등 포함), 옥사졸릴(2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴 및 5-옥사졸릴 등 포함), 트리아졸릴(1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴, 1H-1,2,4-트리아졸릴 및 4H-1,2,4-트리아졸릴 등 포함), 테트라졸릴, 이속사졸릴(3-이속사졸릴, 4-이속사

졸릴 및 5-이속사졸릴 등 포함), 티아졸릴(2-티아졸릴, 4-티아졸릴 및 5-티아졸릴 등 포함), 푸릴(2-푸릴 및 3-푸릴 등 포함), 티에닐(2-티에닐 및 3-티에닐 등 포함), 피리딜(2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜 등 포함), 피라지닐 또는 피리미디닐(2-피리미디닐 및 4-피리미디닐 등 포함), 벤조티아졸릴(5-벤조티아졸릴 등 포함), 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴(2-벤즈이미다졸릴 등 포함), 벤족사졸릴, 인돌릴(5-인돌릴 등 포함), 이소퀴놀릴(1-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴 등 포함), 퀴녹살리닐(2-퀴녹살리닐, 5-퀴녹살리닐 등 포함) 또는 퀴놀릴(3-퀴놀릴, 6-퀴놀릴 등 포함)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0261] 달리 명시되지 않는 한, "4-8원 헤테로사이클로알킬"이라는 용어는 단독으로 또는 각각 다른 용어와 함께 4-8개의 고리 원자로 이루어지는 포화된 사이클릭 기를 나타내며, 여기서 1, 2, 3 또는 4개의 고리 원자는 독립적으로 0, S 및 N 중에서 선택된 헤테로원자이고, 나머지는 탄소 원자이고, 여기서 질소 원자는 임의로 4급화되고, 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화된다(즉, NO 및 S(O)_p, p는 1 또는 2이다). 고리는 모노사이클릭 및 바이사이클릭 고리 시스템을 포함하고, 여기서 바이사이클릭 고리 시스템은 스피로, 축합 및 가교된 사이클릭 고리를 포함한다. 또한, "4-8원 헤테로사이클로알킬"에 관하여, 헤테로사이클로알킬기가 분자의 나머지 부분에 부착된 위치에 헤테로 원자가 존재할 수 있다. 4-8원 헤테로사이클로알킬은 4-6원, 5-6원, 4-원, 5-원 및 6-원 헤테로사이클로알킬 등을 포함한다. 4-8원 헤테로사이클로알킬의 예는 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리디닐, 테트라하이드로티에닐(테트라하이드로티엔-2-일 및 테트라하이드로티엔-3-일 등 포함), 테트라하이드로푸라닐(테트라하이드로푸란-2-일 등 포함), 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐(1-피페리디닐, 2-피페리디닐 및 3-피페리디닐 등 포함), 피페라지닐(1-피페라지닐 및 2-피페라지닐 등 포함), 모르폴리닐(3-모르폴리닐 및 4-모르폴리닐 등 포함), 디옥사닐, 디티아닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 1,2-옥사지닐, 1,2-티아지닐, 헥사하이드로피리다지닐, 호모피페라지닐, 호모피페리디닐 또는 디옥세파닐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0262] 달리 명시되지 않는 한, "5-6원 헤테로사이클로알케닐"이라는 용어는 단독으로 또는 각각 다른 용어와 함께, 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하고 5-6개의 고리 원자로 이루어지는 부분적으로 불포화된 사이클릭 기를 나타내며, 이 중에서 1, 2, 3 또는 4개의 고리 원자는 0, S 및 N 중에서 독립적으로 선택된 헤테로원자이고, 나머지 원자는 탄소 원자이며, 여기서 질소 원자는 임의로 4급화되고 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화된다(즉, NO 및 S(O)_p, 여기서 p는 1 또는 2이다). 5-6원 헤테로사이클로알케닐은 모노사이클릭 및 바이사이클릭 시스템을 포함하며, 바이사이클릭 시스템은 스피로-, 축합- 및 가교-고리를 포함하고, 시스템의 임의의 고리는 비-방향족이다. 또한, "5-6원 헤테로사이클로알케닐"은 헤테로사이클로알케닐기가 분자의 나머지 부분에 부착된 위치에 헤테로 원자가 존재할 수 있다. 5-6원 헤테로사이클로알케닐기는 5원 및 6원 헤테로사이클로알케닐기 등을 포함한다. 5-6원 헤테로사이클로알케닐기의 예는 하기를 포함하지만 이에 제한되지 않는다:



[0263] 달리 명시되지 않는 한, C_{n-n+m} 또는 C_n-C_{n+m}은 n 내지 n+m개 탄소의 임의의 특정한 경우를 포함한다, 예를 들어 C₁₋₁₂는 C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ 및 C₁₂를 포함하며, n 내지 n+m의 임의의 범위를 또한 포함한다, 예를 들어 C₁₋₁₂는 C₁₋₃, C₁₋₆, C₁₋₉, C₃₋₆, C₃₋₉, C₃₋₁₂, C₆₋₉, C₆₋₁₂ 및 C₉₋₁₂ 등을 포함하고; 유사하게, n원 내지 n+m원은 고리상의 원자 수가 n 내지 n+m임을 가리킨다, 예를 들어 3-12원 고리에는 3원 고리, 4원 고리, 5원 고리, 6원 고리, 7원 고리, 8원 고리, 9원 고리, 10원 고리, 11원 고리 및 12원 고리를 포함하고, n 내지 n+m의 임의의 범위를 또한 포함한다, 예를 들어 3-12원 고리는 3-6원 고리, 3-9원 고리, 5-6원 고리, 5-7원 고리, 6-7원 고리, 6-8원 고리 및 6-10원 고리 등을 포함한다.

[0264] 본원에 개시된 화합물은 하기 열거된 구현예, 다른 화학적 합성 방법과 조합된 하기 열거된 구현예에 의해 형성되는 구현예 및 당업자에게 주지된 등가 대체물을 포함하는, 당업자에게 주지된 다양한 합성 방법에 의해 제조될 수 있다. 대안적인 구현예는 본원에 개시된 구현예를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0265] 본원에 개시된 화합물의 구조를 당업자에게 주지된 통상적인 방법으로 확인할 수 있다. 본 개시내용이 화합물의 절대 배열에 관한 것이라면, 절대 배열은 단결정 X-선 회절(SXRD)과 같은 당업계의 통상적인 기법에 의해 확인될 수 있다. 단결정 X-선 회절(SXRD)에서, 배양된 단결정의 회절 강도 데이터는 φ/ω 스캔의 스캐닝 모드에서 CuKα 방사선 광원이 있는 Bruker D8 벤처 회절계를 사용하여 수집되고; 관련 데이터를 수집한 후, 결정 구조를 직접 방법(Shelxs97)으로 추가 분석하여 절대 배열을 확인한다.

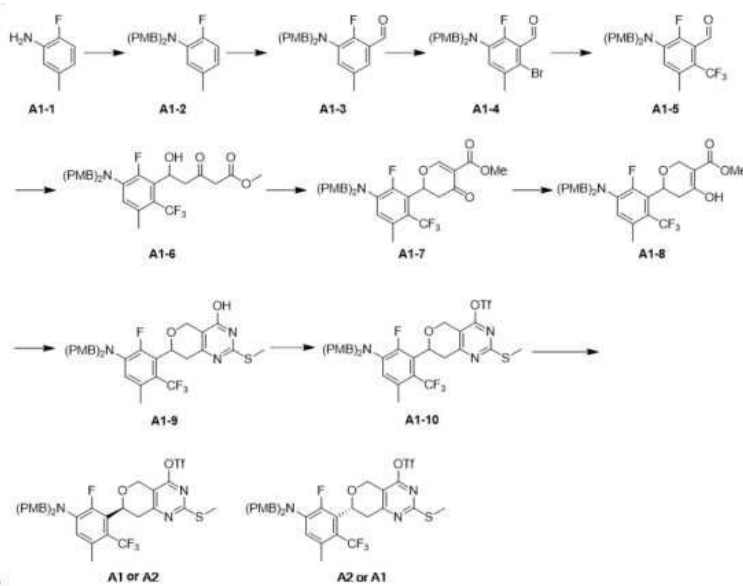
[0266] 본 개시내용에 사용된 용매를 상업적으로 입수할 수 있다. 하기의 약어가 본 개시내용에서 사용된다: hr은 시간을 나타내고; LDA는 리튬 디이소프로필아미드를 나타내고; B₂Pin₂는 디보론 피나콜 에스테르를 나타내고; Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 디클로로메탄 복합체를 나타내고; DIPEA는 N,N-디이소프로필에틸아민을 나타내고; NBS는 N-브로모숙신이미드를 나타내고; NIS는 N-요오도숙신이미드를 나타내고; PdCl₂(PPh₃)₂는 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드를 나타내고; CuI는 요오드화 구리를 나타내고; Et₃N은 트리에틸아민을 나타내고; K₄FeCN₆은 칼륨 헥사시아노페레이트를 나타내고; n-BuLi는 n-부틸리튬을 나타내고; PhNTf₂는 N-페닐-비스(트리플루오로메탄설포늄이미드)를 나타내고; Pd(dppf)Cl₂는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드를 나타낸다.

[0267] 화합물은 당업계의 일반적인 명명 원칙에 따라, 또는 ChemDraw® 소프트웨어에 따라 명명되며, 상업적으로 입수할 수 있는 화합물은 판매자 디렉토리 명칭으로 명명된다.

[0268] **발명의 상세한 설명**

[0269] 본 개시내용은 실시예에 의해 하기에 상세히 기재된다. 그러나, 이들 실시예가 본 개시내용에 불리한 제한을 갖는 것으로 의도되지 않는다. 본 개시내용은 본원에서 상세히 기재되었으며, 구현예가 또한 본원에 개시된다. 본원에 개시된 진의 및 범위로부터 이탈됨 없이 본원에 개시된 구현예에 다양한 변화 및 수정이 이루어질 수 있음은 당업자에게 명백할 것이다.

[0270] **참조 실시예 1**



[0271]

[0272] **단계 1: 화합물 A1-2의 합성**

[0273] 건조한 2 L 3목 플라스크에서, 수소화나트륨(39.12 g, 978.08 mmol, 60%)을 N,N-디메틸포름아미드(510 ml)에 첨가하였다. 반응 시스템은 불균일한 회색이었고 이를 0°C로 냉각시켰다. N,N-디메틸포름아미드(200 ml) 중의 화합물 A1-1(51 g, 407.53 mmol) 용액을 질소 하에서 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 추가로 0.5시간 동안 반응시키고, p-메톡시벤질 클로라이드(140.41 g, 896.57 mmol, 122.10 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 서서히 20°C로 가온하고 질소 하에서 추가로 7.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 염화암모늄 200 ml에 서서히 가하였다. 혼합물을 메틸 3급-부틸 에테르(200 ml * 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수 200 ml로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:0 내지 10:1)로 정제하여 화합물 A1-2를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.23 - 7.18 (m, 4H), 6.91 - 6.87(m, 1H), 6.82 - 6.76 (m, 4H), 6.65 - 6.59 (m, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 2.19 (s, 3H). MS m/z: 366.1 [M+H]⁺.

[0274] **단계 2: 화합물 A1-3의 합성**

[0275] 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(31.31 g, 221.65 mmol, 37.63 ml)을 무수 테트라하이드로푸란(300 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 -5℃로 냉각시키고, n-부틸 리튬(2.5 M, 94.57 ml)을 적가하였다. 혼합물을 -5 내지 0℃에서 15분 동안 반응시키고 -60℃로 냉각시켰다. 반응 용액에 THF(60 ml) 중의 화합물 **A1-2**(27 g, 73.88 mmol) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -60℃에서 0.5시간 동안 반응시키고 N,N-디메틸포름아미드(108.00 g, 1.48 mol, 113.69 ml)를 빠르게 첨가하였다. 반응 용액을 -60℃에서 추가로 10분 동안 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 400 ml를 첨가하였다. 혼합물을 메틸 3급-부틸 에테르(200 ml * 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수 200 ml로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 용매 혼합물(석유 에테르:메틸 3급-부틸 에테르 = 5:1, 70 ml)로 0.5시간 동안 슬러리화하고 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켰다. 여액을 농축시키고, 이어서 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:0-10:1)로 정제하였다. 필터 케이크와 컬럼 크로마토그래피의 생성물을 합하여 화합물 **A1-3**을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.43 - 10.35 (m, 1H), 7.21 - 7.18 (m, 5H), 6.92 - 6.81 (m, 5H), 4.25 (s, 4H), 3.80 (s, 6H), 2.23 (s, 3H). MS m/z: 394.2 [M+H]⁺.

[0276] **단계 3: 화합물 A1-4의 합성**

[0277] 화합물 **A1-3**(17.8 g, 45.24 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(170 ml)에 첨가하고, 브로모숙신이미드(8.05 g, 45.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 추가로 20분간 교반하였다. 반응 용액을 물 300 ml에 첨가하였다. 혼합물을 메틸 3급-부틸 에테르(150 ml * 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(100 ml * 2)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 0.5시간 동안 용매 혼합물(에틸 아세테이트:메틸 3급-부틸 에테르=1:1, 50 ml)로 슬러리화하고 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 화합물 **A1-4**를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.39 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 4H), 4.22 (s, 4H), 3.79 (s, 6H), 2.28 (s, 3H). MS m/z: 472.1[M+H]⁺, 474.1[M+3H]⁺.

[0278] **단계 4: 화합물 A1-5의 합성**

[0279] 화합물 **A1-4**(19.3 g, 40.86 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(190 ml)에 첨가하였다. 반응 용액에 요오드화 제1구리(15.56 g, 81.72 mmol) 및 메틸 플루오로설포닐디플루오로아세테이트(39.25 g, 204.30 mmol, 25.99 ml)를 첨가하였다. 반응 용액을 100℃로 가열하고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시켰다. 반응 용액을 셀라이트 패드로 여과하고 여액에 물 300 ml를 가하였다. 혼합물을 메틸 3급-부틸 에테르(150 ml * 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(200ml * 2)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:0-10:1)로 정제하여 화합물 **A1-5**를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 10.37 (q, J = 4.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 4H), 6.89 - 6.82 (m, 4H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.36 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 2.37 - 2.29 (m, 3H). MS m/z: 484.0[M+Na]⁺.

[0280] **단계 5: 화합물 A1-6의 합성**

[0281] 무수 테트라하이드로푸란(50 ml) 및 수소화나트륨(1.17 g, 29.26 mmol, 60%)을 건조 3목 플라스크에 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 에틸 아세토아세테이트(3.40 g, 29.26 mmol, 3.15 ml)를 질소 하에서 적가하였다. 반응 용액을 0℃에서 추가로 0.5시간 동안 교반하고, n-부틸 리튬(2.5 M, 11.70 ml)을 적가하였다. 반응 용액을 이 조건에서 추가로 0.5시간 동안 교반하고 -60℃로 냉각시켰다. 테트라하이드로푸란(20 ml) 중의 화합물 **A1-5**(4.5 g, 9.75 mmol) 용액을 적가하였다. 반응 용액을 -60℃에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 용액 100 ml를 첨가하였다. 혼합물을 30 ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 포화 식염수 80 ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:0-3:1)로 정제하여 화합물 **A1-6**을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.18 - 7.15 (m, 4H), 6.90 - 6.78 (m, 4H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.72 - 5.57 (m, 1H), 4.31 (m, 4H), 3.81(s, 6H), 3.76(s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.38 - 2.26 (m, 3H). MS m/z: 578.1[M+H]⁺.

[0282] 단계 6: 화합물 A1-7의 합성

[0283] 화합물 A1-6(3 g, 5.19 mmol)을 무수 디클로로메탄(30 ml)에 첨가하고, N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(742.74 mg, 6.23 mmol, 828.02 μ l)을 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 보론 트리플루오라이드 디에틸 에테르(884.66 mg, 6.23 mmol, 769.27 μ l)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 20 ml의 포화 중탄산나트륨 용액에 첨가하였다. 층이 분리되었다. 수성상을 20 ml의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:0-3:1)로 정제하여 화합물 A1-7을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.43 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 4H), 6.91 - 6.81 (m, 4H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.93 (dd, J = 3.2, 14.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 4H), 3.8(s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 3.6, 16.8 Hz, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 3H). MS m/z : 588.2[M+H] $^+$.

[0284] 단계 7: 화합물 A1-8의 합성

[0285] 화합물 A1-7(2.1 g, 3.57 mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(21 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 -60℃로 냉각시켰다. 트리-2급-부틸 리튬 보로하이드라이드(1 M, 4.29 ml)를 질소 하에서 첨가하였다. 반응 용액을 -60℃에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 염화암모늄 30 ml에 첨가하였다. 층이 분리되었다. 수성 층을 에틸 아세테이트(30 ml*2)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수 20 ml로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:0 = 3:1)로 정제하여 화합물 A1-8을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.167 - 7.14(m, 4H), 6.87 - 6.83 (m, 4H), 6.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 - 5.00 (m, 1H), 4.61 - 4.58 (m, 1H), 4.42 - 4.24 (m, 5H), 3.85 - 3.73 (m, 10H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 3H). MS m/z : 590.1[M+H] $^+$.

[0286] 단계 8: 화합물 A1-9의 합성

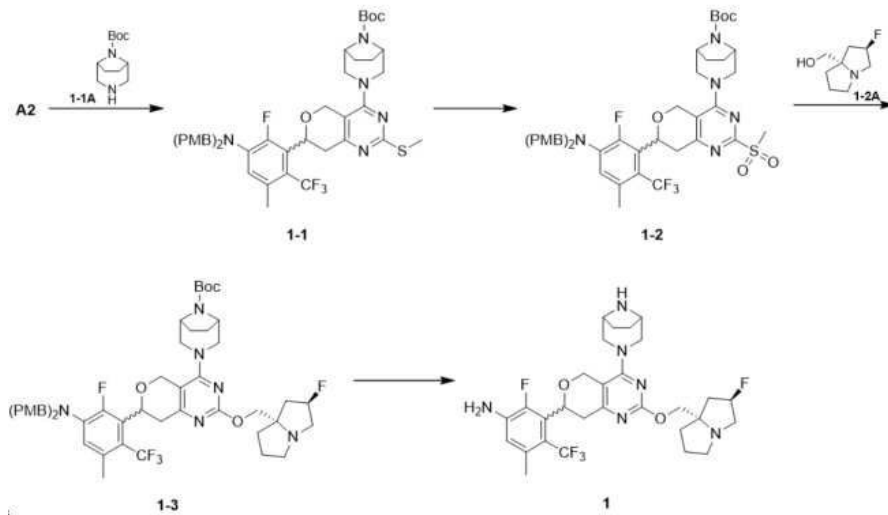
[0287] 화합물 A1-8(1.27 g, 2.15 mmol)을 에탄올(15 ml) 및 물(3 ml)에 첨가하고, 중탄산나트륨(3.62 g, 43.08 mmol, 1.68 ml) 및 메틸이소티오우레아 설페이트(4.05 g, 21.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 50℃에서 추가로 4시간 교반하였다. 반응 용액을 물 40 ml에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml * 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(20 ml * 2)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 100:0-1:1)로 정제하여 화합물 A1-9를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.22 - 7.14 (m, 4H), 6.91 - 6.82 (m, 4H), 6.65 (dd, J = 8.4 Hz 1H), 5.12 - 5.08 (m, 1H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.45 - 4.22 (m, 4H), 3.88 - 3.74 (m, 6H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.59 (m, 3H), 2.40 - 2.31 (m, 3H). MS m/z : 630.2[M+H] $^+$.

[0288] 단계 9: 화합물 A1 및 A2의 합성

[0289] 화합물 A1-9(51 g, 81.00 mmol)를 디클로로메탄(500ml)에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민(31.40 g, 242.99 mmol, 42.32 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 10℃로 냉각시키고 트리플루오로메탄설포산 무수물(34.28 g, 121.49 mmol, 20.05 ml)을 반응 용액에 서서히 첨가하였다. 혼합물을 이 온도에서 15분 동안 반응시켰다. 반응 용액을 포화 염화암모늄 수용액(400 ml)에 부었다. 층이 분리되었다. 수성상을 디클로로메탄(50 ml * 2)으로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 용매 혼합물(석유 에테르:메틸 3급-부틸 에테르 = 20:1, 100 ml)로 슬러리화하고 여과하였다. 필터 케이크를 건조시켜 A1-10을 수득하였다. A1-10 20 g을 취하여 초임계 액체 크로마토그래피(SFC)(컬럼: DAICEL CHIRALPAK IG(250 mm * 50 mm, 10 μ m), 이동상: A(CO₂) 및 B(0.1%NH₃H₂O EtOH); 구배: EtOH%: 11%-11%, 8분)로 정제하였다. A1(컬럼: Chiralpak IG-3, 3 μ m, 0.46 cm id \times 5 cm L, 이동상: A(CO₂) 및 B(EtOH, 0.1% 이소프로필아민 함유); 구배: B%=5 내지 50%, 3분; 유량: 3.4 ml/분; 파장: 220 nm, 압력: 1800 psi, Rt=0.924분, MS: m/z (ESI): 762.0[M+H] $^+$, 선광도: $[\alpha]_D^{20}$ =16.82, 농도: 0.1682 g/100 ml) 및 A2(컬

럼: Chiralpak IG-3, 3 μm , 0.46 cm id \times 5 cm L; 이동상: A(CO₂) 및 B(EtOH, 0.1% 이소프로필아민 함유), 구배: B%=5 내지 50%, 3분; 유량: 3.4 ml/분, 파장: 220 nm, 압력: 1800 psi, Rt=1.073분, 키랄 순도: 99.99%, MS: m/z(ESI): 762.0 [M+H]⁺, 선광도: $[\alpha]_D^{20} = -18.41$, 농도: 0.3476 g/100 ml)를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7.03 - 7.14 (m, 4 H), 6.73 - 6.82 (m, 4 H), 6.57(d, *J*=8.4, 1 H) 5.08 (d, *J*=9.6, 1 H), 4.92 (d, *J*=15.6, 1 H), 4.67 (d, *J*=15.6, 1 H), 4.24 (q, *J*=10.4 H), 3.719 (s, 6 H) 3.42 - 3.59 (m, 1 H), 2.87 - 3.04 (m, 1 H), 2.47 (s, 3 H), 2.19 - 2.35 (m, 3 H).

[0290] 실시예 1



[0291]

[0292] 단계 1: 중간체 1-1의 제조

[0293] 화합물 A2(80 mg, 105.02 μmol) 및 화합물 1-A1(26.75 mg, 126.03 μmol)을 N,N-디메틸포름아미드(2 ml)에 용해하고, 디이소프로필에틸아민(40.72 mg, 315.07 μmol , 54.88 μl)을 첨가하였다. 반응 용액을 100 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 1-1을 수득하였다. MS m/z = 824.3 [M+H]⁺.

[0294] 단계 2: 중간체 1-2의 제조

[0295] 화합물 1-1(70 mg, 84.96 μmol)을 디클로로메탄(2 ml)에 용해하고 m-클로로퍼옥시벤조산(34.50 mg, 169.92 μmol , 85% 함량)을 첨가하였다. 반응 용액을 20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 3시간 교반하였다. 감압 하에서 유기용매를 제거하고 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 1-2를 수득하였다. MS m/z = 856.2 [M+H]⁺.

[0296] 단계 3: 중간체 1-3의 제조

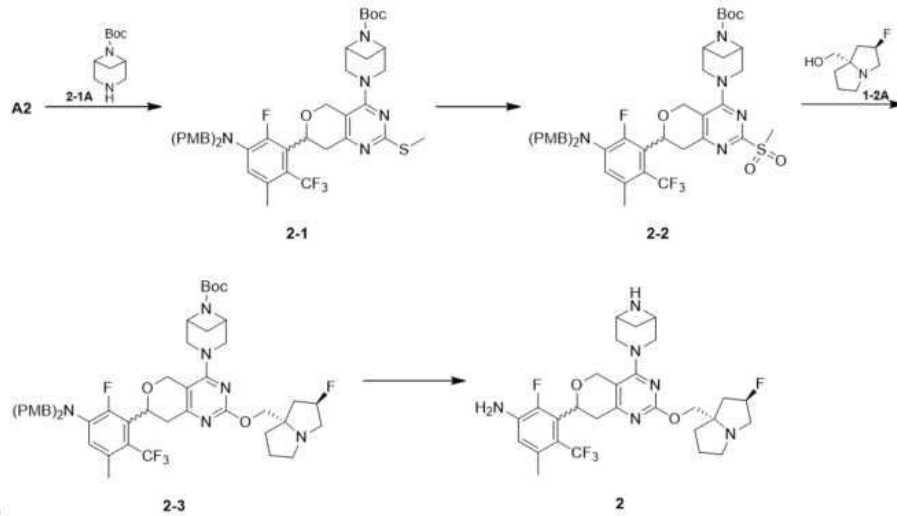
[0297] 화합물 1-2A(12.09 mg, 75.94 μmol)를 빙-수욕 조건에서 무수 톨루엔(1 ml)에 용해하였다. 나트륨 3급-부톡사이드(7.30 mg, 75.94 μmol)를 첨가하고, 반응 용액을 추가로 30분 동안 교반하였다. 톨루엔(1 ml) 중의 화합물 1-2(50 mg, 58.42 μmol) 용액을 첨가하고, 반응 용액을 빙-수욕에서 추가로 2시간 교반하였다. 감압 하에서 유기 용매를 제거하고 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 1-3을 수득하였다. MS m/z = 935.3 [M+H]⁺.

[0298] 단계 4: 화합물 1 하이드로클로라이드의 제조

[0299] 화합물 1-3(40 mg, 42.78 μmol)을 무수 디클로로메탄(2 ml)에 용해하고 트리플루오로아세트산(1 ml)을 첨가하였다. 반응 용액을 20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 2시간 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm , 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트오니트릴]; (아세트오니트릴): 15%-45%, 9분)로 정제하여 화합물 1 하이드로클로라이드를 수득하였다. ¹H NMR

(400MHz, CD₃OD) δ : 6.86 - 6.84 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.66 - 5.53 (m, 1H), 5.27 - 5.25 (m, 1H), 5.01 - 4.98 (m, 1H), 4.84 - 4.77 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 4.12 - 3.82 (m, 5H), 3.61 - 3.58 (m, 1H), 3.51 - 3.38 (m, 2H), 3.08 - 3.03 (m, 1H), 2.80 - 2.47 (m, 7H), 2.44 - 1.98 (m, 10H). MS *m/z* = 595.6 [M+H]⁺.

[0300] 실시예 2



[0301]

[0302] 단계 1: 중간체 2-1의 제조

[0303] 화합물 A2(80 mg, 105.02 μmol) 및 화합물 2-A1(27.07 mg, 136.53 μmol)을 N,N-디메틸포름아미드(1.2ml)에 용해하고, 디이소프로필에틸아민(33.93 mg, 262.56 μmol, 45.73 μl)을 첨가하였다. 반응 용액을 100℃로 가열하고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1)로 정제하여 화합물 2-1을 수득하였다. MS *m/z* = 810.1 [M+H]⁺.

[0304] 단계 2: 중간체 2-2의 제조

[0305] 화합물 2-1(73 mg, 90.13 μmol)을 디클로로메탄(1 ml)에 용해하고 m-클로로퍼옥시벤조산(36.60 mg, 180.27 μmol, 85% 함량)을 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 추가로 15시간 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하고 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 2-2를 수득하였다. MS *m/z* = 842.0 [M+H]⁺.

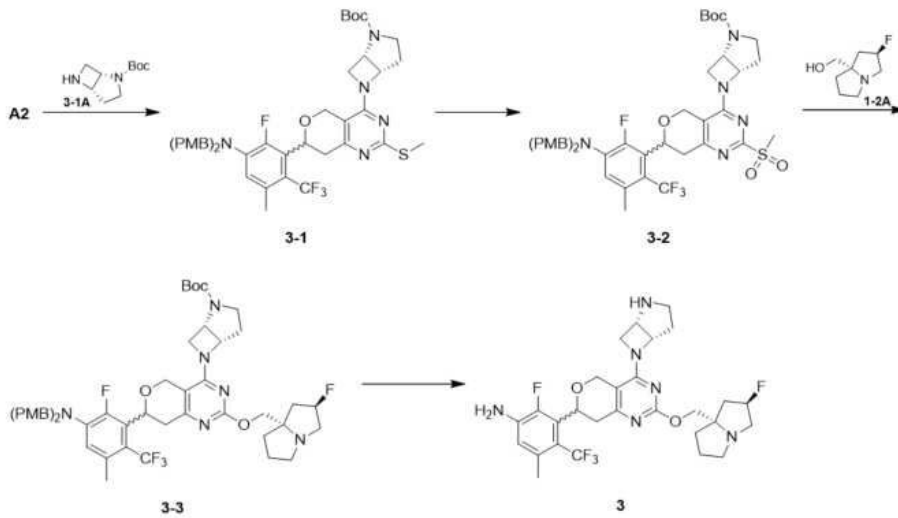
[0306] 단계 3: 중간체 2-3의 제조

[0307] 화합물 1-2A(20.80 mg, 130.66 μmol)를 무수 테트라하이드로푸란(1 ml)에 15℃의 조건 하에서 용해하고 나트륨 3급-부톡사이드(12.56 mg, 130.66 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 추가로 30분 동안 교반하였다. 화합물 2-2(55 mg, 65.33 μmol)를 첨가하고 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 감압 하에서 유기 용매를 제거하고 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 2-3을 수득하였다. MS *m/z* = 921.4 [M+H]⁺.

[0308] 단계 4: 화합물 2 하이드로클로라이드의 제조

[0309] 화합물 2-3(42 mg, 45.60 μmol)을 무수 디클로로메탄(0.5 ml)에 용해하고 트리플루오로아세트산(0.25 ml)을 첨가하였다. 반응 용액을 15℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm, 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트오닐트릴]; (아세트오닐트릴): 12%-42%, 9분)에 의해 정제하여 화합물 2 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS *m/z* = 581.6 [M+H]⁺.

[0310] 실시예 3



[0311]

[0312] 단계 1: 중간체 3-1의 제조

[0313] 화합물 A2(80 mg, 105.02 μmol) 및 화합물 3-1A(24.99 mg, 126.03 μmol)를 N,N-디메틸포름아미드(1.2 ml)에 용해하고 디소프르필에틸아민(40.72 mg, 315.07 μmol , 54.88 μl)을 첨가하였다. 반응 용액을 100 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 2:1)로 정제하여 화합물 3-1을 수득하였다. MS m/z = 810.2 [M+H] $^{+}$.

[0314] 단계 2: 중간체 3-2의 제조

[0315] 화합물 3-1(67 mg, 82.73 μmol)을 디클로로메탄(1 ml)에 용해하고 m-클로로퍼옥시벤조산(33.59 mg, 165.45 μmol , 85% 함량)을 첨가하였다. 반응 용액을 20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 5시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 3-2를 수득하였다. MS m/z = 842.4 [M+H] $^{+}$.

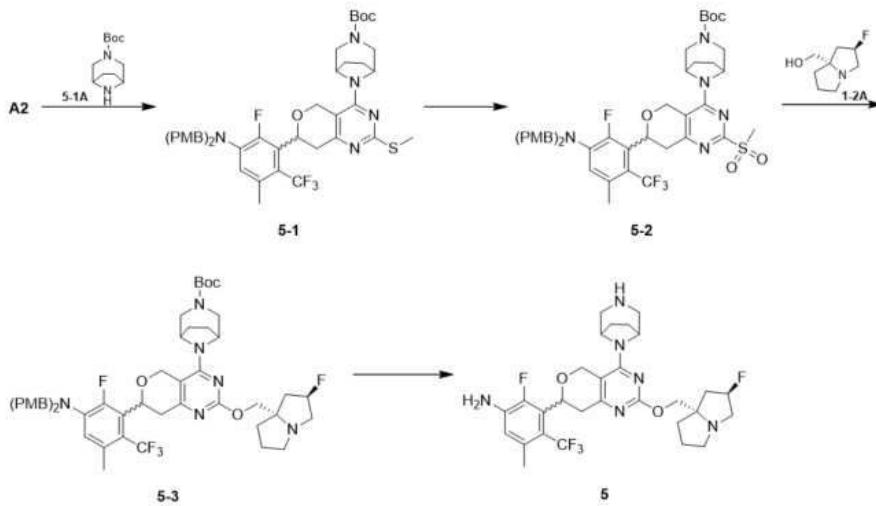
[0316] 단계 3: 중간체 3-3의 제조

[0317] 화합물 1-2A(15.13 mg, 95.02 μmol)를 무수 테트라하이드로푸란(1 ml)에 15 $^{\circ}\text{C}$ 의 조건 하에서 용해하고 나트륨 3급-부톡사이드(9.13mg, 95.02 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 추가로 30분 동안 교반하였다. 화합물 3-2(40 mg, 47.51 μmol)를 첨가하고 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 3-3을 수득하였다. MS m/z = 921.4 [M+H] $^{+}$.

[0318] 단계 4: 화합물 3 하이드로클로라이드의 제조

[0319] 화합물 3-3(20 mg, 21.72 μmol)을 무수 디클로로메탄(0.5 ml)에 용해하고 트리플루오로아세트산(0.25 ml)을 첨가하였다. 반응 용액을 15 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm , 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트ونی트릴]; (아세트ونی트릴)%: 12%-42%, 9분)로 정제하여 화합물 3 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS m/z = 581.6 [M+H] $^{+}$.

[0320] 실시예 5



[0321]

[0322] 단계 1: 중간체 5-1의 제조

[0323] 화합물 A2(80 mg, 105.02 μmol) 및 화합물 5-1A(22.30 mg, 105.02 μmol)를 N,N-디메틸포름아미드(1 ml)에 용해하고, 디이소프로필에틸아민(40.72 mg, 315.07 μmol , 54.88 μl)을 첨가하였다. 반응 용액을 100 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 화합물 5-1을 수득하였다. MS m/z = 824.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0324] 단계 2: 중간체 5-2의 제조

[0325] 화합물 5-1(60 mg, 72.82 μmol)을 디클로로메탄(2 ml)에 용해하고 m-클로로퍼옥시벤조산(29.57 mg, 145.64 μmol , 85% 함량)을 첨가하였다. 반응 용액을 20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 5-2를 수득하였다. MS m/z = 856.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

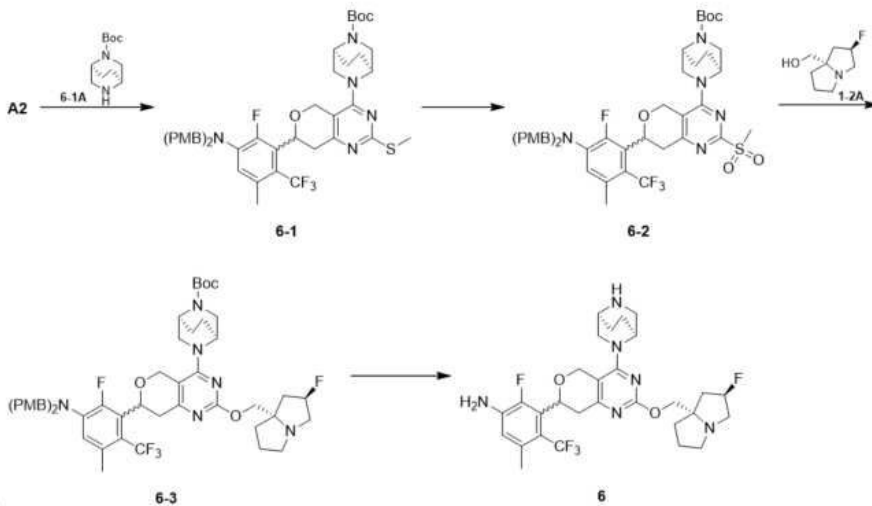
[0326] 단계 3: 중간체 5-3의 제조

[0327] 화합물 1-2A(12.09 mg, 75.94 μmol)를 무수 테트라하이드로푸란(1 ml)에 용해하고 나트륨 3급-부톡사이드(7.30 mg, 75.94 μmol)를 가하였다. 반응 용액을 20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 화합물 5-2(50 mg, 58.42 μmol)를 첨가하고 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 5-3을 수득하였다. MS m/z = 935.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0328] 단계 4: 화합물 5 하이드로클로라이드의 제조

[0329] 화합물 5-3(22 mg, 23.53 μmol)을 무수 디클로로메탄(1.4 ml)에 용해하고 트리플루오로아세트산(0.7 ml)을 첨가하였다. 반응 용액을 20 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 1시간 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm , 이동상: [물(0.05% 염산)-아세토니트릴]; (아세토니트릴): 20%-50%, 9분)로 정제하여 화합물 5 하이드로클로라이드를 수득하였다. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ : 6.86 - 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.69 - 5.51 (m, 1H), 5.27 - 5.25 (m, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 2H), 5.00 - 4.94 (m, 4H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 3.97 - 3.88 (m, 3H), 3.72 - 3.68 (m, 1H), 3.53 - 3.38 (m, 5H), 3.05 - 3.01 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 2H), 2.52 - 2.45 (m, 1H), 2.42 - 2.15 (m, 10H). MS m/z : 595.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0330] 실시예 6



[0331]

[0332] 단계 1: 중간체 6-1의 제조

[0333] 화합물 A2(80 mg, 105.02 μmol) 및 화합물 6-1A(22.30 mg, 105.02 μmol)를 N,N-디메틸포름아미드(1 ml)에 용해하고 디이소프로필에틸아민(40.72 mg, 315.07 μmol , 54.88 μl)을 첨가하였다. 반응 용액을 100 $^{\circ}\text{C}$ 로 가열하고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)로 정제하여 화합물 6-1을 수득하였다. MS m/z = 824.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0334]

단계 2: 중간체 6-2의 제조

[0335] 화합물 6-1(70 mg, 84.96 μmol)을 디클로로메탄(1.5 ml)에 용해하고, m-클로로퍼옥시벤조산(34.50 mg, 169.92 μmol , 85% 함량)을 첨가하였다. 반응 용액을 15 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 6시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 6-2를 수득하였다. MS m/z = 856.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0336]

단계 3: 중간체 6-3의 제조

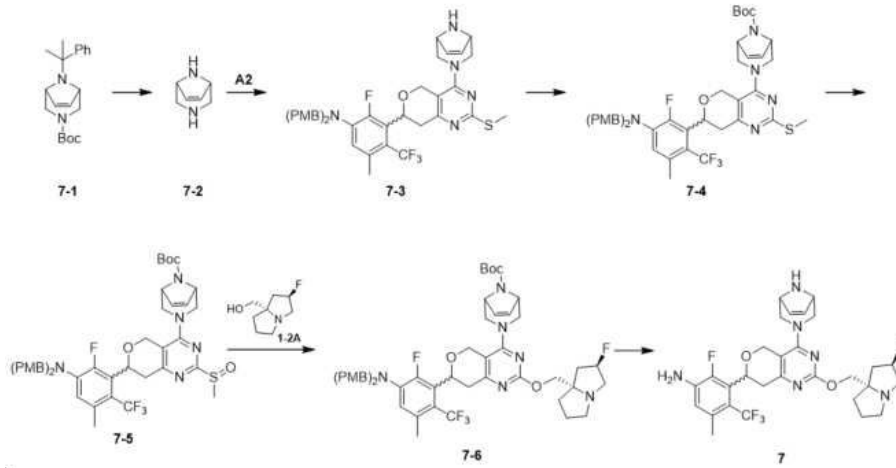
[0337] 화합물 1-2A(12.09 mg, 75.94 μmol)를 무수 테트라하이드로푸란(1 ml)에 용해하고 나트륨 3급-부톡사이드(7.30 mg, 75.94 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 15 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 무수 테트라하이드로푸란(0.2 ml) 중의 화합물 6-2(50 mg, 58.42 μmol)의 용액을 첨가하고, 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 6-3을 수득하였다. MS m/z = 935.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0338]

단계 4: 화합물 6 하이드로클로라이드의 제조

[0339] 화합물 6-3(36 mg, 38.50 μmol)을 무수 디클로로메탄(1.0 ml)에 용해하고 트리플루오로아세트산(0.5 ml)을 첨가하였다. 반응 용액을 15 $^{\circ}\text{C}$ 에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm , 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트오니트릴]; (아세트오니트릴): 15%-45%, 9분)로 정제하여 화합물 6 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS m/z : 595.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0340] 실시예 7



[0341]

[0342] 단계 1: 중간체 7-2의 제조

[0343] 화합물 7-1(160 mg, 487.14 μmol)을 20°C에서 디클로로메탄(2 ml)에 용해시키고 트리플루오로아세트산(2 ml)을 첨가하였다. 반응 용액이 이 온도에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하여 조 생성물 7-2를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0344] 단계 2: 중간체 7-3의 제조

[0345] 화합물 A2(350.00 mg, 459.48 μmol) 및 화합물 7-2(50.62 mg, 459.48 μmol)를 N,N-디메틸포름아미드(2 ml)에 용해하고, 디이소프로필에틸아민(178.15 mg, 1.38 mmol, 240.10 μl)을 첨가하였다. 반응 용액을 100°C로 가열하고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시켜 화합물 7-3의 용액을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/z: 722.1 [M+H]⁺.

[0346] 단계 3: 중간체 7-4의 제조

[0347] 단계 2에서 수득된 중간체 7-3의 용액을 20°C에서 디클로로메탄(10 ml)에 용해하고 디이소프로필에틸아민(177.26 mg, 1.37 mmol, 238.90 μl) 및 디-3급-부틸 디카보네이트(149.67 mg, 685.78 μmol , 157.55 μl)를 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~15%)로 정제하여 화합물 7-4를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 7.17 - 7.14 (d, J=8.8 Hz, 4H), 6.86 - 6.84 (d, J=8.8 Hz, 4H), 6.64 - 6.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.26 - 6.20 (m, 2H), 5.20 - 5.16 (m, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 4H), 4.35 - 4.29 (m, 4H), 3.81 (s, 6H), 3.35 - 2.81 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). MS m/z: 822.3 [M+H]⁺.

[0348] 단계 4: 중간체 7-5의 제조

[0349] 화합물 7-4(50.06 mg, 60.91 μmol)를 메탄올(5 ml)에 20°C에서 용해하고 칼륨 과산화수소모노실레이트(37.44 mg, 60.91 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:1)로 정제하여 화합물 7-5를 수득하였다. MS m/z: 838.3 [M+H]⁺.

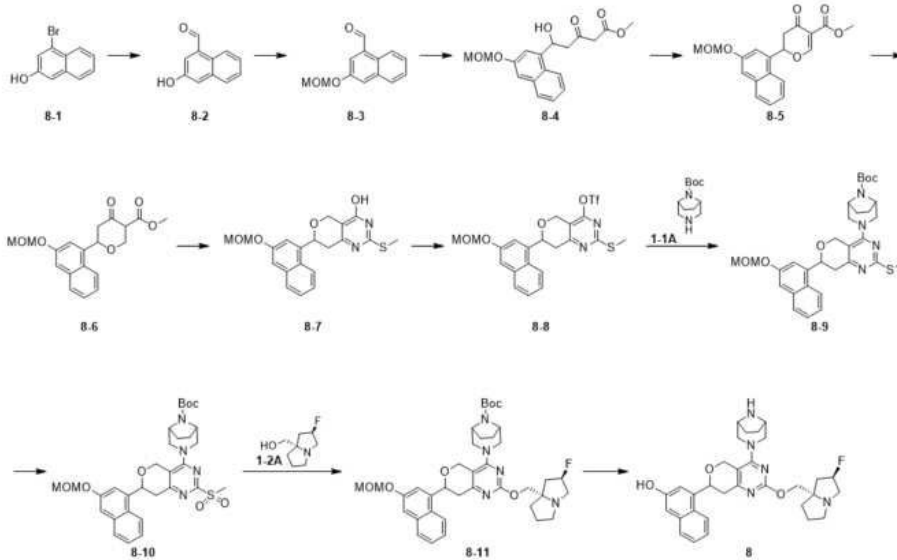
[0350] 단계 5: 중간체 7-6의 제조

[0351] 화합물 1-2A(7.42 mg, 46.60 μmol)를 무수 테트라하이드로푸란(1 ml)에 20°C에서 용해하고 나트륨 3급-부톡사이드(4.48 mg, 46.60 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 화합물 7-5(30.04 mg, 35.85 μmol)를 첨가하고 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)로 정제하여 화합물 7-6을 수득하였다. MS m/z = 933.5 [M+H]⁺.

[0352] **단계 6: 화합물 7 하이드로클로라이드의 제조**

[0353] 화합물 7-6(25 mg, 26.79 μ mol)을 무수 디클로로메탄(1.0 ml)에 20°C에서 용해하고 트리플루오로아세트산(1 ml)을 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Xtimate C18 150*40 mm*5 μ m, 이동상: [물(0.05% 염산)-아세토니트릴]; (아세토니트릴)%: 1%-30%, 10 분)로 정제하여 화합물 7 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS m/z: 593.5 [M+H]⁺.

[0354] **실시예 8**



[0355]

[0356] **단계 1: 중간체 8-2의 제조**

[0357] 무수 테트라하이드로푸란(120 ml)에 빙-수욕 조건 하에서 수소화나트륨(2.33 g, 58.28 mmol, 60% 함량)을 현탁하고 화합물 8-1(10 g, 44.83 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 이어서 -78°C로 냉각시켰다. n-부틸 리튬(2.5 M, 30.48 ml)을 적가하고 반응 용액을 추가로 1시간 동안 교반하였다. N,N-디메틸포름아미드(16.38 g, 224.15 mmol, 17.25 ml)를 최종적으로 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 0.5시간 동안 교반하였다. 반응을 2 M 염산 수용액(10 ml)으로 급냉시켰다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml*3)로 추출하였다. 유기상을 합하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~30%)로 정제하여 화합물 8-2를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 10.42 (s, 1H), 9.10 - 9.06 (m, 1H), 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.66 (m, 1H), 7.59 - 7.57 (m, 2H), 7.46 - 7.45 (m, 1H), 5.64 (brs, 1H).

[0358] **단계 2: 중간체 8-3의 제조**

[0359] 화합물 8-2(3.0 g 17.42 mmol)를 무수 디클로로메탄(50 ml)에 빙-수욕 조건 하에서 용해하고 디이소프로필에틸아민(6.76 g, 52.27 mmol, 9.10 ml) 및 클로로메틸메틸에테르(2.10 g, 26.14 mmol, 1.99 ml)를 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 추가로 2시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(100 ml)에 용해하였다. 혼합물을 물(10 ml*3) 및 포화 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~10%)로 정제하여 화합물 8-3을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 10.40 (s, 1H), 9.14 - 9.11 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.78 - 7.77 (m, 1H), 7.69 - 7.67 (m, 1H), 7.57 - 7.55 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 3.55 (s, 3H).

[0360] **단계 3: 중간체 8-4의 제조**

[0361] 수소화나트륨(414.37 mg, 10.36 mmol, 60% 함량)을 질소 하에서 무수 테트라하이드로푸란(8 ml)에 현탁시키고 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 메틸 아세토아세테이트(1.20 g, 10.36 mmol, 1.11 ml)를 첨가하고, 반응 용액을 추가로 30분 동안 교반하였다. n-부틸리튬(2.5 M, 4.14 ml)을 적가하고, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하면서

반응시켰다. 반응 용액을 -78°C 로 냉각시키고, 무수 테트라하이드로푸란(2 ml) 중의 화합물 **8-3**(1.12 g, 5.18 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물(20 ml)로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(80 ml *3)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~75%)로 정제하여 화합물 **8-4**를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.90 - 7.88 (m, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 5.98 - 5.95 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 3H). MS m/z: 350.2 $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$.

[0362] 단계 4: 중간체 8-5의 제조

[0363] 화합물 **8-4**(2.43 g, 7.31 mmol)를 디클로로메탄(15 ml)에 18°C 에서 용해시키고 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(871.27 mg, 7.31 mmol, 971.31 μl)을 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 2시간 동안 교반하고, 이어서 반응 용액을 0°C 로 냉각시켰다. 보론 트리플루오라이드 에테레이트(1.04 g, 7.31 mmol, 902.37 μl)를 첨가하고, 반응 용액을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물에 에틸 아세테이트(100 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 물(20 ml), 포화 중탄산나트륨 수용액(20 ml) 및 포화 염수(10 ml)로 세척하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 0~35%)로 정제하여 화합물 **8-5**를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.54 (s, 1H), 7.79 - 7.77 (m, 2H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.15 - 3.01 (m, 2H). MS m/z: 343.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0364] 단계 5: 중간체 8-6의 제조

[0365] 화합물 **8-5**(1.42 g, 4.15 mmol)를 질소 하에서 무수 테트라하이드로푸란(15 ml)에 용해하고 반응 용액을 -78°C 로 냉각시켰다. 트리-2급-부틸 리튬 보로하이드라이드(1 M, 4.15 ml)를 적가하고, 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물(1 ml)로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(80 ml)로 희석하였다. 유기상을 물(20 ml) 및 포화 염수(20ml)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 0~15%)로 정제하여 화합물 **8-6**을 수득하였다. MS m/z: 367.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0366] 단계 6: 중간체 8-7의 제조

[0367] 화합물 **8-6**(1.14 g, 3.31 mmol) 및 2-메틸티오우레아(1.87 g, 9.93 mmol)를 질소 하에서 에탄올(20 ml)에 첨가하고 탄산나트륨(1.05 g, 9.93 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 60°C 로 가열하고 추가로 15시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 물(15 ml) 및 에틸 아세테이트(100 ml)를 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 6 M 염산 수용액으로 pH 5~6으로 조절하였다. 층이 분리되었다. 유기상을 포화 염수(20 ml)로 세척하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하여 조 화합물 **8-7**을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/z: 385.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0368] 단계 7: 중간체 8-8의 제조

[0369] 화합물 **8-7**(1.34 g, 3.49 mmol)을 16°C 에서 N,N-디메틸포름아미드(20 ml)에 용해하고 N,N-디이소프로필에틸아민(1.35 g, 10.47 mmol, 1.82 μl) 및 N-페닐비스(트리플루오로메탄설폰이미드)(1.87g, 5.24mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트(100 ml)로 희석하였다. 혼합물을 물(20 ml *2) 및 포화 염수(20 ml)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~10%)로 정제하여 화합물 **8-8**을 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.92 - 7.90 (m, 1H), 7.82 - 7.80 (m, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 5.50 - 5.47 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.06 - 5.02 (m, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.40 - 3.22 (m, 2H), 2.55 (s, 3H). MS m/z: 517.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0370] 단계 8: 중간체 8-9의 제조

[0371] 화합물 **8-8**(300 mg, 580.82 μmol) 및 화합물 **1-1A**(160.29 mg, 755.07 μmol)를 N,N-디메틸포름아미드(3 ml)에

용해하고 디이소프로필에틸아민(225.20 mg, 1.74 mmol, 303.51 μl)을 첨가하였다. 반응 용액을 100°C로 가열하고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~25%)로 정제하여 화합물 **8-9**를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.98 - 7.96 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 5.50 - 5.47 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.92 - 4.89 (m, 1H), 4.78 - 4.75 (m, 1H), 4.36 - 4.30 (m, 2H), 3.97 - 3.78 (m, 1H), 3.58 - 3.30 (m, 6H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.78 - 1.46 (m, 13H). MS m/z : 579.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0372] **단계 9: 중간체 8-10의 제조**

[0373] 화합물 **8-9**(270 mg, 466.55 μmol)를 디클로로메탄(2.5 ml)에 15°C에서 용해하고 m-클로로퍼옥시벤조산(189.44 mg, 933.09 μmol , 85% 함량)을 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~60%)로 정제하여 화합물 **8-10**을 수득하였다. MS m/z = 611.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

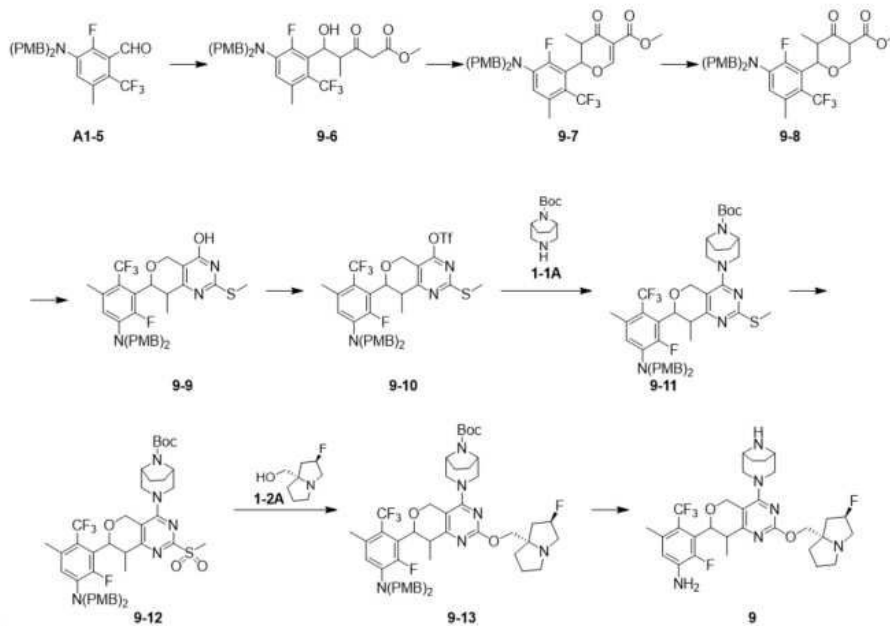
[0374] **단계 10: 중간체 8-11의 제조**

[0375] 화합물 **1-2A**(125.13 mg, 785.96 μmol)를 무수 테트라하이드로푸란(2 ml)에 15°C에서 용해하고 나트륨 3급-부톡사이드(75.53 mg, 785.96 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 화합물 **8-10**(240 mg, 392.98 μmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 메탄올/디클로로메탄=0~4%)로 정제하여 화합물 **8-11**을 수득하였다. MS m/z = 690.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0376] **단계 11: 화합물 8 하이드로클로라이드의 제조**

[0377] 화합물 **8-11**(53 mg, 76.83 μmol)을 18°C에서 디옥산(2 ml, 4 M) 중의 염화수소 용액에 용해하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm , 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트오니트릴]; (아세트오니트릴)%: 9%-39%, 9분)로 정제하여 화합물 **8** 하이드로클로라이드를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, D_2O) δ : 7.95 - 7.93 (m, 1H), 7.76 - 7.74 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 5.95 - 5.47 (m, 2H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 4H), 4.20 - 4.17 (m, 2H), 3.87 - 3.68 (m, 6H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.17 - 3.15 (m, 2H), 2.60 - 2.37 (m, 2H), 2.28 - 2.23 (m, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 4H), 1.88 - 1.85 (m, 1H). MS m/z = 546.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0378] 실시예 9



[0379]

[0380] 단계 1: 중간체 9-6의 제조

[0381] 수소화나트륨(346.70 mg, 8.67 mmol, 60% 함량)을 질소 하에서 무수 테트라하이드로푸란(10 ml)에 현탁시키고 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 메틸 프로피오노일아세트레이트(1.13 g, 8.67 mmol, 1.07 ml)를 첨가하고, 반응 용액을 추가로 30분 동안 교반하였다. n-부틸리튬(2.5 M, 3.47 ml)을 적가하고, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 -78℃로 냉각시키고, 무수 테트라하이드로푸란(10 ml) 중의 화합물 A1-5(2.0 g, 4.33 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 0.5 M 염산 수용액(20 ml)으로 급냉시켰다. 층이 분리되었다. 수성상을 에틸 아세테이트(50 ml * 2)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(20 ml)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~35%)로 정제하여 화합물 9-6을 수득하였다. MS m/z: 614.5 [M+Na]⁺.

[0382] 단계 2: 중간체 9-7의 제조

[0383] 화합물 9-6(2.0 g, 3.38 mmol)을 디클로로메탄(10 ml)에 20℃에서 용해하고, N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(1.21 g, 10.14 mmol, 1.35 ml)을 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 18시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~35%)로 정제하여 화합물 9-7을 수득하였다. MS m/z: 602.2 [M+H]⁺.

[0384] 단계 3: 중간체 9-8의 제조

[0385] 화합물 9-7(750 mg, 1.25 mmol)을 질소 하에서 무수 테트라하이드로푸란(20 ml)에 용해하였다. 반응 용액을 -78℃로 냉각시키고, 트리-2급-부틸 리튬 보로하이드라이드(1 M, 1.25 ml)를 적가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 0.5 M 염산 수용액(5 ml)으로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml)로 추출하였다. 유기상을 포화 염수(20 ml)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~20%)로 정제하여 화합물 9-8을 수득하였다. MS m/z: 604.2 [M+H]⁺.

[0386] 단계 4: 중간체 9-9의 제조

[0387] 화합물 9-8(750 mg, 1.24 mmol) 및 2-메틸티오우레아(701.63 mg, 3.73 mmol)를 질소 하에서 에탄올(10 ml)에 첨가하고 탄산나트륨(263.39 mg, 2.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 60℃로 가열하고 추가로 15시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 물(10 ml)을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 2 M 염산 수용액으로 pH 5-6으로 조절하고 에틸 아세테이트(30 ml*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 염수(10 ml)로 세척

하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하여 조 화합물 **9-9**를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/z: 666.4 [M+Na]⁺.

[0388] **단계 5: 중간체 9-10의 제조**

[0389] 화합물 **9-9**(855 mg, 1.33 mmol)를 20℃에서 N,N-디메틸포름아미드(10 ml)에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민(515.68 mg, 3.99 mmol, 694.99 μl) 및 N-페닐비스(트리플루오로메탄설폰이미드)(570.17 mg, 1.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 에틸 아세테이트(50 ml)로 희석하였다. 혼합물을 물(15 ml *4)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~15%)로 정제하여 화합물 **9-10**을 수득하였다. MS m/z: 776.1 [M+H]⁺.

[0390] **단계 6: 중간체 9-11의 제조**

[0391] 화합물 **9-10**(240 mg, 309.38 μmol) 및 화합물 **1-1A**(78.81 mg, 371.25 μmol)를 N,N-디메틸포름아미드(2 ml)에 용해하고 디이소프로필에틸아민(119.95 mg, 928.13 μmol, 161.66 μl)을 첨가하였다. 반응 용액을 100℃로 가열하고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~45%)로 정제하여 화합물 **9-11**을 수득하였다. MS m/z: 838.5 [M+H]⁺.

[0392] **단계 7: 중간체 9-12의 제조**

[0393] 화합물 **9-11**(260 mg, 310.28 μmol)을 디클로로메탄(2 ml)에 20℃에서 용해하고, m-클로로퍼옥시벤조산(3125.98 mg, 620.55 μmol, 85% 함량)을 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 15시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~25%)로 정제하여 화합물 **9-12**를 수득하였다. MS m/z = 870.3 [M+H]⁺.

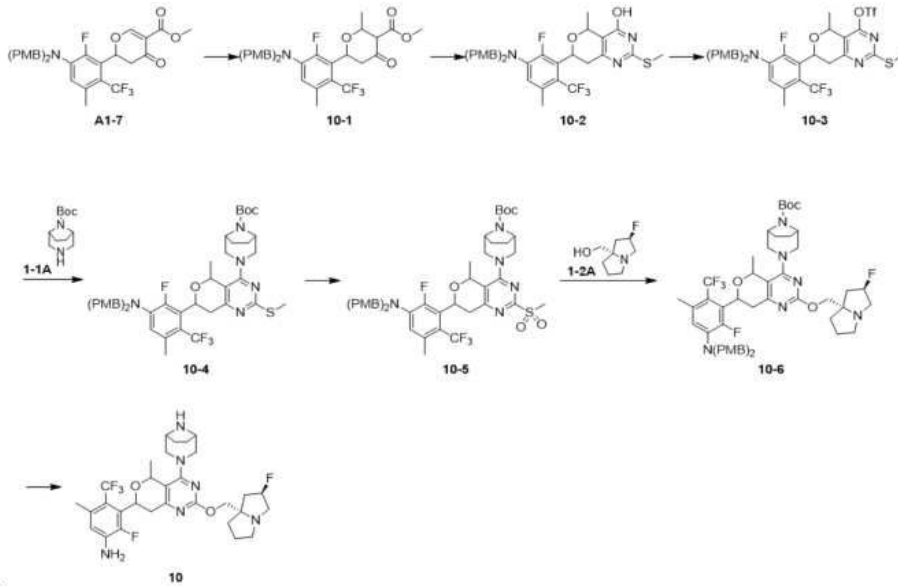
[0394] **단계 8: 중간체 9-13의 제조**

[0395] 화합물 **1-2A**(101.56 mg, 637.96 μmol)를 무수 테트라하이드로푸란(2 ml)에 20℃에서 용해하고 나트륨 3급-부톡사이드(40.87 mg, 425.31 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 화합물 **9-12**(185 mg, 212.65 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~65%)로 정제하여 화합물 **9-13**을 수득하였다. MS m/z = 949.3 [M+H]⁺.

[0396] **단계 9: 화합물 9의 제조**

[0397] 화합물 **9-13**(151 mg, 159.11 μmol)을 20℃에서 트리플루오로아세트산(1.2 ml)에 용해하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex C18 80*40 mm*3 μm, 이동상: [물(0.5% 암모니아수)-아세트오니트릴]; (아세트오니트릴): 47%-77%, 8 분)로 정제하여 화합물 **9**를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ: 6.74 - 6.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.38 - 5.24 (m, 1H), 4.64 - 4.60 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 3.59 - 3.37 (m, 6H), 3.26 - 3.03 (m, 5H), 2.40 - 2.37 (m, 3H), 2.28 - 1.68 (m, 11H), 1.21 - 1.17 (m, 3H). MS m/z =609.3 [M+H]⁺.

[0398] 실시예 10



[0399]

[0400] 단계 1: 중간체 10-1의 제조

[0401] 화합물 A1-7(518 mg, 881.62 μmol)을 질소 하에서 무수 테트라하이드로푸란(2 ml)에 용해하였다. 반응 용액을 -78℃로 냉각시키고, 디메틸 구리 리튬(0.5 M, 5.29 ml)을 적가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물(10 ml) 및 에틸 아세테이트(50 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 여과하였다. 층이 분리되었다. 수성상을 에틸 아세테이트(20 ml*3)로 추출하였다. 유기상을 합하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 0~20%)로 정제하여 화합물 10-1을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.17 - 7.14 (m, 4H), 6.87 - 6.83 (m, 4H), 6.63 - 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.42 - 5.39 (m, 1H), 4.86 - 4.84 (m, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 5H), 3.80 - 3.73 (m, 9H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.41 - 2.38 (m, 4H), 1.48 - 1.37 (m, 3H). MS m/z: 604.2 [M+H]⁺.

[0402] 단계 2: 중간체 10-2의 제조

[0403] 화합물 10-1(488 mg, 808.48 μmol) 및 2-메틸티오우레아(456.53 mg, 2.43 mmol)를 질소 하에서 에탄올(5 ml)에 첨가하고, 탄산나트륨(171.38 mg, 1.62 mmol)을 첨가하였다. 반응 용액을 60℃로 가열하고 추가로 32시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 물(20 ml)을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 2 M 염산 수용액으로 pH 5-6으로 조절하고 에틸 아세테이트(100 ml*3)로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하여 조 화합물 10-2를 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/z: 644.3 [M+H]⁺.

[0404] 단계 3: 중간체 10-3의 제조

[0405] 화합물 10-2(502 mg, 779.88 μmol)를 20℃에서 N,N-디메틸포름아미드(5 ml)에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민(302.38 mg, 2.34 mmol, 407.52 μl) 및 N-페닐비스(트리플루오로메탄설폰)이미드(417.92 mg, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~20%)로 정제하여 화합물 10-3을 수득하였다. MS m/z: 776.1 [M+H]⁺.

[0406] 단계 4: 중간체 10-4의 제조

[0407] 화합물 10-3(185 mg, 238.48 μmol) 및 화합물 1-1A(65.81 mg, 310.02 μmol)를 N,N-디메틸포름아미드(1.5 ml)에 용해하고 디이소프로필에틸아민(92.46 mg, 715.43 μmol, 124.62 μl)을 첨가하였다. 반응 용액을 100℃로 가열하고 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시켰다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~30%)로 정제하여 화합물

10-4를 수득하였다. MS m/z: 838.8 [M+H]⁺.

[0408] 단계 5: 중간체 10-5의 제조

[0409] 화합물 10-4(105.00 mg, 125.30 μmol)를 디클로로메탄(2 ml)에 20℃에서 용해하고 m-클로로퍼옥시벤조산(50.88 mg, 250.61 μmol, 85% 함량)을 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 에틸 아세테이트/석유 에테르=0~35%)로 정제하여 화합물 10-5를 수득하였다. MS m/z = 870.3 [M+H]⁺.

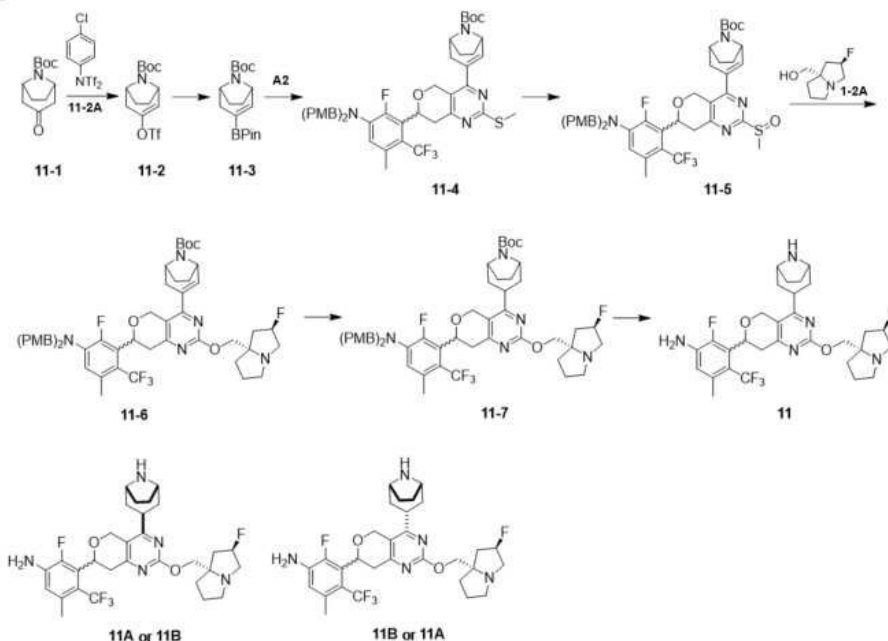
[0410] 단계 6: 중간체 10-6의 제조

[0411] 화합물 1-2A(47.21 mg, 296.56 μmol)를 무수 테트라하이드로푸란(1 ml)에 20℃에서 용해하고 나트륨 3급-부톡사이드(19.00 mg, 197.71 μmol)를 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 화합물 10-5(86.00 mg, 98.85)를 첨가하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물에 포화 염수(1 ml) 및 에틸 아세테이트(5 ml)를 첨가하였다. 층이 분리되었다. 유기 용매를 감압 하에서 제거하였다. 조 생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 메탄올/디클로로메탄=0~4%)로 정제하여 화합물 10-6을 수득하였다. MS m/z = 949.5 [M+H]⁺.

[0412] 단계 7: 화합물 10 포르메이트의 제조

[0413] 화합물 10-6(75.00 mg, 79.03 μmol)을 20℃에서 트리플루오로아세트산(1.5 ml)에 용해하였다. 반응 용액을 이 온도에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에서 제거하였다. 생성된 조 생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Phenomenex C18 150*40 mm*5 μm, 이동상: [물(0.025% 포름산)-아세트ونی트릴]; (아세트ونی트릴): 5%-35%, 10 분)로 정제하여 화합물 10 포르메이트를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ : 8.51 (s, 1H), 6.72 - 6.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.51 - 5.31 (m, 3H), 4.36 - 4.19 (m, 4H), 4.10 - 4.07 (m, 2H), 3.71 - 3.40 (m, 4H), 3.21 - 3.18 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.51 - 1.98 (m, 15H), 1.51 - 1.47 (m, 3H). MS m/z =609.6 [M+H]⁺.

[0414] 실시예 11



[0415] 단계 1: 중간체 11-2의 제조

[0417] 11-1(10 g, 44.39 mmol, 1 당량)을 THF(100 ml)에 용해하였다. LDA(2 M, 24.41 ml, 1.1 당량)를 -78℃에서 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 추가로 0.5시간 동안 교반한 다음, THF(50 ml) 중의 11-2A(18.30 g, 46.61 mmol, 1.05 당량) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(500 ml*2)로

추출하였다. 추출 후, 유기상을 합하고 1 L의 포화 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 **11-2**를 수득하였다.

[0418] **단계 2: 중간체 11-3의 제조**

[0419] **11-2**(15.2 g, 42.54 mmol, 1 당량), B₂Pin₂(12.96 g, 51.04 mmol, 1.2 당량), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(3.47 g, 4.25 mmol, 0.1 당량) 및 KOAc(12.52 g, 127.61 mmol, 3 당량)를 1,4-디옥산(130 ml)에 용해하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 질소 분위기 하에서 반응시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 패드로 여과하고 컬럼 크로마토그래피(용출제: 10% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 **11-3**을 수득하였다.

[0420] **단계 3: 중간체 11-4의 제조**

[0421] 1,4-디옥산(30 ml) 및 물(1 ml) 중의 **A2**(3.3 g, 4.33 mmol) 및 **11-3**(2.18 g, 6.50 mmol)의 용액 혼합물에, 탄산나트륨(1.38 g, 13.00 mmol) 및 1,1-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐 클로라이드(530.68 mg, 649.84 μmol)를 첨가하였다. 분위기를 질소로 3회 교체하였다. 시스템을 교반하고 90℃에서 12시간 동안 가열하였다. 혼합물을 여과하였다. 여액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 10-20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 **11-4**를 수득하였다. MS m/z: 821.4 [M+H]⁺.

[0422] **단계 4: 중간체 11-5의 제조**

[0423] 디클로로메탄(50 ml) 중의 **11-4**(530 mg, 645.61 μmol) 용액에 m-클로로퍼옥시벤조산(131.07 mg, 645.61 μmol)을 첨가하고, 시스템을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 중탄산나트륨 용액 30 ml 및 포화 염수 30 ml로 순차적으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 이어서 여과하였다. 여액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 20-60% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 **11-5**를 수득하였다. MS m/z: 859.3 [M+Na]⁺.

[0424] **단계 5: 중간체 11-6의 제조**

[0425] 테트라하이드로푸란(15 ml) 중의 **1-2A**(164.35 mg, 1.03 mmol) 용액에 나트륨 3급-부톡사이드(99.21 mg, 1.03 mmol)를 20℃에서 첨가하였다. 시스템을 이 온도에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 **11-5**(720.00 mg, 860.29 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 80 ml의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 30 ml의 포화 염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 0-5% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 **11-6**을 수득하였다. MS m/z: 932.4 [M+H]⁺.

[0426] **단계 6: 중간체 11-7의 제조**

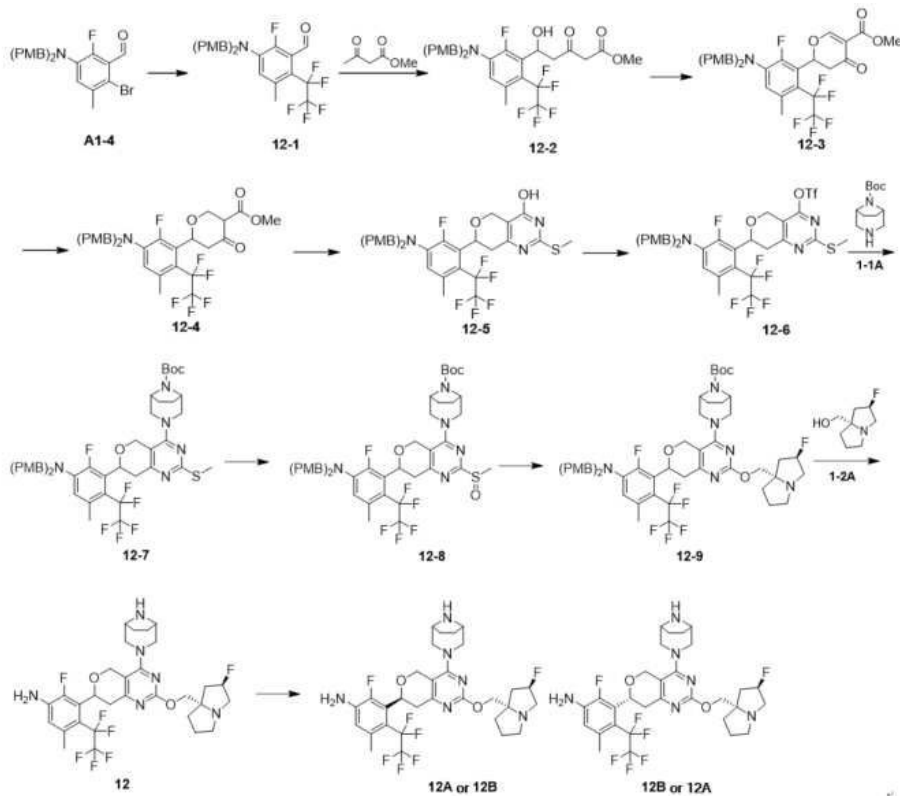
[0427] 에탄올(40 ml) 중의 화합물 **11-6**(620 mg, 665.22 μmol) 용액에 수산화팔라듐(467.12 mg, 3.33 mmol)을 첨가하였다. 시스템을 50 psi의 수소 압력 하에서 15시간 동안 50℃에서 반응시키고 여과하였다. 여액을 회전 증발 건조시켜 **11-7**을 수득하였다. MS m/z: 934.4 [M+H]⁺.

[0428] **단계 7: 화합물 11A 하이드로클로라이드 및 화합물 11B 하이드로클로라이드의 제조**

[0429] 디클로로메탄(5 ml) 중의 **11-7**(500 mg, 535.31 μmol, 1 당량) 용액에 트리플루오로아세트산(5 ml)을 첨가하였다. 시스템을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*40 mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트니트릴]; (아세트니트릴): 10%-30%, 10분)로 분리하여 화합물 **11A** 하이드로클로라이드 및 화합물 **11B** 하이드로클로라이드를 수득하였다, MS m/z = 594.1 [M+H]⁺. **11A** 하이드로클로라이드: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 7.02 (d, J =8.0 Hz, 1H), 5.71 - 5.52 (m, 1H), 5.26 - 5.16 (m, 2H), 4.98 - 4.92 (m, 1H), 4.78 - 4.67 (m, 2H), 4.18 (br s, 2H), 4.05 - 3.87 (m, 3H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.02 - 2.93 (m, 1H), 2.83 - 2.58 (m, 2H), 2.54 - 2.38 (m, 8H), 2.36 - 2.17 (m, 5H), 2.04 - 1.86 (m, 2H). **11B** 하이드로클로라이드: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 6.95 (d, J =8.4 Hz, 1H), 5.73 - 5.50 (m, 1H), 5.31 - 5.17 (m, 2H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 4.80 - 4.60 (m, 2H), 4.23 - 3.85 (m, 5H), 3.59 - 3.35 (m, 3H), 3.05 - 2.69 (m, 2H), 2.66 - 2.35 (m, 10H), 2.33 -

1.91 (m, 6H).

[0430] 실시예 12



[0431]

[0432] 단계 1: 중간체 12-1의 제조

[0433] 100 ml의 공기가 통하지 않는 용기에 질소 하에서 원료 물질 A1-4(5 g, 10.59 mmol) 및 구리 분말(3.36 g, 52.93 mmol)을 첨가하고, 이어서 DMSO(40 ml) 및 펜타플루오로오도에탄(5.21 g, 21.17 mmol)을 첨가하였다. 밀봉 후, 혼합물을 120°C로 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 포화 염수 50 ml 및 메틸 3급-부틸 에테르 200 ml를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 여과하였다. 혼합물을 방치하고 층을 분리하여 수성 상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 정제 시스템(용출제: 5% 에틸 아세테이트/석유 에테르)으로 정제하여 화합물 12-1을 수득하였다. MS m/z =512.1[M+H]⁺.

[0434] 단계 2: 중간체 12-2의 제조

[0435] 수산화나트륨(1.56 g, 39.10 mmol, 60% 함량)을 테트라하이드로푸란(50 ml)에 0°C(빙-수욕 내)에서 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반한 후, 에틸 아세토아세테이트(4.54 g, 39.10 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 추가로 15분 동안 교반한 후, n-부틸 리튬(2.5 M, 15.64 ml)을 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 테트라하이드로푸란(10 ml) 중의 원료 물질 12-1(4 g, 7.82 mmol) 용액을 적가하였다. 수득된 혼합물을 실온으로 자연스럽게 가온하고 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 50 ml의 포화 염화암모늄 수용액을 서서히 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물에 메틸 3급-부틸 에테르 100 ml를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 정제 시스템(용출제: 10-20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)으로 정제하여 화합물 12-2를 수득하였다. MS m/z =628.2[M+H]⁺.

[0436] 단계 3: 중간체 12-3의 제조

[0437] 디클로로메탄(20 ml) 중의 원료 물질 12-2(1.6 g, 2.55 mmol) 용액에 질소 하 실온(25°C)에서 DMF-DMA(486.09 mg, 4.08 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 이어서 반응 병을 빙-수 욕에서 0°C로 냉각시켰다. 보론 트리플루오라이드 에테레이트(542.77 mg, 3.82 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 20 ml의 포화 중탄산나트륨 수용액 및 30 ml의 디클로로메탄을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 정제 시스템(용출

제: 10-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)으로 정제하여 화합물 **12-3**을 수득하였다. MS m/z =638.1[M+H]⁺.

[0438] **단계 4: 중간체 12-4의 제조**

[0439] 테트라하이드로푸란(15 ml) 중의 원료 물질 **12-3**의 용액에 트리-2급-부틸 리튬 보로하이드라이드(1 M, 1.73 ml)를 질소 하에 -60℃(드라이아이스-에틸 아세테이트 욕)에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 60분 동안 교반하였다. 반응 용액에 0.5 M HCl 수용액 2 ml, 포화 염수 20 ml 및 에틸 아세테이트 50 ml를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 정제 시스템(용출제: 30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)으로 정제하여 화합물 **12-4**를 수득하였다. MS m/z =640.2[M+H]⁺.

[0440] **단계 5: 중간체 12-5의 제조**

[0441] 에탄올(15 ml) 중의 원료 물질 **12-4**(1 g, 1.56 mmol) 및 S-메틸이소티오우레아 설페이트(1.31 g, 4.69 mmol)의 용액에 탄산나트륨(331.43 mg, 3.13 mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 45℃로 가열하고 12시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 감압 하에서 농축시켜 대부분의 에탄올을 제거하였다. 잔류물에 10 ml의 0.5 M 희 염산 및 30 ml의 2-메틸테트라하이드로푸란을 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 정제 시스템(용출제: 10-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)으로 정제하여 화합물 **12-5**를 수득하였다. MS m/z =680.1[M+H]⁺.

[0442] **단계 6: 중간체 12-6의 제조**

[0443] 디클로로메탄(10 ml) 중의 원료 물질 **12-5**(0.6 g, 882.78 μmol)의 용액에 DIPEA(228.19 mg, 1.77 mmol)를 0℃(빙-수욕 내)에서 질소 하에 첨가하고, 이어서 트리플루오로메탄설포산 무수물(373.60 mg, 1.32 mmol, 218.48 μl)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 20 ml를 첨가하여 반응 용액을 희석하고, 이어서 포화 염화암모늄 수용액 20 ml를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 농축시켜 화합물 **12-6**을 수득하였다. MS m/z =812.0[M+H]⁺.

[0444] **단계 7: 중간체 12-7의 제조**

[0445] DMF(10 ml) 중의 원료 물질 **12-6**(0.75 g, 923.95 μmol)의 용액에 DIPEA(358.24 mg, 2.77 mmol) 및 **1-1A**(235.37 mg, 1.11 mmol)를 실온(25℃)에서 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고 30분 동안 교반하였다. 반응 용액에 물 20 ml 및 에틸 아세테이트 30 ml를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 정제 시스템(용출제: 10-20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)으로 정제하여 화합물 **12-7**을 수득하였다. MS m/z =874.2[M+H]⁺.

[0446] **단계 8: 중간체 12-8의 제조**

[0447] 디클로로메탄(5 ml) 중의 원료 물질 **12-7**(0.32 g, 366.16 μmol)의 용액에 m-클로로퍼옥시벤조산(81.77 mg, 402.77 μmol, 85% 함량)을 0℃(빙-수욕 내)에서 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 디클로로메탄 20 ml를 첨가하여 반응 용액을 희석하고, 이어서 포화 중탄산나트륨 수용액 10 ml 및 포화 Na₂SO₃ 용액 10 ml를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다(전분 요오드화칼륨 페이퍼로 검출). 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 정제 시스템(용출제: 10-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르)으로 정제하여 화합물 **12-8**을 수득하였다. MS m/z =890.2[M+H]⁺.

[0448] **단계 9: 중간체 12-9의 제조**

[0449] 테트라하이드로푸란(5 ml) 중의 원료 물질 **1-2A**(85.87 mg, 539.36 μmol)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드(69.11 mg, 719.15 μmol)를 0℃(빙-수욕 내)에서 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 원료 물질 **12-8**(0.32 g, 359.57 μmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액 10 ml 및 에틸 아세테이트 20 ml를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 정제 시스템(용출제: 10% 메탄올/디클로로메탄)으로 정제하여 화합물 **12-9**를 수득하였다. MS m/z = 985.3[M+H]⁺.

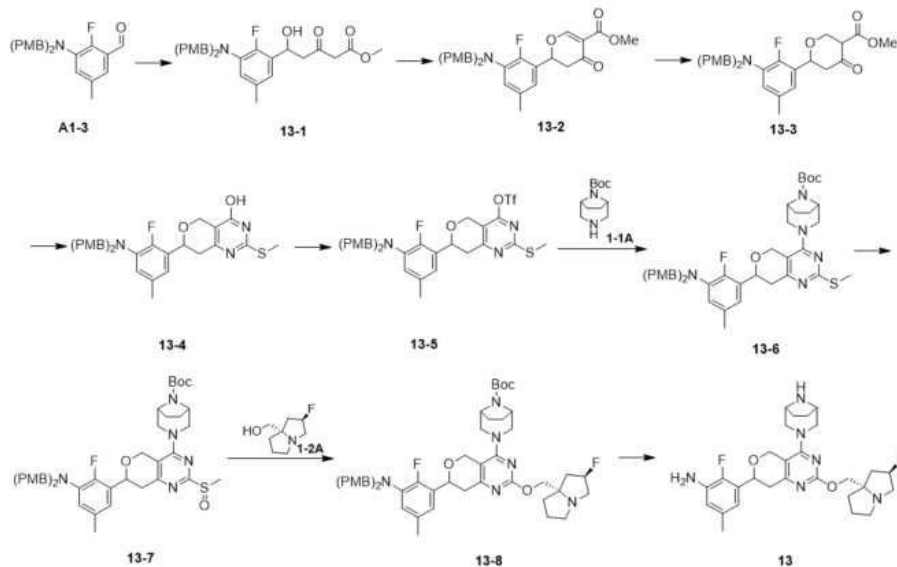
[0450] **단계 10: 화합물 12 포르메이트, 화합물 12A 및 화합물 12B의 제조**

[0451] 디클로로메탄(1.5 ml) 중의 원료 물질 **12-9**(0.1 g, 101.52 μ mol)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.5 ml)을 실온(25°C)에서 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 직접 감압 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 μ m; 이동상: [물(0.025% 포름산)-아세트니트릴]; (아세트니트릴): 1%-35%, 8분)로 정제하여 **12** 포르메이트를 수득하였다. 이어서 **12** 포르메이트를 키랄 분리(컬럼: DAICEL CHIRALPAK AD(250 mm*30 mm, 10 μ m); 이동상: [0.1%NH₃H₂O MeOH]; (메탄올) %: 40%-40%, 10분)하여 화합물 **12A**(Rt=3.473분) 및 화합물 **12B**(Rt=4.102분)를 수득하였다.

[0452] 화합물 **12A**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.40 - 5.20 (m, 1H), 5.16 - 5.06 (m, 1H), 4.76 - 4.54 (m, 3H), 4.20 - 4.05 (m, 3H), 3.65 (br s, 2H), 3.59 - 3.51 (m, 1H), 3.49 - 3.39 (m, 1H), 3.27 - 3.16 (m, 3H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 2.84 (br dd, *J* = 3.2, 17.7 Hz, 1H), 2.36 (br dd, *J* = 2.7, 6.9 Hz, 5H), 2.16 - 1.68 (m, 8H). MS *m/z* =645.3[M+H]⁺.

[0453] 화합물 **12B**: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.74 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.40 - 5.18 (m, 1H), 5.10 (br dd, *J* = 3.9, 10.8 Hz, 1H), 4.74 - 4.49 (m, 3H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 4.04 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.56 - 3.37 (m, 4H), 3.29 - 3.13 (m, 4H), 3.07 - 2.93 (m, 2H), 2.83 (br dd, *J* = 3.1, 16.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.15 (m, 5H), 2.14 - 1.63 (m, 9H). MS *m/z* =645.3[M+H]⁺.

[0454] 실시예 13



[0455]

[0456] 단계 1: 중간체 13-1의 제조

[0457] 수소화나트륨(10.17 g, 254.16 mmol, 60% 함량)을 -5°C에서 테트라하이드로푸란(500 ml)에 서서히 조금씩 첨가하였다. 분위기를 질소로 3회 교체하고, 이어서 메틸 아세토아세테이트(29.51 g, 254.16 mmol)를 서서히 첨가하였다. 시스템을 이 온도에서 10분 동안 반응시키고, 이어서 n-부틸 리튬(2.5 M, 101.66 ml)을 적가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하고 -10°C로 냉각시켰다. 이어서, 테트라하이드로푸란(100 ml) 중의 **A1-3**(50 g, 127.08 mmol)의 용액을 적가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 추가로 10분 동안 반응시켰다. 400 ml의 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(500 ml*2)로 추출하였다. 추출 후, 유기상을 합하고 1 L의 포화 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 15-40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 **13-1**을 수득하였다.

[0458] 단계 2: 중간체 13-2의 제조

[0459] 디클로로메탄(350 ml) 중의 **13-1**(58.5 g, 114.80 mmol)의 용액에 디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(21.89 g, 183.69 mmol)을 첨가하고, 시스템을 25°C에서 1시간 반응시켰다. 시스템을 0°C로 냉각시켰다. 보론 트리플루오라이드 에테레이트(24.44 g, 172.21 mmol)를 서서히 적가하고 시스템을 추가로 15분 동안 반응시켰다. 시스템에

포화 중탄산나트륨 용액 350 ml를 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄(300 ml*2)으로 추출하였다. 추출 후, 유기상을 합하고 500 ml의 포화 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 15-40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 **13-2**를 수득하였다. MS m/z: 520.3 [M+H]⁺.

[0460] **단계 3: 중간체 13-3의 제조**

[0461] 테트라하이드로푸란(500 ml) 중의 **13-2**(42.5 g, 81.80 mmol)의 용액에 트리-2급-부틸 리튬 보로하이드라이드(1 M, 89.98 ml)를 -60℃에서 적가하였다. 시스템을 이 온도에서 10분 동안 반응시켰다. 반응 용액을 1 N 염산 용액 1 L에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(1 L*2)로 추출하였다. 추출 후, 유기상을 합하고 포화 염수(1.5 L)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 0-10% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 **13-3**을 수득하였다. MS m/z: 522.3 [M+H]⁺.

[0462] **단계 4: 중간체 13-4의 제조**

[0463] 에탄올(400 ml) 중의 **13-3**(28.5 g, 54.64 mmol) 및 메틸이소티오우레아 설페이트(45.63 g, 163.93 mmol)의 용액에 탄산나트륨(11.58 g, 109.28 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 시스템을 18시간 동안 50℃에서 교반하면서 가열하였다. 반응 용액을 감압 하에서 농축시켜 대부분의 에탄올을 제거하였다. 시스템에 400 ml의 물과 400 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 혼합물을 1 N 염산으로 pH 4로 조절하였다. 유기상을 분리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트(400 ml)로 추출하였다. 추출 후, 유기상을 합하고 포화 염수 500 ml로 세척하였다. 유기상에는 다량의 불용성 고형물이 존재하였다. 고체를 여과하고 여액을 증발 건조시켜 **13-4**를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 7.20 (d, J =8.4 Hz, 4H), 6.88 - 6.80 (m, 5H), 6.73 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 4.90 (dd, J =4.0, 10.0 Hz, 1H), 4.68 - 4.41 (m, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.71 (s, 6H), 2.80 - 2.64 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). MS m/z: 562.2 [M+H]⁺.

[0464] **단계 5: 중간체 13-5의 제조**

[0465] N,N-디메틸포름아미드(300 ml) 중의 **13-4**(24.5 g, 43.62 mmol, 1 당량)의 용액에 디소프로필에틸아민(16.91 g, 130.86 mmol)을 첨가한 다음, N-페닐트리플루오로메탄설포늄이미드(18.70 g, 52.34 mmol)를 첨가하였다. 시스템을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 1.5 L의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 이어서 혼합물을 물(800 ml*2) 및 포화 염수(1 L)로 순차적으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 0-10% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 **13-5**를 수득하였다. MS m/z: 694.1 [M+H]⁺.

[0466] **단계 6: 중간체 13-6의 제조**

[0467] N,N-디메틸포름아미드(150 ml) 중의 **13-5**(21.5 g, 30.99 mmol)의 용액에 **1-1A**(7.24 g, 34.09 mmol)를 첨가하였다. 시스템을 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 5-20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 **13-6**을 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.19 (d, J =8.8 Hz, 4H), 6.88 - 6.79 (m, 5H), 6.63 (d, J =8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J =4.0, 10.8 Hz, 1H), 4.88 - 4.70 (m, 2H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 3.48 -3.42 (m, 2H), 3.18 - 2.92 (m, 4H), 2.53 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.52 (s, 9H). MS m/z: 756.4 [M+H]⁺.

[0468] **단계 7: 중간체 13-7의 제조**

[0469] **13-6**(1 g, 1.32 mmol, 1 당량)을 칭량하고 DCM(30 ml) 및 m-CPBA(268.57 mg, 1.32 mmol, 85% 함량, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 중탄산나트륨을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발 건조시켜 **13-7**을 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0470] **단계 8: 중간체 13-8의 제조**

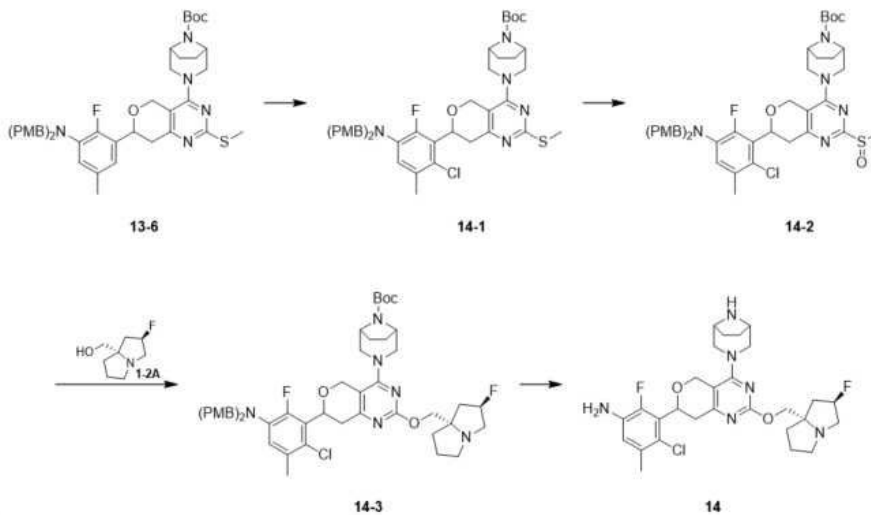
[0471] 톨루엔(50 ml) 중의 **1-2A**(404.09 mg, 2.54 mmol, 2 당량)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드(10 mg, 0.103 mmol)

1)를 20℃에서 첨가하고, 이어서 **13-7**(979.69 mg, 1.27 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 15시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 실온으로 냉각시켰다. 물을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 0~5% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 **13-8**을 수득하였다. MS m/z: 867.3 [M+H]⁺.

[0472] **단계 9: 화합물 13 하이드로클로라이드의 제조**

[0473] **13-8**(0.6 g, 692.02 μmol, 1 당량)에 트리플루오로아세트산(5 ml)을 첨가하였다. 시스템을 55℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 150*40 mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% 염산)-아세토니트릴]; (아세토니트릴)%: 1%-30%, 10분)로 정제하여 화합물 **13** 하이드로클로라이드를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.57 - 7.50 (m, 1 H), 7.40 - 7.30 (m, 1 H), 5.74 - 5.55 (m, 1 H), 5.33 - 5.23 (m, 1 H), 5.21 - 5.11 (m, 1 H), 4.84 - 4.76 (m, 2 H), 4.34 - 4.22 (m, 2 H), 4.17 - 3.83 (m, 5 H), 3.71 - 3.61 (m, 1 H), 3.53 - 3.42 (m, 1 H), 3.36 - 3.22 (m, 3 H), 3.17 - 3.04 (m, 1 H), 2.85 - 2.47 (m, 3 H), 2.01 - 2.43 (m, 10H). MS m/z: 527.2 [M+H]⁺.

[0474] **실시예 14**



[0475]

[0476] **단계 1: 중간체 14-1의 합성**

[0477] 화합물 **13-6**(200 mg, 264.57 μmol, 1 당량)을 N,N-디메틸포름아미드(3 ml)에 용해하고, 이어서 N-클로로숙신아미드(45.93 mg, 343.94 μmol, 1.3 당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 25℃에서 15시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 하기의 분리 조건으로 고성능 액체 크로마토그래피에 의해 직접 분리하여: (컬럼: Welch Xtimate C18 100*40 mm*3 μm; 이동상: [물(0.025% 트리플루오로아세트산)-아세토니트릴]; 아세토니트릴 %: 50%-80%, 8분) 화합물 **14-1** 트리플루오로아세테이트를 수득하였다. MS m/z = 790.4 [M+H]⁺.

[0478] **단계 2: 중간체 14-2의 합성**

[0479] 화합물 **14-1** 트리플루오로아세테이트(123 mg)를 무수 디클로로메탄(2 ml)에 용해하고, 이어서 m-클로로퍼옥시벤조산(31.59 mg)을 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 15℃에서 15시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(메탄올/디클로로메탄=0~3%)로 정제하여 **14-2**를 수득하였다. MS m/z =806.2[M+H]⁺.

[0480] **단계 3: 중간체 14-3의 합성**

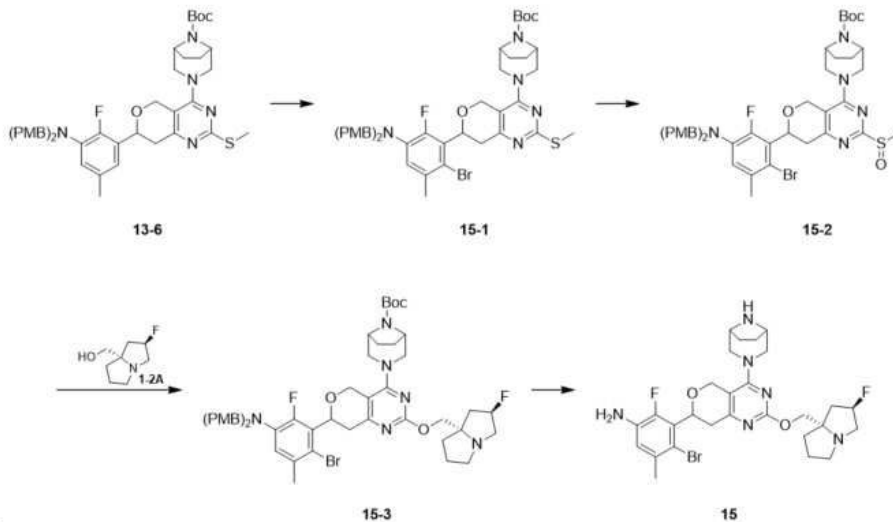
[0481] 화합물 **1-2A**(37.96 mg, 238.47 μmol, 3 당량), 나트륨 3급-부톡사이드(15.28 mg, 158.98 μmol, 2 당량) 및 화합물 **14-2**(64.1 mg, 79.49 μmol, 1 당량)를 톨루엔(2 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 4시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 30 ml의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 물 5 ml 및 포화 염수 5 ml로 세척하였다. 유기상을 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(메탄

올/디클로로메탄=0-5%)로 정제하여 화합물 **14-3**을 수득하였다. MS $m/z=901.3[M+H]^+$.

[0482] **단계 4: 화합물 14 하이드로클로라이드의 합성**

[0483] 화합물 **14-3**(67 mg, 74.32 μmol , 1 당량)을 트리플루오로아세트산(2 ml)에 용해하고 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물에 탄산나트륨 300 mg 및 에틸 아세테이트 5 ml를 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고 여과하였다. 여액으로부터 감압 하에서 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 예비 고성능 액체 크로마토그래피(분리 조건: 컬럼: Xtimate C18 150*40 mm*5 μm , 이동상: [물(0.05% 염산)-아세토니트릴]; (아세토니트릴): 1%-30 %, 10분)로 분리하여 화합물 **14** 하이드로클로라이드를 수득하였다, MS $m/z=561.2[M+H]^+$.

[0484] **실시예 15**



[0485]

[0486] **단계 1: 중간체 15-1의 제조**

[0487] **13-6**(2.00 g, 2.64 mmol, 1 당량)을 칭량하고, DMF(50 ml) 및 NBS(940.54 mg, 5.28 mmol, 2 당량)를 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 중탄산나트륨을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 5-20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 **15-1**을 수득하였다. MS $m/z: 834.2 [M+H]^+$.

[0488] **단계 2: 중간체 15-2의 제조**

[0489] **15-1**(1 g, 1.32 mmol, 1 당량)을 칭량하고, DCM(30 ml) 및 m-CPBA(268.57 mg, 1.32 mmol, 85% 함량, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 중탄산나트륨을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발 건조시켜 **15-2**를 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

[0490] **단계 3: 중간체 15-3의 제조**

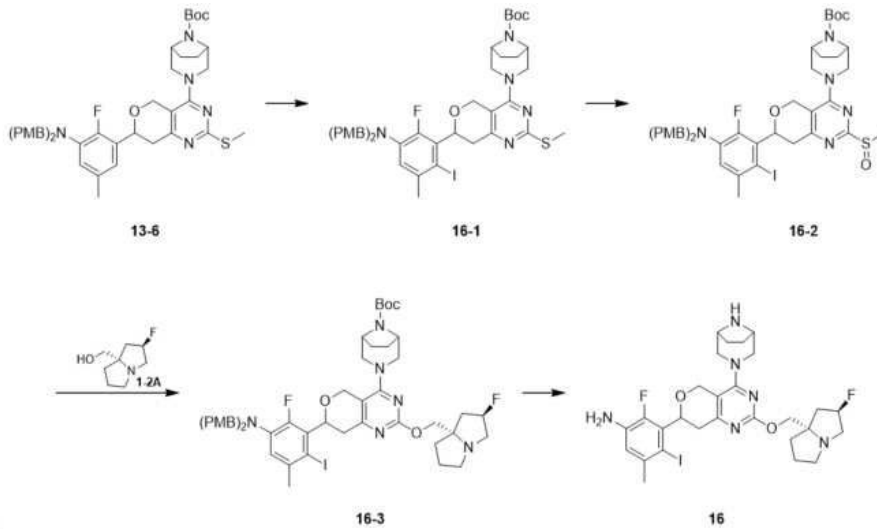
[0491] 테트라하이드로푸란(15 ml) 중의 **1-2A**(16 mg, 0.103 mmol)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드(10 mg, 0.103 mmol)를 20°C에서 첨가하였다. 시스템을 이 온도에서 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 **15-2**(73 mg, 86 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 10 ml의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 혼합물을 10 ml의 포화 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 0-5% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 **15-3**을 수득하였다. MS $m/z: 946.8 [M+H]^+$.

[0492] **단계 4: 화합물 15 하이드로클로라이드의 제조**

[0493] **15-3**(40 mg, 1 당량)에 트리플루오로아세트산(1 ml)을 첨가하고 55°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*40 mm*5 μm ; 이동상: [물(0.05% 염산)-아세

토니트릴]; (아세토니트릴): 1%-30%, 10분)로 정제하여 화합물 15 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS m/z: 605.0 [M+H]⁺.

[0494] 실시예 16



[0495]

[0496] 단계 1: 중간체 16-1의 제조

[0497] 13-6(1 g, 1.32 mmol, 1 당량)을 칭량하고, DMF(25 ml) 및 NIS(892.85 mg, 3.97 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 반응시켰다. 물을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 물로 세척하고 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 5~20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 16-1을 수득하였다. MS m/z: 882.2 [M+H]⁺.

[0498] 단계 2: 중간체 16-2의 제조

[0499] 16-1(0.6 g, 680.40 μmol, 1 당량)을 칭량하고, DCM(30 ml) 및 m-CPBA(138.14 mg, 680.40 μmol, 85% 함량, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 중탄산나트륨을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발 건조시켜 16-2를 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다.

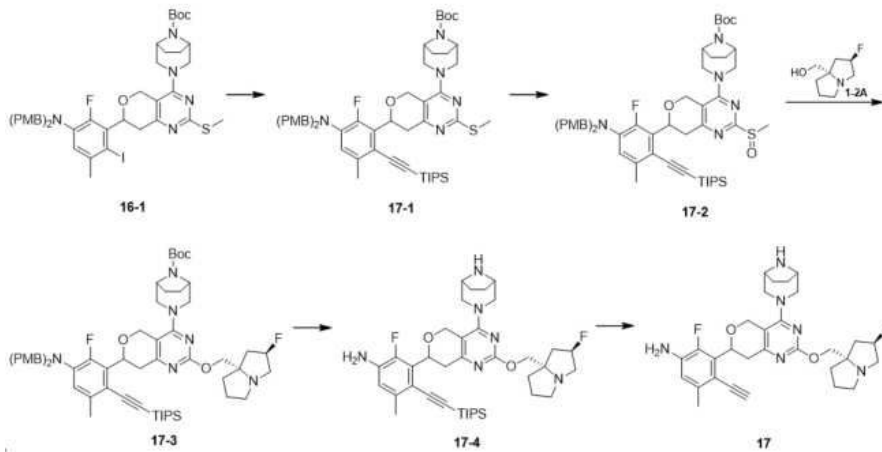
[0500] 단계 3: 중간체 16-3의 제조

[0501] 테트라하이드로푸란(50 ml) 중의 1-2A(132.99 mg, 835.34 μmol, 1.5 당량)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드(80.28 mg, 835.34 μmol, 1.5 당량)를 20℃에서 첨가하고, 이어서 16-2(0.5 g, 556.90 μmol, 1 당량)를 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 25℃에서 15시간 동안 반응시켰다. 물을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 0~5% 메탄올/디클로로메탄)로 분리하여 16-3을 수득하였다. MS m/z: 993.2 [M+H]⁺.

[0502] 단계 4: 화합물 16 하이드로클로라이드의 제조

[0503] 16-3(0.3 g, 302.14 μmol, 1 당량)에 트리플루오로아세트산(5 ml)을 첨가하였다. 시스템을 55℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*40 mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% 염산)-아세토니트릴]; (아세토니트릴): 1%-30%, 10분)로 정제하여 화합물 16 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS m/z: 653.3 [M+H]⁺.

[0504] 실시예 17



[0505]

[0506] 단계 1: 중간체 17-1의 제조

[0507] 16-1(0.8 g, 907.20 μmol , 1 당량)을 칭량하고, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (127.35 mg, 181.44 μmol , 0.2 당량), CuI (51.83 mg, 272.16 μmol , 0.3 당량), EtOH (20 ml), Et_3N (229.50 mg, 2.27 mmol, 315.68 μl , 2.5 당량) 및 트리메틸실릴아세틸렌(330.91 mg, 1.81 mmol, 407.07 μl , 2 당량)을 첨가하였다. 분위기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 80°C에서 5시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 여액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 5~20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 17-1을 수득하였다. MS m/z: 936.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0508] 단계 2: 중간체 17-2의 제조

[0509] 17-1(0.4 g, 427.21 μmol , 1 당량)을 칭량하고, DCM (10 ml) 및 m-CPBA(86.73 mg, 427.21 μmol , 85% 함량, 1 당량)를 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 중탄산나트륨을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 DCM 으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발 건조시켜 17-2를 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/z: 952.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0510] 단계 3: 중간체 17-3의 제조

[0511] 테트라하이드로푸란(5 ml) 중의 1-2A(100.31 mg, 630.05 μmol , 1.5 당량)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드(60.55 mg, 630.05 μmol , 1.5 당량)를 20°C에서 첨가하고, 이어서 17-2(0.4 g, 420.04 μmol , 1 당량)를 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 25°C에서 15시간 동안 반응시켰다. 물을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 회전 증발 건조시켜 17-3을 수득하였다. MS m/z: 1047.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

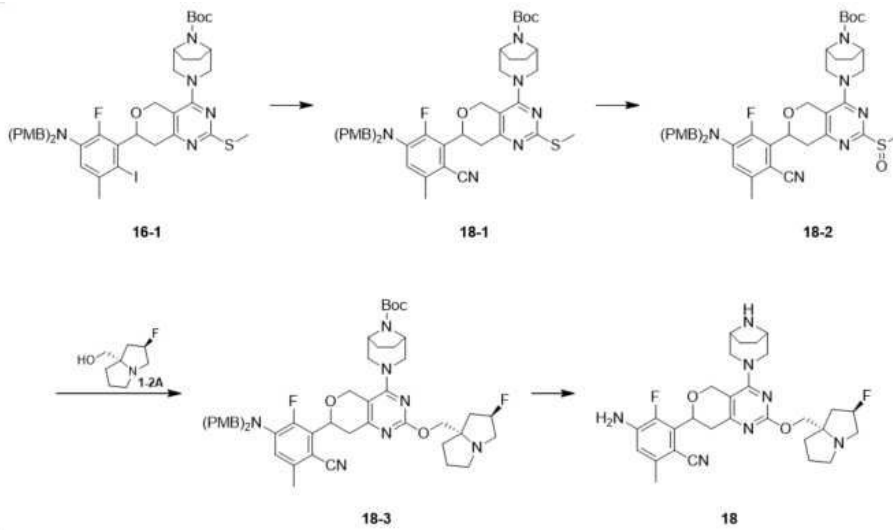
[0512] 단계 4: 중간체 17-4 포르메이트의 제조

[0513] 17-3(0.3 g, 302.14 μmol , 1 당량)에 트리플루오로아세트산(6 ml)을 가하고 25°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*40 mm*5 μm ; 이동상: [물(0.025% 포름산)-아세트니트릴]; (아세트니트릴): 17%-57%, 8분)로 정제하여 화합물 17-4 포르메이트를 수득하였다. MS m/z: 707.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0514] 단계 5: 화합물 17의 제조

[0515] 17-4 포르메이트(30 mg)를 칭량하고 THF (2 ml) 및 테트라메틸암모늄 플루오라이드(11.86 mg, 127.30 μmol , 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 직접 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 80*40 mm*3 μm ; 이동상: [물(0.5% 암모니아수)-아세트니트릴]; (아세트니트릴): 43%-73%, 8분)로 정제하여 화합물 17을 수득하였다. MS m/z: 551.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0516] 실시예 18



[0517]

[0518] 단계 1: 중간체 18-1의 제조

[0519] 16-1(0.4 g, 453.60 μmol , 1 당량)을 칭량하고, K_4FeCN_6 (36.76 mg, 99.79 μmol , 0.22 eq), Na_2CO_3 (48.08 mg, 453.60 μmol , 1 eq), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20.37 mg, 90.72 μmol , 0.2 eq) 및 DMAc (5 mL)를 첨가하였다. 분위기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 120°C에서 15시간 동안 반응시켰다. 물을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 5~20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 18-1을 수득하였다. MS m/z : 781.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0520] 단계 2: 중간체 18-2의 제조

[0521] 18-1(100 mg, 128.05 μmol , 1 당량)을 칭량하고, DCM (10 mL) 및 $m\text{-CPBA}$ (26.00 mg, 128.05 μmol , 85% 함량, 1 당량)를 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 중탄산나트륨을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 DCM 으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발 건조시켜 18-2를 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/z : 797.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

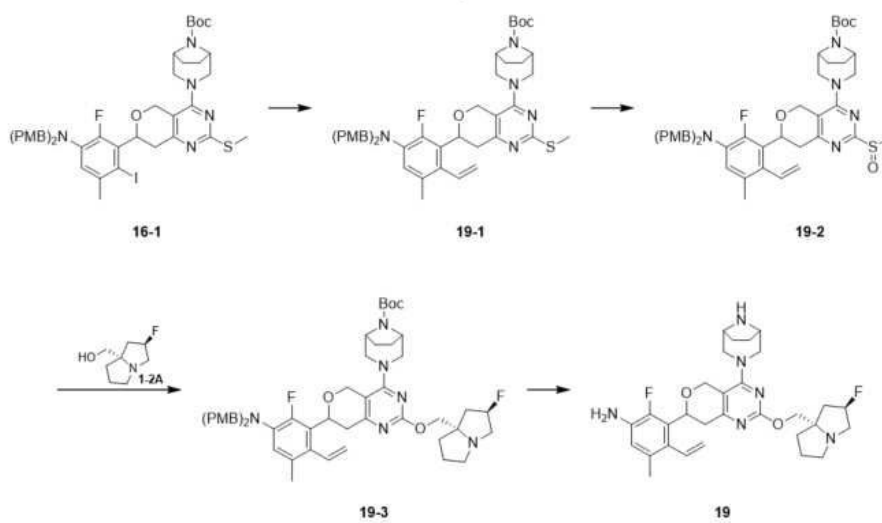
[0522] 단계 3: 중간체 18-3의 제조

[0523] 20°C에서 톨루엔(5 mL) 중의 1-2A(27.97 mg, 175.67 μmol , 2 당량)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드(10.97 mg, 114.19 μmol , 1.3 당량)를 첨가하고, 이어서 18-2(70 mg, 87.84 μmol , 1 당량)를 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 120°C에서 5시간 동안 반응시켰다. 물을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 회전 증발 건조시켜 18-3을 수득하였다. MS m/z : 892.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0524] 단계 4: 화합물 18의 제조

[0525] 18-3(60 mg, 108.77 μmol , 1 당량)에 트리플루오로아세트산(5 mL)을 첨가하였다. 시스템을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 산성 HPLC(컬럼: Xtimate C18 150*40 mm*5 μm ; 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트니트릴]; (아세트니트릴)%: 1%-30%, 10분) 및 염기성 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 80*40 mm*3 μm ; 이동상: [물(0.5% 암모니아수)-아세트니트릴]; (아세트니트릴)%: 40%-70%, 8분)로 순차적으로 분리하여 화합물 18을 수득하였다. MS m/z : 552.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0526] 실시예 19



[0527]

[0528] 단계 1: 중간체 19-1의 제조

[0529] 16-1(0.1 g, 113.40 μmol , 1 당량)을 칭량하고, Pd(dppf)Cl₂(16.60 mg, 22.68 μmol , 0.2 당량), 1,4-디옥산(5 ml), H₂O(1 ml), 비닐보론산 피나콜 에스테르(26.20 mg, 170.10 μmol , 28.85 μl , 1.5 당량) 및 K₂CO₃(23.51 mg, 170.10 μmol , 1.5 당량)를 첨가하였다. 분위기를 질소로 3회 교체하였다. 혼합물을 95°C에서 15시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 직접 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(용출제: 5~20% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 분리하여 19-1을 수득하였다. MS m/z: 782.3 [M+H]⁺.

[0530] 단계 2: 중간체 19-2의 제조

[0531] 19-1(0.07 g, 89.52 μmol , 1 당량)을 칭량하고 DCM(10 ml) 및 m-CPBA(18.17 mg, 89.52 μmol , 85% 함량, 1 당량)를 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 중탄산나트륨을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 회전 증발 건조시켜 19-2를 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/z: 798.3 [M+H]⁺.

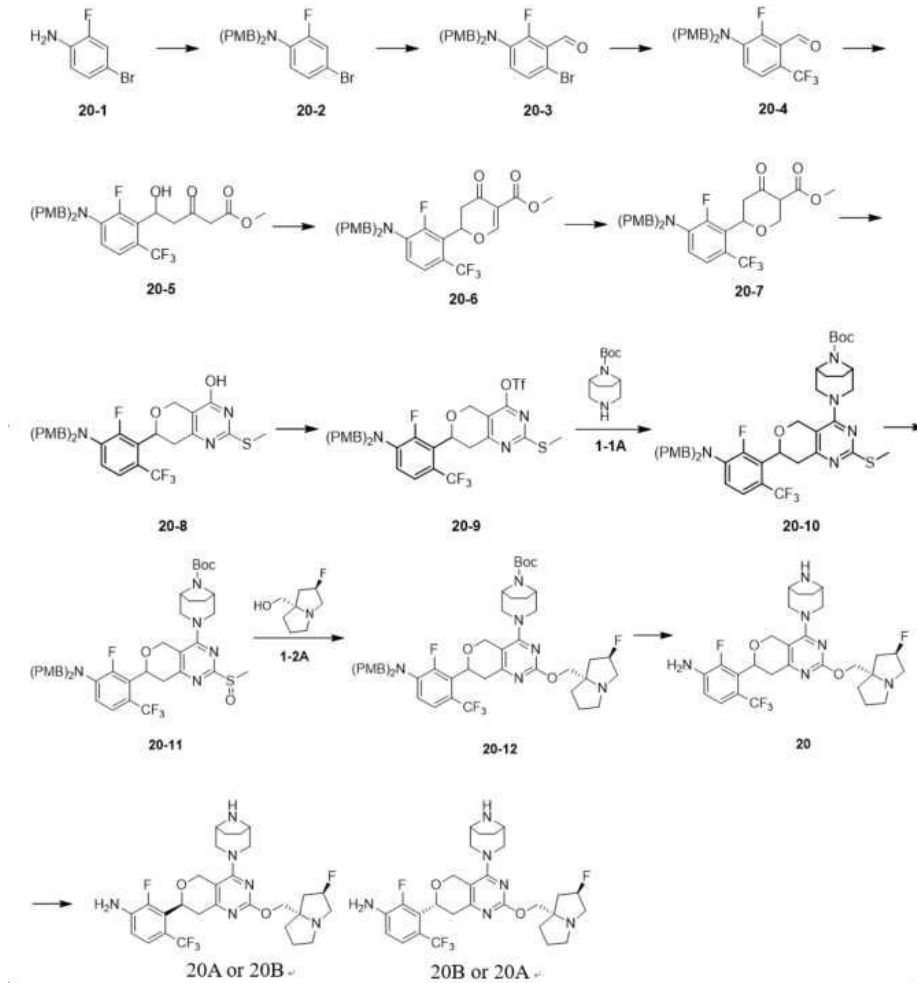
[0532] 단계 3: 중간체 19-3의 제조

[0533] 톨루엔(5 ml) 중의 1-2A(19.95 mg, 125.32 μmol , 2 당량)의 용액에 나트륨 3급-부톡사이드(9.03 mg, 93.99 μmol , 1.5 당량)를 20°C에서 첨가하고, 이어서 19-2(0.05 g, 62.66 μmol , 1 당량)를 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 120°C에서 5시간 동안 반응시켰다. 물을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 회전 증발 건조시켜 19-3을 수득하였다. MS m/z: 893.3 [M+H]⁺.

[0534] 단계 4: 화합물 19 하이드로클로라이드의 제조

[0535] 19-3(50 mg, 55.99 μmol , 1 당량)에 트리플루오로아세트산(3 ml)을 첨가하였다. 시스템을 55°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 산성 HPLC(크로마토그래피 컬럼: Xtimate C18 150*40 mm*5 μm ; 이동상: [물(0.05% 염산)-아세토니트릴]; (아세토니트릴): 1%-30%, 10분)로 분리하여 화합물 19 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS m/z: 553.3 [M+H]⁺.

[0536] 실시예 20



[0537]

[0538] 단계 1: 중간체 20-2의 합성

[0539] 화합물 20-1(85 g, 447.34 mmol, 1 당량), 탄산칼륨(154.57 g, 1.12 mol, 2.5 당량) 및 요오드화칼륨(74.26 g, 447.34 mmol, 1 당량)을 N-메틸피롤리돈(850 ml)에 첨가하고, p-메톡시벤질 클로라이드(143.62 g, 917.04 mmol, 2.05 당량)를 서서히 적가하였다. 시스템은 서서히 열을 30℃로 방출하였다. 가스가 명백히 생성되었다. 혼합물을 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 물 1 L에 붓고, 메틸 3급-부틸 에테르 500 ml를 첨가하였다. 혼합물을 교반하였다. 층을 분리하고 유기상을 수집하였다. 수성상을 메틸 3급-부틸 에테르(500 ml * 2)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화 염수(1 L x 2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물에 400 ml의 석유 에테르를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 슬러리화하고 여과하였다. 필터 케이크를 석유 에테르(100 ml*2)로 세정하였다. 여액을 회전 증발 건조시켜 화합물 20-2를 수득하였다. MS m/z =430.0[M+H]⁺.

[0540] 단계 2: 중간체 20-3의 합성

[0541] 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(39.39 g, 278.87 mmol, 47.34 ml, 3 당량)을 무수 테트라하이드로푸란(400 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 -10℃로 냉각시키고, 분위기를 질소로 3회 교체하였다. n-부틸 리튬(2.5 M, 111.55 ml, 3 당량)을 질소 하에서 적가하였다. 혼합물을 -10℃에서 10분 동안 반응시키고 -60℃로 냉각시켰다. 무수 테트라하이드로푸란(100 ml) 중의 화합물 20-2(40 g, 92.96 mmol, 1 당량)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 반응시킨 후, N,N-디메틸포름아미드(67.94 g, 929.56 mmol, 71.52 ml, 10 당량)를 신속하게 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 반응시켰다. 반응 용액을 포화 염화암모늄 500 ml에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(200 ml * 2)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화 염수 500 ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 100 ml의 용매 혼합물(석유 에테르:메틸 3급-부틸 에테르 = 5:1)로 16시간 동안 슬러리화하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 세정하고(석유 에테르:메틸 3급-부틸 에

테르 = 5:1, 50 ml * 2), 이어서 회전 증발 건조시켜 화합물 **20-3**을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.35 (s, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 5H), 6.90 - 6.77 (m, 5H), 4.24 (s, 4H), 3.79 (s, 6H). MS m/z =458.0[M+H]⁺.

[0542] **단계 3: 중간체 20-4의 합성**

[0543] 화합물 **20-3**(42 g, 91.64 mmol, 1 당량)을 N,N-디메틸포름아미드(210 ml)에 첨가하였다. 분위기를 질소로 3회 교체하였다. 요오드화 구리(3.49 g, 18.33 mmol, 0.2 당량)를 질소 하에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 가열하였다. 메틸 플루오로설포닐디플루오로아세테이트(52.82 g, 274.92 mmol, 3 당량)를 적가하였다. 혼합물을 100℃로 가열하고 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 메틸 3급-부틸 에테르(300 ml * 4)로 세정한 후, 여액을 물 1 L 및 포화 염수 1 L로 순차적으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켜 화합물 **20-4**를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 10.44 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.97 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 4H), 4.39 (s, 4H), 3.80 (s, 6H), MS m/z =448.0[M+H]⁺.

[0544] **단계 4: 중간체 20-5의 합성**

[0545] 수산화나트륨(1.27 g, 31.85 mmol, 60% 함량, 2.5 당량)을 테트라하이드로푸란(60 ml)에 용해시켰다. 분위기를 질소로 2회 교체하고, 이어서 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 메틸 아세토아세테이트(3.70 g, 31.85 mmol, 3.42 ml, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 다음 n-부틸 리튬(2.5 M, 12.74 ml, 2.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하고 -15℃로 냉각시켰다. 테트라하이드로푸란(5 ml) 중의 화합물 **20-4**(5.7 g, 12.74 mmol, 1 당량) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 100 ml를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 화합물 **20-5**를 수득하였다. MS m/z = 586.2[M+Na]⁺.

[0546] **단계 5: 중간체 20-6의 합성**

[0547] 화합물 **20-5**(6 g, 10.39 mmol, 1 당량)를 디클로로메탄(60 ml)에 용해하고, 이어서 N,N-디메틸포름아미드 디메틸아세탈(2.48 g, 20.78 mmol, 2.76 ml, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하고, 이어서 0℃로 냉각시켰다. 보론 트리플루오라이드 에테레이트 복합체(2.65 g, 18.70 mmol, 2.31 ml, 1.8 당량)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 여액을 포화 염화암모늄 용액 50 ml에 서서히 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 포화 염수(30 ml)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)로 정제하여 화합물 **20-6**을 수득하였다. MS m/z = 596.1[M+Na]⁺.

[0548] **단계 6: 중간체 20-7의 합성**

[0549] 화합물 **20-6**(4.2 g, 7.32 mmol, 1 당량)을 테트라하이드로푸란(40 ml)에 용해하였다. 혼합물을 -65℃로 냉각시키고, 트리-2급-부틸 리튬 보로하이드라이드(1 M, 8.79 ml, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응을 급냉시켰다. 반응 시스템을 10 ml의 포화 염화암모늄 용액에 서서히 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(10 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 포화 염수(20 ml)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 농축시켜 화합물 **20-7**을 수득하였다. MS m/z =576.2[M+H]⁺.

[0550] **단계 7: 중간체 20-8의 합성**

[0551] 화합물 **20-7**(2 g, 3.47 mmol, 1 당량) 및 S-메틸이소티오우레아 설페이트(4.84 g, 17.37 mmol, 5 당량)를 에탄올(40 ml) 및 물(5ml)에 용해하고, 이어서 탄산나트륨(1.29 g, 12.16 mmol, 3.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 추가로 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물 50 ml를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(40 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 포화 염수(20 ml)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켜 화합물 **20-8**을 수득하였다. MS m/z =616.1[M+H]⁺.

[0552] **단계 8: 중간체 20-9의 합성**

[0553] 화합물 **20-8**(2.25 g, 3.65 mmol, 1 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(2.83 g, 21.93 mmol, 3.82 ml, 6 당량)을 디클로로메탄(20 ml)에 용해하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 이어서 트리플루오로메탄설폰산 무수물(4.64 g, 16.45 mmol, 2.71 ml, 4.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 포화 염화암모늄(20 ml) 및 포화 염수(20 ml)로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)으로 정제하여 화합물 **20-9**를 수득하였다. MS m/z =748.1[M+H]⁺.

[0554] **단계 9: 중간체 20-10의 합성**

[0555] 화합물 **20-9**(0.35 g, 468.10 μmol, 1 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(302.50 mg, 2.34 mmol, 407.68 μl, 5 당량)을 N,N-디메틸포름아미드(3 ml)에 용해하고, 이어서 **1-1A**(248.43 mg, 1.17 mmol, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 에틸 아세테이트 25 ml를 첨가하였다. 혼합물을 포화 염화암모늄(25 ml) 및 포화 염수(25 ml*2)로 순차적으로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)으로 정제하여 화합물 **20-10**를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.27 (m, 1H), 7.14 -7.17(m, 4H), 6.81-6.84 (m, 5H), 5.13-5.16 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 6H), 3.89-3.79 (m, 8H), 3.46-3.39 (m, 3H), 2.97-3.07 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.93-1.99 (m, 3H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). MS m/z =810.3[M+H]⁺.

[0556] **단계 10: 중간체 20-11의 합성**

[0557] 화합물 **20-10**(300 mg, 370.41 μmol, 1 당량)을 디클로로메탄(3 ml)에 용해하고, 이어서 m-클로로퍼옥시벤조산(97.76 mg, 481.54 μmol, 85% 함량, 1.3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 20 ml의 디클로로메탄으로 희석하였다. 혼합물을 5% 티오황산나트륨(10 ml), 포화 중탄산나트륨(10 ml) 및 포화 염수(10 ml)로 순차적으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 5:1)으로 정제하여 화합물 **20-11**를 수득하였다. MS m/z =826.3[M+H]⁺.

[0558] **단계 11: 중간체 20-12의 합성**

[0559] **1-2A**(77.10 mg, 484.31 μmol, 2.5 당량)를 테트라하이드로푸란(3 ml)에 용해하였다. 혼합물을 -15°C로 냉각시키고, 이어서 나트륨 3급-부톡사이드(37.24 mg, 387.45 μmol, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -15°C에서 추가로 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 테트라하이드로푸란(1 ml) 중의 화합물 **20-11**(160 mg, 193.73 μmol, 1 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 20 ml의 포화 염화 암모늄 용액에 서서히 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(15 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 포화 염수(20 ml)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 컬럼(디클로로메탄:메탄올=50:1)으로 정제하여 화합물 **20-12**를 수득하였다. MS m/z =921.4[M+H]⁺.

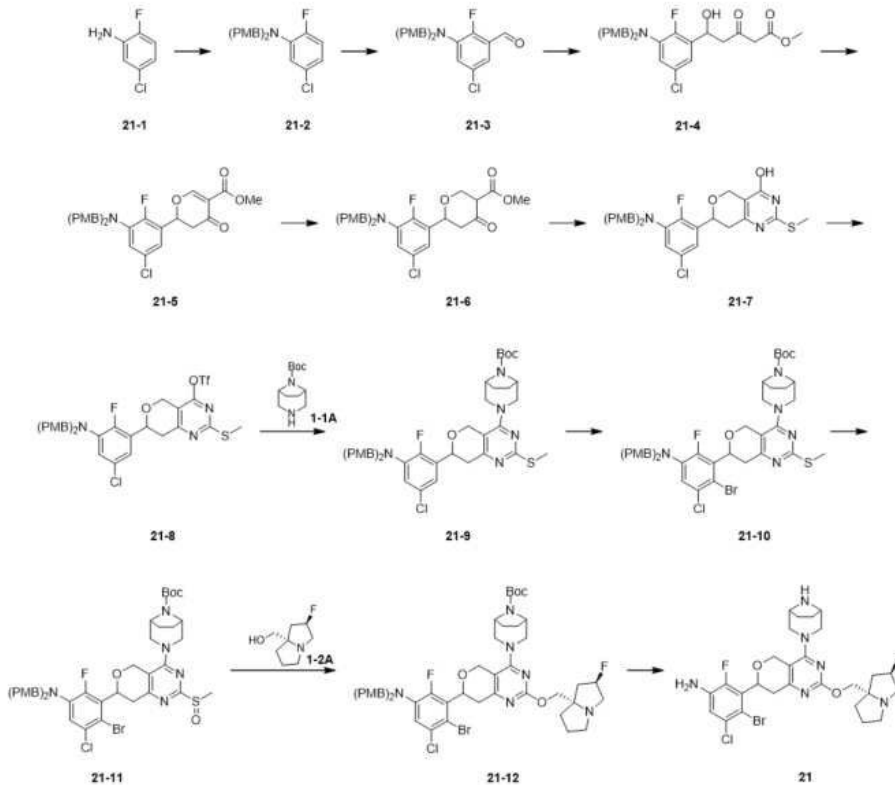
[0560] **단계 12: 화합물 20 하이드로클로라이드, 화합물 20A 및 화합물 20B의 합성**

[0561] 화합물 **20-12**(0.11 g, 119.43 μmol, 1 당량)를 디클로로메탄(4 ml)에 용해하고, 이어서 트리플루오로아세트산(1.36 g, 11.94 mmol, 884.31 μl, 100 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 10 ml에 서서히 부었다. 층이 분리되었다. 수성상을 포화 중탄산나트륨으로 pH 9로 조절하고 에틸 아세테이트(15 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 pre-HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μm; 이동상: [물(0.05% 염산)-아세토니트릴]; (아세토니트릴): 5%-25%, 8분)로 분리하여 화합물 **20** 하이드로클로라이드를 수득하였다. 이어서 화합물 **20** 하이드로클로라이드를 키랄 분리(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OD(250 mm*30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1% 암모니아수 에탄올]; (에탄올): 40%-40%, 12분)하여 화합물 **20A**(Rt = 3.920) 및 화합물 **20B**(Rt = 4.275)를 수득하였다.

[0562] 화합물 **20A**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.29 (m, 2H), 6.75-6.79(m, 1H), 5.12-5.33 (m, 2H), 4.75-4.79 (m, 2H), 3.88-4.10 (m, 5H), 2.96-3.58 (m, 12H), 2.15-2.28 (m, 3H), 1.87-1.96(m, 5H). MS m/z =581.2[M+H]⁺.

[0563] 화합물 **20B**: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.30 - 7.27 (m, 1H), 6.77 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.34 - 5.17 (m, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 4.80 - 4.71 (m, 2H), 4.17 - 4.06 (m, 3H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.49 - 3.08 (m, 6H), 3.06 - 2.89 (m, 3H), 2.31- 2.10 (m, 3H), 2.06 - 1.65 (m, 7H), MS m/z =581.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0564] 실시예 21



[0565]

[0566] 단계 1: 중간체 21-2의 합성

[0567] 사전-건조된 반응 플라스크에 화합물 **21-1**(20 g, 137.40 mmol, 1 당량), N,N-디메틸포름아미드(200 ml), 요오드화칼륨(22.81 g, 137.40 mmol, 1 당량) 및 무수 탄산칼륨(47.47 g, 343.50 mmol, 2.5 당량)을 첨가하였다. p-메톡시벤질 클로라이드(44.11 g, 281.67 mmol, 38.36 ml, 2.05 당량)를 교반하면서 첨가하고, 이어서 혼합물을 65°C로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, 이어서 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 200 ml의 메틸 3급-부틸 에테르로 세정하고 여액을 200 ml의 물에 첨가하여 추출하였다. 수성상을 에틸 아세테이트(100 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 포화 염수(200 ml*3)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 48시간 동안 50 ml의 석유 에테르로 슬러리화하였다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 수집하고 건조시켜 화합물 **21-2**를 수득하고, 이를 다음 단계에서 바로 사용하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7.18 - 7.17 (m, 5H), 6.85 - 6.82 (m, 6H), 4.24 (s, 4H), 3.74 - 3.71 (m, 6H). MS m/z =386.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0568] 단계 2: 중간체 21-3의 합성

[0569] 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(43.93 g, 311.00 mmol, 52.80 ml, 4 당량)을 테트라하이드로푸란(300 ml)에 용해시키고, 이어서 혼합물을 -5°C로 냉각시켰다. n-부틸 리튬(2.5 M, 124.40 ml, 4 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 이어서 -60°C로 냉각시켰다. 테트라하이드로푸란(30 ml) 중의 화합물 **21-2**(30g, 77.75mmol, 1 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, N,N-디메틸포름아미드(113.66 g, 1.55 mol, 119.64 ml, 20 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 200 ml를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(200 ml)로 추출하였다. 층이 분리되었다. 유기상을 포화 염수 100 ml로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 잔류물을 걸

럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)으로 정제하여 화합물 **21-3**을 수득하였다.

[0570] **단계 3: 중간체 21-4의 합성**

[0571] 수소화나트륨(6.38 g, 159.47 mmol, 60% 함량, 2.2 당량)을 테트라하이드로푸란(300 ml)에 용해시켰다. 분위기를 질소로 2회 교체하고, 이어서 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 메틸 아세토아세테이트(18.52 g, 159.47 mmol, 17.15 ml, 2.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서 n-부틸 리튬(2.5 M, 63.79 ml, 2.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하고 -15℃로 냉각시켰다. 테트라하이드로푸란(50 ml) 중의 화합물 **21-3**(30 g, 72.49 mmol, 1 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 100 ml를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)으로 정제하여 화합물 **21-4**를 수득하였다. MS m/z =530.2[M+H]⁺.

[0572] **단계 4: 중간체 21-5의 합성**

[0573] 화합물 **21-4**(20 g, 37.74 mmol, 1 당량)를 무수 디클로로(50 ml)에 용해하고 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(5.40 g, 45.28 mmol, 6.02 ml, 1.2 당량)을 질소 하에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 반응시켰다. 보론 트리플루오라이드 에테레이트(6.43 g, 45.28 mmol, 5.59 ml, 1.2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 50 ml의 포화 중탄산나트륨 용액에 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄(20 ml*2)으로 추출하고 층을 분리하였다. 유기상을 합하고, 포화 염수 30ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트=10:1-1:1)으로 정제하여 화합물 **21-5**를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.45 (s, 1H), 7.14 (m, 4H), 7.00 - 6.69 (m, 6H), 5.80 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 5H), 3.79 (m, 1H), 3.94 - 3.66 (m, 8H), 2.98 - 2.73 (m, 1H). MS m/z =540.2[M+H]⁺.

[0574] **단계 5: 중간체 21-6의 합성**

[0575] 화합물 **21-5**(12 g, 22.22 mmol, 1 당량)를 무수 테트라하이드로푸란(30 ml)에 첨가하고, 트리-2급-부틸 리튬 보로하이드라이드(11.83 g, 62.22 mmol, 13.60 ml, 2.8 당량)를 질소 하에서 첨가하였다. 혼합물을 -60℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 물 40 ml에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화 염수 20 ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트=100:0=3:1)으로 정제하여 화합물 **21-6**을 수득하였다. MS m/z =542.2[M+H]⁺.

[0576] **단계 6: 중간체 21-7의 합성**

[0577] 화합물 **21-6**(5.5 g, 10.15 mmol, 1 당량)을 에탄올(15 ml) 및 물(3 ml)에 첨가하고 중탄산나트륨(2.15 g, 20.30 mmol, 2 당량) 및 메틸이소티오우레아 설페이트(2.74 g, 30.44 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 45-50℃에서 16시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 물(20 ml) 및 에틸 아세테이트(20 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 포화 염수(20 ml*2)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켜 화합물 **21-7**의 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 다음 단계에 바로 사용하였다. MS m/z =582.2[M+H]⁺.

[0578] **단계 7: 중간체 21-8의 합성**

[0579] 화합물 **21-7**(6 g, 8.04 mmol, 1 당량)을 무수 디클로로메탄(20 ml)에 첨가하고, N,N-디이소프로필에틸아민(3.12 g, 24.12 mmol, 4.20 ml, 3 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0-10℃로 냉각시켰다. 트리플루오로메탄설폰산 무수물(4.08 g, 14.47 mmol, 2.39 ml, 1.8 당량)을 서서히 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 포화 염화암모늄 20 ml에 첨가하였다. 혼합물을 무수 디클로로메탄(10 ml*2)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화 염수 20 ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트=1:0-0:1)으로 정제하여 화합물 **21-8**을 수득하였다. MS m/z =714.1[M+H]⁺.

[0580] **단계 8: 중간체 21-9 하이드로클로라이드의 합성**

[0581] 화합물 **21-8**(0.8 g, 1.12 mmol, 1 당량), 화합물 **1-1A**(475.62 mg, 2.24 mmol, 2 당량) 및 DIPEA(434.33 mg, 3.36 mmol, 585.35 μl, 3 당량)를 N,N-디메틸포름아미드(5 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 반

응시켰다. 반응 용액을 포화 염화암모늄(20 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 포화 염수 20 ml로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트=3:1)으로 정제하고, 이어서 생성물을 예비 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 250*50 mm*10 μ m, 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트니트릴]; (아세트니트릴)%: 65%-95%, 10분)로 분리하여 화합물 21-9 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS m/z =776.3[M+H]⁺.

[0582] 단계 9: 중간체 21-10의 합성

[0583] 화합물 21-9 하이드로클로라이드(1.2 g)를 N,N-디메틸포름아미드(5 ml)에 용해하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 이어서 N-브로모숙신이미드(330.13 mg, 1.85 mmol, 1.2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물 30 ml를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(30 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 포화 염수(20 ml*2)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 잔류물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1-1:1)으로 정제하여 화합물 21-10을 수득하였다. MS m/z =856.1[M+H]⁺.

[0584] 단계 10: 중간체 21-11의 합성

[0585] 건조 반응 플라스크에 디클로로메탄(10 ml)을 첨가하고, 이어서 화합물 21-10(0.3 g, 350.8 μ mol, 1 당량)을 첨가하고 교반하였다. 이어서 m-클로로퍼옥시벤조산((213.6 mg, 1052.3 μ mol, 85% 함량, 3 당량)을 첨가하고 반응 시스템을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 디클로로메탄 10 ml로 희석하였다. 혼합물을 5% 티오황산나트륨 용액 5 ml 및 포화 염수 10 ml로 2회 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 예비 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μ m, 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트니트릴]; (아세트니트릴)%: 50%-80%, 8분)로 분리하여 화합물 21-11을 수득하였다. MS m/z =872.1[M+H]⁺.

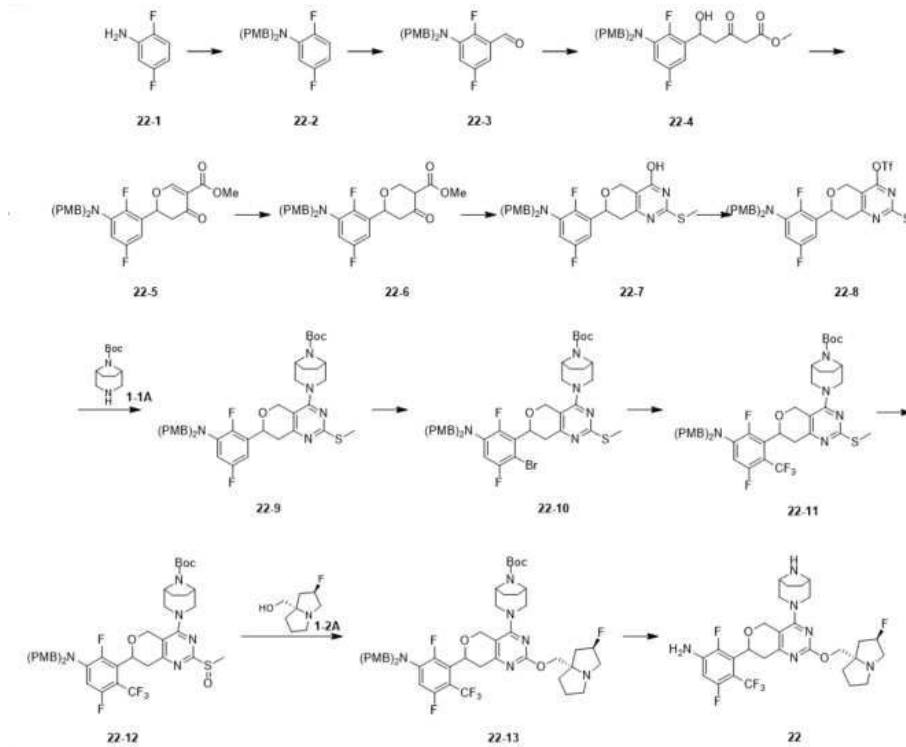
[0586] 단계 11: 중간체 21-12 하이드로클로라이드의 합성

[0587] 화합물 1-2A(274.09 mg, 1.72 mmol, 5 당량)를 무수 테트라하이드로푸란(10 ml)에 첨가하고 나트륨 3급-부톡사이드(148.91 mg, 1.55 mmol, 4.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -15℃에서 30분 동안 반응시켰다. 화합물 21-11(0.3 g, 344.33 μ mol, 1 당량)을 첨가하고 -15℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 용액 5 ml를 첨가하였다. 추출을 위해 에틸 아세테이트(5 ml*2)를 첨가하였다. 유기상을 합하고 포화 염수(5 ml*2)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 80*40 mm*3 μ m; 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트니트릴]; (아세트니트릴)%: 46%-66%, 7분)로 정제하여 화합물 21-12 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS m/z = 967.3[M+H]⁺.

[0588] 단계 12: 화합물 21 하이드로클로라이드의 합성

[0589] 화합물 21-12 하이드로클로라이드(90.00 mg)를 무수 디클로로(7 ml) 중의 트리플루오로아세트산(2.12 g, 18.63 mmol, 1.38 ml, 200 당량)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -10 내지 0℃에서 1시간 동안 반응시켰다. 생성물을 물 10 ml에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트(5 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 포화 염수(5 ml*2)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 예비 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80*30 mm*3 μ m; 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트니트릴]; (아세트니트릴)%: 15%-35%, 8분)로 분리하여 화합물 21 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS m/z =627.1[M+H]⁺.

[0590] 실시예 22



[0591]

[0592] 단계 1: 중간체 22-2의 합성

[0593]

화합물 22-1(50 g, 387.28 mmol, 1 당량), 요오드화칼륨(64.29 g, 387.28 mmol, 1 당량) 및 무수 탄산칼륨(133.81 g, 968.19 mmol, 2.5 당량)을 N,N-디메틸포름아미드(500 ml)에 첨가하였다. p-메톡시벤질 클로라이드(121.30 g, 774.55 mmol, 105.48 ml, 2 당량)를 교반하면서 적가하였다. 혼합물을 60℃에서 5시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 물 300 ml에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(200 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화 염수 100 ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트=1:0-0:1)으로 정제하여 화합물 22-2를 수득하였다. MS m/z = 370.0[M+H]⁺.

[0594]

단계 2: 중간체 22-3의 합성

[0595]

2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(81.22 g, 574.98 mmol, 97.62 ml, 4 당량)을 무수 테트라하이드로푸란(500 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 -5℃로 냉각시키고, n-부틸 리튬(2.5 M, 229.99 ml, 4 당량)을 적가하였다. 혼합물을 -5 내지 0℃에서 15분 동안 반응시키고 -60℃로 냉각시켰다. 테트라하이드로푸란(50 ml) 중의 화합물 22-2(59 g, 143.75 mmol, 1 당량)의 용액을 첨가하고 혼합물을 -60℃에서 0.5시간 동안 반응시켰다. N,N-디메틸포름아미드(210.13 g, 2.87 mol, 221.19 ml, 20 당량)를 신속하게 첨가하고 혼합물을 -60℃에서 10분 동안 반응시켰다. 반응 용액을 포화 염화암모늄 300 ml에 부었다. 혼합물을 메틸 3급-부틸 에테르(100 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화 염수 100 ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 =10:1)으로 정제하여 화합물 22-3을 수득하였다. MS m/z = 398.1[M+H]⁺.

[0596]

단계 3: 중간체 22-4의 합성

[0597]

NaH(5.31 g, 132.86 mmol, 60% 함량, 2.2 당량) 및 무수 테트라하이드로푸란(150 ml)을 질소 분위기 하에 0℃에서 0.5시간 동안 반응시켰다. 메틸 아세토아세테이트(15.43 g, 132.86 mmol, 14.28 ml, 2.2 당량)를 적가하고 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 반응시켰다. n-BuLi(2.5 M, 53.14 ml, 2.2 당량)를 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 반응시키고 -50℃로 냉각시켰다. 무수 테트라하이드로푸란(50 ml) 중의 화합물 22-3(24 g, 60.39 mmol, 1 당량)의 용액을 적가하고 혼합물을 -50℃에서 0.5시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 용액 80 ml를 가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 포화 염수 100 ml로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이

트 = 1:0-3:1)으로 정제하여 화합물 **22-4**를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.18 - 7.16 (m, 4H), 6.84 - 6.82 (m, 4H), 6.76 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.52 - 5.44 (m, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.88 - 3.67 (m, 9H), 3.53 (s, 2H), 3.30 (d, J = 4Hz, 1H), 3.01 - 2.88 (m, 2H). MS m/z =514.2[M+H] $^+$.

[0598] **단계 4: 중간체 22-5의 합성**

[0599] 화합물 **22-4**(12 g, 23.37 mmol, 1 당량)를 무수 디클로로(50 ml)에 용해하고 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(4.18 g, 35.05 mmol, 4.66 ml, 1.5 당량)을 질소 하에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 반응시켰다. 보론 트리플루오라이드 에테레이트(6.63 g, 46.74 mmol, 5.77 ml, 2 당량)를 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 20 ml의 포화 중탄산나트륨 용액에 첨가하였다. 층이 분리되었다. 수성상을 20 ml의 디클로로메탄으로 추가로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화 염수 20 ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0-3:1)으로 정제하여 화합물 **22-5**를 수득하였다. MS m/z =524.2[M+H] $^+$.

[0600] **단계 5: 중간체 22-6의 합성**

[0601] 화합물 **22-5**(10.5 g, 20.06 mmol, 1 당량)를 무수 테트라하이드로푸란(30 ml)에 첨가하고, 트리-2급-부틸 리튬 보로하이드라이드(1 M, 22.06 ml, 1.1 당량)를 질소 하에서 첨가하였다. 혼합물을 -60°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 30 ml의 희 염산에 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(10 ml*2)로 추출하였다. 층이 분리되었다. 유기상을 합하고, 포화 염수 20 ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트=1:0-3:1)으로 정제하여 화합물 **22-6**를 수득하였다. MS m/z =526.2[M+H] $^+$.

[0602] **단계 6: 중간체 22-7의 합성**

[0603] 화합물 **22-6**(4 g, 7.61 mmol, 1 당량)을 에탄올(16 ml) 및 물(4 ml)에 첨가하고 중탄산나트륨(1.61 g, 15.22 mmol, 2 당량) 및 메틸이소티오우레아 설페이트(2.06 g, 22.83 mmol, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 45 내지 50°C에서 16시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 10 ml의 물에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(10 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 포화 염수(10 ml*2)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축하여 화합물 **22-7**의 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 다음 단계에서 바로 사용하였다. MS m/z =566.2[M+H] $^+$.

[0604] **단계 7: 중간체 22-8의 합성**

[0605] 화합물 **22-7**(4.8 g, 4.67 mmol, 1 당량)을 무수 디클로로메탄(20 ml)에 첨가하고 트리플루오로메탄설폰산 무수물(1.98 g, 7.00 mmol, 1.16 ml, 1.5 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 10°C로 냉각시켰다. N,N-디이소프로필에틸아민(1.81 g, 14.00 mmol, 2.44 ml, 3 당량)을 서서히 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 20 ml를 가하였다. 층이 분리되었다. 유기상을 포화 염수(5 ml*2)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트 = 1:0-5:1)으로 정제하여 화합물 **22-8**를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.17 - 7.15 (m, 4H), 6.86 - 6.83 (m, 4H), 6.75 - 6.72 (m, 1H), 6.54 - 6.50 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 2H), 4.83 - 4.79 (m, 1H), 4.23 - 4.20 (m, 5H), 3.82 - 3.80 (m, 7H), 2.56 (s, 3H). MS m/z =698.1[M+H] $^+$.

[0606] **단계 8: 중간체 22-9의 합성**

[0607] 화합물 **22-8**(3.7 g, 5.30 mmol, 1 당량), 화합물 **1-1A**(2.25 g, 10.61 mmol, 2 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(2.06 g, 15.91 mmol, 2.77 ml, 3 당량)을 N,N-디메틸포름아미드(20 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 포화 염화암모늄 20 ml에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화 염수 20 ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트=3:1)으로 정제하여 화합물 **22-9**를 수득하였다. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.17-7.15 (m, 4H), 6.85-6.83 (m, 4H), 6.72-6.70 (m, 1H), 6.50-6.46 (m, 1H), 5.11-5.07 (m, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 6H), 3.80 (s, 6H), 3.43 - 2.84 (m, 5H), 2.51 (s, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 3H), 1.69 - 1.66 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). MS m/z =760.3[M+H] $^+$.

[0608] 단계 9: 중간체 22-10의 합성

[0609] 화합물 22-9(0.6 g, 789.58 μmol , 1 당량)를 N,N-디메틸포름아미드(10 ml)에 용해하고 N-브로모숙신이미드(98.37 mg, 552.70 μmol , 0.7 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0 내지 10°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 물 20 ml를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(10 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 포화 염수(10 ml*2)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 예비 박층 크로마토그래피(석유 에테르:에틸 아세테이트=1:1)로 분리하여 화합물 22-10을 수득하였다. MS m/z =838.2[M+H]⁺.

[0610] 단계 10: 중간체 22-11의 합성

[0611] 화합물 22-10(0.3 g, 357.65 μmol , 1 당량), 메틸 플루오로설포닐디플루오로아세테이트(343.55 mg, 1.79 mmol, 227.52 μl , 5 당량) 및 요오드화 제1구리(136.23 mg, 715.31 μmol , 2 당량)를 N,N-디메틸포름아미드(10 ml)에 용해하였다. 분위기를 질소로 3회 교체하고, 질소 분위기 하에서 100°C에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 물 10 ml에 부었다. 혼합물을 메틸 3급-부틸 에테르(10 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화 염수 10 ml로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18(250*70 mm, 15 μm); 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트ونی트릴]; (아세트ونی트릴): 50%-98%, 20분)로 정제하였다. 분리된 용액을 포화 중탄산나트륨 용액으로 pH 7-8로 조절하였다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켜 화합물 22-11을 수득하였다. MS m/z =828.3[M+H]⁺.

[0612] 단계 11: 중간체 22-12의 합성

[0613] 건조 반응 플라스크에 디클로로메탄(10 ml)을 첨가하고 이어서 화합물 22-11(130 mg, 157.02 μmol , 1 당량)을 첨가하고 교반하였다. 이어서 m-클로로퍼옥시벤조산(22.32 mg, 109.92 μmol , 85% 함량, 0.7 당량)을 첨가하고 반응 시스템을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 디클로로메탄 10 ml로 희석하였다. 혼합물을 5% 티오황산나트륨 용액 5 ml 및 포화 염수 10 ml로 2회 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 예비 박층 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리하여 화합물 22-12를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.17 - 7.10 (m, 4H), 6.87 - 6.83 (m, 4H), 6.58-6.53 (m, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 4.87 - 4.75(m, 2H), 4.44 - 4.22 (m, 6H), 3.80 (s, 6H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.20 - 3.14 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.05 - 1.92 (m, 4H), 1.49 (s, 9H), MS m/z =844.3[M+H]⁺.

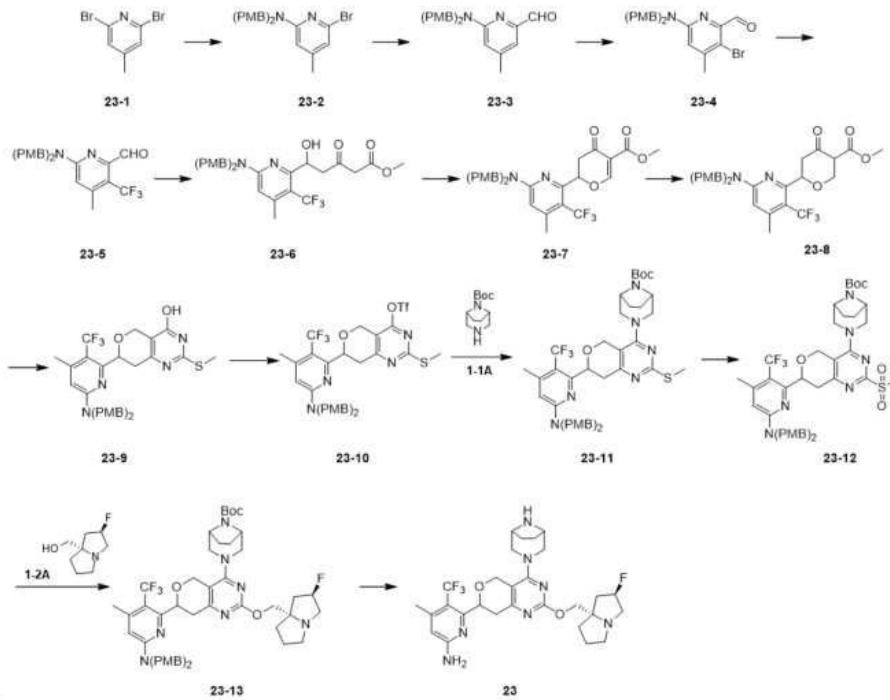
[0614] 단계 12: 중간체 22-13의 합성

[0615] 화합물 1-2A(226.38 mg, 1.42 mmol, 20 당량)를 무수 테트라하이드로푸란(10 ml)에 첨가하고 나트륨 3급-부톡사이드(109.32 mg, 1.14 mmol, 16 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 -15°C에서 15분 동안 반응시켰다. 화합물 22-12(60 mg, 71.10 μmol , 1 당량)를 첨가하고 혼합물을 -15°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 5 ml를 가하였다. 반응 용액을 합한 후, 혼합물을 에틸아세테이트(10 ml*3)로 추출하였다. 유기상을 합하고 포화 염수(20 ml*2)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 잔류물을 예비 박층 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리하여 화합물 22-13을 수득하였다. MS m/z = 939.5[M+H]⁺.

[0616] 단계 13: 화합물 22 하이드로클로라이드의 합성

[0617] 화합물 22-13(60.00 mg, 63.90 μmol , 1 당량)을 무수 디클로로(5 ml) 중의 트리플루오로아세트산(1.46 g, 12.78 mmol, 946.19 μl , 200 당량) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 -10 내지 0°C에서 1시간 동안 반응시켰다. 생성물을 물 10 ml에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트(5 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 포화 염수(5 ml*2)로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 80*40 mm*3 μm ; 이동상: [물(0.05% 염산)-아세트ونی트릴]; (아세트ونی트릴): 1%-30%, 7분)로 정제하여 화합물 22 하이드로클로라이드를 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 6.65-6.60 (m, 1H), 6.74 - 6.53 (m, 1H), 5.66 - 5.53 (m, 1H), 5.22 - 5.19 (m, 1H), 4.99-4.96 (m, 3H), 4.25 - 4.18 (m, 2H), 4.04 - 3.87 (m, 5H), 3.55 - 3.38 (m, 3H), 3.08 - 2.73 (m, 1H), 2.67 - 1.87 (m, 11H). MS m/z =599.2[M+H]⁺.

[0618] 실시예 23



[0619]

[0620] 단계 1: 중간체 23-2의 합성

[0621]

화합물 23-1(1.2 g, 4.78 mmol, 1 당량) 및 비스-(4-메톡시벤질)-아민(2.46 g, 9.56 mmol, 2 당량)을 N-메틸피롤리돈(30 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 200℃에서 1시간 동안 마이크로파로 반응시켰다. 반응 용액을 에틸 아세테이트 250 ml로 희석하고, 이어서 물(20 ml×3) 및 포화 염수 20 ml로 세척하였다. 유기상을 건조시키고 여과하여 건조제를 제거하였다. 여액으로부터 감압 하에서 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~35%)으로 정제하여 화합물 23-2를 수득하였다. MS m/z=428.6 [M+H]⁺.

[0622]

단계 2: 중간체 23-3의 합성

[0623]

화합물 23-2(4 g, 9.36 mmol, 1 당량)를 무수 테트라하이드로푸란(20 ml)에 용해하였다. 혼합물을 질소 하에서 -78℃로 냉각시키고, 이어서 n-부틸 리튬(2.5 M, 6.74 ml, 1.1 당량)을 적가하였다. 첨가 완료 후에, 혼합물을 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 이어서 N,N-디메틸포름아미드(2.05 g, 28.08 mmol, 3 당량)를 적가하였다. 첨가 완료 후에, 혼합물을 0.5시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응물을 포화 암모늄 클로라이드 10 ml 및 물 20 ml로 급냉시키고, 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml × 2)로 추출하였다. 유기상을 합하고 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~15%)으로 정제하여 화합물 23-3을 수득하였다. ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 9.93 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.8Hz, 4H), 6.86 (d, J = 8.8Hz, 4H), 6.49 (s, 1H), 4.77 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).

[0624]

단계 3: 중간체 23-4의 합성

[0625]

화합물 23-3(2.09 g, 2.66 mmol, 1 당량)을 DMF(20 ml)에 용해시키고, 이어서 NBS(988.15 mg, 5.55 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 실온(20℃)에서 2시간 동안 질소 하에서 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 에틸 아세테이트 60 ml로 희석하고, 이어서 물(20 ml x 3) 및 포화 식염수 20 ml로 세척하였다. 유기상을 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~25%)으로 정제하여 화합물 23-4를 수득하였다.

[0626]

단계 4: 중간체 23-5의 합성

[0627]

화합물 23-4(1.98 g, 4.34 mmol, 1 당량) 및 메틸 플루오로로설포닐디플루오로아세테이트(4.17 g, 2.17 mmol, 5 당량)를 DMF(20 ml)에 첨가하고, 이어서 CuI(205 mg, 1.08 mol, 1 당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 질소로 퍼징하고 오일욕(100℃)에 넣고 8시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~25%)으로 정제하여 화합물 23-5를 수득

하였다. MS $m/z=445.1[M+H]^+$.

[0628] **단계 5: 중간체 23-6의 합성**

[0629] 수산화나트륨(899.91 mg, 22.50 mmol, 60% 함량, 2 당량)을 무수 테트라하이드로푸란(50 ml)에 현탁시켰다. 혼합물을 질소 하에서 0°C로 냉각시키고, 이어서 메틸 아세토아세테이트(2.61 g, 22.50 mmol, 2.42 ml, 2.0 당량)를 서서히 적가하였다. 첨가 완료 후에, 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 n-부틸 리튬(2.5 M, 9.0 ml, 2 당량)을 적가하였다. 첨가 완료 후에, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 빙욕을 제거하였다. 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. 마지막으로, 혼합물에 무수 테트라하이드로푸란(10 ml) 중의 화합물 **23-5**(5 g, 11.25 mmol, 1 당량) 용액을 적가하였다. 첨가 완료 후에, 혼합물을 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액에 물 20 ml를 첨가하여 반응을 급냉시키고, 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~45%)으로 정제하여 화합물 **23-6**을 수득하였다. MS $m/z=561.2 [M+H]^+$.

[0630] **단계 6: 중간체 23-7의 합성**

[0631] 화합물 **23-6**(2.9 g, 5.17 mmol, 1 당량) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(1.85 g, 15.52 mmol, 2.06 ml, 3 당량)을 무수 디클로로메탄(20 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 실온(20°C)에서 24시간 동안 교반하면서 반응시키고, 이어서 0°C로 냉각시켰다. 마지막으로, 혼합물에 보론 트리플루오라이드 에테레이트(734.25 mg, 5.17 mmol, 636.26 μ l, 1 당량)를 첨가하였다. 첨가 완료 후에, 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~40%)으로 정제하여 화합물 **23-7**을 수득하였다. MS $m/z=593.1 [M+Na]^+$.

[0632] **단계 7: 중간체 23-8의 합성**

[0633] 화합물 **23-7**(635 mg, 1.11 mmol, 1 당량)을 무수 테트라하이드로푸란(5 ml)에 용해하였다. 혼합물을 질소 하에서 -78°C로 냉각시킨 다음, 트리-2급-부틸 리튬 보로하이드라이드(1 M, 1.11 ml, 1 당량)를 적가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응물을 1 M 염산 1 ml로 급냉시키고, 이어서 포화 염수 20 ml 및 에틸 아세테이트 50 ml를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~25%)으로 정제하여 화합물 **23-8**을 수득하였다. MS $m/z=573.2 [M+H]^+$.

[0634] **단계 8: 중간체 23-9의 합성**

[0635] 화합물 **23-8**(630 mg, 1.1 mmol, 1 당량) 및 2-메틸티오우레아 모노설페이트(621.31 mg, 3.30 mmol, 3 당량)를 무수 에탄올(10 ml)에 첨가하고, 이어서 탄산나트륨(233.24 mg, 2.2 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 오일욕(60°C)에 첨가하고 18시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물에 5 ml의 물 및 50 ml의 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 혼합물을 2 M 염산으로 ~6-7의 pH로 조절하였다. 유기상이 분리되었다. 수성상을 30 ml의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 건조제를 제거하였다. 여액을 감압 하에서 용매를 제거하여 화합물 **23-9**를 수득하였다. MS $m/z=613.2[M+H]^+$.

[0636] **단계 9: 중간체 23-10의 합성**

[0637] 화합물 **23-9**(541 mg, 883.63 μ mol, 1 당량)를 N,N-디메틸포름아미드(4 ml)에 용해하고, 이어서 PhNTf₂(473.19 mg, 1.32 mmol, 1.5 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(342.38 mg, 2.65 mmol, 461.43 μ l, 3당량)을 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 실온(20°C)에서 1.5시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 에틸 아세테이트 100 ml로 희석하고, 이어서 혼합물을 물(10 ml x 3) 및 포화 염수 10 ml로 세척하였다. 유기상을 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~10%)로 정제하여 화합물 **23-10**을 수득하였다. MS $m/z=745.3 [M+H]^+$.

[0638] **단계 10: 중간체 23-11의 합성**

[0639] 화합물 **23-10**(240 mg, 322.27 μ mol, 1당량) 및 화합물 **1-1A**(82.1 mg, 386.72 μ mol, 1.3당량)를 N,N-디메틸포름아미드(3 ml)에 첨가하고, 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민(124.95 mg, 966.80 μ mol, 168.40 μ l, 3 당량)

를 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 오일욕(100℃)에 첨가하고 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~35%)으로 정제하여 화합물 **23-11**을 수득하였다. MS $m/z=807.4[M+H]^+$.

[0640] **단계 11: 중간체 23-12의 합성**

[0641] 화합물 **23-11**(210 mg, 260.27 μmol , 1 당량)을 무수 디클로로메탄(2 ml)에 용해하고, 이어서 m-클로로퍼옥시벤조산(105.67 mg, 520.49 μmol , 85% 함량, 2 당량)을 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~45%)으로 정제하여 화합물 **23-12**를 수득하였다. MS $m/z=839.3[M+H]^+$.

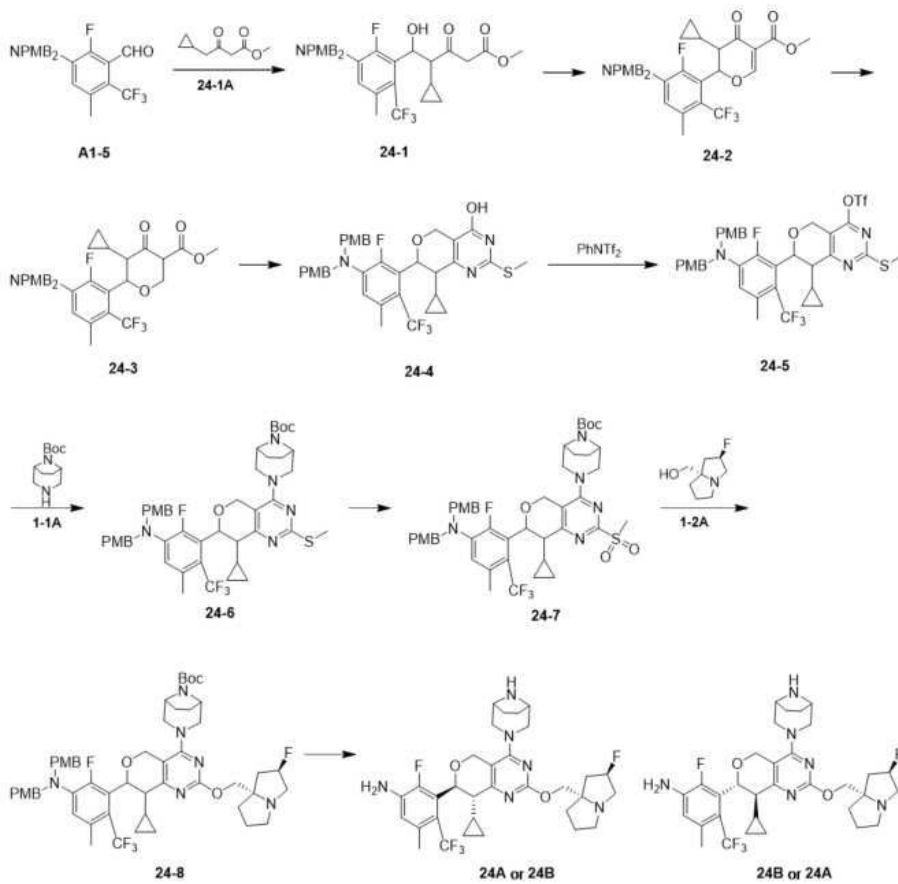
[0642] **단계 12: 중간체 23-13의 합성**

[0643] 화합물 **1-2A**(121.83 mg, 765.26 μmol , 3 당량) 및 나트륨 3급-부톡사이드(49.03 mg, 510.17 μmol , 2 당량)를 테트라하이드로푸란(2 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 이어서 테트라하이드로푸란(1 ml) 중의 화합물 **23-12**(214 mg, 255.09 μmol , 1 당량) 용액을 첨가하였다. 반응 용액을 20℃에서 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물에 에틸 아세테이트 30 ml 및 포화 염수 5 ml를 첨가하였다. 혼합물을 교반하여 등명하게 하였다. 유기상을 분리하고 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(메탄올/디클로로메탄=0~10%)으로 정제하여 화합물 **23-13**을 수득하였다. MS $m/z=918.2[M+H]^+$.

[0644] **단계 13: 화합물 23 포르메이트의 합성**

[0645] 화합물 **23-13**(194 mg, 221.32 μmol , 1 당량)을 트리플루오로아세트산(2 ml)에 첨가하고, 혼합물을 55℃에서 15시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물에 탄산나트륨 300 mg 및 에틸 아세테이트 5 ml를 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고 여과하였다. 여액으로부터 감압 하에서 용매를 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 예비 고성능 액체 크로마토그래피: (분리 조건: 컬럼: Phenomenex C18 150*40 mm*5 μm ; 이동상: [물(0.025% 포름산)-아세트니트릴]; (아세트니트릴)%: 1%-30%, 10분)로 분리하여 화합물 **23** 포르메이트를 수득하였다. MS $m/z=578.4[M+H]^+$.

[0646] 실시예 24



[0647]

[0648] 단계 1: 중간체 24-1의 합성

[0649]

수소화나트륨(866.75 mg, 21.67 mmol, 60% 함량, 2 당량)을 무수 테트라하이드로푸란(50 ml)에 현탁시켰다. 혼합물을 질소 하에서 0°C로 냉각시키고, 이어서 화합물 24-1A(3.38 g, 21.67 mmol, 2 당량)를 서서히 적가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 n-부틸 리튬(2.5 M, 8.67 ml, 2 당량)을 적가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 빙욕을 제거하였다. 혼합물을 -78°C로 냉각시켰다. 마지막으로, 혼합물에 무수 테트라하이드로푸란(10 ml) 중의 화합물 A1-5(5 g, 10.84 mmol, 1 당량)의 용액을 적가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액에 물 30 ml를 첨가하여 반응을 급냉시키고, 이어서 에틸 아세테이트(50 ml × 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~45%)으로 정제하여 화합물 24-1을 수득하였다. MS m/z=640.1 [M+Na]⁺.

[0650]

단계 2: 중간체 24-2의 합성

[0651]

화합물 24-1(6.50 g, 10.52 mmol, 1 당량) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈(3.76 g, 31.57 mmol, 4.19 ml, 3당량)을 무수 디클로로메탄(20 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 실온(20°C)에서 24시간 동안 교반하면서 반응시키고, 이어서 0°C로 냉각시켰다. 마지막으로, 혼합물에 보론 트리플루오라이드 에테레이트(1.49 g, 10.52 mmol, 1.30 ml, 1당량)를 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액에 20 ml의 중탄산나트륨 포화 용액을 첨가하여 반응을 급냉시키고, 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~45%)으로 정제하여 화합물 24-2를 수득하였다. MS m/z=628.2 [M+H]⁺.

[0652]

단계 3: 중간체 24-3의 합성

[0653]

화합물 24-2(5.0 g, 7.97 mmol, 1 당량)를 무수 테트라하이드로푸란(30 ml)에 용해하였다. 혼합물을 질소 하에서 -78°C로 냉각시키고, 이어서 트리-2급-부틸 리튬 보로하이드라이드(1 M, 7.97 ml, 1 당량)를 적가하였다. 첨

가 완료 후, 혼합물을 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응물을 10 ml의 1 M 염산으로 급냉시키고, 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 추출하였다. 유기상을 합하고 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~25%)으로 정제하여 화합물 **24-3**을 수득하였다. MS $m/z=630.2$ $[M+H]^+$.

[0654] **단계 4: 중간체 24-4의 합성**

[0655] 화합물 **24-3**(2.93 g, 4.65 mmol, 1 당량) 및 2-메틸티오우레아 모노설페이트(2.63 g, 13.96 mmol, 3 당량)를 무수 에탄올(10 ml)에 첨가하고, 이어서 탄산나트륨(986.43 mg, 9.31 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 오일욕(60°C)에 넣고 18시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물에 15 ml의 물 및 80ml의 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 혼합물을 2 M 염산으로 ~6-7의 pH로 조절하였다. 유기상이 분리되었다. 수성상을 에틸 아세테이트(50 ml x 3)로 추출하였다. 유기상을 합하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하여 건조제를 제거하였다. 여액을 농축시켜 화합물 **24-4**의 조 생성물을 수득하였다. MS $m/z=670.2$ $[M+H]^+$.

[0656] **단계 5: 중간체 24-5의 합성**

[0657] 화합물 **24-4**(3.15 g, 4.70 mmol, 1 당량)를 N,N-디메틸포름아미드(30 ml)에 용해하고, 이어서 화합물 PhNTf₂(2.52 g, 7.06 mmol, 1.5 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.82 g, 14.11 mmol, 2.46 ml, 3 당량)을 첨가하였다. 생성된 최종 반응 용액을 실온(20°C)에서 2시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~15%)으로 정제하여 화합물 **24-5**를 수득하였다. MS $m/z=802.2$ $[M+H]^+$.

[0658] **단계 6: 중간체 24-6의 합성**

[0659] 화합물 **24-5**(3.15 g, 4.70 mmol, 1 당량)를 N,N-디메틸포름아미드(30 ml)에 용해하고, 이어서 화합물 **1-1A**(2.52 g, 7.06 mmol, 1.5 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.82 g, 14.11 mmol, 2.46 ml, 3 당량)를 첨가하였다. 생성된 최종 반응 용액을 실온(20°C)에서 2시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~15%)으로 정제하여 화합물 **24-6**을 수득하였다. MS $m/z=864.3$ $[M+H]^+$.

[0660] **단계 7: 중간체 24-7의 합성**

[0661] 화합물 **24-6**(160 mg, 185.19 μmol, 1 당량)을 무수 디클로로메탄(2 ml)에 용해하고, 이어서 m-클로로퍼옥시벤조산(75.19 mg, 370.37 μmol, 85% 함량, 2 당량)을 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 20°C에서 15시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~25%)으로 정제하여 화합물 **24-7**을 수득하였다. MS $m/z=896.3$ $[M+H]^+$.

[0662] **단계 8: 중간체 24-8의 합성**

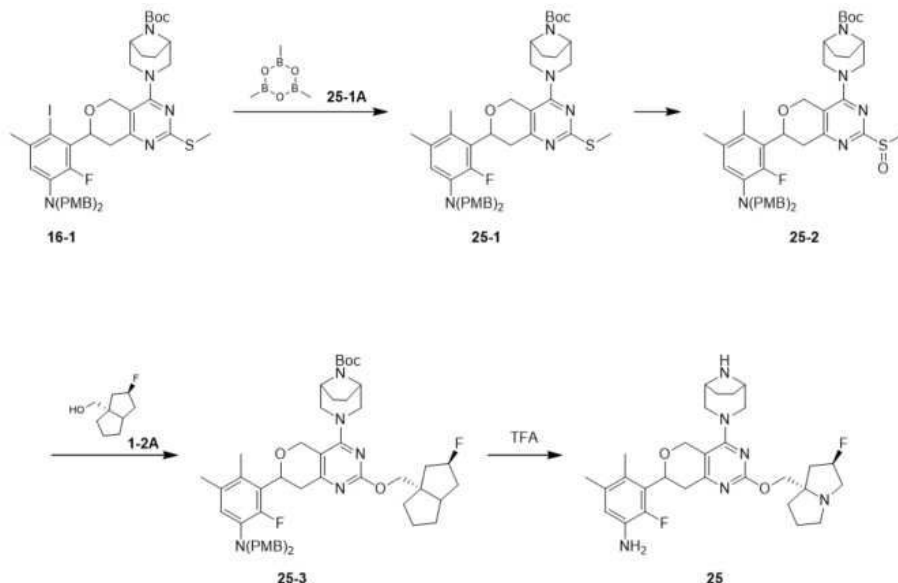
[0663] 화합물 **1-2A**(35.89 mg, 225.45 μmol, 2 당량) 및 나트륨 3급-부톡사이드(21.67 mg, 225.45 μmol, 2 당량)를 테트라하이드로푸란(1 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하면서 반응시키고, 이어서 테트라하이드로푸란(1 ml) 중의 화합물 **24-7**(101 mg, 112.72 μmol, 1 당량)의 용액을 첨가하였다. 생성된 최종 반응 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~65%)으로 정제하여 화합물 **24-8**을 수득하였다. MS $m/z=975.4$ $[M+H]^+$.

[0664] **단계 9: 화합물 24A 하이드로클로라이드 및 화합물 24B의 합성**

[0665] 화합물 **24-8**(94 mg, 96.40 μmol, 1 당량)을 트리플루오로아세트산(2 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 혼합물을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 예비 고성능 액체 크로마토그래피: (분리 조건: Phenomenex C18 150*40 mm*5 μm, 이동상[물(0.025% 포름산)-아세토니트릴]; (아세토니트릴): 5%-35%, 10분)로 분리하고, 이어서 (컬럼: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm*30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1% 암모니아수 에탄올]; (에탄올): 45%-45%) 체류 시간 Rt = 2.034(분)의 분리 조건으로 키랄 분리시켜 화합물 **24B**를 수득하였다. MS $m/z=635.9$ $[M+H]^+$. 추가적인 이성질체(체류 시간 Rt=2.469(분))를 예비 고성능 액체 크로마토그래피(컬럼: Welch Xtimate C18 100*40 mm*3 μm, 이동상: [물(0.025% 포름산)-아세토니트릴]; (아세토니

트릴)%) : 10%~40%, 8분)로 추가로 분리하였다. 0.5 ml의 HCl/1,4-디옥산을 첨가하여 화합물 **24A** 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS $m/z=635.8[M+H]^+$.

[0666] 실시예 25



[0667]

[0668] 단계 1: 중간체 25-1의 합성

[0669] 화합물 **16-1**(00 mg, 113.40 μmol , 1 당량), 화합물 **25-1A**(42.71 mg, 170.10 μmol , 47.56 μl , 50% THF 용액, 1.5 당량) 및 탄산칼륨(31.35 mg, 226.80 μmol , 2 당량)을 디옥산(2 ml)/물(0.4 ml)의 용매 혼합물에 첨가하고, 이어서 Pd(dppf)Cl₂(16.60 mg, 22.68 μmol , 0.2 당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 질소로 퍼징하고 95°C로 가열하여 15시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~30%)으로 정제하여 화합물 **25-1**을 수득하였다.

[0670] 단계 2: 중간체 25-2의 합성

[0671] 화합물 **25-1**(72 mg, 93.51 μmol , 1 당량)을 무수 디클로로메탄(1 ml)에 용해하고, 이어서 *m*-클로로퍼옥시벤조산(18.98 mg, 93.51 μmol , 85% 함량, 1 당량)을 첨가하였다. 생성된 반응 용액을 15°C에서 1시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 농축시켜 화합물 **25-2**를 수득하였다. MS $m/z=786.3[M+H]^+$.

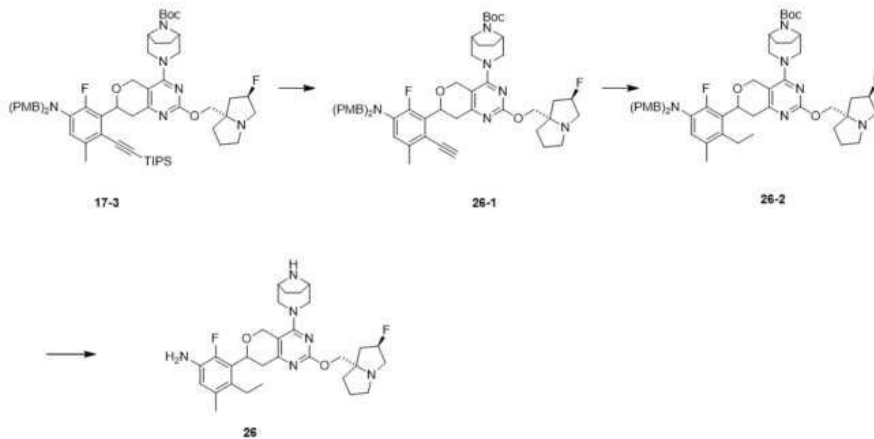
[0672] 단계 3: 중간체 25-3의 합성

[0673] 화합물 **1-2A**(45.57 mg, 286.27 μmol , 3당량), 나트륨 3급-부톡사이드 (18.34 mg, 190.85 μmol , 2 당량) 및 화합물 **25-2**(75 mg, 95.42 μmol , 1 당량)를 톨루엔(2 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 에틸 아세테이트 30 ml로 희석하고, 이어서 혼합물을 물 5ml 및 포화 염수 5 ml로 세척하였다. 유기상을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 컬럼(메탄올/디클로로메탄=0~5%)으로 정제하여 화합물 **25-3**을 수득하였다. MS $m/z=881.9[M+H]^+$.

[0674] 단계 4: 중간체 25 하이드로클로라이드의 합성

[0675] 화합물 **25-3**(71 mg, 80.58 μmol , 1 당량)을 트리플루오로아세트산(2 ml)에 첨가하고 50°C에서 5시간 동안 교반하면서 반응시켰다. 반응 용액을 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 예비 고성능 액체 크로마토그래피(분리 조건: 컬럼: Xtimate C18 150*40 mm*5 μm , 이동상: [물(0.05% 염산)-아세토니트릴]; (아세토니트릴)%) : 1%~30%, 10분)로 분리하여 화합물 **25** 하이드로클로라이드를 수득하였다, MS $m/z=541.3[M+H]^+$.

[0676] 실시예 26



[0677]

[0678] 단계 1: 중간체 26-1의 제조

[0679] 테트라하이드로푸란(10 ml) 중의 17-3(420 mg, 0.40 mmol) 용액에 테트라메틸암모늄 플루오라이드(150 mg, 1.61 mmol)를 첨가하였다. 시스템을 60°C에서 16시간 동안 가열하고, 이어서 50 ml의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 이어서 혼합물을 30 ml의 포화 염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켜 26-1을 수득하였다. MS m/z: 891.6 [M+1]⁺.

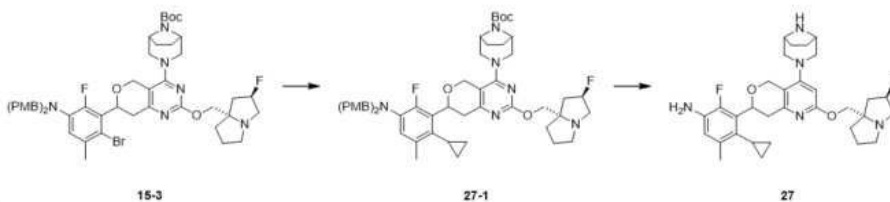
[0680] 단계 2: 중간체 26-2의 제조

[0681] 메탄올(10 ml) 중의 26-1(250 mg, 280.57 μmol, 1 당량) 용액에 팔라듐/탄소(20 mg, 10% 함량)를 첨가하였다. 시스템을 15 psi의 수소 압력 하에서 1시간 동안 20°C에서 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여액을 농축시켜 26-2를 수득하였다. MS m/z: 895.6 [M+1]⁺.

[0682] 단계 3: 화합물 26 하이드로클로라이드의 제조

[0683] 디클로로메탄(3 ml) 중의 26-2(220 mg, 245.79 μmol, 1 당량)의 용액에 트리플루오로아세트산(3 ml)을 첨가하였다. 시스템을 45°C에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 150*40 mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% 염산)-아세토니트릴]; (아세토니트릴)%: 1%-30%, 10분)로 정제하여 화합물 26 하이드로클로라이드를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.48 - 5.19 (m, 2H), 4.74 - 4.59 (m, 3H), 4.31 - 4.14 (m, 3H), 3.97 - 3.52 (m, 4H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.30 - 3.06 (m, 3H), 2.92 - 2.63 (m, 3H), 2.45 - 2.27 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.22 - 1.84 (m, 8H), 1.12 (t, J = 7.4 Hz, 3H). MS m/z: 555.2 [M+1]⁺.

[0684] 실시예 27



[0685]

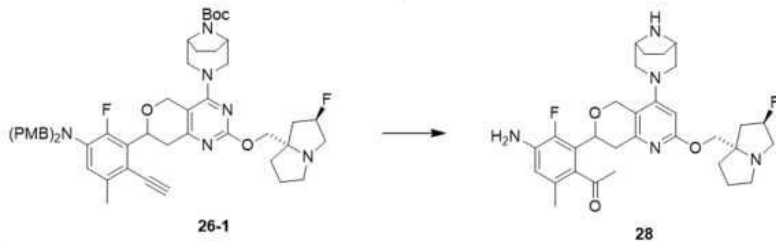
[0686] 단계 1: 중간체 27-1의 제조

[0687] 1,4-디옥산(10 ml) 및 물(1 ml)의 용액 혼합물에 15-3(200 mg, 0.212 mmol) 및 사이클로프로필보론산(92 mg, 1.059 mmol)을 첨가하고, 이어서 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐 디클로라이드(20 mg) 및 탄산나트륨(45 mg, 0.425 mmol)을 첨가하였다. 분위기를 질소로 3회 교체하였다. 시스템을 90°C에서 15시간 동안 반응시키고 여과하였다. 여액을 회전 증발 건조시켰다. 잔류물을 예비 박층 크로마토그래피(전개액: 디클로로메탄/메탄올 = 10:1)로 분리하여 27-1을 수득하였다. MS m/z: 907.6 [M+H]⁺.

[0688] 단계 2: 화합물 27 하이드로클로라이드의 제조

[0689] 디클로로메탄(2 ml) 중의 27-1(60 mg, 0.066 mmol) 용액에 트리플루오로아세트산(2 ml)을 첨가하였다. 시스템을 20℃에서 1시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Phenomenex C18 150*40 mm*5 μm; 이동상: [물(0.05% 염산)-아세토니트릴]; (아세토니트릴)%: 1%-30%, 10분)로 정제하여 화합물 27 하이드로클로라이드를 수득하였다. MS m/z: 565.5 [M+H]⁺.

[0690] 실시예 28

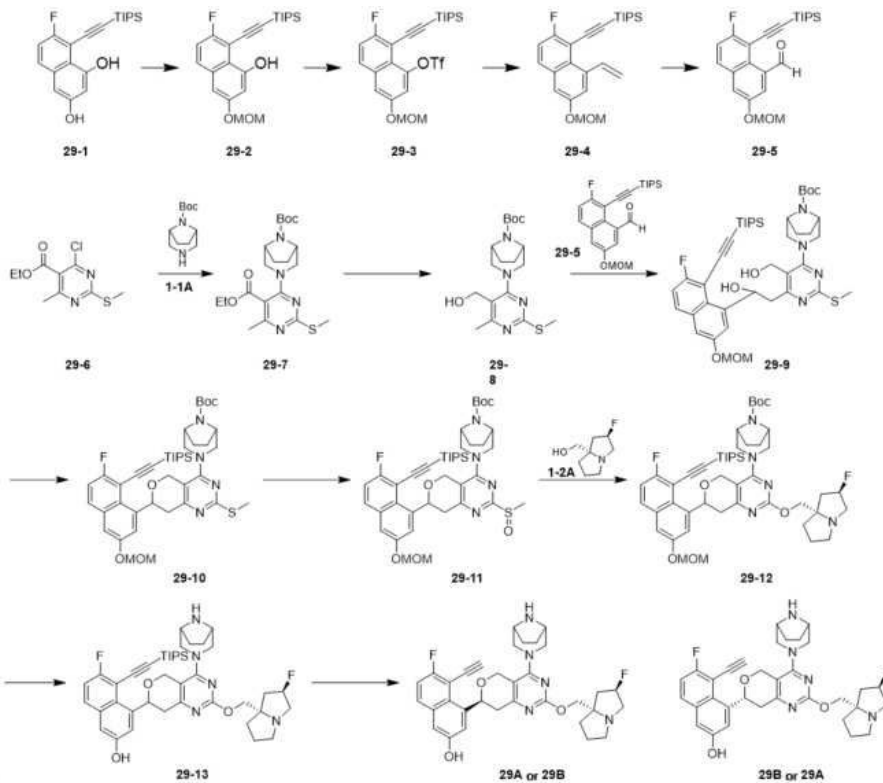


[0691]

[0692] 단계 1: 화합물 28 트리플루오로아세테이트의 제조

[0693] 디클로로메탄(0.5 ml) 중의 26-1(50 mg, 56.11 μmol) 용액에 트리플루오로아세트산(0.5 ml)을 첨가하였다. 시스템을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 100*40 mm*3 μm; 이동상: [물(0.025% 트리플루오로아세트산)-아세토니트릴]; (아세토니트릴)%: 0%-30%, 8분)로 정제하여 화합물 28 트리클로로아세테이트를 수득하였다. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.69 - 5.15 (m, 2H), 4.75- 4.71 (m, 2H), 4.60 - 4.36 (m, 4H), 4.22 - 3.96 (m, 3H), 3.95 - 3.65 (m, 5H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.75 - 2.55 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.43 - 2.25 (m, 4H), 2.20 - 1.96 (m, 7H).

[0694] 실시예 29



[0695]

[0696] 단계 1: 중간체 29-2의 합성

[0697] 화합물 29-1(50 g, 139.46 mmol, 1 당량)을 무수 디클로로메탄(500 ml)에 첨가하고 N,N-디이소프로필에틸렌디아민(54.07 g, 418.39 mmol, 72.87 ml, 3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 클로로메틸 메틸 에테

르(15.59 g, 193.64 mmol, 14.71 ml, 1.39 당량)를 서서히 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 18℃로 서서히 가온하였다. 반응 용액을 빙수 500 ml에 첨가하였다. 혼합물을 DCM(100 ml*2)으로 추출하였다. 유기상을 합하고, 이어서 포화 탄산나트륨 500 ml, 포화 염화암모늄 500 ml 및 절반-포화된 식염수 500 ml로 각각 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~50%)로 정제하여 화합물 **29-2**를 수득하였다. MS m/z =403.2[M+H]⁺.

[0698] 단계 2: 중간체 29-3의 합성

[0699] 화합물 **29-2**(36 g, 89.42 mmol, 1 당량) 및 N,N-디이소프로필에틸렌디아민(34.67 g, 268.27 mmol, 46.73 ml, 3 당량)을 무수 디클로로메탄(360 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 -40℃로 냉각시켰다. 트리플루오로메탄설폰산 무수물(37.85 g, 134.14 mmol, 22.13 ml, 1.5 당량)을 적가하였다. 혼합물을 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 빙수 300 ml에 첨가하였다. 층을 분리하고 추출하였다. 유기상을 포화 중탄산나트륨 용액 200 ml, 포화 염화암모늄 200 ml 및 염수 200 ml로 순차적으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/석유 에테르=0~30%)로 정제하여 화합물 **29-3**을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.71 (dd, J = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 21H).

[0700] 단계 3: 중간체 29-4의 합성

[0701] 화합물 **29-3**(34 g, 63.59 mmol, 1 당량)을 N,N-디메틸포름아미드(340 ml)에 첨가하고, 비닐트리부틸스탄난(42.03 g, 132.55 mmol, 38.56 ml, 2.08 당량) 및 염화 리튬(10.78 g, 254.38 mmol, 5.21 ml, 4 당량)을 첨가하였다. 분위기를 질소로 3회 교체하고, 질소 하에서 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 클로라이드(4.46 g, 6.36 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 20시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 20% KF 수용액 300 ml 및 메틸 3급-부틸 에테르 300 ml를 첨가하였다. 혼합물을 20분 동안 교반하고 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 메틸 3급-부틸 에테르(50 ml*4)로 세정하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 포화 염수 500 ml로 세정하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=20%)으로 정제하여 화합물 **29-4**를 수득하였다. MS m/z =413.3[M+H]⁺.

[0702] 단계 4: 중간체 29-5의 합성

[0703] 화합물 **29-4**(20 g, 48.47 mmol, 1 당량)를 무수 테트라하이드로푸란(200 ml) 및 물(50 ml)에 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 과요오드산나트륨(31.10 g, 145.42 mmol, 8.06 ml, 3 당량) 및 사산화오스튬(1.5 g, 5.90 mmol, 306.12 μl, 1.22e-1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 서서히 18℃로 가온하고 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 10% 티오황산나트륨 용액 300 ml에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100 ml*2)로 추출하였다. 유기상을 포화 염수 500 ml로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하였다. 여액을 농축시켰다. 조 생성물을 컬럼(에틸 아세테이트/석유 에테르=20%)으로 정제하여 화합물 **29-5**를 수득하였다. MS m/z =415.3[M+H]⁺.

[0704] 단계 5: 중간체 29-7의 합성

[0705] 디클로로메탄 중의 화합물 **29-6**(1 g, 4.05 mmol) 및 **1-1A**(1.03 g, 4.86 mmol) 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(1.05 g, 8.11 mmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온(25℃)에서 시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물(20 ml) 및 디클로로메탄(50 ml)을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 정제 시스템(에틸 아세테이트/석유 에테르=20%)으로 정제하여 화합물 **29-7**을 수득하였다. MS m/z =423.1[M+H]⁺.

[0706] 단계 6: 중간체 29-8의 합성

[0707] 테트라하이드로푸란(5 ml) 중의 화합물 **29-7**(0.6 g, 1.42 mmol) 용액에 리튬 알루미늄 테트라하이드라이드(0.1 g, 2.84 mmol)를 질소 하에서 0℃(빙-수욕 내)에서 조금씩 첨가하였다. 수득된 혼합물을 자연적으로 25℃로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 물(0.1 g), 15% 수산화나트륨 수용액(0.1 g) 및 물(0.3 g)을 순차적으로 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 테트라하이드로푸란(10 ml)으로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켜 화합물 **29-8**을 수득하였다. MS m/z = 381.1[M+H]⁺.

[0708] **단계 7: 중간체 29-9의 합성**

[0709] 테트라하이드로푸란(10 ml) 중의 화합물 **29-8**(0.5 g, 1.33 mmol) 용액에 리튬 디이소프로필아미드(1.51 ml, 3.02 mmol, 2 M)를 -65℃에서(드라이 아이스-에틸 아세테이트 욕에서) 질소 하에 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란(5 ml) 중의 화합물 **29-5**(0.5 g, 1.51 mmol) 용액을 적가하였다. 생성된 혼합물을 자연적으로 25℃로 가온하였다. 반응 용액에 0.1 M 회 염산 수용액(15 ml) 및 에틸 아세테이트(20 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 정제 시스템(에틸 아세테이트/석유 에테르=20%)으로 정제하여 화합물 **29-9**를 수득하였다. MS $m/z = 795.4[M+H]^+$.

[0710] **단계 8: 중간체 29-10의 합성**

[0711] 테트라하이드로푸란(10 ml) 중의 화합물 **29-9**(0.51 g, 641.44 μmol) 용액에 n-부틸 리튬(2.5 M, 564.47 μl)을 질소 하에 -65℃(드라이 아이스-에틸 아세테이트 욕에서)에서 적가하였다. 혼합물을 30분간 교반한 후, 테트라하이드로푸란(3 ml) 중의 p-톨루엔설편일 클로라이드(183.43 mg, 962.16 μmol) 용액을 적가하였다. 수득된 혼합물을 자연적으로 25℃로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액 50 ml를 가하여 반응을 급냉시키고, 이어서 에틸아세테이트 50 ml를 첨가하여 추출하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피 정제 시스템(에틸 아세테이트/석유 에테르=30%)으로 정제하여 화합물 **29-10**을 수득하였다. MS $m/z = 777.4[M+H]^+$.

[0712] **단계 9: 중간체 29-11의 합성**

[0713] 디클로로메탄(2 ml) 중의 화합물 **29-10**(45 mg, 57.91 μmol) 용액에 m-클로로퍼옥시벤조산(14.11 mg, 69.49 μmol, 85% 함량)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온(25℃)에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액에 2 ml의 포화 중탄산나트륨 수용액, 2 ml의 포화 아황산나트륨 수용액 및 5 ml의 디클로로메탄을 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 예비 TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트=20%)로 정제하여 화합물 **29-11**을 수득하였다. MS $m/z = 793.4[M+H]^+$.

[0714] **단계 10: 중간체 29-12의 합성**

[0715] 테트라하이드로푸란(2 ml) 중의 화합물 **1-2A**(32.12 mg, 201.76 μmol) 용액에 나트륨 3급-부톡사이드(19.39 mg, 201.76 μmol)를 0℃(빙-수욕)에서 질소 하에 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반한 후, 화합물 **29-11**(40 mg, 50.44 μmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 자연적으로 25℃로 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 0.5 M 회 염산을 첨가하여 반응 용액의 pH를 약 6으로 조절하였다. 5 ml의 에틸 아세테이트 및 2 ml의 포화 염수를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 수성상을 제거하였다. 유기상을 감압 하에서 농축시켜 화합물 **29-12**를 수득하였다. MS $m/z = 888.5[M+H]^+$.

[0716] **단계 11: 중간체 29-13의 합성**

[0717] 디클로로메탄(1 ml) 중의 화합물 **29-12**(45 mg, 50.67 μmol) 용액에 염산-에틸 아세테이트(4 M, 126.67 μl)를 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온(25℃)에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 직접 감압 하에서 농축시켜 화합물 **29-13** 트리플루오로아세테이트를 수득하였다. MS $m/z = 744.4[M+H]^+$.

[0718] **단계 12: 화합물 29A 및 화합물 29B의 합성**

[0719] DMF(1 ml) 중의 화합물 **29-13**(40 mg, 트리플루오로아세테이트) 용액에 불화세슘(40.83 mg, 268.82 μmol) 및 탄산칼륨(22.29 mg, 161.29 μmol)을 첨가하였다. 수득된 혼합물을 실온(25℃)에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 여과하고 5 ml의 메탄올로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔류물을 예비 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 75*30 mm*3 μm; 이동상: [물(0.025% 포름산)-아세트니트릴]; 아세트니트릴%: 10%-40%, 8분)로 정제하고, 이어서 키랄 분리(컬럼: DAICEL CHIRALCEL OD(250 mm*30 mm, 10 μm); 이동상: [0.1% 암모니아물 메탄올]; 메탄올 %: 40%-40%, 12분)하여 화합물 **29A**(Rt=1.386분) 및 화합물 **29B**(Rt=2.079분)를 수득하였다. MS $m/z = 588.3[M+H]^+$.

[0720] **생물학적 분석 데이터:**

[0721] 분석 실시예 1. KRAS^{G12D} 억제 활성 분석

[0722] 1. 목적

[0723] GTP에의 KRAS의 결합을 유효하게 억제할 수 있는 화합물을 TR-FRET 방법으로 스크리닝하였다.

[0724] 2. 소모품 및 장비

[0725] [표 1]

[0726] 소모품 및 장비

명칭	판매자	제품 번호
HEPES (4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설펜산) pH 7.3	Thermo Fisher	BP299-500
염화 나트륨	Promega	V4221
EDTA (에틸렌디아민테트라아세트산)	EMD Millipore	324506
Tween 20	Bole	1706531
염화 마그네슘	MP Biomedicine	191421
Bodipy GDP (구아노신 5'-디포스페이트, BODIPY™ FL 2'-(또는 -3')-O-(N-(2-아미노에틸)우레탄), 비스(트 리에틸암모늄) 염)	Yingjie	G22360
GTP (구아닌-5'-트리포스페이트)	Sigma	G8877
Tb-SA (테르븀-표지된 스트렙타비딘)	Yingjie	PV3576
SOS (son of sevenless) 단백질		
KRAS ^{G12D} (Kirsten 래트 육종 바이러스 종양유전자) 단백질		
화합물 플레이트	Labcyte	LP-0200
분석 플레이트	Perkin Elmer	6008269
15-ml 원심분리기 튜브	Corning	430791
1.5-ml 원심분리기 튜브	Axygen	MCT-150-C
Dragonfly 자동 샘플러	TTP	
Bravo	Agilent	
Echo 550	Labcyte	
Envision	Perkin Elmer	

[0727]

[0728] 3. 시약의 제조

[0729] a. 스톡 시약:

[0730] 1) KRAS 뉴클레오티드 교환 완충액

[0731] 20 ml의 1000 mM HEPES, 20 ml의 500 mM EDTA, 10 ml의 5 M 염화나트륨, 0.1 ml의 100% Tween 20 및 949.9 ml의 물을 칭량하고 1 L의 용액으로 제형화하였다. 용액을 여과에 의해 멸균하고 4°C에서 보관하였다.

[0732] 2) KRAS 분석 완충액

[0733] 20 ml의 1000 mM HEPES, 10 ml의 1000 mM 염화마그네슘, 30 ml의 5 M 염화나트륨, 0.05 ml의 100% Tween 20 및 939.95 ml의 물을 칭량하고 1 L의 용액으로 제형화하였다. 용액을 여과에 의해 멸균하고 4°C에서 보관하였다.

[0734] 3) KRAS/Bodipy GDP/Tb-SA 혼합물

[0735] 9.5 μl의 95 μM KRAS^{G12D} 단백질 및 440.5 μl의 KRAS 뉴클레오티드 교환 완충액을 칭량하고 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 배양하고, 이어서 8.4 μl의 17.9 μM Tb-SA, 1.8 μl의 5 mM Bodipy GDP 및 9539.8 μl의 KRAS 분석 완충액과 함께 1 L의 용액으로 제형화하였다. 혼합 후, 용액을 실온에서 6시간 동안 방치하고 -80°C에서 보관하였다.

[0736] b. 분석 시약:

[0737] 1) KRAS 키나제 용액

[0738] 73.3 μl의 KRAS/Bodipy GDP/Tb-SA 혼합물 및 2126.7 μl의 KRAS 분석 완충액을 칭량하고 2200 μl의 용액으로 제형화하였다.

[0739] 2) SOS/GTP 혼합물

[0740] 1.59 μl 의 166 μM SOS 단백질, 198 μl 의 100 mM GTP 및 2000.41 μl 의 KRAS 분석 완충액을 칭량하고 2200 μl 의 용액으로 제형화하였다.

[0741] 4. 분석 과정

[0742] 1) 대조용 화합물 모액의 농도는 1 mM이고, 분석하고자 하는 화합물의 모액 농도는 10 mM이었다. 9 μl 의 대조용 화합물 및 분석하고자 하는 화합물을 384-LDV 플레이트로 옮겼다;

[0743] 2) LDV 플레이트의 화합물을 Bravo를 사용하여 10개의 농도로 3배 연속 희석하였다;

[0744] 3) LDV 플레이트의 화합물 9 nL를 ECHO를 사용하여 분석 플레이트로 옮겼다;

[0745] 4) 3 μl 의 3 nM Kras/0.5 nM TB-SA/30 nM BodipyGDP 혼합물 및 3 μl 의 Ras 완충액을 Dragonfly 자동 샘플러를 사용하여 분석 플레이트의 각 웰에 순차적으로 첨가하고, 상기 분석 플레이트를 1000 rpm/1000 rpm에서 1분 동안 원심분리하였다;

[0746] 5) 분석 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양하였다;

[0747] 6) Dragonfly 자동 샘플러를 사용하여 분석 플레이트의 각 웰에 3 μl 의 120 nM SOS/9 mM GTP 혼합물을 첨가하고, 상기 분석 플레이트를 1분 동안 1000 rpm/분으로 원심분리하였다;

[0748] 7) 분석 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양하였다;

[0749] 8) 플레이트를 Envision으로 판독하고 데이터를 기록하였다;

[0750] 9) 데이터를 Excel과 Xlfit을 이용하여 분석하였고, 분석하고자 하는 화합물의 IC₅₀을 계산하였다.

[0751] 5. 분석 결과

[0752] 결과를 표 2에 나타낸다.

[0753] [표 2]

[0754] KRAS^{G12D} 키나제 억제에 대한 화합물의 IC₅₀ 값

화합물 번호	KRAS ^{G12D} IC ₅₀ (nM)
화합물 1 하이드로클로라이드	2.5
화합물 2 하이드로클로라이드	23
화합물 3 하이드로클로라이드	425
화합물 5 하이드로클로라이드	12.7
화합물 6 하이드로클로라이드	30
화합물 7 하이드로클로라이드	0.1
화합물 8 하이드로클로라이드	78.3
화합물 9	1.1
화합물 10 포르메이트	3.3

[0755]

[0756] 분석 결론: 본 개시내용의 화합물은 KRAS^{G12D} 효소에 대해 유의한 억제 효과를 갖는다.

[0757] 분석 실시예 2. AGS 세포에서 p-ERK 억제 분석

[0758] 1. 목적

[0759] AGS 세포에서 p-ERK를 유효하게 억제할 수 있는 화합물을 HTRF 방법으로 스크리닝하였다.

[0760] 2. 분석 과정

[0761] 1) AGS 세포를 투명한 96-웰 세포 배양 플레이트에 접종하였으며, 각 웰은 80 μl 의 세포 현탁액 및 10000개의 세포를 함유하였다. 세포 플레이트를 37°C에서 밤새 이산화탄소 배양기에 접종하였다;

[0762] 2) 배양의 완료 후에, 세포 상등액을 버렸다. 0.02% 혈청을 함유하는 배지 80 μl 를 각 웰에 첨가하였다. 세포 플레이트를 37°C에서 밤새 이산화탄소 배양기에서 배양하였다;

[0763] 3) 2 μ l의 화합물을 칭량하고 78 μ l의 세포 배지에 첨가하였다. 혼합물을 완전히 혼합한 후, 20 μ l의 화합물 용액을 칭량하고 세포 플레이트의 해당 웰에 첨가하였다. 세포 플레이트를 다시 이산화탄소 배양기에 넣고 추가로 3시간 동안 배양하였다;

[0764] 4) 배양의 완료 후에, 세포 상등액을 버렸다. 50 μ l의 1X 세포 용해물을 각 웰에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 진탕하면서 배양하였다;

[0765] 5) Phospho-ERK1/2 Eu 크립테이트(Cryptate) 항체 및 Phospho-ERK1/2 d2 항체를 검출 원충액으로 20배 희석하였다;

[0766] 6) 16 μ l의 세포 용해물 상등액을 칭량하여 새로운 384 백색 마이크로웰 플레이트의 각 웰에 넣고, 이어서 2 μ l의 Phospho-ERK1/2 Eu 크립테이트 항체의 희석액 및 2 μ l의 Phospho-ERK1/2 d2 항체 희석액의 희석 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 적어도 4시간 동안 배양하였다;

[0767] 7) 배양 완료 후, 다중-표지 분석기로 HTRF를 판독하였다: 여기: 320 nm, 방출: 615 nm, 665 nm;

[0768] 8) 분석하고자 하는 화합물의 IC₅₀을 계산하였다.

[0769] **3 분석 결과**

[0770] 결과를 표 3에 나타낸다.

[0771] [표 3]

[0772] AGS 세포에서 p-ERK 억제에 대한 화합물의 IC₅₀ 값

화합물 번호	AGS p-ERK IC ₅₀ (nM)
화합물 1 하이드로클로라이드	45

[0773]

[0774] 분석 결론: 본 개시내용의 화합물은 AGS 세포에서 p-ERK에 유의한 억제 효과를 갖는다.

[0775] **분석 실시예 3. GP2D 세포에서 p-ERK 억제 분석**

[0776] **1. 목적**

[0777] GP2D 세포에서 p-ERK를 유효하게 억제할 수 있는 화합물을 HTRF 방법으로 스크리닝하였다.

[0778] **2. 분석 과정**

[0779] 1) GP2D 세포를 투명한 96-웰 세포 배양 플레이트에 접종하였으며, 각 웰은 80 μ l의 세포 현탁액 및 8000개의 세포를 함유하였다. 세포 플레이트를 37°C에서 밤새 이산화탄소 배양기에 접종하였다;

[0780] 2) 2 μ l의 화합물을 칭량하고 78 μ l의 세포 배지에 첨가하였다. 혼합물을 완전히 혼합한 후, 20 μ l의 화합물 용액을 칭량하고 세포 플레이트의 해당 웰에 첨가하였다. 세포 플레이트를 다시 이산화탄소 배양기에 넣고 추가로 1시간 동안 배양하였다.

[0781] 3) 배양의 완료 후에, 세포 상등액을 버렸다. 50 μ l의 1X 세포 용해물을 각 웰에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 진탕하면서 배양하였다;

[0782] 4) Phospho-ERK1/2 Eu 크립테이트 항체 및 Phospho-ERK1/2 d2 항체를 검출 원충액으로 20배 희석하였다;

[0783] 5) 16 μ l의 세포 용해물 상등액을 칭량하여 새로운 384 백색 마이크로웰 플레이트의 각 웰에 넣고, 이어서 2 μ l의 Phospho-ERK1/2 Eu 크립테이트 항체의 희석액 및 2 μ l의 Phospho-ERK1/2 d2 항체 희석액의 희석 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 적어도 4시간 동안 배양하였다;

[0784] 6) 배양 완료 후, 다중-표지 분석기로 HTRF를 판독하였다: 여기: 320 nm, 방출: 615 nm, 665 nm;

[0785] 7) 분석하고자 하는 화합물의 IC₅₀을 계산 하였다.

[0786] **3 분석 결과**

[0787] 결과를 표 4에 나타낸다.

[0788] [표 4]

[0789] GP2D 세포에서 p-ERK 억제에 대한 화합물의 IC₅₀ 값

화합물 번호	GP2D p-ERK IC ₅₀ (nM)
화합물 1 히드로클로라이드	0.8
화합물 7 히드로클로라이드	1.1
화합물 8 히드로클로라이드	78
화합물 11A 히드로클로라이드	3.4
화합물 11B 히드로클로라이드	75.9
화합물 12 포르메이트	20.9
화합물 14 히드로클로라이드	5.2
화합물 15 히드로클로라이드	8.4
화합물 16 히드로클로라이드	2.9
화합물 17	27.1
화합물 18	66.4
화합물 19 히드로클로라이드	17.5
화합물 20B	1.3
화합물 21 히드로클로라이드	2.6
화합물 22 히드로클로라이드	2.7
화합물 23 포르메이트	23.4
화합물 25 히드로클로라이드	96.4
화합물 26 히드로클로라이드	18.8
화합물 27 히드로클로라이드	118.3

[0790]

[0791] 분석 결론: 본 개시내용의 화합물은 GP2D 세포에서 p-ERK에 대해 유의한 억제 효과를 갖는다.

[0792] 분석 실시예 4. PANC0403 세포에서 p-ERK 억제 분석

[0793] 1. 분석 물질:

[0794] Nanjing Kebai에서 구입한 PANC0403 세포; Biological Industries에서 구입한 RPMI-1640 배지; Biosera에서 구입한 소 태아 혈청; 및 Cisbio에서 구입한 Advanced Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) KIT.

[0795] Advanced Phospho-ERK1/2(THR202/TYR204) KIT의 조성을 표 5에 나타낸다.

[0796] [표 5]

성분 명칭	보관 온도
Advanced PhosphoERK1/2 Eu 크립테이트 항체	≤ -16° C
Advanced PhosphoERK1/2 d2 항체	≤ -16° C
차단 시약 (모액 100X)	≤ -16° C
용해 완충액 # 1 (모액 4X)	≤ -16° C
검출 완충액 (즉시 사용 가능)	≤ -16° C

[0797]

[0798] 2. 분석 방법:

[0799] 1) PANC0403 세포를 투명한 96-웰 세포 배양 플레이트에 접종하였으며, 각 웰은 80 μl의 세포 현탁액 및 10000 개의 PANC0403 세포를 함유하였다. 세포 플레이트를 37°C에서 밤새 이산화탄소 배양기에 접종하였다;

[0800] 2) 분석하고자 하는 화합물을 100% DMSO로 1차 농도가 2 mM이 되도록 희석하고, 이어서 피펫을 사용하여 8차 농도까지, 즉 2 mM에서 25.6 nM까지 5배 연속 희석하였다. 2 μl의 화합물을 칭량하고 78 μl의 세포 기아 배지에 첨가하였다. 혼합물을 완전히 혼합한 후, 20 μl의 화합물 용액을 칭량하고 세포 플레이트의 해당 웰에 첨가하였다. 세포 플레이트를 다시 이산화탄소 배양기에 넣고 추가로 3시간 동안 배양하였고; 이때, 화합물의 농도는 10 μM 내지 0.128 nM이고, DMSO의 농도는 0.5%였다;

[0801] 3) 배양의 완료 후에, 세포 상등액을 버렸다. 50 μl의 세포 용해물을 각 웰에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 진탕하면서 배양하였다;

[0802] 4) Phospho-ERK1/2 Eu 크립테이트 항체 및 Phospho-ERK1/2 d2 항체를 검출 완충액으로 20배 희석하였다;

[0803] 5) 16 μl의 세포 용해물 상등액을 칭량하여 새로운 384 백색 마이크로웰 플레이트의 각 웰에 넣고, 이어서 2 μl의 Phospho-ERK1/2 Eu 크립테이트 항체의 희석액 및 2 μl의 Phospho-ERK1/2 d2 항체 희석액의 희석 용액을 첨

가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 배양하였다;

[0804] 6) 배양 완료 후, 다중-표지 분석기로 HTRF를 판독하였다: 여기: 320 nm, 방출: 615 nm, 665 nm;

[0805] 3. 데이터 분석:

[0806] 식 $(\text{샘플}-\text{Min})/(\text{Max}-\text{Min}) \times 100\%$ 를 사용하여 원 데이터를 억제율로 전환하였으며, IC₅₀ 값을 4개의 매개변수를 곡선 적합시켜 획득할 수 있다(GraphPad Prism에서 "log(억제제) 대 반응 -- 가변 기울기" 모드).

[0807] **Max 웰:** 양성 대조용 웰의 판독값은 1X 용해물의 판독값이었다.

[0808] **Min 웰:** 음성 대조용 웰의 판독 값은 0.5% DMSO 세포 웰의 세포 용해물의 판독값이었다.

[0809] **4. 분석 결과**

[0810] 결과를 표 6에 나타낸다.

[0811] [표 6]

[0812] PANC0403 세포에서 p-ERK 억제에 대한 화합물의 IC₅₀ 값

화합물 번호	PANC0403 p-ERK IC ₅₀ (nM)
화합물 29B	574.2

[0814] 분석 결론: 본 개시내용의 화합물은 PANC0403 세포에서 p-ERK에 대해 유의한 억제 효과를 갖는다.

[0815] **분석 실시예 5. 종양 세포주 AsPC-1 및 GP2D에서 화합물의 세포 증식 방지 효과**

[0816] **연구 목적**

[0817] 이 분석에서, 세포 증식 억제에 대한 화합물의 효과를, 종양 세포주 AsPC-1 및 GP2D에서 시험관내 세포 활성화에 대한 화합물의 효과를 검출함으로써 연구하였다.

[0818] **분석 물질**

[0819] [표 7]

[0820] **분석 물질**

세포주	종양 유형	생육 특징	배양 방법
AsPC-1	췌장암 (Pancreatic cancer)	부착성	RPMI 1640 + 10% FBS
GP2D	결장암 (Colon cancer)	부착성	DMEM + 10% FBS + 2 mM L-글루타민

[0822] Ultra Low Cluster-96-well 플레이트(Corning-7007)

[0823] Greiner CELLSTAR 96-웰 플레이트(# 655090)

[0824] Promega CellTiter-Glo 3D 발광 세포 생존력 분석 키트(Promega-G9683)

[0825] 2104-10 EnVision 플레이트 판독기, PerkinElmer

[0826] RPMI 1640, DMEM, PBS(포스페이트 완충 식염수), FBS(소 태아 혈청), 항생제-항진균제, L-글루타민, DMSO(디메틸설폭사이드)

[0827] **분석 방법 및 단계**

[0828] **세포 배양**

[0829] 종양 세포주를 배양 방법에 명시된 배양 조건에 따라 37°C, 5% CO₂ 배양기에서 배양하였다. 세포를 규칙적으로 계대하고 대수 증식기의 세포를 도말에 사용하였다.

[0830] **세포 도말**

[0831] 세포를 트리판 블루로 염색하고 생육성 세포를 계수하였다.

[0832] 세포 농도를 적절한 농도로 조절하였다.

[0833] [표 8]

[0834] 세포 밀도

세포주	밀도 (웰당)
AsPC-1	7000 세포
GP2D	8000 세포

[0835]

[0836] ULA 배양 플레이트의 각 웰에 135 μ l의 세포 현탁액을 첨가하였다. 블랭크 대조용 웰에, 세포가 없는 동일한 부피의 배양 배지를 첨가하였다.

[0837] 도말 후, ULA 배양 플레이트를 즉시 실온에서 1000 rpm으로 10분 동안 원심분리하였다. 참고: 원심분리 완료 후, 후속 작업은 불필요한 충격을 피하기 위해 조심스럽게 처리해야 한다.

[0838] 배양 플레이트를 37°C, 5% CO₂, 100% 상대 습도 배양기에서 밤새 배양하였다.

[0839] **10X 화합물 실험 용액의 제형화 및 화합물에 의한 세포 처리(1일차)**

[0840] 10X 화합물 실험 용액(DMSO 중의 10X 실험 용액)을 제형화하고, 이어서 ULA 배양 플레이트에 15 μ l의 10X 화합물 실험 용액을 첨가하고, 비히클 대조군 및 블랭크 대조군에 15 μ l의 DMSO-세포 배양 배지 혼합물을 각각 첨가하였다.

[0841] 96-웰 세포 플레이트를 배양기에 다시 넣고 120시간 동안 배양하였다.

[0842] 분석이 끝날 때까지 세포의 구 형성을 매일 관찰하였다.

[0843] **CellTiter-Glo 발광 세포 생존력 검출(5일차)**

[0844] Promega CellTiter-Glo 3D 발광 세포 생존력 분석 키트(Promega # G9683)의 지침에 따라 하기의 단계를 수행하였다.

[0845] CellTiter-Glo 3D 시약 150 μ l(각 웰의 세포 배양 배지 부피와 동일)를 각 웰에 첨가하였다. 세포 플레이트를 빛으로부터 보호하기 위해 알루미늄 호일로 감쌌다.

[0846] 배양 플레이트를 퀘도 진탕기에서 5분 동안 진탕시켰다.

[0847] 웰 중의 혼합물을 피펫으로 조심스럽게 위아래로 10회 피펫팅하여 완전히 혼합하여, 다음 단계로 진행하기 전에 세포의 회전타원체가 충분히 탈착되었는지 확인하였다.

[0848] 이어서 ULA 플레이트 중의 용액을 흑색 바닥 배양 플레이트(#655090)로 옮기고 실온에서 25분 동안 방치하여 발광 신호를 안정화시켰다.

[0849] 발광 신호를 2104 EnVision 플레이트 판독기에서 검출하였다.

[0850] **데이터 분석**

[0851] 하기의 공식을 사용하여 분석 화합물의 억제율(IR)을 계산하였다: $IR(\%) = (1 - (\text{화합물의 RLU} - \text{블랭크 대조군의 RLU}) / (\text{비히클 대조군의 RLU} - \text{블랭크 대조군의 RLU})) * 100\%$. 다양한 농도의 화합물의 억제율을 Excel에서 계산한 다음 GraphPad Prism 소프트웨어를 사용하여 억제 곡선을 작성하고, 최소 억제율, 최대 억제율 및 IC₅₀을 포함하는 관련 매개변수를 계산하였다.

[0852] **분석 결과**

[0853] 결과를 표 9에 나타낸다.

[0854] [표 9]

[0855] KRAS^{G12D} 세포 억제에 대한 화합물의 IC₅₀ 값

화합물 번호	KRAS ^{G12D} AsPC-1 IC ₅₀ (nM)	KRAS ^{G12D} GP2D IC ₅₀ (nM)
화합물 1 하이드로클로라이드	315	37
화합물 2 하이드로클로라이드	1865	332

[0856]

[0857] 분석 결론: 본 개시내용의 화합물은 KRAS^{G12D} 세포 돌연변이에 대해 억제 효과를 갖는다.

[0858] 분석 실시예 6. 혈장 단백질 결합(PPB) 분석

[0859] 목적

[0860] CD-1 마우스, 스프래그-다우리(Sprague-Dawley) 래트, 비글 개, 키노몰구스 원숭이 및 인간의 혈장 내 화합물의 단백질 결합률을 평형 투석법으로 측정하였다.

[0861] 분석 방법

[0862] 상기에서 언급한 5개 종의 혈장을 2 μM의 화합물 농도를 갖는 혈장 샘플로 제형화하였다. 혈장 샘플을 96-웰 급속 평형 투석 장치에 넣고 37±1°C에서 4시간 동안 포스페이트 완충된 식염수에 대해 투석하였다. 이 분석에서, 와파린을 대조용 화합물로 사용하였다. 혈장 및 투석 완충액 중의 분석물의 농도를 LC-MS/MS 방법에 의해 결정하였다.

[0863] 분석 결과

[0864] 2 μM의 분석 농도에서 화합물 1 하이드로클로라이드의 비결합률(unbound rate)(%)을 하기 표 10에 나타낸다.

[0865] [표 10]

[0866] PPB 분석 결과

화합물 번호	결합되지 않은 PPB H/C/D/R/M
화합물 1 하이드로클로라이드	7.0/6.3/5.2/3.0/2.7

[0867]

[0868] 투석 장치에서 화합물 1의 회수율(%)은 82.4-109.5였으며, 이는 회수율 및 안정성에 대한 이 분석의 요구 사항을 충족하였다.

[0869] 분석 결과

[0870] 본 개시내용의 화합물은 2 μM의 분석 농도에서 상기 언급된 5개 종의 혈장에서 양호한 유리-상태 농도를 나타낸다.

[0871] 분석 실시예 7. CD-1 마우스에서 경구 및 정맥내 주사된 분석 화합물의 약동학 연구

[0872] 목적

[0873] CD-1 마우스에서 경구 및 정맥내 주사된 화합물의 약동학 분석.

[0874] 분석 단계

[0875] 분석 화합물을 5% DMSO+95%(10% HP-β-CD) 수용액과 혼합하였다. 혼합물을 볼텍싱하고 초음파 처리하여 0.5 mg/ml의 등명한 용액(정맥 내) 또는 3 mg/ml의 등명한 용액(경구)을 제조하였다. 등명한 용액을 미세다공성 멤브레인으로 여과하여 사용하였다. 7주 내지 10주령의 수컷 SD 마우스를 선택하고, 후보 화합물 용액을 약 2 mg/kg의 용량으로 정맥내 투여하고, 후보 화합물 용액을 약 30 mg/kg의 용량으로 경구 투여하였다. 일정 시간 동안 전혈을 채취하여 혈장을 준비하였다. 약물 농도를 LC-MS/MS 방법으로 분석하였고, 약동학 매개변수를 Phoenix WinNonlin 소프트웨어(Pharsight, USA)로 계산하였다.

[0876] 분석 결과

[0877] 결과를 표 11 및 12에 나타낸다.

[0878] [표 11]

[0879] 정맥내(IV) PK 데이터

분석 샘플	화합물 1 하이드 로클로라이드	화합물 11A 하이드 로클로라이드	화합물 20B
투여량 (mg/kg)	1.82	2.14	2.04
C ₀ (nM)	1400	1593	449
T _{1/2} (h)	23.1	15.6	11.2
V _d (L/kg)	148	56.2	97.2
Cl (mL/kg/min)	106	62.8	138
AUC _{0-last} (nM.h)	353	690	371

[0880]

[0881] [표 12]

[0882] 경구(PO) PK 데이터

분석 샘플	화합물 1 하이드 로클로라이드	화합물 11A 하이드 로클로라이드	화합물 20B
투여량 (mg/kg)	29.3	30.3	30.3
C _{max} (nM)	228	617	2095
T _{max}	4.5	2	1.5
T _{1/2} (h)	ND	8	14.4
AUC _{0-inf} (nM.h)	1350	2403	4710
F	25.5%	23.2%	85%

[0883]

[0884] 분석 결론

[0885] 본 개시내용의 화합물은 양호한 경구 생체이용률을 갖는다.

[0886] 분석 실시예 8. 생체내 약력학 분석

[0887] 분석 방법:

[0888] 인간 결장암 GP2D 세포의 피하 이종이식 종양의 Balb/c 누드 마우스 모델을 확립하였다. 0.2 mL(2×10⁶)의 GP2D 세포(Matrigel이 첨가되었고, 부피 비율은 1:1이었다)를 각 마우스의 우측 등에 피하 접종하였다. 평균 종양 부피가 149 mm³에 도달했을 때, 각 그룹에서 6마리씩 투여를 시작하였다. 분석 당일 동물들에게 해당 그룹에 따라 해당 약물을 투여하였다. 첫 번째 그룹 G1을 음성 대조군으로 설정하여, 5%DMSO+95%(10%HP-β-CD)만을 위관 투여하였다. 두 번째 그룹 G2 내지 네 번째 그룹 G4는 화합물 1 하이드로클로라이드를 투여받았고, 투여량 및 투여 프로토콜을 표 13에 나타내었다.

[0889] [표 13]

[0890] 마우스에서 인간 미만성 거대 B 림프종(diffuse large B lymphoma) TMD8의 이식된 종양에 대한 분석 화합물의 약력학적 연구

그룹	동물의 수	분석 화합물	투여량 (mg/kg)	투여 농도 (mg/mL)	투여 부피 (mL/kg)	투여 경로 및 빈도
G1	6	음성 대조군	(N/A)	(N/A)	(N/A)	PO, BID*20
G2	6	화합물 1 하이드 로클로라이드	3	0.3	10	PO, BID*20
G3	6	화합물 1 하이드 로클로라이드	10	1	10	PO, BID*20
G4	6	화합물 1 하이드 로클로라이드	30	3.0	10	PO, BID*20

[0891]

[0892] 참고: PO는 경구 투여, QD는 1일 1회, BID는 1일 2회를 의미한다.

[0893] 분석하는 동안, 동물의 체중과 종양 크기를 일주일에 2회 측정하였다. 한편 동물의 임상 증상을 매일 관찰하고 기록하였다. 각각의 투여는 가장 최근의 동물 체중을 참조하였다.

[0894] 종양의 길이(a)와 너비(b)를 디지털 버니어 캘리퍼스로 측정하였다. 종양 부피(TV)의 계산식은 TV=a×b²/2였다.

[0895] **분석 결과:**

[0896] 화합물 1 하이드로클로라이드는 마우스에서 인간 결장암 GP2D의 이종이식 종양에 유의한 억제 효과를 갖는다. 투여 20일 후, 두 번째 그룹 G2(3 mg/kg, PO, BID)의 종양 부피 억제율 TGI(%)는 20일차에 19.4%였고; 세 번째 그룹 G3(10 mg/kg, PO, BID) 및 네 번째 그룹 G4(30 mg/kg, PO, BID)의 종양 부피 억제율 TGI(%)는 20일차에 각각 53.9% 및 83.7%였으며; 상세한 결과는 표 14에 나타난다.

[0897] [표 14]

[0898] 마우스에서 인간 결장암 GP2D의 이종이식 종양 모델에서 동물 종양 크기에 대한 분석 화합물의 영향

그룹	동물의 수	분석 화합물	투여 빈도	용량 mg/kg	종양 부피 억제율 TGI(%)
G1	6	음성 대조군	PO,BID*20	NA	N/A
G2	6	화합물 1 하이드로클로라이드	PO,BID*20	3	19.4
G3	6	화합물 1 하이드로클로라이드	PO,BID*20	10	53.9
G4	6	화합물 1 하이드로클로라이드	PO,BID*20	30	83.7

[0899]

[0900] 참고: N/A는 검출되지 않음을 의미한다.

[0901] **분석 결론:** 생체 내 효능 측면에서, 본 개시내용의 화합물은 GP2D 세포주에서 양호한 종양-억제 효과를 나타내며, 명백한 용량 의존성이 있다.