(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0101686
(43) 공개일자 2022년07월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/53 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7020316
(22) 출원일자(국제) 2020년11월18일
심사청구일자 2022년06월15일
(85) 번역문제출일자 2022년06월15일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2020/129603
(87) 국제공개번호 WO 2021/098691
국제공개일자 2021년05월27일
(30) 우선권주장
201911129114.5 2019년11월18일 중국(CN)
202010329964.6 2020년04월24일 중국(CN)

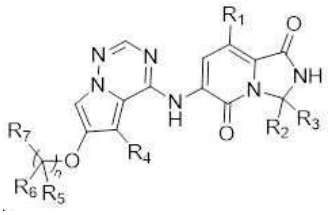
(71) 출원인
점보 드러그 뱅크 컴퍼니 리미티드
중국 쓰촨 610000 청두 하이-테크 존 바이오-시티 미들 로드 섹션 2 넘버 18
(72) 발명자
우, 링윤
중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 퓨츠홍 로드 288
웨이, 시아웨이
중국, 쓰촨 610041, 청두, 더 써드 파트 렌민 사우스 로드, 넘버 17, 쓰촨 유니버시티, 스테이트 키 랩 오브 바이오테라피
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김순웅

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **MNK 억제제로서의 피롤로트리아진 화합물**

(57) 요 약

미토겐 활성화 단백질 키나아제 상호작용 키나아제(MNK)의 억제제로서의 피롤로트리아진 화합물, 및 미토겐 활성화 단백질 키나아제 상호작용 키나아제 억제제 약물의 제조에서 이들의 응용. 구체적으로 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 공개한다.



(I)

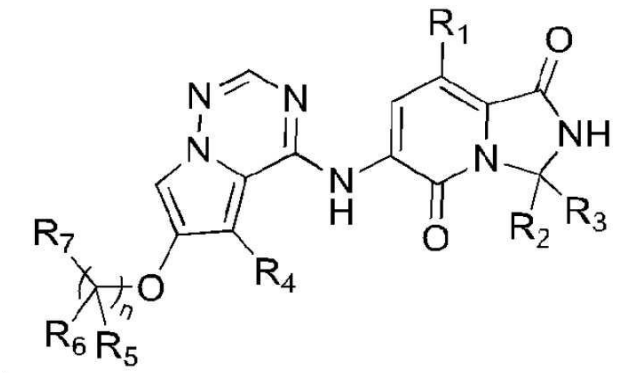
(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
양, 펭
중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 퓨츠홍 로드 288
자오, 렐레
중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 퓨츠홍 로드 288
장, 첸
중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 퓨츠홍 로드 288
지앙, 닝
중국, 쓰촨 610000, 청두, 하이-테크 존, 바이오-시티 미들 로드, 섹션 2 넘버 18
젱, 웨이
중국, 쓰촨 610000, 청두, 하이-테크 존, 바이오-시티 미들 로드, 섹션 2 넘버 18
리, 지안
중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 퓨츠홍 로드 288
첸, 쉬후이
중국, 상하이 200131, 푸동 뉴 에어리어, 퓨츠홍 로드 288

명 세 서

청구범위

청구항 1

식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,



(I),

식에서, R_1은 H, F, Cl, Br 또는 C_{1-3} 알킬(alkyl)이고;

R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이되, 상기 C_{1-3} 알킬은 선택적으로 F, Cl, Br 또는 I로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나;

또는 R_2 및 R_3은 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로펜틸(cyclopentyl), 시클로헥실(cyclohexyl) 또는 피페리디닐(piperidinyl)을 형성하되, 상기 시클로펜틸, 시클로헥실 및 피페리디닐은 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_a로 치환되며;

각 R_a는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R_4는 H, F, Cl, Br 또는 C_{1-3} 알킬이며;

R_5 및 R_6은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R_7은 피롤리디닐(pyrrolidinyl)이되, 상기 피롤리디닐은 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_b로 치환되며;

각 R_b는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I 또는 C_{1-3} 알킬이되, 상기 C_{1-3} 알킬은 선택적으로 F, Cl, Br 또는 I로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되고;

n은 1 또는 2인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

각 R_a는 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

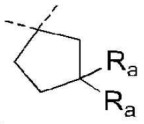
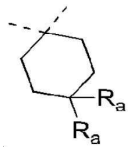
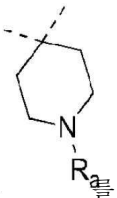
청구항 3

제1항에 있어서,

R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

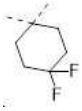
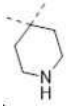
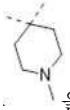
청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

R_2 및 R_3은 이들에 연결된 탄소 원자와 함께  ,  또는  를 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

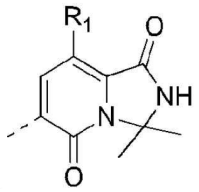
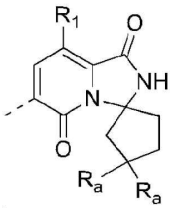
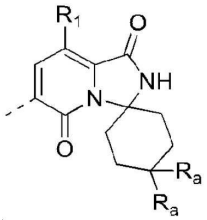
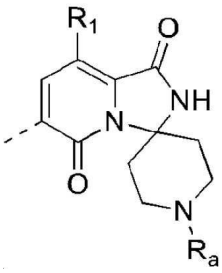
청구항 5

제4항에 있어서,

R_2 및 R_3은 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 , , ,  ,  또는  을 형성하는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

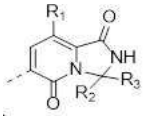
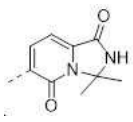
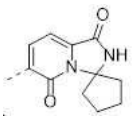
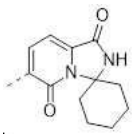
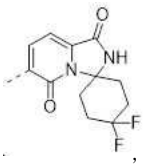
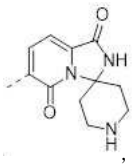
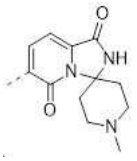
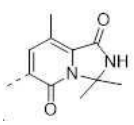
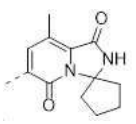
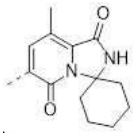
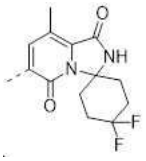
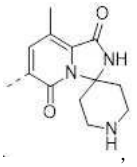
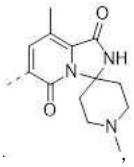
청구항 6

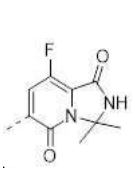
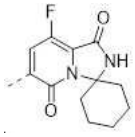
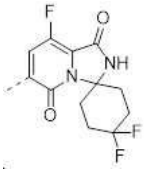
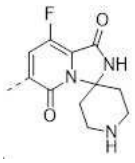
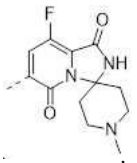
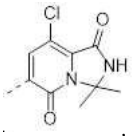
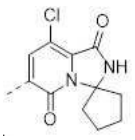
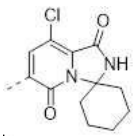
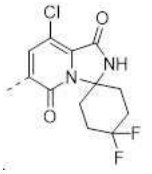
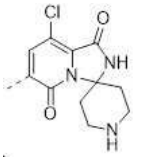
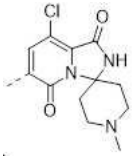
제1항 또는 제3항에 있어서,

구조 단위 는  ,  ,  또는  인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제6항에 있어서,

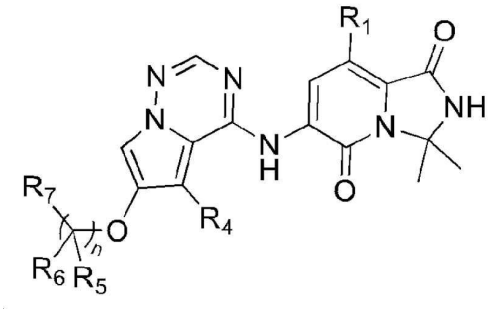
구조 단위  는  ,  ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

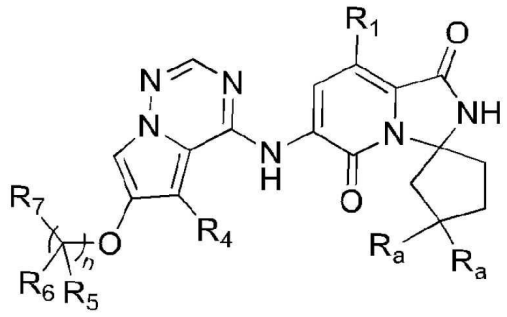
청구항 8

제1항에 있어서,

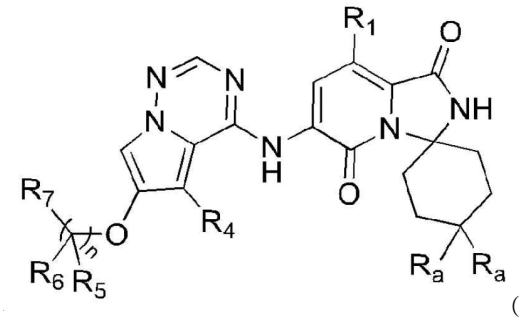
화합물은 식 (I-1) ~ 식 (I-4) 중 어느 하나의 구조식으로 표시되는 구조를 갖되,



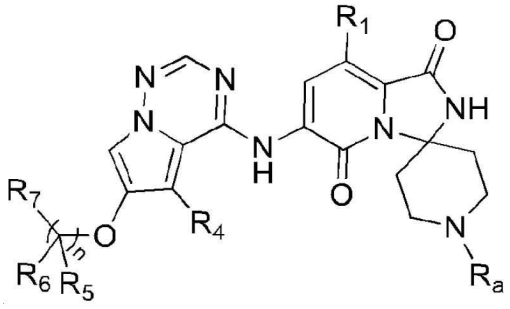
(I-1),



(I-2),



(I-3) 또는


(I-4),

R_1, R_4, R_5, R_6, R_7, R_a 및 n은 제1항에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

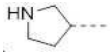
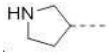
청구항 9

제1항에 있어서,

각 R_b는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, , 또는 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

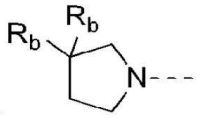
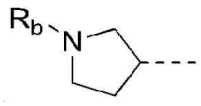
청구항 10

제1항, 제8항 또는 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R_7은 또는  이되, 상기 및  은 선택적으로 1 또는 2개의 R_b로 치환되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

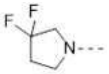
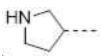
청구항 11

제10항에 있어서,

R_7은  또는  인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 12

제11항에 있어서,

R_7은 ,  ,  또는 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

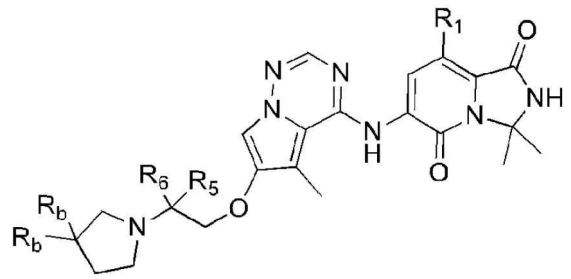
제1항 또는 제8항에 있어서,

R_4는 H 또는 $-CH_3$인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

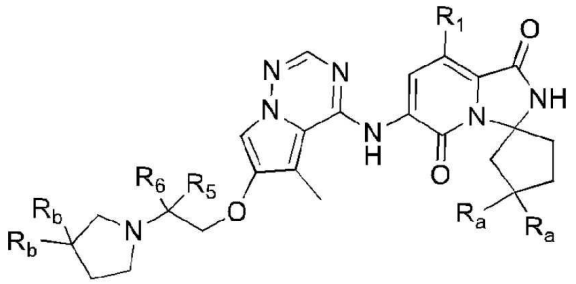
청구항 14

제8항에 있어서,

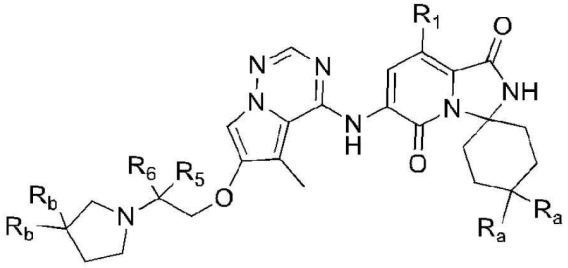
화합물은 식 (I-5) ~ 식 (I-9) 중 어느 하나의 구조식으로 표시되는 구조를 갖되,



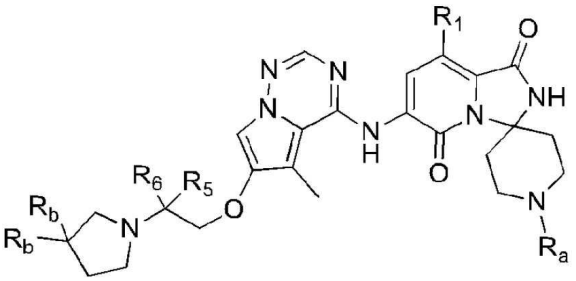
(I-5),



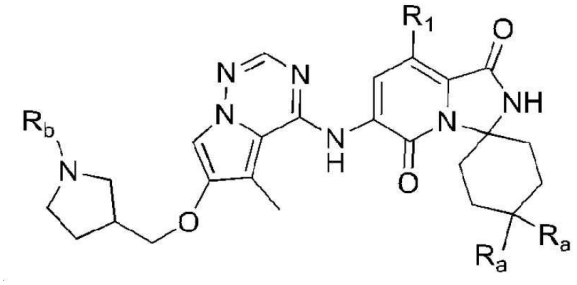
(I-6),



(I-7),



(I-8) 또는



(I-9),

R_1, R_5, R_6, R_a 및 R_b는 제8항에서 정의된 바와 같은 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 15

제1항, 제8항 또는 제14항에 있어서,

R_1은 H, F, Cl 또는 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

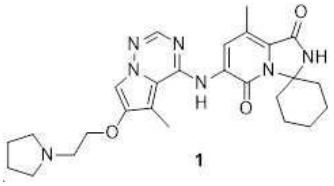
청구항 16

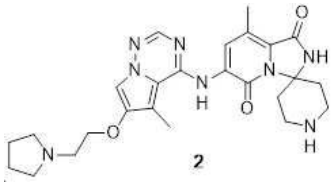
제1항, 제8항 또는 제14항에 있어서,

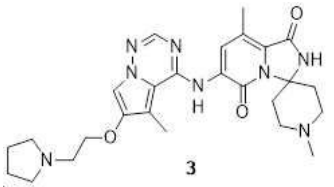
R_5 및 R_6은 각각 독립적으로 H 또는 인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

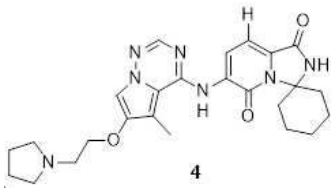
청구항 17

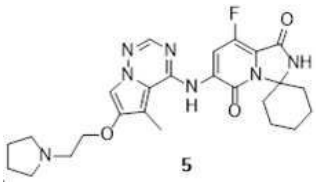
하기 식으로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로서,

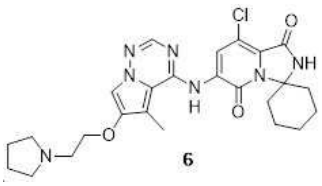

1

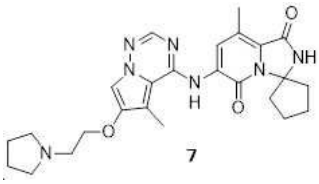

2

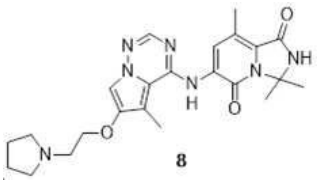

3

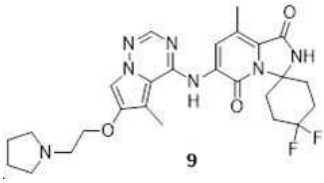

4

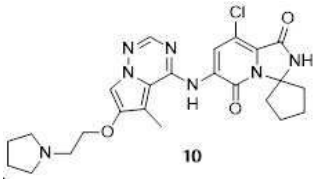

5

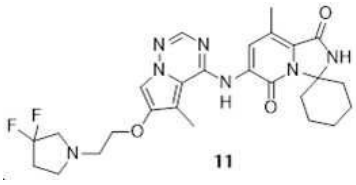

6

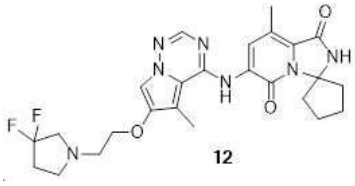

7

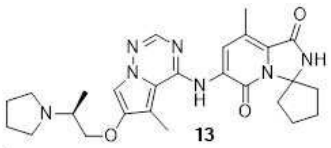

8

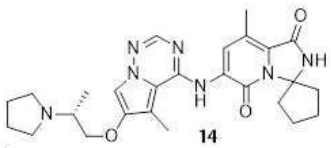

9

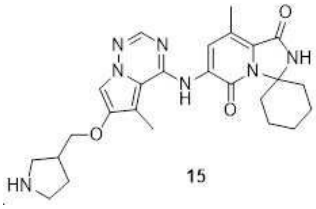

10

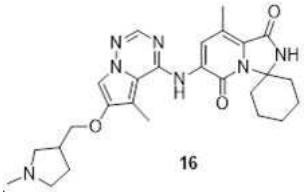

11


12



,


,


또는


.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학적으로 허용 가능한 염은 염산염(hydrochloride) 또는 트리플루오로아세트산염(trifluoroacetate)인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염.

청구항 19

MNK1/2 억제제 약물의 제조에서 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 응용.

청구항 20

결장직장암을 치료하기 위한 약물의 제조에서 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 응용.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 발명은 하기의 우선권을 주장한다.

[0003] CN201911129114.5, 출원일자 2019년 11월 18일.

[0004] CN202010329964.6, 출원일자 2020년 04월 24일.

[0005] 본 발명은 미토겐 활성화 단백질 키나아제 상호작용 키나아제(MNK) 억제제로서의 피롤로트리아진 화합물, 이의 약학적 조성물 및 미토겐 활성화 단백질 키나아제 상호작용 키나아제 억제제 약물의 제조에서 이들의 응용에 관한 것이다. 구체적으로 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0006] 미토겐 활성화 단백질 키나아제 상호작용 키나아제(MAP kinase interacting kinase, MNK로 약칭)는 세린/트레오닌 단백질 키나아제이다. 인간의 MNK는 네 가지 서브타입 MNK1a, MNK1b, MNK2a, MNK2b가 있는데, 각각 MNK1 및 MNK2 유전자에 의해 발현된다. 네 가지 서브타입은 N 말단에서 모두 핵위치신호(nuclear localization signal, NLS) 서열 및 eIF4G에 결합되는 서열을 포함하는 바, 세포핵에 진입하여 작용을 발휘하고 다운스트림 eIF4E를 인식하고 결합할 수 있다. MNK1a 및 MNK2a 서브타입은 C 말단에서 MAPK와의 결합 부위를 갖는 바, 업스트림 ERK 및 p38 인산화에 의해 활성화될 수 있다. MNK1a의 C 말단의 핵외수송신호(nuclear export signal, NES) 서열은 이가 세포질에 널리 존재하도록 할 수 있고, 다른 세 가지 서브타입은 대부분 세포핵에 존재한다.

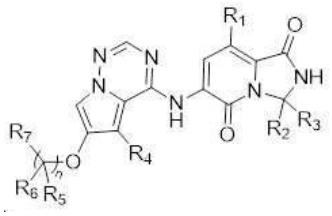
[0007] 진핵 생물 개시 인자 4E(eukaryotic initiation factor 4E, eIF4E로 약칭)는 mRNA의 5' 말단의 캡 구조를 특이적으로 인식할 수 있는 캡 결합 단백질로, 단백질 번역 과정에서 중요한 개시 인자이다. S209 인산화 eIF4E는 다운스트림 단백질의 번역 과정을 촉진할 수 있고, 주로 c-MYC, cyclin D1, VEGF, FGF 및 mcl-1과 Bcl-2와 같

은 항 세포사멸 단백질을 포함한다. eIF4E의 발현은 폐암, 결장직장암, 위암, 췌관암과 같은 다양한 악성 종양에서 상향조절된다. MNK는 eIF4E를 인산화할 수 있는 공지된 유일한 키나아제이다. 또한, MNK는 RAS 및 T 세포 수용체(TCR)와 같은 종양 및 면역 신호 전달 경로에 관한 다수의 교차점에 위치하고, 항종양 면역 반응의 조절 인자의 전사를 선택적으로 제어할 수 있다. MNK 활성 및 eIF4E의 활성화는 종양의 발생 및 발달에 매우 중요하지만, 정상적인 세포에는 필수적인 것이 아니다. 따라서, 선택적 MNK 억제제는 저독성 항종양 약물로 기대된다.

[0008] EFT508(WO2015/200481; WO2016/172010; WO2017/075394; WO2017/075412; WO2017/087808; WO2017/117052; WO2018/152117; WO2018/218038)은 EFFECTOR THERAPEUTICS, INC.에서 개발된 선택적 경구 MNK 억제제이다. 연구에 따르면, eFT508은 PD-1, LAG3, IL-10의 발현을 선택적으로 억제할 수 있고, 세포 독성 T 세포의 기능을 향상시킬 수 있으며, 동시에 정상 T 세포의 증식은 영향을 받지 않는다. 전임상 연구에 따르면, eFT508과 PD-1 단클론 항체의 병용은 약효를 증강시키고 반응률을 향상시킬 수 있다. 현재 일상 임상 시험을 완료하였는 바, 안전성이 우수하고, 현재 혈액종양 및 경향성 전립선암을 위한 단일 약물은 이상 임상 연구 중이며, 현미부수체 안정형 결장직장암(MSS CRC)의 치료를 위한 Avelumab 단클론 항체와의 병용은 이상 임상 연구 중이고, 고형종양의 치료를 위한 PD-1/PD-L1 요법과의 병용(단일 PD-1/PD-L1 요법에 대해 질환 진행이 있거나 완전히 완화되지 않거나 부분적으로 완화된 환자)은 이상 임상 연구 중이다.

발명의 내용

[0009] 일 양태에서, 본 발명은 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하며,



[0010] (I),

[0011] 식에서, R_1은 H, F, Cl, Br 또는 C_{1-3} 알킬(alkyl)이고;

[0012] R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이되, 상기 C_{1-3} 알킬은 선택적으로 F, Cl, Br 또는 I로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나;

[0013] 또는 R_2 및 R_3은 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 시클로펜틸(cyclopentyl), 시클로헥실(cyclohexyl) 또는 피페리디닐(piperidinyl)을 형성하되, 상기 시클로펜틸, 시클로헥실 및 피페리디닐은 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_a로 치환되며;

[0014] 각 R_a는 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0015] R_4는 H, F, Cl, Br 또는 C_{1-3} 알킬이며;

[0016] R_5 및 R_6은 각각 독립적으로 H, F, Cl, Br, I 또는 C_{1-3} 알킬이고;

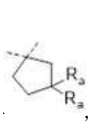
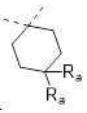
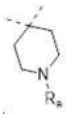
[0017] R_7은 피롤리디닐(pyrrolidinyl)이되, 상기 피롤리디닐은 선택적으로 1, 2 또는 3개의 R_b로 치환되며;

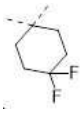
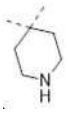
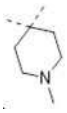
[0018] 각 R_b는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I 또는 C_{1-3} 알킬이되, 상기 C_{1-3} 알킬은 선택적으로 F, Cl, Br 또는 I로부터 독립적으로 선택되는 1, 2 또는 3개의 치환기로 치환되거나;

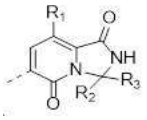
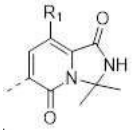
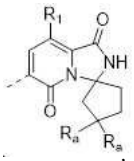
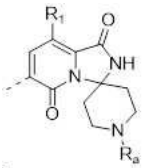
[0019] n은 1 또는 2이다.

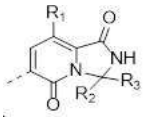
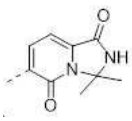
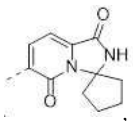
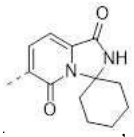
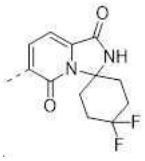
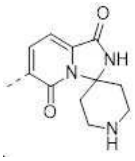
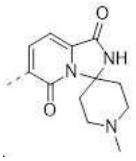
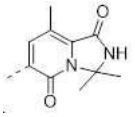
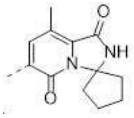
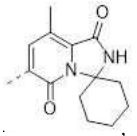
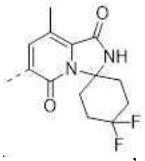
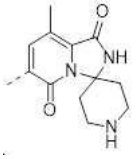
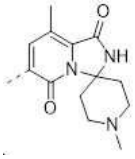
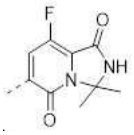
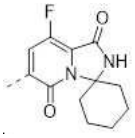
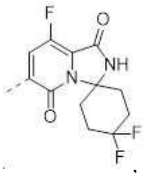
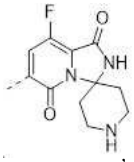
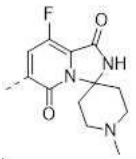
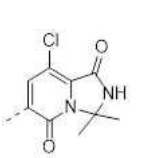
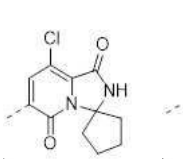
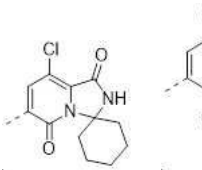
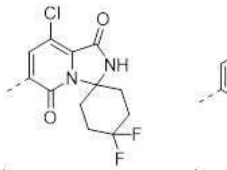
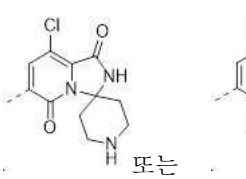
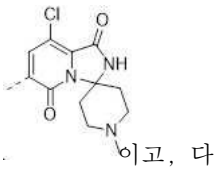
[0020] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 각 R_a는 독립적으로 H, F, Cl, Br, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$이고, 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

[0021] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$이고, 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

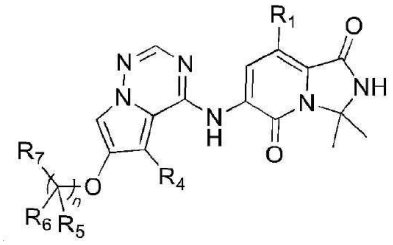
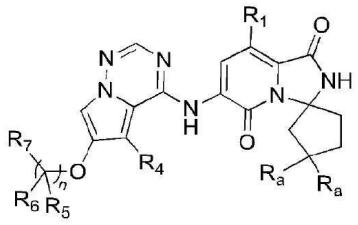
[0022] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 R_2 및 R_3은 이들에 연결된 탄소 원자와 함께  ,  또는  를 형성하고, R_a 및 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

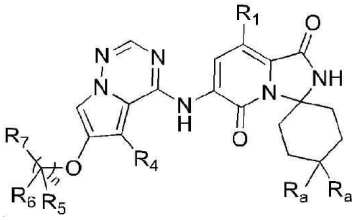
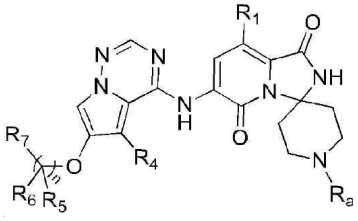
[0023] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 R_2 및 R_3은 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 , , ,  ,  또는  을 형성하고, 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

[0024] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 구조 단위  는  ,  , 또는  이고, R_1, R_a 및 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

[0025] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 구조 단위  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  또는  이고, 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

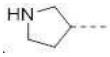
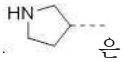
[0026] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 화합물은 식 (I-1) ~ 식 (I-4) 중 어느 하나의 구조식으로 표시되는 구조를 갖되,

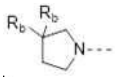
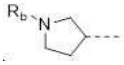
[0027]  (I-1),  (I-2),

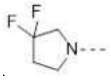
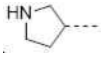
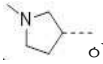
[0028]  (I-3) 또는  (I-4),

[0029] R_1, R_4, R_5, R_6, R_7, R_a 및 n은 본 발명에서 정의된 바와 같다.

[0030] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 각 R_b는 독립적으로 H, F, Cl, Br, I, , 또는 이고, 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

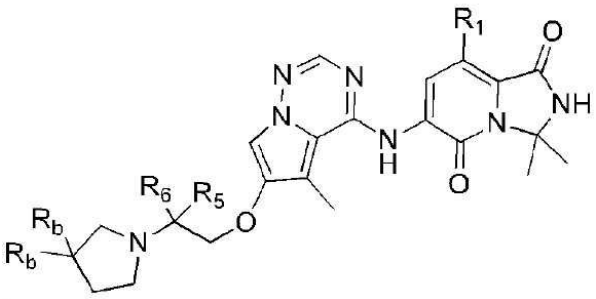
[0031] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 R_7은 또는  이되, 상기 및  은 선택적으로 1 또는 2개의 R_b로 치환되고, R_b 및 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

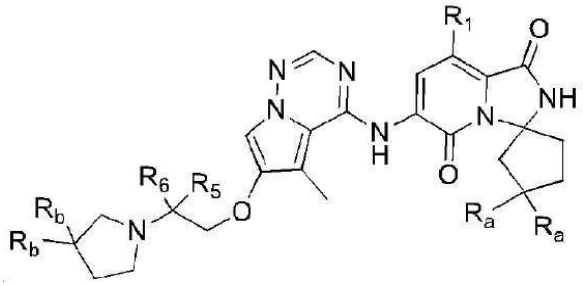
[0032] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 R_7은  또는  이고, R_b 및 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

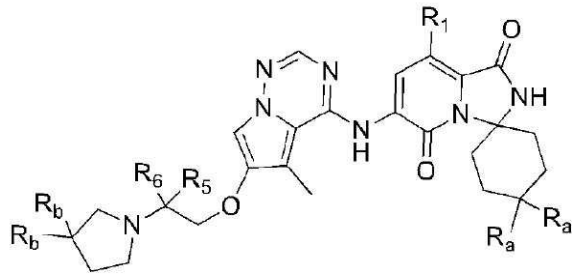
[0033] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 R_7은 ,  ,  또는  이고, 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

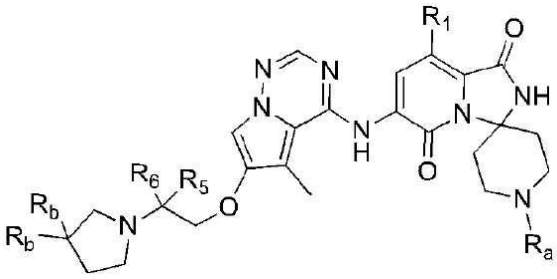
[0034] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 R_4는 H 또는 $-CH_3$이고, 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

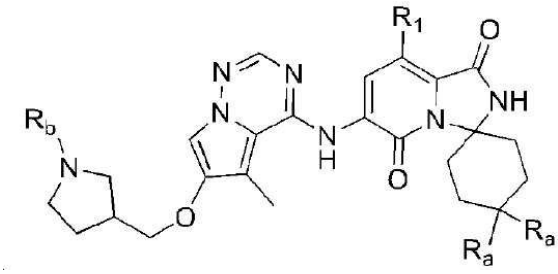
[0035] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 화합물은 식 (I-5) ~ 식 (I-9) 중 어느 하나의 구조식으로 표시되는 구조를 갖되,

[0036]  (I-5),

[0037]  (I-6),

[0038]  (I-7),

[0039]  (I-8) 또는

[0040]  (I-9),

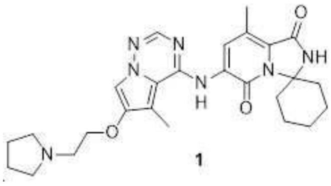
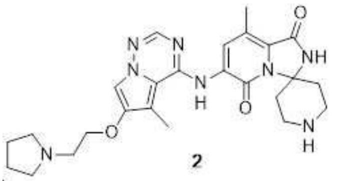
[0041] R_1, R_5, R_6, R_a 및 R_b는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

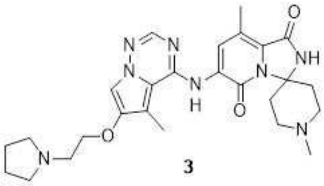
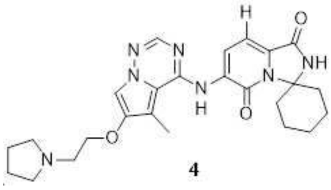
[0042] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 R_1은 H, F, Cl 또는 이고, 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

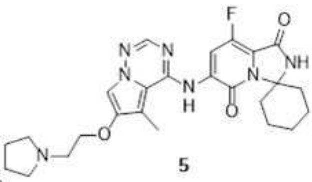
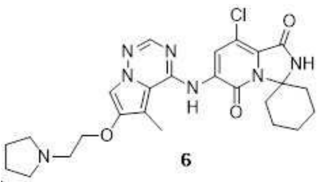
[0043] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 R_5 및 R_6은 각각 독립적으로 H 또는 이고, 다른 변수는 본 발명에서 정의된 바와 같다.

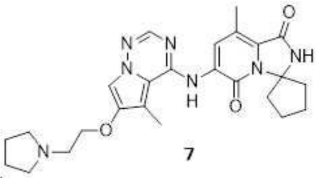
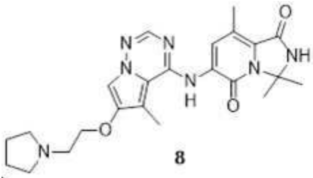
[0044] 본 발명의 다른 일부 해결수단은 상기 변수의 임의의 조합에 의해 유래될 수 있다.

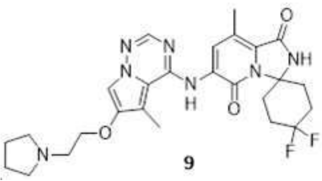
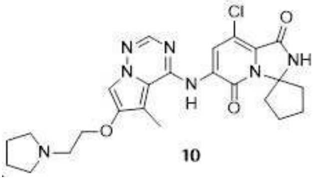
[0045] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 화합물은 하기 식으로 표시되는 화합물이다.

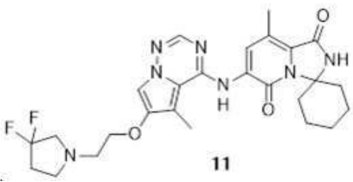
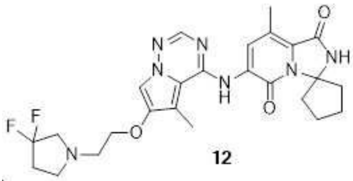
[0046]  1 ,  2 ,

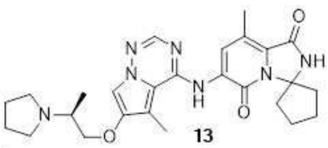
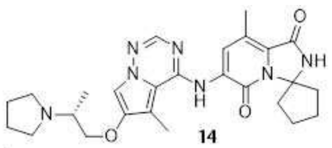
[0047]  3 ,  4 ,

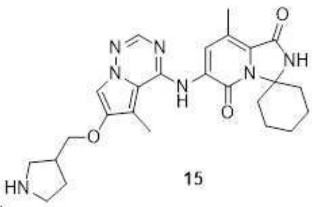
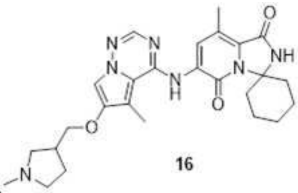
[0048]  5 ,  6 ,

[0049]  7 ,  8 ,

[0050]  9 ,  10 ,

[0051]  11 ,  12 ,

[0052]  13 ,  14 ,

[0053]  15 또는  16 .

[0054] 본 발명의 일부 해결수단에서, 상기 약학적으로 허용 가능한 염은 염산염(hydrochloride) 또는 트리플루오로아세트산염(trifluoroacetate)이다.

[0055] 본 발명은 또한 MNK1/2 억제제 약물의 제조에서 상기 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 응용을 제공

한다.

[0056] 본 발명은 또한 결장직장암을 치료하기 위한 약물의 제조에서 상기 화합물 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 응용을 제공한다.

[0057] **기술적 효과**

[0058] 본 발명의 화합물은 MNK1/2에 대해 매우 높은 선택성을 갖고, 당해 키나아제에 대해 현저한 억제 활성을 가지며, 동시에 우수한 막투과성 및 용해도를 갖고, 우수한 약동학적 및 약력학적 특성을 갖는다.

[0059] **정의 및 설명**

[0060] 달리 명시되지 않는 한, 본문에 사용된 하기 용어 및 텍스트는 하기와 같은 의미를 갖는다. 하나의 특정된 용어 또는 텍스트는 특별히 정의되지 않은 경우 불분명하거나 불명확한 것으로 간주되어서는 아니 되며, 일반적인 의미로 이해되어야 한다. 본문에 상품명이 나타나는 경우, 대응되는 상품 또는 이의 활성 성분을 지칭하기 위한 것이다.

[0061] 본문에 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 신뢰 가능한 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 인간 및 동물의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합한 화합물, 재료, 조성물 및/또는 제형을 의미한다.

[0062] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 발명의 화합물의 염을 의미하며, 본 발명에서 발견된 특정 치환기를 갖는 화합물과 상대적으로 무독성인 산 또는 염기에 의해 제조된다. 본 발명의 화합물에 상대적으로 산성인 작용기가 포함되는 경우, 순수한 용액 또는 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 염기와 이러한 화합물을 접촉시키는 방식을 통해 염기 부가염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염기 부가염은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 암모늄, 유기 아민 또는 마그네슘염 또는 유사한 염을 포함한다. 본 발명의 화합물에 상대적으로 염기성인 관능기가 포함되는 경우, 순수한 용액 또는 적합한 불활성 용매에서 충분한 양의 산과 이러한 화합물을 접촉시키는 방식을 통해 산 부가염을 얻을 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가염의 구현예는 무기산염 및 유기산염을 포함하며, 상기 무기산은 예를 들어 염산(hydrochloric acid), 브롬화수소산(hydrobromic acid), 질산(nitric acid), 탄산(carbonic acid), 탄산수소(hydrogen carbonate) 이온, 인산(phosphoric acid), 인산일수소(monohydrogen phosphate) 이온, 인산이수소(dihydrogen phosphate) 이온, 황산(sulfuric acid), 황산수소(hydrogen sulfate) 이온, 요오드화수소산(hydroiodic acid), 아인산(phosphorous acid) 등을 포함하고; 상기 유기산은 예를 들어 아세트산(acetic acid), 프로피온산(propionic acid), 이소부티르산(isobutyric acid), 말레산(maleic acid), 말론산(malonic acid), 벤조산(benzoic acid), 숙신산(succinic acid), 수베르산(suberic acid), 푸마르산(fumaric acid), 젖산(lactic acid), 만델산(mandelic acid), 프탈산(phthalic acid), 벤젠술폰산(benzenesulfonic acid), p-톨루엔술폰산(p -Toluenesulfonic acid), 시트르산(citric acid), 타타르산(tartaric acid) 및 메탄술폰산(methanesulfonic acid) 등 유사한 산을 포함하며; 아미노산(amino acid)(예를 들어, 아르기닌(arginine) 등)의 염 및 글루쿠론산(glucuronic acid)과 같은 유기산의 염을 더 포함한다. 본 발명의 일부 특정된 화합물에는 염기성 및 산성의 관능기가 포함되어 어느 하나의 염기 또는 산 부가염으로 전환될 수 있다.

[0063] 본 발명의 약학적으로 허용 가능한 염은 통상적인 화학적 방법으로 산 이온 또는 염기를 포함하는 모 화합물에 의해 합성될 수 있다. 일반적인 경우 이러한 염의 제조 방법은 다음과 같다. 물 또는 유기 용매 또는 양자의 혼합물에서 유리 산 또는 염기 형태의 이러한 화합물과 화학양론적 양의 적절한 염기 또는 산을 반응시켜 제조한다.

[0064] 본 발명의 화합물은 특정된 기하 또는 입체 이성질체 형태가 존재할 수 있다. 본 발명은 시스 및 트랜스 이성질체, (-)- 및 (+)- 거울상 이성질체, (*R*)- 및 (*S*)- 거울상 이성질체, 부분입체 이성질체, (*D*)- 이성질체, (*L*)- 이성질체 및 이들의 라세미 혼합물 및 다른 혼합물, 예를 들어 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 이러한 모든 화합물을 고려하며, 이러한 모든 화합물은 본 발명의 범위에 속한다. 알킬과 같은 치환기에는 다른 비대칭 탄소 원자가 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0065] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "거울상 이성질체" 또는 "광학 이성질체"는 서로 거울상인 입체 이성질체를 의미한다.

[0066] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "시스-트랜스 이성질체" 또는 "기하 이성질체"는 이중 결합 또는 고리 탄소 원자

의 단일 결합이 자유롭게 회전할 수 없음으로 인해 발생한다.

[0067] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "부분입체 이성질체"는 분자가 2개 이상의 키랄 중심을 갖고 분자 사이는 비거울상인 입체 이성질체를 의미한다.

[0068] 달리 명시되지 않는 한, "(+)"는 우선성을 나타내고, "(-)"는 좌선성을 나타내며, "(±)"는 라세미를 나타낸다.

[0069] 달리 명시되지 않는 한, 쐐기형 실선 결합( ) 및 쐐기형 점선 결합( )으로 하나의 입체 중심의 절대적 배열을 나타내고, 직선형 실선 결합( ) 및 직선형 점선 결합( )으로 입체 중심의 상대적 배열을 나타내며, 파선( )으로 쐐기형 실선 결합( ) 또는 쐐기형 점선 결합( )을 나타내거나, 파선( )으로 직선형 실선 결합( ) 및 직선형 점선 결합( )을 나타낸다.

[0070] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "호변 이성질체" 또는 "호변 이성질체 형태"는 실온에서 동적 평형 상태에 있고 신속하게 상호전환이 가능한 상이한 관능기의 이성질체를 의미한다. 호변 이성질체가 가능한 경우(예를 들어, 용액에서), 호변 이성질체의 화학적 평형을 달성할 수 있다. 예를 들어, 양성자 호변 이성질체(proton tautomer)(양성자 전이 호변 이성질체(prototropic tautomer)라고도 함)는 케토-에놀 이성질체화 및 이민-엔아민 이성질체화와 같은 양성자 전이에 의한 상호전환을 포함한다. 원자가 이성질체(valence tautomer)는 일부 결합 전자의 재조합에 의한 상호전환을 포함한다. 여기서, 케토-에놀 호변 이성질체화의 구체적인 구현예는 펜탄-2,4-디온과 4-히드록시펜트-3-엔-2-온의 2개의 호변 이성질체 사이의 상호전환이다.

[0071] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "하나의 이성질체가 풍부한", "이성질체가 농축된", "하나의 거울상 이성질체가 풍부한" 또는 "거울상 이성질체가 농축된"은 그 중 하나의 이성질체 또는 거울상 이성질체의 함량이 100%보다 작고, 상기 이성질체 또는 거울상 이성질체의 함량이 60%보다 크거나 같거나, 70%보다 크거나 같거나, 80%보다 크거나 같거나, 90%보다 크거나 같거나, 95%보다 크거나 같거나, 96%보다 크거나 같거나, 97%보다 크거나 같거나, 98%보다 크거나 같거나, 99%보다 크거나 같거나, 99.5%보다 크거나 같거나, 99.6%보다 크거나 같거나, 99.7%보다 크거나 같거나, 99.8%보다 크거나 같거나 99.9%보다 크거나 같은 것을 의미한다.

[0072] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "이성질체 과잉" 또는 "거울상 이성질체 과잉"은 두 가지 이성질체 또는 두 가지 거울상 이성질체의 상대적 백분율 사이의 차이를 의미한다. 예를 들어, 그 중 하나의 이성질체 또는 거울상 이성질체의 함량이 90%이고, 다른 하나의 이성질체 또는 거울상 이성질체의 함량이 10%이면, 이성질체 또는 거울상 이성질체 과잉(ee 값)은 80%이다.

[0073] 키랄 합성 또는 키랄 시약 또는 다른 통상적인 기술을 통해 광학 활성의 (*R*)- 및 (*S*)- 이성질체와 *D* 및 *L* 이성질체를 제조할 수 있다. 본 발명의 어느 화합물의 하나의 거울상 이성질체를 얻고자 하는 경우, 비대칭 합성 또는 키랄 보조제를 사용한 유도체화 작용을 통해 제조할 수 있으며, 여기서 얻은 부분입체 이성질체의 혼합물은 분리되고 보조 그룹은 절단되어 원하는 순수한 거울상 이성질체가 제공된다. 또는, 분자에 염기성 관능기(예를 들어, 아미노기) 또는 산성 관능기(예를 들어, 카르복실기)가 포함되는 경우, 적절한 광학 활성의 산 또는 염기와 부분입체 이성질체의 염을 형성하고, 그런 다음 본 기술분야에 공지된 통상적인 방법을 통해 부분입체 이성질체를 분해하여, 순수한 거울상 이성질체를 회수한다. 이 밖에, 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체의 분리는 통상적으로 크로마토그래피법을 사용하여 완료되며, 상기 크로마토그래피법은 키랄 고정상을 사용하고, 선택적으로 화학적 유도체화법과 결합한다(예를 들어, 아민에 의해 카바메이트(carbamate)를 생성). 본 발명의 화합물은 상기 화합물을 구성하는 하나 이상의 원자에서 비천연 비율의 원자 동위원소를 포함할 수 있다. 예를 들면, 삼중수소(^{3}H), 요오드-125(^{125}I) 또는 C-14(^{14}C)와 같은 방사성 동위원소를 사용하여 화합물을 표지할 수 있다. 다른 예를 들면, 중수소로 수소를 치환하여 중수소화 약물을 형성할 수 있으며, 일반적인 수소와 탄소에 의해 형성된 결합에 비해 중수소와 탄소에 의해 형성된 결합은 더 견고하고, 중수소화되지 않은 약물에 비해 중수소화 약물은 부작용을 감소하고 약물 안정성을 증가하며 치료 효과를 향상시키며 약물의 생물학적 반감기를 연장하는 장점을 갖는다. 방사성이든 아니든, 본 발명의 화합물의 동위원소 조성의 모든 변형은 본 발명의 범위에 포함된다. "선택적" 또는 "선택적으로"는 이후에 설명되는 이벤트 또는 상황이 발생할 수 있지만 반드시 발생하는 것이 아니고, 상기 설명은 상기 이벤트 또는 상황이 발생하는 경우와 상기 이벤트 또는 상황이 발생하지 않는 경우를 포함한다.

[0074] 용어 "치환된"은 특정 원자의 원자가 상태가 정상이고 치환된 화합물이 안정한 한, 특정 원자 상의 어느 하나 이상의 수소 원자가 중수소 및 수소의 변이체를 포함할 수 있는 치환기에 의해 치환되는 것을 의미한다. 치환기가 산소(즉, =O)인 경우, 2개의 수소 원자가 치환됨을 의미한다. 산소 치환은 방향족 그룹에서 일어나지

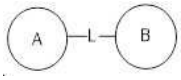
않는다. 용어 "선택적으로 치환된"은 치환될 수 있거나 치환되지 않을 수 있음을 의미하며, 달리 명시되지 않는 한 치환기의 종류 및 개수는 화학적으로 구현 가능한 기초상에서 임의적일 수 있다.

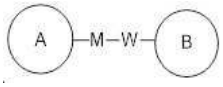
[0075] 임의의 변수(예를 들어, R)가 화합물의 구성 또는 구조에서 한 번 이상 나타나는 경우, 각 경우에서 이의 정의는 독립적인 것이다. 따라서, 예를 들어 하나의 그룹이 0 ~ 2개의 R에 의해 치환되면, 상기 그룹은 선택적으로 2개 이하의 R에 의해 치환될 수 있고, 각 경우에 R는 독립적인 옵션이 있다. 이 밖에, 치환기 및/또는 이의 변이체의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

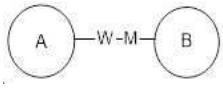
[0076] $-(CRR)_0-$과 같이 연결 그룹의 개수가 0인 경우, 상기 연결 그룹이 단일 결합임을 나타낸다.

[0077] 그 중 하나의 변수가 단일 결합으로부터 선택되는 경우, 이에 연결된 2개의 그룹이 직접 연결됨을 나타내며, 예를 들어 A-L-Z에서 L이 단일 결합을 의미할 때 상기 구조는 실질적으로 A-Z임을 나타낸다.

[0078] 하나의 치환기가 비어있는 경우, 상기 치환기가 존재하지 않음을 나타내며, 예를 들어 A-X에서 X가 비어있는 경우 상기 구조는 실질적으로 A임을 나타낸다. 나열된 치환기에서 어느 하나의 원자를 통해 치환된 그룹에 연결되는지를 지정하지 않은 경우, 이러한 치환기는 이의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있으며, 예를 들어 치환기로서 피리딜(pyridyl)은 피리딘(pyridine) 고리 상의 어느 하나의 탄소 원자를 통해 치환된 그룹에 연결될 수 있다.

[0079] 나열된 연결 그룹이 이의 연결 방향을 지정하지 않은 경우, 이의 연결 방향은 임의적인 것이며, 예를 들어 

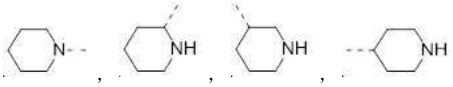
에서 연결 그룹 L은 -M-W-이고, 이때 -M-W-는 왼쪽에서 오른쪽으로 읽는 순서와 같은 방향으로 고리 A와 고리 B를 연결하여 

를 구성할 수 있고, 또한 왼쪽에서 오른쪽으로 읽는 순서와 반대 방향으로 고리 A와 고리 B를 연결하여 

를 구성할 수 있다. 상기 연결 그룹, 치환기 및/또는 이의 변이체의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0080] 달리 명시되지 않는 한, 어느 하나의 그룹이 하나 이상의 연결 가능한 부위를 갖는 경우, 상기 그룹의 어느 하나 이상의 부위는 화학 결합을 통해 다른 그룹에 연결될 수 있다. 상기 부위가 다른 그룹에 연결되는 화학 결합은 직선형 실선 결합( ), 직선형 점선 결합() 또는 파선()으로 나타낼 수 있다. 예를 들어, $-OCH_3$ 중의 직선형 실선 결합은 상기 그룹 중의 산소 원자를 통해 다른 그룹에 연결됨을 나타내고;

중의 직선형 점선 결합은 상기 그룹 중의 질소 원자의 양단을 통해 다른 그룹에 연결됨을 나타내며; 중의 파선은 상기 페닐(phenyl) 그룹 중의 1 및 2 부위의 탄소 원자를 통해 다른 그룹에 연결됨을 나타내고;

는 상기 피페리디닐 상의 임의의 연결 가능한 부위가 1개의 화학 결합을 통해 다른 그룹에 연결될 수 있음을 나타내는 바, 

이 네 가지 연결 방식을 포함하며, -N- 상에 H 원자를 그려도 여전히 상기 부위의 -N-이 화학 결합을 통해 다른 그룹에 연결될 수 있음을 나타낸다.

[0081] 달리 명시되지 않는 한, 고리의 원자의 개수는 통상적으로 고리의 원수로 정의되는 바, 예를 들어 "5-7원 고리"는 그 주위에 배열된 5 ~ 7개의 원자를 갖는 "고리"를 의미한다.

[0082] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "C_{1-3} 알킬"은 직쇄형 또는 분지쇄형의 1개 내지 3개의 탄소 원자로 이루어진 포화 탄화수소 그룹을 나타내는 데 사용된다. 상기 C_{1-3} 알킬은 C_{1-2} 및 C_{2-3} 알킬 등을 포함하고; 이는 1가(예를 들어, 메틸), 2가(예를 들어, 메틸렌(methylene)) 또는 다가(예를 들어, 메틴(methine))일 수 있다. C_{1-3} 알킬의 구현예는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(n-프로필 및 이소프로필 포함) 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0083] 달리 명시되지 않는 한, 본 발명의 용어 "C_{6-10} 방향족 고리" 및 "C_{6-10} 아릴"은 서로 교환하여 사용할 수 있고,

용어 "C_{6-10} 방향족 고리" 또는 "C_{6-10} 아릴"은 6개 내지 10개의 탄소 원자로 구성되고 공액 π 전자 시스템을 갖는 고리형 탄화수소 그룹을 나타내며, 이는 단일 고리, 축합 이중 고리 또는 축합 삼중 고리일 수 있고, 여기서 각 고리는 방향족이다. 이는 1가, 2가 또는 다가일 수 있고, C_{6-10} 아릴은 C_{6-9}, C_9, C_{10} 및 C_6 아릴 등을 포함한다. C_{6-10} 아릴의 구현예는 페닐, 나프틸(naphthyl)(1-나프틸 및 2-나프틸 등 포함)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0084] 달리 명시되지 않는 한, C_{n-n+m} 또는 C_n-C_{n+m}은 n개 내지 n+m개의 탄소 중 어느 하나의 구체적인 경우를 포함하는 바, 예를 들어 C_{1-12}는 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11} 및 C_{12}를 포함하고, n 내지 n+m 중 어느 하나의 범위도 포함하는 바, 예를 들어 C_{1-12}는 C_{1-3}, C_{1-6}, C_{1-9}, C_{3-6}, C_{3-9}, C_{3-12}, C_{6-9}, C_{6-12} 및 C_{9-12} 등을 포함하며; 유사하게, n원 내지 n+m원은 고리의 원자수가 n 내지 n+m인 것을 나타내는 바, 예를 들어 3-12원 고리는 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+m 중 어느 하나의 범위도 포함하는 바, 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.

[0085] 용어 "이탈기"는 치환 반응(예를 들어, 친화성 치환 반응)을 통해 다른 관능기 또는 원자로 치환될 수 있는 관능기 또는 원자를 의미한다. 예를 들어, 대표적인 이탈기는 트리플루오로메탄술포네이트(trifluoromethanesulfonate); 염소, 브롬, 요오드; 메실레이트(mesylate), 토실레이트(tosylate), p-브로모벤젠술포네이트(p-bromobenzenesulfonate), p-톨루엔술포네이트(p-toluenesulfonate)와 같은 술포네이트기(sulfonate group); 아세톡시(acetoxy), 트리플루오로아세톡시(trifluoroacetox)와 같은 아실옥시(acyloxy)를 포함한다.

[0086] 용어 "보호기"는 "아미노 보호기", "히드록시 보호기" 또는 "티올 보호기"를 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 용어 "아미노 보호기"는 아미노 질소 위치의 부반응을 방지하기에 적합한 보호기를 의미한다. 대표적인 아미노 보호기는 포르밀기(formyl group); 알카노일(alkanoyl)(예를 들어 아세틸(acetyl), 트리클로로아세틸(trichloroacetyl) 또는 트리플루오로아세틸(trifluoroacetyl))과 같은 아실(acyl); tert-부톡시카르보닐(Boc)과 같은 알콕시카르보닐(alkoxycarbonyl); 벤질옥시카르보닐(Cbz) 및 9-플루오레닐메톡시카르보닐(Fmoc)과 같은 아릴메톡시카르보닐(arylmethoxycarbonyl); 벤질(Bn), 트리틸(Tr), 1,1-디-(4'-메톡시페닐)메틸과 같은 아릴메틸(arylmethy); 트리메틸실릴(TMS) 및 tert-부틸디메틸실릴(TBS)과 같은 실릴(silyl)을 포함하지만 이에 한정되지 않는다. 용어 "히드록시 보호기"는 히드록실 부반응을 방지하기에 적합한 보호기를 의미한다. 대표적인 히드록시 보호기는 메틸, 에틸 및 tert-부틸과 같은 알킬; 알카노일(예를 들어, 아세틸)과 같은 아실; 벤질(Bn), p-메톡시벤질(PMB), 9-플루오레닐메틸(Fm) 및 디페닐메틸(diphenyl methyl, DPM)과 같은 아릴메틸; 트리메틸실릴(TMS) 및 tert-부틸디메틸실릴(TBS)과 같은 실릴을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0087] 본 발명의 화합물은 당업자에게 잘 알려진 통상적인 방법을 통해 구조를 확인할 수 있으며, 본 발명이 화합물의 절대적 배열에 관련되는 경우, 상기 절대적 배열은 본 기술분야의 통상적인 기술수단을 통해 확인할 수 있다. 예를 들어, 단결정 X선 회절법(SXRD), 배양된 단결정은 Bruker D8venture 회절계로 회절 강도 데이터를 수집하고, 광원은 CuKα 방사선이며, 스캐닝 방식은 φ/ω 스캐닝이고, 관련 데이터를 수집한 후 직접법(Shelxs97)으로 결정 구조를 분석하여 절대적 배열을 확인할 수 있다.

[0088] 본 발명의 화합물은 당업자에게 잘 알려진 다양한 합성 방법을 통해 제조될 수 있는 바, 아래에서 열거된 구체적인 실시형태, 다른 화학적 합성 방법과 결합되어 형성된 실시형태 및 당업자에게 잘 알려진 등등한 교체 방식을 포함하고, 바람직한 실시형태는 본 발명의 실시예를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0089] 본 발명에서 사용된 용매는 상업적으로 구입할 수 있다. 추가적인 정제없이 사용할 수 있다. 반응은 일반적으로 불활성 질소 가스하에 무수 용매에서 수행된다.

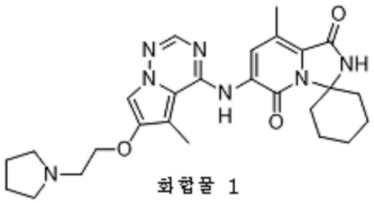
[0090] 본 발명은 다음과 같은 두문자어를 사용한다. MeOH-d_4: 중수소화 메탄올; $CDCl_3$: 중수소화 클로로포름; DMSO-d_6: 중수소화 디메틸술폭시드; D_2O: 중수소화 물; Piv: 피발로일; DBU: 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔.

[0091] 본 발명의 화합물은 본 기술분야의 통상적인 명명 원칙에 따라 또는 ChemDraw® 소프트웨어를 사용하여 명명하고, 상업적으로 구입한 화합물은 공급업체 카탈로그 명칭을 사용한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

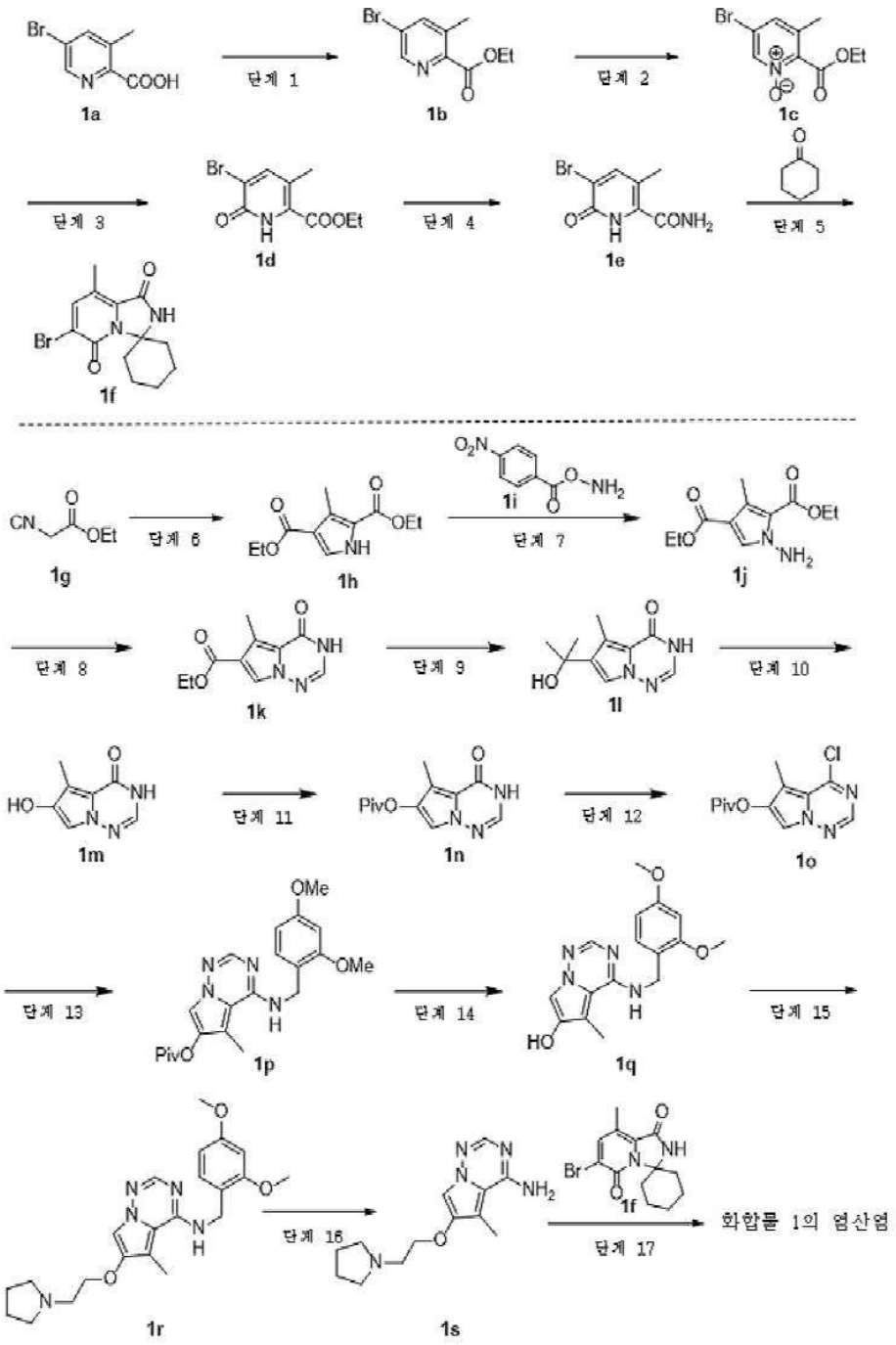
[0092] 이하, 실시예를 통해 본 발명을 상세하게 설명하지만, 이는 본 발명에 대한 임의의 불리한 한정을 의미하는 것이 아니다. 본문은 본 발명을 상세하게 설명하였고, 그 중 구체적인 실시형태도 공개하였으며, 본 발명의 사상 및 범위를 벗어나지 않고 본 발명의 구체적인 실시형태에 다양한 변경 및 수정이 이루어질 수 있음은 당업자에게 자명한 것이다. 본 발명의 화합물의 염산염 또는 트리플루오로아세트산염에 포화 탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 pH를 중성으로 조절하고, 고성능 액체 크로마토그래피로 분리(중성, 탄산수소암모늄 시스템)하여 화합물의 유리 염기를 얻는다.

[0093] **실시예 1**

[0094] 

화합물 1

[0095] 합성 경로:



[0096]

[0097] 단계 1

[0098] 화합물 **1a**(100 g, 462 mmol)를 에탄올(500 mL)에 용해시키고, 0℃에서 진한 황산(49.94 g, 509 mmol, 순도: 98%)을 적가한 다음, 반응액을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압하에 농축하여 대부분의 에탄올을 제거하고, 농축액에 물(300 mL)을 첨가하며, 에틸 아세테이트(250 mL × 3)로 추출하고, 병합된 유기상을 포화 탄산수소나트륨(300 mL)으로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하여, 화합물 **1b**를 얻었다.

[0099] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 4.48-4.42 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0100] 단계 2

[0101] 화합물 **1b**(10.0 g, 41.0 mmol)를 디클로로메탄(200 mL)에 용해시키고, 0℃에서 트리플루오로아세트산 무수물

(17.2 g, 81.9 mmol) 및 요소 과산화수소(8.09 g, 86.0 mmol)를 교반하면서 첨가한 다음, 반응액을 25℃로 온도를 올려 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(200 mL)을 첨가하고, 디클로로메탄(100 mL × 3) 으로 추출하며, 유기상을 병합하고, 포화 탄산수소나트륨(200 mL × 2) 및 포화 식염수(500 mL)로 순차적으로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 감압하에 농축하여 화합물 **1c**를 얻었다.

[0102] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.52-4.45 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0103] 단계 3

[0104] 화합물 **1c**(22.0 g, 84.6 mmol)를 *N*,*N*-디메틸포름아미드(130 mL)에 용해시키고, 0℃에서 트리플루오로아세트산 무수물(35.5 g, 169 mmol)을 교반하면서 첨가한 다음, 반응액을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(200 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 4)로 추출하며, 유기상을 병합하고, 포화 탄산수소나트륨(200 mL × 3) 및 포화 식염수(150 mL × 3)로 순차적으로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 감압하에 농축하였다. 조생성물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 혼합액(8/1, 90 mL)에서 실온하에 2 h 동안 교반하고, 여과하여 화합물 **1d**를 얻었다.

[0105] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.89 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 4.46-4.41 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0106] 단계 4

[0107] 화합물 **1d**(2.00 g, 7.69 mmol)를 에탄올(20 mL)에 용해시키고, 암모니아수(16.2 g, 115 mmol, 순도: 25%)를 첨가한 다음, 반응액을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축하고, 조생성물을 메탄올/디클로로메탄 혼합액(1/5, 48 mL)에서 실온하에 밤새 교반하였다. 그런 다음 여과하고, 디클로로메탄(5 mL × 2)으로 세척하며, 필터 케이크를 감압하에 농축하여 화합물 **1e**를 얻었다.

[0108] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 231 및 233, 실측값 231 및 233.

[0109] 단계 5

[0110] 화합물 **1e**(37.0 g, 67.3 mmol) 및 시클로헥사논(26.4 g, 269 mmol)을 디옥산(400 mL)에 용해시키고, 교반하에 진한 황산(3.30 g, 33.6 mmol, 순도: 98%)을 적가한 다음, 반응액을 95℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축한 다음, 조생성물을 에틸 아세테이트(100 mL)에서 실온하에 3시간 동안 교반하고 여과하며, 필터 케이크를 포화 탄산수소나트륨 용액(350 mL)에서 실온하에 1시간 동안 교반하고 여과하며, 필터 케이크를 감압하에 건조시켜 화합물 **1f**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 311 및 313, 실측값 311 및 313.

[0111] 단계 6

[0112] 화합물 **1g**(50 g, 0.442 mol), 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데크-7-엔(DBU, 67.3 g, 0.442 mol)을 테트라히드로푸란(500 mL)에 용해시켰다. 반응액을 55℃로 가열하고, 이 온도에서 반응액에 아세트알데히드(9.74 g, 0.221 mol)를 첨가하였다. 반응액을 55℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응액을 22℃로 온도를 낮추고, 아세트산(25 mL)으로 퀀칭하였다. 반응액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 에틸 아세테이트(1000 mL) 및 묽은 염산(1000 mL, 1 M)에 용해시키며, 분액 후 유기상을 유지하고, 수상을 에틸 아세테이트(300 mL × 3)로 추출하며, 유기상을 병합하고, 유기상을 포화 탄산수소나트륨 용액(100 mL) 및 식염수(200 mL)로 순차적으로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 농축한 다음 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리(4/1, 석유 에테르/에틸 아세테이트, Rf = 0.56)하여 화합물 **1h**를 얻었다.

[0113] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 226, 실측값 226. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (br s, 1H), 7.48 (d, *J*=3.2 Hz, 1H), 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.29 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.38 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.35 (m, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0114] 단계 7

[0115] 화합물 **1h**(11.0 g, 48.8 mmol)를 *N*-메틸피롤리돈(60 mL)에 용해시키고, 반응액에 칼륨 tert-부톡시드(6.03 g, 53.7 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 화합물 **1i**(9.78 g, 53.7 mmol)의 *N*-

메틸피롤리돈(30 mL) 용액을 첨가하였다. 반응액을 20시간 동안 계속 교반하였다. 반응액을 물(200 mL)로 세척하고, 에틸 아세테이트(200 mL × 3)로 추출하며, 유기상을 병합하고, 유기상을 포화 식염수(20 mL × 3)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 농축한 다음 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리(4/1, 석유 에테르/에틸 아세테이트, Rf = 0.55)하여 화합물 **1j**를 얻었다.

[0116] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 241, 실측값 241. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (s, 1H), 4.35 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.27 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.40 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.34 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0117] 단계 8

[0118] 화합물 **1j**(10.2 g, 42.5 mmol)를 포름아미드(120 mL)에 용해시키고, 반응액에 인산(832 mg, 8.49 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 125℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 22℃로 온도를 낮추고, 이때 대량의 백색 고체가 석출되었다. 혼합물을 여과하고, 수집된 필터 케이크를 석유 에테르/에틸 아세테이트 혼합 용액(1/1, 100 mL)에 첨가하며, 혼합물을 30℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 여과하여 화합물 **1k**를 얻었다.

[0119] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 222, 실측값 222. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.23 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.28 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0120] 단계 9

[0121] 화합물 **1k**(4.00 g, 18.0 mmol)를 무수 테트라히드로푸란(50 mL)에 용해시켰다. 25℃에서, 반응액에 메틸마그네슘 브로마이드(30.1 ml, 90.3 mmol)를 적가하고, 적가 후 반응을 25℃로 온도를 올려 15시간 동안 교반하였다. 반응액을 포화 염화암모늄 용액(100 mL)으로 퀀칭하고, 에틸 아세테이트(50 mL × 5)로 추출하며, 유기상을 병합하고, 유기상을 포화 식염수(10 mL × 1)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 감압하에 농축하고, 조생성물을 박층 크로마토그래피로 분리(2/1, 석유 에테르/에틸 아세테이트, Rf = 0.39)하여 화합물 **1l**을 얻었다.

[0122] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 208, 실측값 208.

[0123] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7.30 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.54 (s, 6H).

[0124] 단계 10

[0125] 화합물 **1l**(1.00 g, 4.83 mmol), 과산화수소(4.64 ml, 48.26 mmol, 함량: 30%)를 무수 테트라히드로푸란(30 mL)에 용해시켰다. 0℃에서, 반응액에 차가운 메탄술폰산(3.44 mL, 48.26 mmol)의 수용액(10 mL)을 적가하였다. 반응액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 전분 요오드화칼륨 시험지가 음성으로 나타날 때까지 10% 아황산나트륨 수용액(15 mL)으로 퀀칭하였다. 용액을 에틸 아세테이트(50 mL × 3)로 추출한 다음, 유기상을 병합하고, 유기상을 포화 식염수(10 mL × 1)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 감압하에 농축하고, 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리(2/1, 석유 에테르/에틸 아세테이트, Rf = 0.38)하여 화합물 **1m**을 얻었다.

[0126] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 166, 실측값 166.

[0127] 단계 11

[0128] 화합물 **1m**(400 mg, 2.42 mmol)을 무수 테트라히드로푸란(10 mL)에 용해시키고, 반응액에 트리에틸아민(0.674 mL, 4.84 mmol), 피발로일 클로라이드(350 mg, 4.84 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 0℃에서 1시간 동안 교반하고, 반응액을 물(10 mL)로 세척하며, 에틸 아세테이트(10 mL × 5)로 추출한 다음, 유기상을 병합하고, 유기상을 포화 식염수(10 mL × 1)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 감압하에 농축하고, 조생성물을 박층 크로마토그래피로 분리(2/1, 석유 에테르/에틸 아세테이트, Rf = 0.63)하여 화합물 **1n**을 얻었다.

[0129] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 250, 실측값 250. ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) 7.61 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[0130] 단계 12

[0131] 화합물 **1n**(450 mg, 1.81 mmol)을 옥시염화인(8.85 mL)에 용해시켰다. 반응액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였

다. 반응액을 실온으로 온도를 낮추고, 포화 탄산수소암모늄 용액(300 mL)에 부었다. 혼합물을 디클로로메탄(50 mL × 3)으로 추출한 다음, 유기상을 병합하고, 유기상을 포화 식염수(20 mL × 1)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 농축하여 화합물 **1o**를 얻었다.

[0132] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 268, 실측값 268.

[0133] 단계 13

[0134] 화합물 **1o**(2.00 g, 7.47 mmol), 2,4-디메톡시벤질아민(1.87 g, 11.21 mmol), 트리에틸아민(2.27 g, 22.4 mmol)을 무수 테트라히드로푸란(30 mL)에 용해시켰다. 반응액을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축하여 조생성물인 화합물 **1p**를 얻었다.

[0135] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 399, 실측값 399.

[0136] 단계 14

[0137] 화합물 **1p**(3.50 g, 8.78 mmol)를 메탄올(3 mL) 및 테트라히드로푸란(20 mL)에 용해시키고, 반응액에 수산화나트륨(703 mg, 17.6 mmol)의 수용액(20 mL)을 첨가하였다. 반응액을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 농축하여 유기 용매를 제거하고, 수상을 묽은 염산 수용액(1 M)으로 pH = 7로 조절하며, 혼합물을 디클로로메탄(50 mL × 3)으로 추출한 다음, 유기상을 병합하고, 유기상을 포화 식염수(10 mL × 1)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 감압하에 농축하고, 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리(2/1, 석유 에테르/에틸 아세테이트, Rf = 0.32)하여 화합물 **1q**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 315, 실측값 315. ^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ 7.67 (s, 1H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.56 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J*=2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

[0138] 단계 15

[0139] 화합물 **1q**(350 mg, 1.11 mmol)를 *N*,*N*-디메틸포름아미드(10 mL)에 용해시키고, 수산화나트륨(89.1 mg, 2.23 mmol) 및 1-(2-브로모에틸)피롤리딘(238 mg, 1.34 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 50℃에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(10 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(20 mL × 4)로 추출하며, 유기상을 병합하고, 포화 식염수(50 mL × 3)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 감압하에 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(10/1, 디클로로메탄/메탄올, Rf = 0.28)로 분리하여 화합물 **1r**을 얻었다.

[0140] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 412, 실측값 412.

[0141] 단계 16

[0142] 화합물 **1r**(190 mg, 462 μmol)을 트리플루오로아세트산(5 mL)에 첨가하고, 반응액을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 직접 농축하였다. 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(트리플루오로아세트산 조건)로 정제하여 화합물 **1s**의 트리플루오로아세트산염을 얻었다.

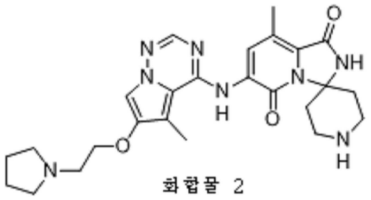
[0143] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 262, 실측값 262.

[0144] 단계 17

[0145] 화합물 **1s**의 트리플루오로아세트산염(100 mg, 0.266 mmol)의 무수 디옥산(5 mL) 용액에 1f(91.2 mg, 0.293 mmol), 메탄술폰산(2-디시클로헥실포스핀)-3,6-디메톡시-2,4,6-트리이소프로필-1,1-비페닐)(2-아미노-1,1-비페닐-2-일)팔라듐(II)(24.2 mg, 26.6 μmol) 및 탄산세슘(217 mg, 0.666 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 질소 가스로 3회 교체하고, 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 실온으로 온도를 낮추고, 감압하에 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(염산 조건)로 정제하여 화합물 **1**의 염산염을 얻었다.

[0146] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 492, 실측값 492. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.35-4.34 (m, 2H), 3.62-3.61 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 6H), 2.97-2.93 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 4H), 1.75-1.67 (m, 6H), 1.51-1.48 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H).

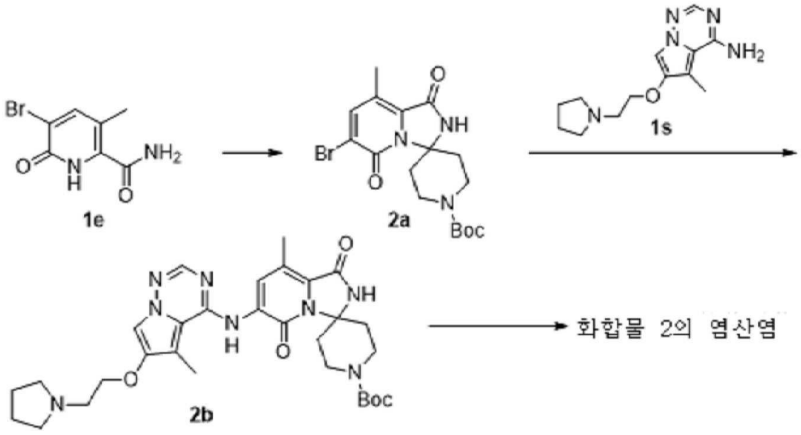
[0147] **실시예 2**



화합물 2

[0148]

[0149] 합성 경로:



[0150]

[0151] 단계 1

[0152] 화합물 **1e**(500 mg, 2.16 mmol) 및 *N*-tert-부톡시카르보닐-4-피페리돈(1.72 g, 8.66 mmol)을 디옥산(10 mL)에 용해시키고, 교반하에 진한 황산(106 mg, 1.08 mmol, 순도: 98%)을 적가한 다음, 반응액을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축하고, 조생성물을 에틸 아세테이트(20 mL)에서 실온하에 1시간 동안 교반하며, 여과하고 감압하에 농축하여 화합물 **2a**를 얻었다.

[0153] MS-ESI 계산값 $[M+Na]^+$ 434 및 436, 실측값 434 및 436.

[0154] 단계 2

[0155] 화합물 **1s**의 트리플루오로아세트산염(100 mg, 266 umol)을 무수 디옥산(5 mL)에 용해시키고, 화합물 **2a**(157 mg, 293 umol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(24.4 mg, 26.6 umol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(30.8 mg, 53.3 umol) 및 탄산세슘(304 mg, 0.932 mmol)을 첨가하며, 질소 가스를 3회 교체하고, 반응액을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 직접 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(10/1, 디클로로메탄/메탄올, Rf = 0.35)로 분리 및 정제하여, 용리제로 농축하여 화합물 **2b**를 얻었다.

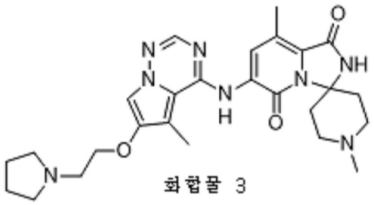
[0156] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 593, 실측값 593.

[0157] 단계 3

[0158] 화합물 **2b**(150 mg, 132 umol)를 트리플루오로아세트산(2 mL)에 용해시키고, 25℃에서 1시간 동안 교반하며, 반응액을 감압하에 직접 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(염산 조건)로 정제하여 화합물 **2**의 염산염을 얻었다.

[0159] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 493, 실측값 493. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.40-4.38 (m, 2H), 3.60-3.59 (m, 4H), 3.47-3.37 (m, 4H), 3.28-3.25 (m, 2H), 3.12-3.08 (m, 2H), 2.53-2.52 (m, 6H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.84-1.81 (m, 2H).

[0160] **실시예 3**



화합물 3

[0161]

[0162] 합성 경로:

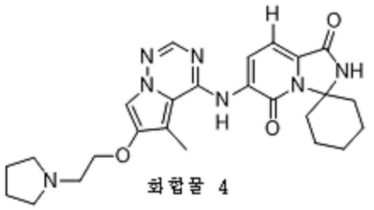
[0163] 화합물 2의 염산 ⟶ 화합물 3의 염산염

[0164] 단계 1

[0165] 화합물 **2**의 염산염(40.0 mg, 75.6 μmol)을 메탄올(2 mL) 및 디클로로메탄(2 mL)에 용해시킨 다음, 포름알데히드 수용액(18.4 mg, 0.226 mmol, 순도: 37%), 아세트산(7.72 mg, 0.128 mmol) 및 아세트산붕소나트륨(64.1 mg, 0.302 mol)을 첨가하고, 반응액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 직접 농축하였다. 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(염산 조건)로 정제하여 화합물 **3**의 염산염을 얻었다.

[0166] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 507, 실측값 507. ^1H NMR (400MHz, D_2) δ 7.67 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.87-3.86 (m, 2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.52-3.51 (m, 2H), 3.31-3.30 (m, 4H), 3.19-3.13 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.17-2.13 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.99-1.90 (m, 4H), 1.83 (s, 3H).

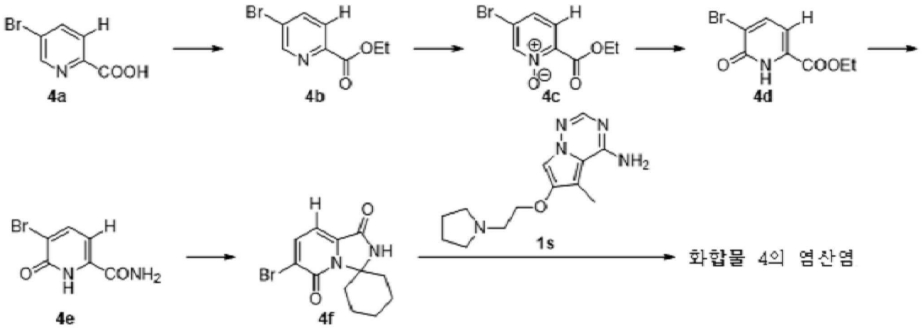
[0167] **실시예 4**



화합물 4

[0168]

[0169] 합성 경로:



[0170]

[0171] 단계 1

[0172] 실시예 **1**의 단계 1을 참조하여 화합물 **4b**를 얻었다. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, *J*=1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.48 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0173] 단계 2

[0174] 실시예 **1**의 단계 2를 참조하여 화합물 **4c**를 얻었다. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J*=1.6, 8.4 Hz, 1H), 4.46 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0175] 단계 3

[0176] 실시예 **1**의 단계 3을 참조하여 화합물 **4d**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 246 및 248, 실측값 246 및 248.

[0177] 단계 4

[0178] 실시예 **1**의 단계 4를 참조하여 화합물 **4e**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 217 및 219, 실측값 217 및 219.

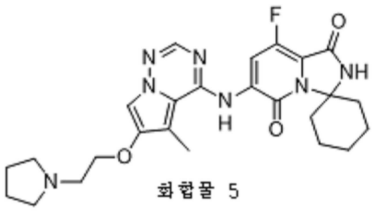
[0179] 단계 5

[0180] 실시예 **1**의 단계 5를 참조하여 화합물 **4f**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 297 및 299, 실측값 297 및 299.

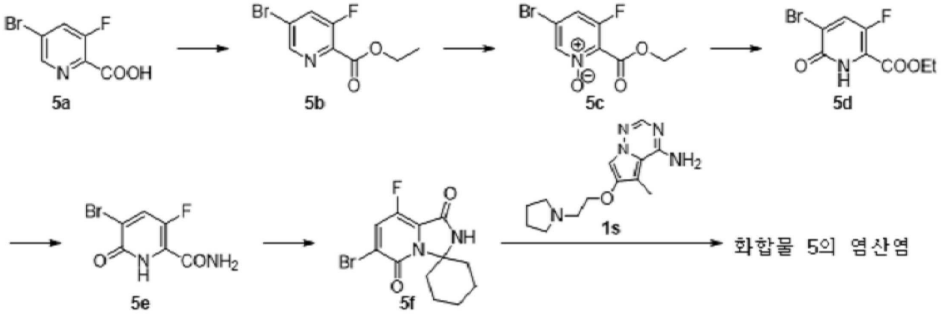
[0181] 단계 6

[0182] 화합물 **1s**의 트리플루오로아세트산염(40.0 mg, 0.107 mmol)을 무수 디옥산(2 mL)에 용해시키고, 화합물 **4f**(35.2 mg, 0.117 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(9.76 mg, 10.7 μmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(12.3 mg, 21.3 μmol) 및 탄산세슘(121 mg, 0.373 mmol)을 첨가하며, 질소 가스를 3회 교체하고, 반응액을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 직접 농축하고, 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(10/1, 디클로로메탄/메탄올, Rf = 0.32)로 분리 및 정제하며, 조생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(염산염)로 정제하여 화합물 **4**의 염산염을 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 478, 실측값 478. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.74-4.70 (m, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.11-2.96 (m, 4H), 2.66 (s, 3H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.76-1.67 (m, 4H), 1.53-1.51 (m, 2H), 1.30-1.24 (m, 2H).

[0183] **실시예 5**

[0184] 

[0185] 합성 경로:

[0186] 

[0187] 단계 1

[0188] 실시예 **1**의 단계 1을 참조하여 화합물 **5b**를 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J*=1.6, 9.2 Hz, 1H), 4.49 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.44 (t, *J*=7.2 Hz, 4H).

[0189] 단계 2

[0190] 실시예 **1**의 단계 2를 참조하여 화합물 **5c**를 얻었다. 계산값 $[M+H]^+$ 264 및 266, 실측값 264 및 266.

[0191] 단계 3

[0192] 실시예 **1**의 단계 3을 참조하여 화합물 **5d**를 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.84 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 4.47 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 1.43 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

[0193] 단계 4

[0194] 실시예 1의 단계 4를 참조하여 화합물 5e를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 235 및 237, 실측값 235 및 237.

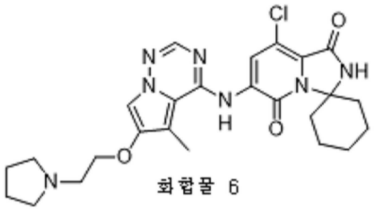
[0195] 단계 5

[0196] 실시예 1의 단계 5를 참조하여 화합물 5f를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 315 및 317, 실측값 315 및 317.

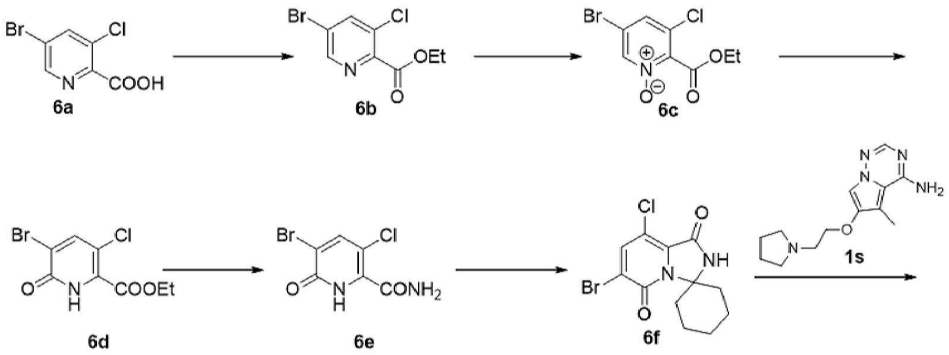
[0197] 단계 6

[0198] 화합물 1s의 트리플루오로아세트산염(40.0 mg, 0.107 mmol)을 무수 디옥산(2 mL)에 용해시키고, 화합물 15f(38.9 mg, 0.117 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(9.76 mg, 10.6 μmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(12.3 mg, 21.3 μmol) 및 탄산세슘(121 mg, 0.373 mmol)을 첨가하며, 질소 가스를 3회 교체하고, 반응액을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 직접 농축하고, 조생성물을 컬럼 크로마토그래피(10/1, 디클로로메탄/메탄올, Rf = 0.32)로 분리 및 정제하며, 조생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(염산 조건)로 정제하여 화합물 5의 염산염을 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 496, 실측값 496. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.82 (d, J=10.8 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 4.36-4.34 (m, 2H), 3.62 (s, 4H), 3.17-3.14 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H),1.68-1.65(m, 2H), 1.61-1.58(m, 3H), 1.29-1.23 (s, 1H).

[0199] **실시예 6**

[0200] 
화합물 6

[0201] 합성 경로:



화합물 6의 염산염

[0202]

[0203] 단계 1

[0204] 실시예 1의 단계 1을 참조하여 화합물 6b를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 264 및 266, 실측값 264 및 266.

[0205] 단계 2

[0206] 실시예 1의 단계 2를 참조하여 화합물 6c를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 280 및 282, 실측값 280 및 282.

[0207] 단계 3

[0208] 실시예 1의 단계 3을 참조하여 화합물 6d를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 280 및 282, 실측값 280 및 282.

[0209] 단계 4

[0210] 실시예 **1**의 단계 4를 참조하여 화합물 **6e**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 251 및 253, 실측값 251 및 253.

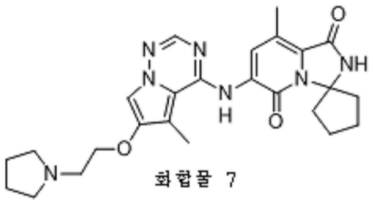
[0211] 단계 5

[0212] 실시예 **1**의 단계 5를 참조하여 화합물 **6f**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 331 및 333, 실측값 331 및 333.

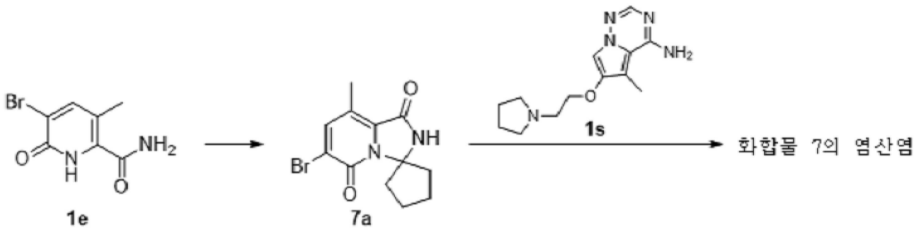
[0213] 단계 6

[0214] 실시예 **4**의 단계 6을 참조하여 화합물 **6**의 염산염을 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 512, 실측값 512. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.71 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 4.37 (br s, 2H), 3.66-3.65 (m, 4H), 3.12 (br s, 2H), 2.91 (br s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.04-2.00 (m, 2H), 1.93-1.87 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 5H), 1.26-1.21 (m, 1H).

[0215] **실시예 7**

[0216] 
화합물 7

[0217] 합성 경로:

[0218] 

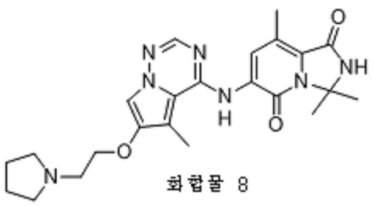
[0219] 단계 1

[0220] 화합물 **1e**(500 mg, 1.97 mmol) 및 시클로펜타논(664 mg, 7.89 mmol)을 무수 디옥산(6 mL)에 용해시키고, 반응액에 진한 황산(98.7 mg, 0.986 mmol, 순도: 98%)을 적가한 다음, 반응액을 95℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축하여 일부 디옥산(약 3 mL)을 제거하고 여과하였다. 수집된 필터 케이크에 n-헥산(10 mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하며, 여과하고 필터 케이크를 진공에서 2시간 동안 건조시켜, 화합물 **7a**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 297 및 299, 실측값 297 및 299. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 2.71-2.78 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.91-1.93 (m, 2H), 1.79-1.84 (m, 2H), 1.63-1.67 (m, 2H).

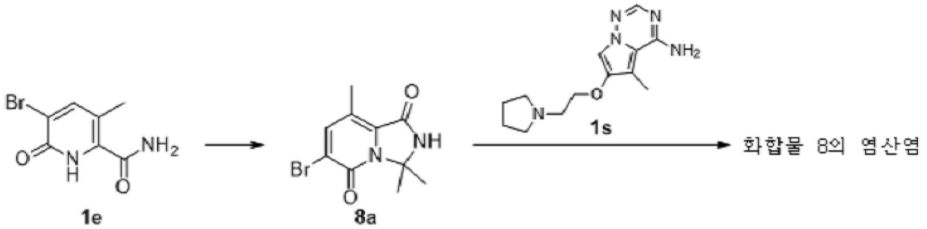
[0221] 단계 2

[0222] 실시예 **4**의 단계 6을 참조하여 화합물 **7**의 염산염을 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 478, 실측값 478. ^{1}H NMR (400MHz, D_2) δ 7.68 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.02-4.01 (m, 2H), 3.70-3.69 (m, 2H), 3.57-3.56 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.18-3.17 (m, 2H), 2.58-2.57 (m, 2H), 2.14-2.13 (m, 3H), 2.00-1.93 (m, 5H), 1.84-1.79 (m, 4H), 1.69-1.66 (m, 1H).

[0223] **실시예 8**

[0224] 
화합물 8

[0225] 합성 경로:



[0226]

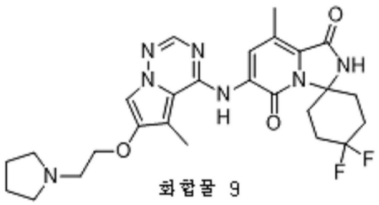
[0227] 단계 1

[0228] 화합물 **1e**(500 mg, 1.97 mmol) 및 아세톤(458 mg, 7.89 mmol)을 무수 디옥산(6 mL)에 용해시키고, 반응액에 진한 황산(96.7 mg, 0.966 mmol, 순도: 98%)을 적가한 다음, 반응액을 95℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축하여 디옥산(약 3 mL)을 제거하고 여과하였다. 수집된 필터 케이크를 석유 에테르/에틸 아세테이트 혼합 용액(10/1, 8 mL × 2)으로 세척하고, 필터 케이크를 진공에서 2시간 동안 건조시켜, 화합물 **8a**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 271 및 273, 실측값 271 및 273. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

[0229] 단계 2

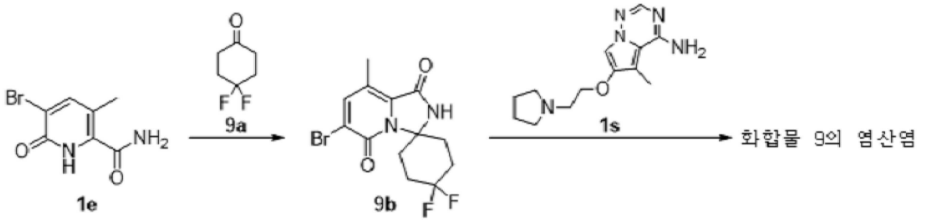
[0230] 실시예 **4**의 단계 6을 참조하여 화합물 **8**의 염산염을 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 452, 실측값 452. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 4.38-4.37 (m, 2H), 3.67-3.65 (m, 2H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.16-3.10 (m, 2H), 2.47-2.46 (m, 6H), 2.02-1.90 (m, 4H), 1.80-1.76 (m, 6H).

[0231] **실시예 9**



[0232]

[0233] 합성 경로:



[0234]

[0235] 단계 1

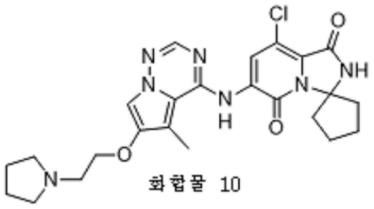
[0236] 화합물 **1e**(500 mg, 1.97 mmol) 및 화합물 **9a**(1.06 g, 7.88 mmol)를 무수 디옥산(6 mL)에 용해시키고, 반응액에 진한 황산(98.7 mg, 0.985 mmol, 순도: 98%)을 적가하며, 반응액을 95℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축하여 일부 디옥산(약 3 mL)을 제거하고 여과하였다. 수집된 필터 케이크에 n-헥산(12 mL)을 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 교반하며, 여과하고 필터 케이크를 진공에서 2시간 동안 건조시켜, 화합물 **9b**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 347 및 349, 실측값 347 및 349. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 3.17-3.25 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.14-2.27 (m, 4H), 1.61-1.64 (m, 2H).

[0237] 단계 2

[0238] 실시예 **4**의 단계 6을 참조하여 화합물 **9**의 염산염을 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 528, 실측값 528. ^{1}H NMR

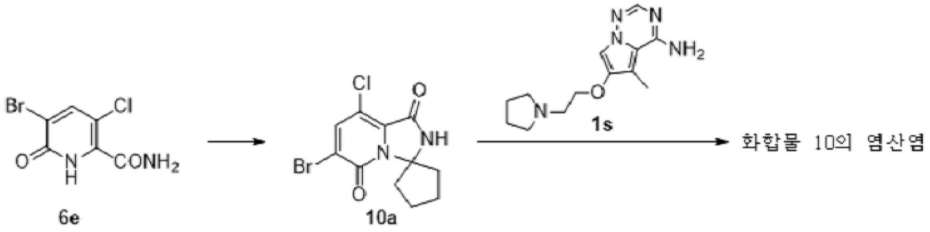
(400MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.38-4.37 (m, 2H), 3.60-3.59 (m, 4H), 3.27-3.10 (m, 4H), 2.43-2.41 (m, 6H), 2.18-2.16 (m, 4H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 2H), 1.69-1.66 (m, 2H).

[0239] **실시예 10**



[0240]

[0241] 합성 경로:



[0242]

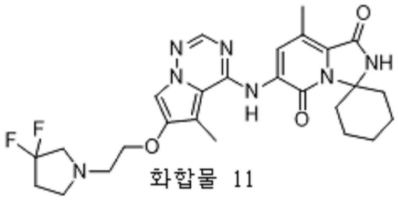
[0243] 단계 1

[0244] 화합물 **6e**(1.50 g, 4.71 mmol) 및 시클로펜타논(1.59 g, 18.9 mmol)을 디옥산(10 mL)에 용해시키고, 교반하에 진한 황산(462 mg, 4.71 mmol)을 적가한 다음, 반응액을 95℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(10 mL)을 첨가하고, 에틸 아세테이트(15 mL × 4)로 추출하며, 유기상을 병합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 감압하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(1/1, 석유 에테르/에틸 아세테이트, Rf = 0.31)로 분리 및 정제하여 화합물 **10a**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 317 및 319, 실측값 317 및 319.

[0245] 단계 2

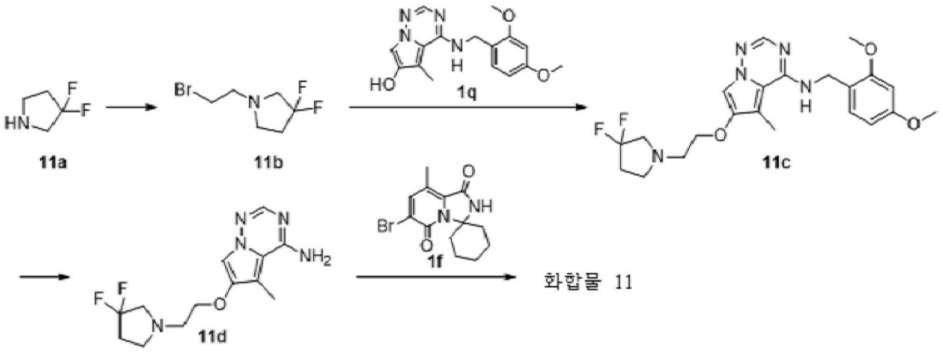
[0246] 화합물 **1s**의 트리플루오로아세트산염(230 mg, 613 μmol)을 무수 디옥산(5 mL)에 용해시키고, 화합물 **10a**(249 mg, 674 μmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(56.1 mg, 61.3 μmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(70.9 mg, 123 μmol) 및 탄산세슘(699 mg, 2.14 mmol)을 첨가하며, 질소 가스를 3회 교체하고, 반응액을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 직접 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(10/1, 디클로로메탄/메탄올, Rf = 0.35)로 분리 및 정제하며, 용리제로 농축한 다음 고성능 액체 크로마토그래피(염산 시스템)로 정제하여 화합물 **10**의 염산염을 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 498, 실측값 498. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.68 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.38-4.36 (m, 2H), 3.61-3.60 (m, 4H), 3.13-3.11 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.03-1.83 (m, 8H), 1.75-1.74 (m, 2H).

[0247] **실시예 11**



[0248]

[0249] 합성 경로:



[0250]

[0251] 단계 1

[0252] 화합물 **11a**의 염산염(500 mg, 3.48 mmol)을 1,2-디브로모에탄(5 mL)에 용해시킨 다음, *N*,*N*-디이소프로필에틸아민(900 mg, 6.97mmol)을 첨가하고, 반응액을 25℃에서 14시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후,반응액을 물(30 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(20 mL × 4)로 추출하며, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 분리(3:1, 석유 에테르/에틸 아세테이트, Rf = 0.6)하여 화합물 **11b**를 얻었다. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 3.41 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.99 (t, *J*=13.3 Hz, 2H), 2.92 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.83 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.29 (tt, *J*=7.1, 14.5 Hz, 2H).

[0253] 단계 2

[0254] 화합물 **11b**(250 mg, 795 μmol)를 *N*,*N*-디메틸포름아미드(4 mL)에 용해시킨 다음, 화합물 **1q**(187 mg, 875 μmol) 및 수산화나트륨(63.6 mg, 1.59 mmol)을 첨가하고, 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액에 물(50 mL)을 첨가하여 희석하고, 에틸 아세테이트(30 mL × 3)로 추출하며, 병합된 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 분리(1:1, 석유 에테르/에틸 아세테이트, Rf = 0.1)하여 화합물 **11c**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 448, 실측값 448.

[0255] 단계 3

[0256] 화합물 **11c**(300 mg, 670 μmol)를 트리플루오로아세트산(3.0 mL)에 용해시키고, 반응액을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 농축하고 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(염산 시스템)로 정제하여 화합물 **11d**의 염산염을 얻었다.

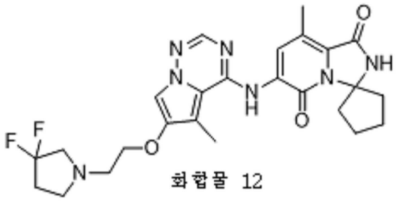
[0257] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 298, 실측값 298.

[0258] 단계 4

[0259] 화합물 **11d**의 염산염(108 mg, 323 μmol), 화합물 **1f**(111 mg, 356 μmol)를 무수 디옥산(2 mL)에 용해시킨 다음, 탄산세슘(264 mg, 809 μmol) 및 메탄술폰산(2-디시클로헥실포스핀)-3,6-디메톡시-2,4,6-트리이소프로필-1,1-비페닐)(2-아미노-1,1-비페닐-2-일)팔라듐(II)(29.3 mg, 32.4 μmol)을 첨가하고, 반응액을 질소 가스의 보호하에 105℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 분리(10:1, 디클로로메탄/메탄올, Rf = 0.3)하여 조생성물인 화합물을 얻었다. 조생성물에 메탄올(5 mL)을 첨가하고, 15℃에서 16시간 동안 교반하며, 여과하고 필터 케이크를 메탄올(2 mL × 2)로 세척하며, 건조시켜 화합물 **11**을 얻었다.

[0260] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 528, 실측값 528. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.09 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.06-2.92 (m, 4H), 2.89-2.77 (m, 4H), 2.49-2.46 (m, 6H), 2.31-2.18 (m, 2H), 1.82-1.72 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 3H), 1.54-1.42 (m, 2H), 1.35-1.20 (m, 1H).

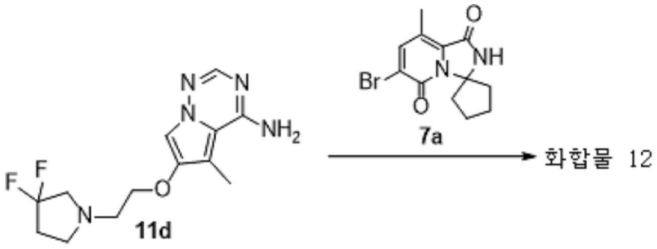
[0261] **실시예 12**



화합물 12

[0262]

[0263] 합성 경로:

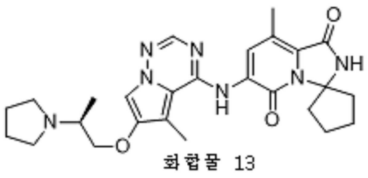


[0264]

[0265] 단계 1

[0266] 화합물 **11d**의 트리플루오로아세트산염(90 mg, 219 μmol), 화합물 **7a**(72 mg, 241 μmol)를 무수 디옥산(2 mL)에 용해시킨 다음, 탄산세슘(250 mg, 766 μmol) 및 메탄술폰산 (2-디시클로헥실포스핀)-3,6-디메톡시-2,4,6-트리이소프로필-1,1-비페닐)(2-아미노-1,1-비페닐-2-일)팔라듐(II)(20 mg, 21.9 μmol)을 첨가하고, 반응액을 질소 가스의 보호하에 105℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피(10:1, 디클로로메탄/메탄올, Rf = 0.3)로 분리 및 정제하여 조생성물인 화합물을 얻었다. 조생성물에 메탄올 및 에탄올 혼합 용액(4/1, 10 mL)을 첨가하고, 20℃에서 16시간 동안 교반하며, 여과하고 필터 케이크를 메탄올(2 mL × 2)로 세척하며, 물(2 mL × 2)로 세척하고 건조시켜 화합물 **12**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 514, 실측값 514. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.00 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.08 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 3.00 (t, *J*=13.5 Hz, 2H), 2.91-2.78 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2.18 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.76-1.62 (m, 2H).

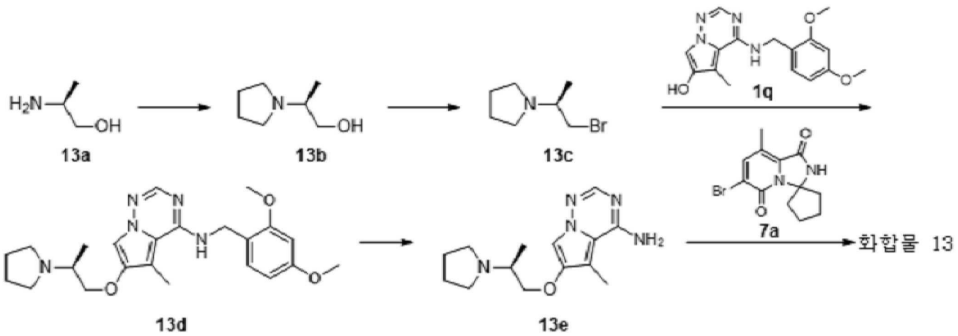
[0267] **실시예 13**



화합물 13

[0268]

[0269] 합성 경로:



[0270]

[0271] 단계 1

[0272] 화합물 **13a**(2.00 g, 26.6 mmol) 및 1,4-디브로모부탄(5.75 g, 26.6 mmol)을 아세토니트릴(100 mL)에 용해시킨 다음, 탄산칼륨(7.36 g, 53.26 mmol)을 첨가하고, 반응액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된

후, 반응액을 여과하고, 여액을 감압하에 농축하며, 디클로로메탄(250 mL)으로 희석하고, 포화 탄산칼륨 수용액(75 mL × 1)으로 세척하며, 유기상을 수집하고, 수상을 디클로로메탄(75 mL × 9)으로 추출하며, 병합된 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하여 무색 오일상 물질의 제품 **13b**를 얻었다.

[0273] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 130, 실측값 130. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 3.61-3.55 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 4H), 1.84-1.70 (m, 4H), 1.04 (d, *J*=6.5 Hz, 3H).

[0274] 단계 2

[0275] 화합물 **13b**(2.95 g, 23.1 mmol)를 디클로로메탄(25 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, 0℃에서 트리페닐포스핀(9.07 g, 34.6 mmol) 및 사브롬화탄소(9.94 g, 30.0 mmol)를 첨가하며, 반응액을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물(150 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(100 mL × 3)으로 추출하며, 유기상을 수집하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 수상을 pH = 9로 조절하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하였다. 유기상을 병합하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하여 황색 오일상 물질의 제품 **13c**를 얻었다. 조생성물을 다음 단계의 반응에 직접 사용하였다.

[0276] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 2.84-2.77 (m, 1H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 3H), 1.74-1.71 (m, 2H), 1.66 (d, *J*=6.6 Hz, 3H).

[0277] 단계 3

[0278] 화합물 **1q**(200 mg, 636 μmol)를 *N*,*N*-디메틸포름아미드(4 mL)에 용해시킨 다음, 화합물 **13c**(134 mg, 700 μmol) 및 수산화나트륨(50.9 mg, 1.27 mmol)을 첨가하고, 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압하에 농축하고, 반응액에 물(50 mL)을 첨가하여 희석하며, 에틸 아세테이트(30 mL × 3)로 추출하고, 병합된 유기상을 포화 식염수(40 mL × 1)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하여 황색 고체의 화합물 **13d**를 얻었다. 조생성물을 다음 단계의 반응에 직접 사용하였다.

[0279] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 426, 실측값 426.

[0280] 단계 4

[0281] 화합물 **13d**(300 mg, 670 μmol)를 트리플루오로아세트산(10 mL)에 용해시키고, 반응액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 농축하고 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(염산 시스템)로 정제하여 화합물 **13e**의 염산염을 얻었다.

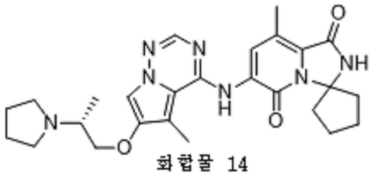
[0282] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 276, 실측값 276.

[0283] 단계 5

[0284] 화합물 **13e**의 염산염(76.0 mg, 244 μmol), 화합물 **7a**(72.4 mg, 244 μmol)를 무수 디옥산(3 mL)에 용해시킨 다음, 탄산세슘(159 mg, 487 μmol) 및 메탄술폰산(2-디시클로헥실포스핀)-3,6-디메톡시-2,4,6-트리이소프로필-1,1-비페닐)(2-아미노-1,1-비페닐-2-일)팔라듐(II)(22.1 mg, 24.4 μmol)을 첨가하고, 반응액을 질소 가스의 보호하에 105℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압하에 농축하고, 물(50 mL)을 첨가하여 희석하며, 에틸 아세테이트(30 mL × 3)로 추출하고, 병합된 유기상을 포화 식염수(40 mL × 1)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피(염산 시스템)로 정제하여 화합물 **13**의 염산염을 얻었다. **13**의 염산염을 디클로로메탄(30 mL)으로 용해시키고 포화 탄산수소나트륨 수용액(20 mL) 및 포화 식염수(20 mL)로 순차적으로 세척하며, 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하고, 잔류물을 박층 크로마토그래피로 분리 및 정제(10:1, 디클로로메탄/메탄올, Rf = 0.3)하여 화합물 **13**을 얻었다.

[0285] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 492, 실측값 492. ^{1}H NMR (400MHz, MeOH-d_4) δ = 8.87-8.77 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 1H), 4.71-4.53 (m, 1H), 4.37-4.12 (m, 1H), 3.67-3.37 (m, 3H), 3.05-2.91 (m, 3H), 2.65-2.52 (m, 6H), 2.22-2.04 (m, 6H), 1.97-1.76 (m, 5H), 1.55-1.33 (m, 3H).

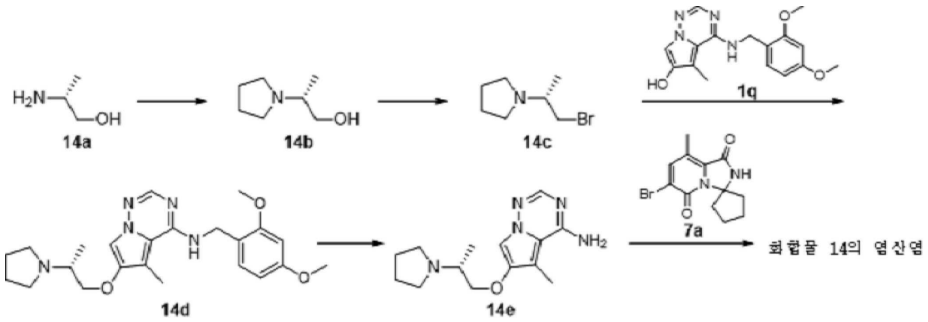
[0286] **실시예 14**



화합물 14

[0287]

[0288] 합성 경로:



[0289]

[0290] 단계 1

[0291] 화합물 **14a**(2.00 g, 26.6 mmol) 및 1,4-디브로모부탄(5.75 g, 26.6 mmol)을 아세토니트릴(100 mL)에 용해시킨 다음, 탄산칼륨(7.36 g, 53.26 mmol)을 첨가하고, 반응액을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 여과하고, 여액을 감압하에 농축하며, 디클로로메탄(250 mL)으로 희석하고, 포화 탄산칼륨 수용액(75 mL × 1)으로 세척하며, 유기상을 수집하고, 수상을 디클로로메탄(75 mL × 9)으로 추출하며, 병합된 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하여 화합물 **14b**를 얻었다.

[0292] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 130, 실측값 130. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 3.63-3.58 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.90 (br s, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 4H), 1.82-1.74 (m, 4H), 1.06 (d, *J*=6.5 Hz, 3H).

[0293] 단계 2

[0294] 화합물 **14b**(2.48 g, 19.2 mmol)를 디클로로메탄(25 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시킨 다음, 0℃에서 트리페닐포스핀(7.55 g, 28.8 mmol) 및 사브롬화탄소(8.28 g, 25.0 mmol)를 첨가하며, 반응액을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(150 mL)을 첨가하여 희석하고, 디클로로메탄(100 mL × 3)으로 추출하며, 유기상을 수집하였다. 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 수상을 pH = 9로 조절하고, 에틸 아세테이트(100 mL × 3)로 추출하였다. 유기상을 병합한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하여 화합물 **14c**를 얻었다. 조생성물을 다음 단계의 반응에 직접 사용하였다.

[0295] 단계 3

[0296] 화합물 **1q**(250 mg, 795 μmol)를 *N*,*N*-디메틸포름아미드(3 mL)에 용해시킨 다음, 화합물 **14c**(229 mg, 1.19 mmol) 및 수산화나트륨(63.6 mg, 1.59 mmol)을 첨가하고, 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압하에 농축하고, 반응액에 물(30 mL)을 첨가하여 희석하며, 1M 염산 수용액으로 반응액을 pH = 3으로 조절하고, 디클로로메탄(50 mL × 3)으로 세척하였다. 1M 수산화나트륨 수용액으로 반응액을 pH = 11로 조절하고, 디클로로메탄(60 mL × 3)으로 추출하며, 병합된 유기상을 포화 식염수(150mL × 1)로 세척한 다음, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하여 화합물 **14d**를 얻었다. 조생성물을 다음 단계의 반응에 직접 사용하였다.

[0297] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 426, 실측값 426.

[0298] 단계 4

[0299] 화합물 **14d**(430 mg, 1.01 mmol)를 트리플루오로아세트산(15 mL)에 용해시키고, 반응액을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 농축하고 잔류물을 고성능 액체 크로마토그래피로 정제(염산 시스템)하여 화합물 **14e**의 염산염을 얻었다.

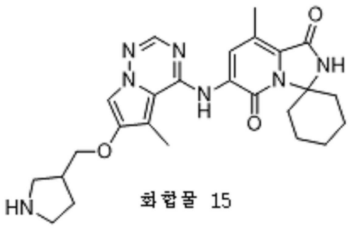
[0300] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 276, 실측값 276.

[0301] 단계 5

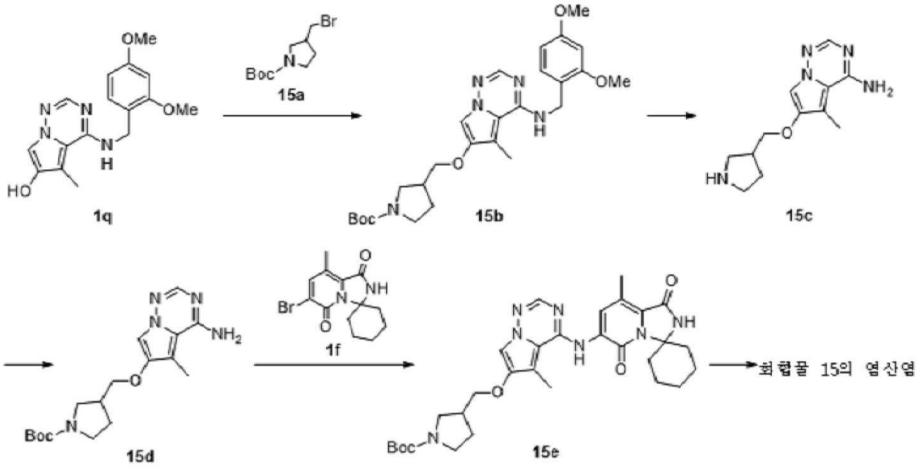
[0302] 화합물 **14e**의 염산염(80.0 mg, 206 μmol), 화합물 **7a**(61.2 mg, 206 μmol)를 무수 디옥산(6 mL)에 용해시킨 다음, 탄산세슘(168 mg, 515 μmol) 및 메탄술폰산(2-디시클로헥실포스핀)-3,6-디메톡시-2,4,6-트리이소프로필-1,1-비페닐)(2-아미노-1,1-비페닐-2-일)팔라듐(II)(18.7 mg, 20.6 μmol)을 첨가하고, 반응액을 질소 가스의 보호하에 95℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압하에 농축하고, 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제(10:1, 디클로로메탄/메탄올, Rf = 0.25)하여, 조생성물을 얻었다. 조생성물을 고성능 액체 크로마토그래피로 정제(염산 시스템)하여 화합물 **14**의 염산염을 얻었다.

[0303] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 492, 실측값 492. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 7.76-7.68 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.77-3.59 (m, 3H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 5H), 2.06-1.93 (m, 4H), 1.89-1.77 (m, 5H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.53-1.47 (m, 3H).

[0304] **실시예 15**

[0305] 

[0306] 합성 경로:

[0307] 

[0308] 단계 1

[0309] 화합물 **1q**(357 mg, 1.14 mmol) 및 화합물 **15a**(300 mg, 1.14 mmol)를 *N*,*N*-디메틸포름아미드(3 mL)에 용해시키고, 반응액에 수산화나트륨(136 mg, 3.41 mmol)을 첨가하며, 반응액을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 물(60 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(60 mL × 3)로 추출하며, 유기상을 병합하고, 유기상을 물(200 mL × 1) 및 포화 식염수(200 mL × 1)로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하고, 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리(2/1, 석유 에테르/에틸 아세테이트, Rf = 0.45)하여 화합물 **15b**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 498, 실측값 498.

[0310] 단계 2

[0311] 화합물 **15b**(255 mg, 0.509 mmol)를 트리플루오로아세트산(20 mL)에 용해시켰다. 반응액을 질소 가스의 보호하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압하에 농축하여, 화합물 **15c**의 트리플루오로아세트산염을 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 248, 실측값 248.

[0312] 단계 3

[0313] 화합물 **15c**의 트리플루오로아세트산염(200 mg, 0.554 mmol)을 테트라히드로푸란(3 mL) 및 메탄올(3 mL)에 용해시키고, 반응액에 디-tert-부틸 디카보네이트(121 mg, 0.554 mmol) 및 트리에틸아민(224 mg, 2.21 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 물(60 mL)로 희석하고, 디클로로메탄(60 mL × 4)로 추출하며, 유기상을 병합하고, 유기상을 물(200 mL × 1) 및 포화 식염수(200 mL × 1)로 순차적으로 세척하며, 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하며, 여액을 감압하에 농축하고, 조생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(중성 조건)로 정제하여 화합물 **15d**를 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 348, 실측값 348.

[0314] 단계 4

[0315] 화합물 **15d**(40 mg, 0.115 mmol) 및 **1f**(40.5 mg, 0.125 mmol)를 무수 디옥산(3 mL)에 용해시키고, 질소 가스하에 혼합액에 탄산세슘(102 mg, 0.313 mmol) 및 메탄술폰산(2-디시클로헥실포스핀)-3,6-디메톡시-2,4,6-트리이소프로필-1,1-비페닐)(2-아미노-1,1-비페닐-2-일)팔라듐(II)(9.45 mg, 10.4 μmol)을 첨가한 다음, 반응액을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 농축한 다음 조생성물을 컬럼 크로마토그래피로 분리(20:1, 디클로로메탄/메탄올, Rf = 0.35)하여 화합물 **15e**를 얻었다.

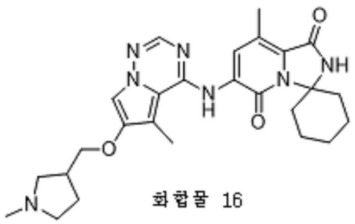
[0316] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 578, 실측값 578.

[0317] 단계 5

[0318] 화합물 **15e**(68.0 mg, 0.113 mmol)를 무수 메탄올(3 mL)에 용해시키고, 염산/메탄올 용액(4.23 mL, 4 M, 16.9 mmol)을 첨가한 다음, 반응액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 농축하고, 잔류물을 메탄올(30 mL)에서 1시간 동안 교반하며, 여과하고 메탄올(10 mL × 2)로 세척하였다. 필터 케이크를 메탄올(30 mL)에서 1시간 동안 교반한 다음, 여과하고 메탄올(10 mL × 2)로 세척하며, 필터 케이크를 수집하고, 감압하에 건조시켜 화합물 **15**의 염산염을 얻었다.

[0319] MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 478, 실측값 478. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.99 (br s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 4.09-3.96 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 3.07-2.92 (m, 3H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.53-2.51 (m, 6H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.82-1.58 (m, 7H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 1H).

[0320] **실시예 16**

[0321] 
화합물 16

[0322] 합성 경로:

[0323] 화합물 15의 염산염 ⟶ 화합물 16의 염산염

[0324] 화합물 **15**의 염산염(30 mg, 0.049 mmol)을 무수 메탄올(3 mL)에 용해시키고, 반응액에 포름알데히드 수용액(6.39 mg, 78.7 μmol, 순도: 37%) 및 시아노수소화붕소나트륨(6.60 mg, 0.105 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물(20 mL)을 첨가하여 퀀칭하고, 감압하에 농축하여 메탄올을 제거하며, 여과하고 메탄올(3 mL × 2)로 세척하였다. 조생성물을 고성능 액체 크로마토그래피(염산 조건)로 정제하여 화합물 **16**의 염산염을 얻었다. MS-ESI 계산값 $[M+H]^+$ 492, 실측값 492. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 10.65-10.43 (m, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 4.14-3.99 (m, 2H), 3.79-3.42 (m, 2H), 3.16-2.92 (m, 4H), 2.86-2.81 (m, 3H), 2.53-2.51 (m, 6H), 2.30-1.84 (m, 2H), 1.81-1.58 (m, 6H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.34-1.22 (m, 1H).

[0325] **시험관내 활성 시험**

[0326] 1. MNK2 단백질 키나아제에 대한 본 발명의 화합물의 억제 활성의 시험관내 평가

[0327] 실험 목적: 화합물의 MNK2 단백질 키나아제 억제 활성의 검출

[0328] 실험 재료: 측정 완충 용액: 8 mM의 3-(N-모르폴린)프로판술폰산, 0.2 mM의 이나트륨 EDTA, 0.01% 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르, 5% 글리세린, 0.1% β-메르캅토에탄올, 1 mg의 소혈청 알부민

[0329] 실험 조작: Eurofins Pharma Discovery Services UK Limited의 KinaseProfilerTM 서비스를 사용하여 MNK2 단백질 키나아제 억제 활성을 측정하였다. 시험할 화합물을 포함하는 연속 DMSO 희석액(10 μM에서 시작, 3배 연속 희석), MNK2(h) 단백질 키나아제 및 0.33 mg/mL의 수초 염기성 단백질을 제조된 신선한 완충 용액(pH 7.0)에 첨가하고 균일하게 교반하였다. ^{33}P-ATP(방사능 강도 10 μCi/μL) 및 10 mM의 아세트산마그네슘 혼합물을 첨가하여 반응을 개시하고, 실온에서 40분 동안 반응시키며, 인산을 첨가하여 0.5%의 농도로 희석하여 반응을 정지시켰다. 10 μL의 반응액을 P30 필터매트(P30 filtermat)로 여과하고, 0.425% 인산으로 4분씩 4회 세척하며, 메탄올로 1회 세척하고, 건조 후 Filter-Binding 방법을 사용하여 방사능 강도를 검출하였다.

[0330] 화합물의 단백질 키나아제 억제 활성은 블랭크 기질(DMSO 단독)에 대한 잔류 단백질 키나아제 활성의 백분율로 나타냈다. Prism4 소프트웨어 패키지(GraphPad)를 이용하여 IC_{50} 값 및 곡선을 계산하였다.

[0331] **[표 1] MNK2 단백질 키나아제 억제 활성에 대한 본 발명의 실시예의 화합물의 IC_{50}**

표 1

[0332]

화합물 번호	MNK2에 대한 IC_{50}(nM)
화합물 1(염산염)	22
화합물 2(염산염)	63
화합물 3(염산염)	39
화합물 4(염산염)	25
화합물 5(염산염)	26
화합물 6(염산염)	21
화합물 7(염산염)	17
화합물 8(염산염)	33
화합물 9(염산염)	30
화합물 10(염산염)	8
화합물 11	28
화합물 12	17
화합물 13	14
화합물 15(염산염)	28
화합물 16(염산염)	27

[0333] 실험 결론: 본 발명의 화합물은 모두 MNK2 단백질 키나아제에 대해 우수한 억제 활성을 나타낸다.

[0334] 2. MNK1 단백질 키나아제에 대한 본 발명의 화합물의 억제 활성의 시험관내 평가

[0335] 실험 목적: 화합물의 MNK1 단백질 키나아제 억제 활성의 검출

[0336] 실험 재료: 측정 완충 용액: 20 mM의 4-히드록시에틸피페라진에탄술폰산(pH 7.5), 10 mM의 염화마그네슘, 1 mM의 EGTA, 0.02% 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르, 0.02 mg/mL의 소혈청 알부민, 0.1 mM의 바나듐산나트륨, 2 mM의 디티오트레이톨, 1% DMSO.

[0337] 실험 조작: Reaction Biology Corp.의 Kinase HotSpot Profiling 서비스를 사용하여 MNK1 단백질 키나아제 억제 활성을 측정하였다. 기질을 제조된 신선한 완충액에 첨가한 다음, MNK1(h)을 첨가하여 균일하게 교반하였다. Echo550을 사용하여 시험할 화합물을 포함하는 연속 DMSO 희석액(3 μM에서 시작, 3배 연속 희석)을 첨가하고, ^{33}P-ATP(최종 방사능 강도 0.01 μCi/μL)를 첨가하여 반응을 개시하며, 실온에서 120분 동안 사전 인큐베이션하였다. 그런 다음 P81 이온 교환지(Whatman # 3698-915)를 사용하여 여과하고, 0.75% 인산으로 세척하였다. 여과지에 남아있는 방사성 인산화 기질의 농도를 측정하였다.

[0338] 화합물의 단백질 키나아제 억제 활성 데이터는 블랭크 기질(DMSO 단독)에 대한 잔류 단백질 키나아제 활성의 백

분율로 나타냈다. Prism4 소프트웨어 패키지(GraphPad)를 이용하여 IC_{50} 값 및 곡선 피팅을 계산하였다.

[0339] **[표 2] MNK1 단백질 키나아제 억제 활성에 대한 본 발명의 실시예의 화합물의 IC_{50}**

표 2

[0340]

화합물 번호	MNK1에 대한 IC_{50}(nM)
화합물 1(염산염)	54.65

[0341] 실험 결론: 본 발명의 화합물은 MNK1 단백질 키나아제에 대해 우수한 억제 활성을 나타낸다.

[0342] 3. eIF4E 인산화에 대한 본 발명의 화합물의 억제 활성의 시험관내 평가

[0343] 실험 목적: HCT116 세포주의 eIF4E 인산화 억제에 대한 화합물의 IC_{50} 값의 검출

[0344] 실험 재료: HCT116 세포(ATCC), RPMI1640 배지(Life technology), 소태아혈청(Hyclone), 이중 항체(페니실린, 스트렙토마이신)(Millipore), 인산염 완충액(Corning), 384웰 세포 플레이트(PerkinElmer), AlphaLISA® SureFire® Ultra™ p-eIF4E(Ser209) Assay Kit(PerkinElmer).

[0345] 실험 조작: HCT116 세포를 분해하여 세포 현탁액을 제조하고, 96웰 플레이트에 플레이팅하였다. 그런 다음 세포 플레이트를 인큐베이터에 넣고 밤새 배양하였다. 화합물을 상응한 농도로 희석하고 세포 배양 플레이트에 첨가한 다음, 3시간 동안 계속 배양하였다. 그런 다음 lysis buffer로 세포를 용해하고, 용해액을 384웰 플레이트로 옮겼다. 키트의 설명서에 따라 신선한 혼합 수용체를 조제하고, 384웰 플레이트에 첨가한 다음 실온에서 1시간 동안 배양하며, 키트의 설명서에 따라 신선한 혼합 공여체를 조제하고, 384웰 플레이트에 첨가한 다음 실온에서 1시간 동안 배양하며, EnVision에서 표준 AlphaLISA 프로그램으로 신호를 읽고, Graphpad prism으로 곡선 피팅을 수행하고 IC_{50}을 계산하였다.

[0346] **[표 3] eIF4E 인산화 억제 활성에 대한 본 발명의 실시예의 화합물의 IC_{50}**

표 3

[0347]

화합물 번호	HCT116 세포주 p-eIF4E에 대한 IC_{50}(nM)
화합물 1(염산염)	3.46
화합물 4(염산염)	14
화합물 5(염산염)	9.5
화합물 6(염산염)	0.66
화합물 7(염산염)	6.5
화합물 8(염산염)	24
화합물 9(염산염)	12
화합물 10(염산염)	3.1
화합물 11	18.9
화합물 12	8.6
화합물 13	10.5
화합물 16(염산염)	2.8

[0348] 실험 결론: 본 발명의 화합물은 eIF4E 인산화에 대해 우수한 억제 활성을 나타낸다.

[0349] 4. 본 발명의 화합물의 약동학적 평가

[0350] 실험 목적: CD-1 마우스 체내에서 화합물의 약동학적 특성의 시험

[0351] 실험 재료: CD-1 마우스(수컷, 7 ~ 9주령, Shanghai Sipple-Bike Laboratory Animal Co., Ltd.)

[0352] 실험 조작: 표준 방법으로 정맥 주사 및 경구 투여 후 설치류에 대한 화합물의 약동학적 특성을 시험하고, 실험에서 후보 화합물을 투명한 용액 또는 균질한 현탁액으로 조제한 다음, 마우스에게 단일 정맥 주사 및 경구 위

내 투여하였다. 정맥 주사 및 경구 비히클은 10%의 히드록시프로필 β-시클로덱스트린 수용액 또는 생리식염수이다. 이 프로젝트는 4마리의 수컷 C57BL/6 마우스를 사용하고, 2마리의 마우스는 정맥 주사하며, 투여량은 0.5 mg/kg이고, 0 h(투여 전) 및 투여 0.083 h, 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h 후의 혈장 샘플을 수집하며, 다른 2마리의 마우스는 경구 위내 투여하고, 투여량은 2 mg/kg이며, 0 h(투여 전) 및 투여 0.25 h, 0.5 h, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h, 24 h 후의 혈장 샘플을 수집하고, 24시간 이내의 전혈 샘플을 수집하며, 3000 g을 10분 동안 원심분리하고, 상층액을 분리하여 혈장 샘플을 얻으며, 420배의 부피로 내부표준물질이 포함된 아세토니트릴 용액을 첨가하여 단백질을 침전시키고, 800 rpm에서 10분 동안 와류시키며, 1 μL의 상층액을 취하여 주입하고, LC-MS/MS 분석법으로 혈중 약물 농도를 정량 분석하며, 피크 농도(C_{max}), 제거율(CL), 반감기($T_{1/2}$), 조직 분포(Vdss), 약물 시간 곡선 아래 면적(AUC_{0-last}), 생체이용률(F)과 같은 약동학적 파라미터를 계산하였다.

[0353] **[표 4] 마우스 체내에서 본 발명의 실시예의 화합물의 약동학적 결과**

표 4

[0354]

화합물 번호	피크 농도 C_{max}(nM)	제거율 CL(mL/min/kg)	조직 분포 Vdss(L/kg)	반감기 $T_{1/2}$(PO, h)	약물 시간 곡선 아래 면적 AUC_{0-last} PO(nM.hr)	생체이용률 F(%)
화합물 1 (염산염)	35.9	33.3	14.1	ND	956	32.5
화합물 7(염산염)	131	--	--	3.2	1386	--
화합물 11	104	21.8	2.53	12.1	405	14.2

[0355] ND: 미결정(제거 단계를 결정할 수 없기 때문에 관련 파라미터를 계산할 수 없음); --: 미검출.

[0356] 실험 결론: 본 발명의 화합물은 CD-1 마우스에서 우수한 흡수를 나타낸다.

[0357] 5. CT-26 마우스 이종이식편에서 본 발명의 화합물의 체내 약효 실험

[0358] 실험 목적: CT-26 마우스 이종이식편에서 화합물의 체내 약효 실험의 시험

[0359] 실험 재료: CT-26 세포, RMPI-1640 배지, 10% 소태아혈청 함유, 마우스(수컷, Shanghai Bikai Laboratory Animal Co., Ltd.)

[0360] 실험 조작: CT-26 세포를 10% 소태아 혈청 함유 RMPI-1640 배지에서 배양하고, 5% CO_2의 37℃ 인큐베이터에서 배양하였다. 계대하여 적절한 농도로 성장시키고 대수성장기에 종양 세포를 수집하며, 계수하고 DPBS(인산염 완충 용액)에 재현탁시키며, 접종을 위해 세포 현탁액의 농도를 3×10^6/mL로 조정하였다.

[0361] 마우스 결장암 이종이식편의 구축: 세포를 수집하고, 농도를 3×10^6 cells/ml(DPBS로 재현탁하여 세포 현탁액으로 제조)로 조정하며, 멸균 조건에서 마우스의 오른쪽 등에 0.1 mL의 종양 세포를 피하 주사하고, 각 마우스에 접종된 세포수는 3×10^5이다. 종양이 일정 크기로 성장한 후 디지털 버니어 캘리퍼스로 종양의 길이(a) 및 폭(b)을 측정하고, 종양 부피를 계산하며, 종양 부피(Tumor volume, TV)의 계산 공신은 $TV=a\times b^2/2$이다.

[0362] CT-26 종양 세포 접종: 접종 당일 동물의 체중에 따라 각 그룹당 8마리씩 그룹을 나누어 투여하고, 접종 당일을 D0으로 하였다. 종양 크기가 약 60 mm^3로 성장한 후 조양 크기 및 체중에 따라 항체군을 그룹화하였다. 실험 기간 동안 동물의 체중 및 종양 크기를 주 3회 측정하고, 동시에 동물의 임상 증상을 매일 관찰 및 기록하며, 매번의 투여는 가장 최근의 동물의 체중을 참조하였다. 30 mg/Kg QD(1일 1회), 90 mg/Kg QD(1일 1회), 200 mg/Kg QD(1일 1회)의 사용량으로 21일 동안 투여한 후 마우스 결장암 이종이식편에 대한 화합물의 억제 효과를 측정하고, 구체적인 정보는 표 5와 같다.

[0363] 항종양 활성의 평가 지표는 상대적 종양 증식율 T/C(%)이고, T/C(%)>40%는 무효, T/C(%)≤40% 및 통계적 처리 후 P<0.05는 유효이며, T/C(%)의 계산 공식은 $T/C(\%)=(T_{RTV}/C_{RTV})\times100\%$이다. T_{RTV}는 치료군의 상대적 종양 부피이

고, C_{RTV}는 음성대조군의 상대적 종양 부피이며; TGI(%)[a]=(1-처리군 투여 종료시 평균 종양 부피/용매대조군 치료 종료시 평균 종양 부피)×100%.

[0364] **[표 5] CT-26 이종이식편 모델에서 본 발명의 실시예의 화합물의 항종양 체내 약효**

표 5

[0365]

화합물	투여량	TGI%	T/C%
화합물 12	30 mg/Kg, QD	63.57	36.43
화합물 12	90 mg/Kg, QD	68.89	31.11
화합물 12	200 mg/Kg, QD	68.51	33.31

[0366] 실험 결론: 본 발명의 화합물은 마우스 결장암 이종이식편에 대해 억제 효과가 현저하다.