



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0040742
(43) 공개일자 2024년03월28일

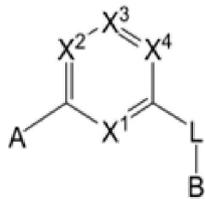
- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 401/14</i> (2006.01) <i>A61K 31/4545</i> (2006.01)
 <i>A61K 31/506</i> (2006.01) <i>A61K 31/517</i> (2006.01)
 <i>A61P 31/12</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01)
 <i>C07D 221/20</i> (2006.01) <i>C07D 401/04</i> (2006.01)
 <i>C07D 401/12</i> (2006.01) <i>C07D 405/12</i> (2006.01)
 <i>C07D 413/14</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 401/14</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4545</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7003072</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2022년06월27일
 심사청구일자 2024년02월26일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2024년01월25일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/101694</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2022/268230
 국제공개일자 2022년12월29일</p> <p>(30) 우선권주장
 202110711270.3 2021년06월25일 중국(CN)
 (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인
 항저우 인노게이트 파마 컴퍼니 리미티드
 중국 311121 쑤저양, 항저우 위항구, 사이-텍 인
 큐베이션 센터, 웨스트 원이루 로드 1500, 빌딩 4
 18층</p> <p>(72) 발명자
 장, 한청
 중국 311121 쑤저양, 항저우 위항 디스트릭트, 창
 천 타운, 웨스트 원이루 로드 1500, 빌딩 4, 18에
 프, 사우스</p> <p>지아, 웨이
 중국 311121 쑤저양, 항저우 위항 디스트릭트, 창
 천 타운, 웨스트 원이루 로드 1500, 빌딩 4, 18에
 프, 사우스</p> <p>카이, 룡콩
 중국 311121 쑤저양, 항저우 위항 디스트릭트, 창
 천 타운, 웨스트 원이루 로드 1500, 빌딩 4, 18에
 프, 사우스</p> <p>(74) 대리인
 파도특허법인유한회사</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 KIF18A 억제제로서의 화합물

(57) 요약

본 발명은 KIF18A 억제제로서의 화합물을 제공하며, 구체적으로, 본 발명은 하기 식 (I)로 표시되는 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그, 중수소화 유도체, 수화물, 용매화물을 제공한다. 상기 화합물은 KIF18A의 활성 또는 발현량과 관련된 질환 또는 병증의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.



(I)

(52) CPC특허분류

A61K 31/506 (2013.01)
A61K 31/517 (2013.01)
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 221/20 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)

(30) 우선권주장

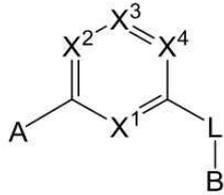
202110963377.7	2021년08월20일	중국(CN)
202111493904.9	2021년12월08일	중국(CN)
202210307789.X	2022년03월25일	중국(CN)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식 (I)로 표시되는 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그, 중수소화 유도체, 수화물, 또는 용매화물로서,

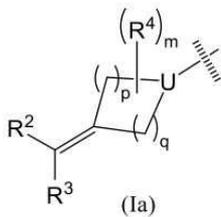


(I)

식 (I)에서,

A는 -Y-R¹로부터 선택되고; Y는 화학 결합, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NH)-, -S(O)₂NR^a-, -NR^aS(O)₂-, -NR^aS(O)₂NR^a-, -P(O)(R^q)-, -P(O)(R^q)NR^a-, -NR^aP(O)(R^q)-, -P(O)(R^q)O-, -OP(O)(R^q)-, -NR^a-, -O-, -S-, -C(O)NR^a-, -NR^aC(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NR^aC(O)NR^a-, -OC(O)NR^a-, -NR^aC(O)O-, C₂₋₄알케닐, 및 C₂₋₄알키닐로부터 선택되며; 각각의 R^a는 각각 독립적으로 수소 및 C₁₋₄알킬로부터 선택되고; 각각의 R^q는 각각 독립적으로 C₁₋₄알킬, C₃₋₆시클로알킬, 및 3-6원 헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^q 및 R¹은 이들에 연결된 인 원자와 함께 임의로 치환된 4-8원의 고리형 구조를 형성하고, 이 고리형 구조는 N, O, 및 S로부터 임의로 선택된 0-1개의 헤테로 원자를 추가로 함유할 수 있거나;

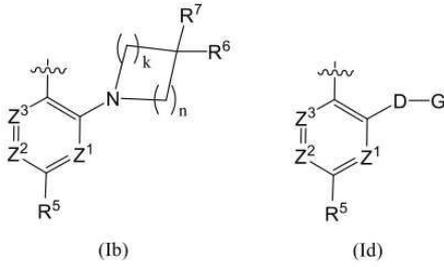
또는 A는 식 (Ia)이고,



식 (Ia)에서, “” 는 식 (I) 화합물의 나머지 부분에 연결된 식 (Ia)의 부위를 나타내며;

L은 -C(O)NR^b-, -NR^bC(O)-, -NR^bC(O)NR^b-, -OC(O)NR^b-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NR^bC(O)O-, -S(O)₂NR^b-, -NR^bS(O)₂-, -NR^b-, -O-, 3-6원 헤테로시클릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고; 각각의 R^b는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄알킬이며;

B는 식 (Ib) 또는 (Id)이고,



식 (Ib) 또는 (Id)에서, “” 는 식 (I) 화합물의 L에 연결되는 식 (Ib) 또는 (Id)의 부위를 나타내며;

X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 N 또는 CR^c 로부터 선택되고; R^c 는 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, 히드록실, C_{1-4} 할로알콕시, CN, NR^dR^d , C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-8원 헤테로시클릴 기로 이루어진 군으로부터 선택되며; 각각의 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

U는 N 또는 CR^e 로부터 선택되며; R^e 는 수소, 할로젠, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z^1 , Z^2 , 및 Z^3 은 각각 독립적으로 N 및 CR^m 으로부터 선택되며; R^m 은 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 히드록실, C_{1-4} 할로알콕시, CN, NR^dR^d , C_{3-8} 시클로알킬, 및 3-8원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 각각의 R^d 는 상기와 같이 정의되며; D는 결합, -O-, -S-, NR^d , C_{1-2} 알킬, 및 C_{2-4} 알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; G는 3-10원 포화 또는 불포화 고리형 구조이며, 이 고리형 구조는 N, O, 및 S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하거나 R^6 및 R^7 에 의해 선택적으로 치환되고;

R^1 은 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 및 3-10원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 할로알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{2-4} 할로알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6원 헤테로시클릴, CN, OR^f , SR^f , NR^dR^d , $-OC_{1-4}알킬OR^f$, $-OC_{1-4}알킬NR^dR^d$, $-NR^dC_{1-4}알킬OR^f$, $-NR^dC_{1-4}알킬NR^dR^d$, $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^f$, $-OC(O)R^g$, $-C(O)NR^dR^d$, $-NR^dC(O)R^g$, $-NR^dC(O)NR^dR^d$, $-OC(O)NR^dR^d$, $-NR^dC(O)OR^f$, $-OC(O)OR^f$, $-S(O)_2NR^dR^d$, $-NR^dS(O)_2R^g$, 및 $-NR^dS(O)_2NR^dR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 M에 의해 선택적으로 치환되고, R^f 는 수소, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되며; R^g 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, 4-8원 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택되고; M은 O 및 CR^hR^i 로부터 선택되며; R^h 및 R^i 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고; R^h 또는 R^i 에서 상기 알킬은 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 히드록실, NR^dR^d , C_{3-8} 시클로알킬, 3-8원 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 R^h 및 R^i 는 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 3-6원 고리형 구조를 형성하며, 이 고리형 구조는 N, O, 및 S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고; 각각의 R^d 는 상기와 같이 정의되며;

R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소, 불소, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 알킬은 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 히드록실, NR^dR^d , C_{3-8} 시클로알킬, 3-8원 헤테로시클릴, 아릴, 및

헤테로아틸로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되며; 각각의 R^d 는 상기와 같이 정의되고;

각각의 R^4 는 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, 히드록실, 히드록실 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알콕시, C_{1-4} 할로알콕시 C_{1-4} 알킬, 및 CN으로부터 선택되며;

R^5 는 $-Q-R^8$ 로부터 선택되고; Q는 결합, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NH)-$, $-S(O)_2NR^a-$, $-NR^aS(O)_2-$, $-NR^aS(O)_2NR^a-$, $-NR^a-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-NR^aC(O)NR^a-$, $-OC(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)O-$, C_{2-4} 알케닐, 및 C_{2-4} 알키닐로부터 선택되며; 각각의 R^a 는 상기와 같이 정의되고;

R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, 4-8원 헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^6 및 R^7 은 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 3-6원 고리형 구조를 형성하며, 이 고리형 구조는 N, O, 및 S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하거나; 또는 R^6 및 R^7 은 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 C=T를 형성하고, T는 CR^jR^k 로부터 선택되며; R^j 및 R^k 는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 알킬은 할로젠, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6원 헤테로시클릴, CN, OR^f , SR^f , 및 NR^dR^d 로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 R^j 및 R^k 는 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 3-6원 고리형 구조를 형성하며, 이 고리형 구조는 N, O, 및 S로부터 선택된 0, 또는 1개의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고; R^d 및 R^f 는 상기와 같이 정의되며;

R^8 은 C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 3-10원 헤테로시클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-6} 시클로알킬, 3-6원 헤테로시클릴, CN, OR^f , SR^f , NR^dR^d , $-OC_{1-4}$ 알킬 OR^f , $-OC_{1-4}$ 알킬 NR^dR^d , $-NR^dC_{1-4}$ 알킬 OR^f , $-NR^dC_{1-4}$ 알킬 NR^dR^d , $-C(O)R^g$, $-C(O)OR^f$, $-OC(O)R^g$, $-C(O)NR^dR^d$, $-NR^dC(O)R^g$, $-NR^dC(O)NR^dR^d$, $-OC(O)NR^dR^d$, $-NR^dC(O)OR^f$, $-OC(O)OR^f$, $-S(O)_2NR^dR^d$, $-NR^dS(O)_2R^g$, 및 $-NR^dS(O)_2NR^dR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 =M에 의해 치환되고; R^f 는 수소, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되며; R^g 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, 4-8원 헤테로시클릴, 아틸, 및 헤테로아틸로부터 선택되고; M은 O 및 CR^hR^i 로부터 선택되며; R^h 및 R^i 는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고; R^h 또는 R^i 에서 상기 알킬은 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, 히드록실, NR^dR^d , C_{3-8} 시클로알킬, 3-8원 헤테로시클릴, 아틸, 및 헤테로아틸로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 R^h 및 R^i 는 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 3-6원 고리형 구조를 형성하며, 이 고리형 구조는 N, O, 및 S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고; 각각의 R^d 는 상기와 같이 정의되며;

p 및 q는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 및 6으로부터 선택되며, 다만 p와 q가 동시에 0이 아니며,

m은 0, 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되고;

k 및 n은 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되며;

각각의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아틸 및 헤테로아틸은 각각 독립적으로 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-8} 시클로알킬, 3-8원 헤테로시클릴, 아틸, 헤테로아틸, CN,

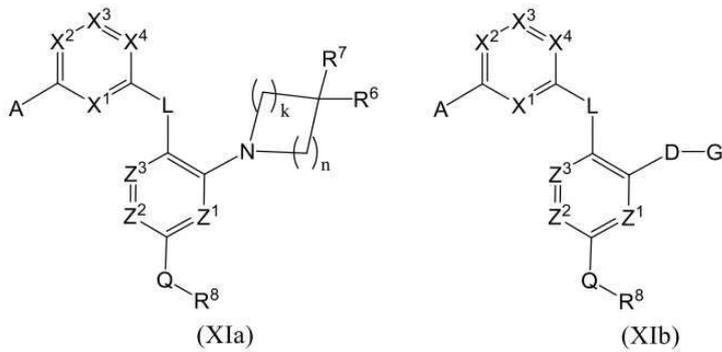
NO_2 , OR^f , SR^f , NR^dR^d , C(O)R^g , C(O)OR^f , $\text{C(O)NR}^d\text{R}^d$, $\text{NR}^d\text{C(O)R}^g$, $\text{NR}^d\text{S(O)}_2\text{R}^g$, 및 $\text{S(O)}_2\text{R}^g$ 로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환되며, 다만 형성된 화학 구조가 안정적이고 의미가 있으며; R^d , R^f , 및 R^g 는 상기와 같이 정의되고;

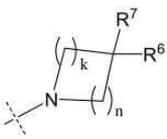
달리 명시하지 않는 한, 상기 아릴은 6-12개의 탄소 원자를 함유한 방향족기이며; 헤테로아릴은 5-15원(바람직하게는 5-12원) 헤테로방향족기이고; 고리형 구조는 헤테로 원자를 함유하거나 함유하지 않는 포화 또는 불포화 고리형 그룹인, 화합물.

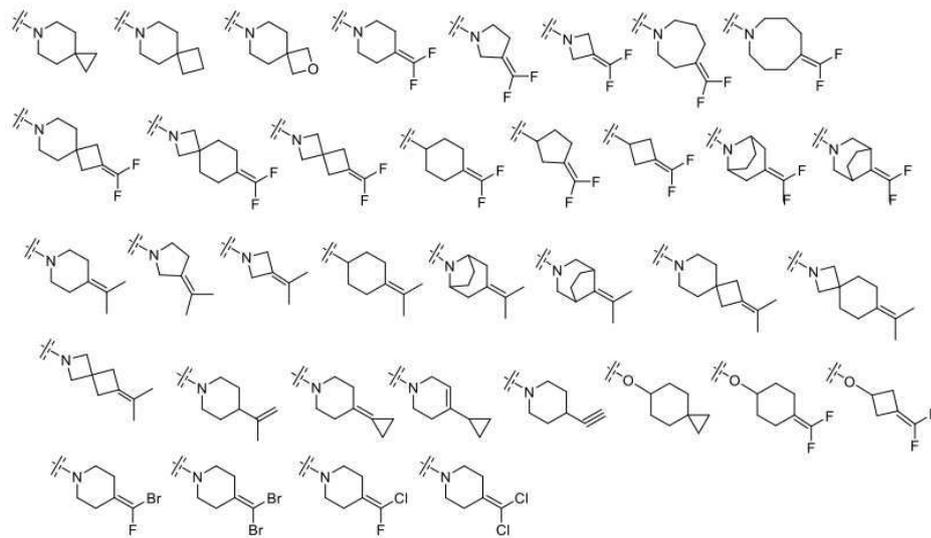
청구항 2

제1항에 있어서,

식 (I)은 식 (XIa) 또는 식 (XIb)이고,

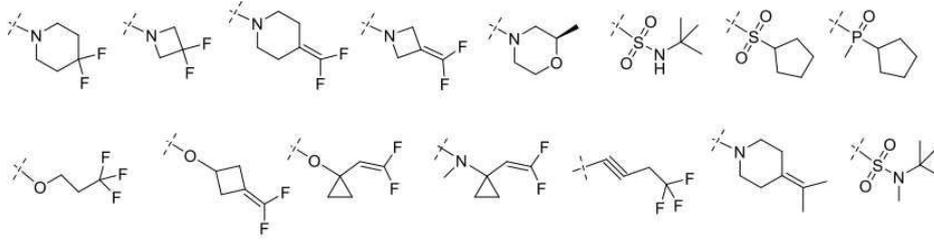


식 (XIa) 또는 식 (XIb)에서, 단편  또는 단편  는 하기 그룹으로부터 선택되며,



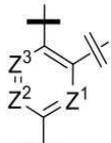
“” 는 식 (XIa) 또는 식 (XIb) 화합물의 나머지 부분에 연결된 단편의 부위를 나타내고;

A는 하기 그룹으로부터 선택되며,

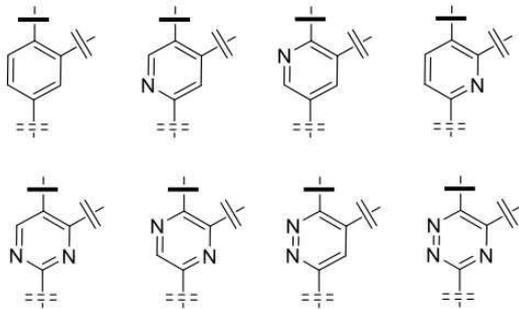


“---”는 식 (XIa) 또는 식 (XIb) 화합물의 나머지 부분에 연결된 A의 부위를 나타내고;

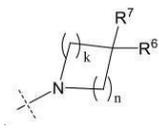
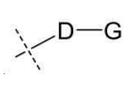
X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 제1항에 정의된 바와 같으며;



단편 $\text{---}=\text{C}=\text{C}=\text{---}$ 는 하기 그룹으로부터 선택되고,



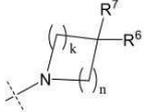
“—”는 단편과 L이 연결된 부위를 나타내며; “===”는 단편과 Q가 연결된 부위를 나타내며; “====”

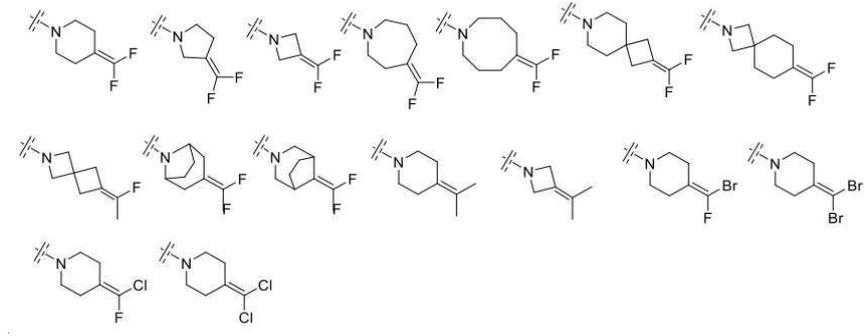
는 단편과  또는  가 연결된 부위를 나타내고;

“-----”는 단편과 식 (XIa) 또는 식 (XIb) 화합물의 나머지 부분이 연결된 부위를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서,

식 (XIa)에서, 단편 는 하기 그룹으로부터 선택되고,

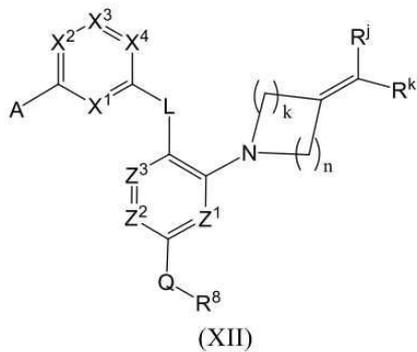


“-----”는 단편과 식 (XIa) 화합물의 나머지 부분이 연결된 부위를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서,

식 (I)은 식 (XII)이고,



식 (XII)에서, R^j 및 R^k는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 불소, 염소, 브롬, 및 C₁₋₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며;

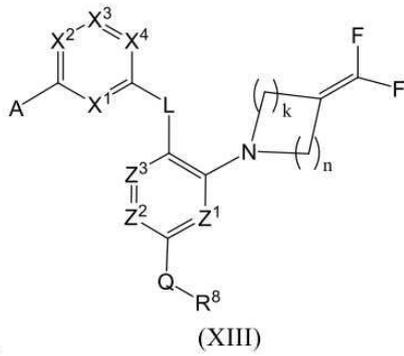
k 및 n은 1, 2, 3, 4, 및 5로부터 선택되고;

나머지 그룹은 제2항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

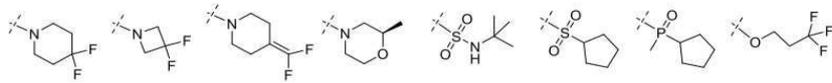
제1항에 있어서,

식 (I)은 식 (XIII)이고,

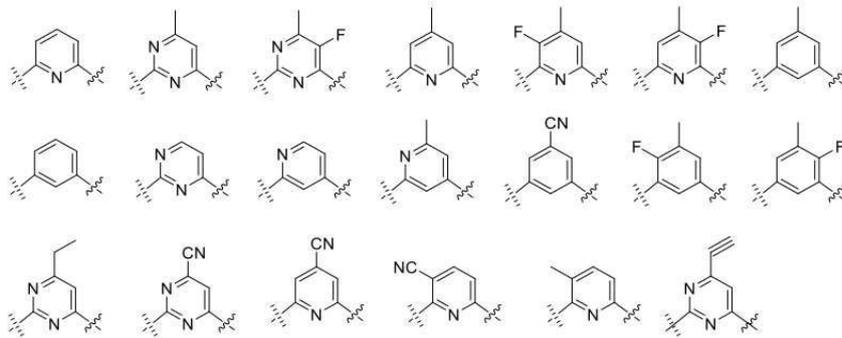
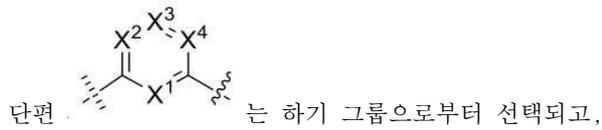


k 및 n은 1, 2, 3, 및 4로부터 선택되며;

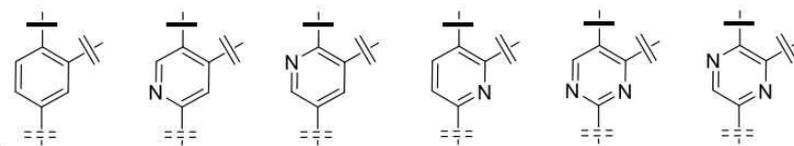
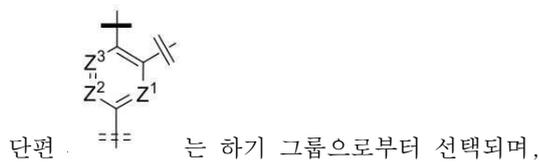
A는 하기 그룹으로부터 선택되고,



“----”는 식 (XIII) 화합물의 나머지 부분에 연결된 A의 부위를 나타내며;

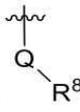


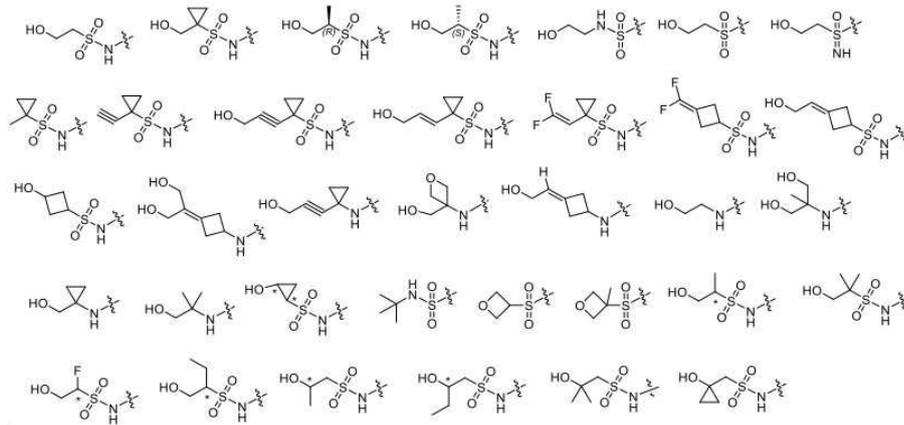
“.....”는 단편과 A가 연결된 부위를 나타내며; “~~~~”는 단편과 L이 연결된 부위를 나타내고;

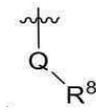


“——”는 단편과 L이 연결된 부위를 나타내고; “====”는 단편과 Q가 연결된 부위를 나타내며; “====”는



단편  는 하기 그룹으로부터 선택되며,



“” 는 식 (XIII) 화합물의 나머지 부분에 연결된 단편  의 부위를 나타내고;

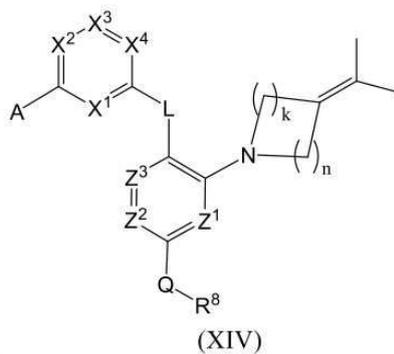
L은 -C(O)NH-, -NHC(O)-, -S(O)₂NH-, 및 -NHS(O)₂-로부터 선택되며;

“*” 는 키랄 중심을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서,

식 (I)은 식 (XIV)이고,

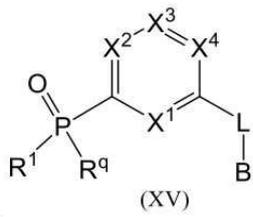


각 그룹은 제6항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

식 (I)은 식 (XV)이고,

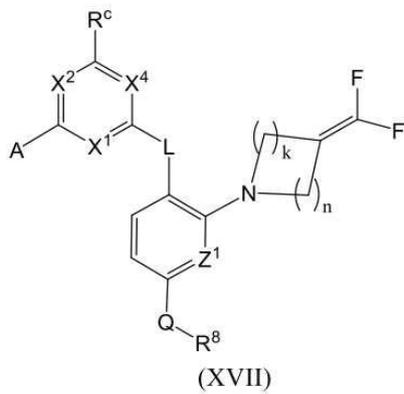


각 그룹은 제1항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 9

제1항에 있어서,

식 (I)은 식 (XVII)이고,



k 및 n은 각각 독립적으로 1 및 2로부터 선택되며;

X¹은 N, C-H, 및 C-F로부터 선택되고;

X²은 N, C-H, C-F, C-CN, 및 C-Me로부터 선택되며;

X⁴은 C-H, C-F, 및 N으로부터 선택되고;

Z¹은 C-H, C-F, 및 N으로부터 선택되며;

R^c는 수소, 할로젠, C₁₋₄알킬, 및 CN으로부터 선택되고;

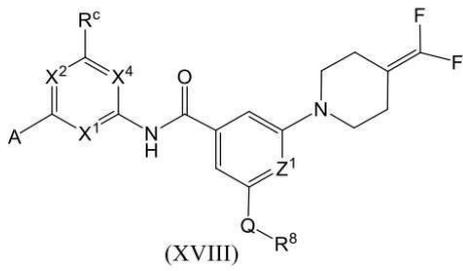
L은 -C(O)NH- 및 -NHC(O)-로부터 선택되며;

각 그룹은 제6항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 10

제1항에 있어서,

식 (I)은 식 (XVIII)이고,



X¹은 N, C-H, 및 C-F로부터 선택되며;

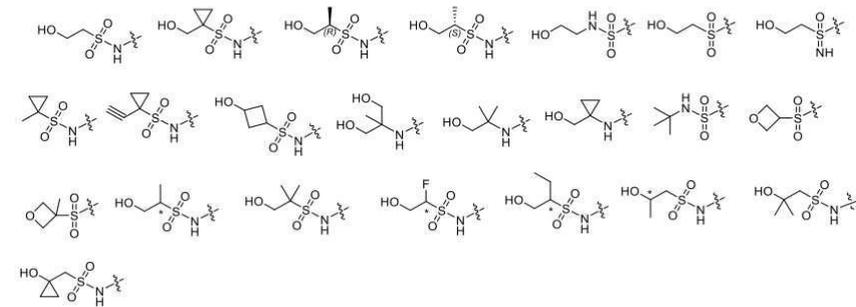
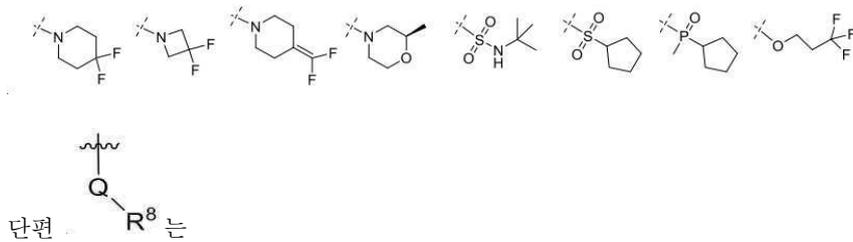
X²는 N, C-H, C-F, C-CN, 및 C-Me로부터 선택되고;

X⁴는 C-H, C-F, 및 N으로부터 선택되며;

Z¹은 C-H, C-F, 및 N으로부터 선택되고;

R^c는 수소, 할로겐, 메틸, 에틸, 및 CN으로부터 선택되며;

A는 하기 그룹으로부터 선택되고,

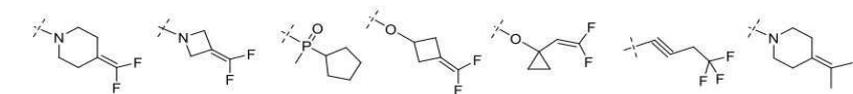


로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 11

제2항에 있어서,

식 (XIa) 또는 식 (XIb)에서, 단편 A는 하기로부터 선택된 기이고,

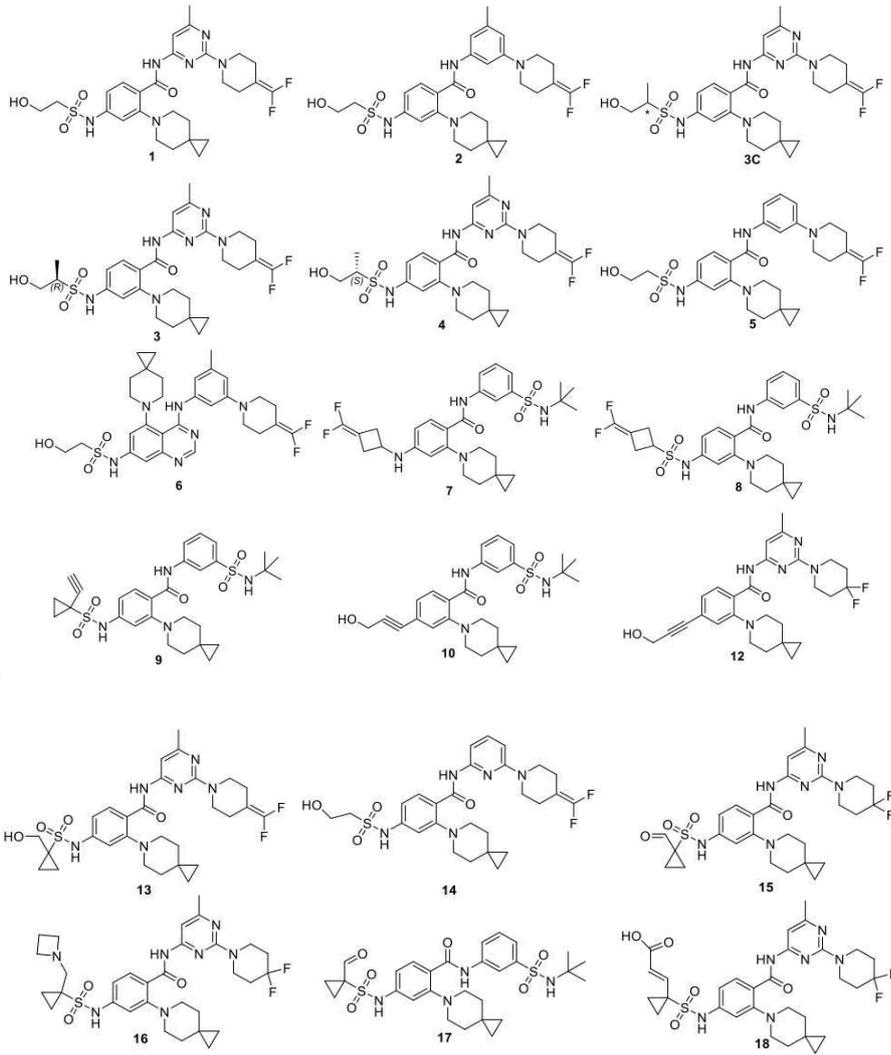


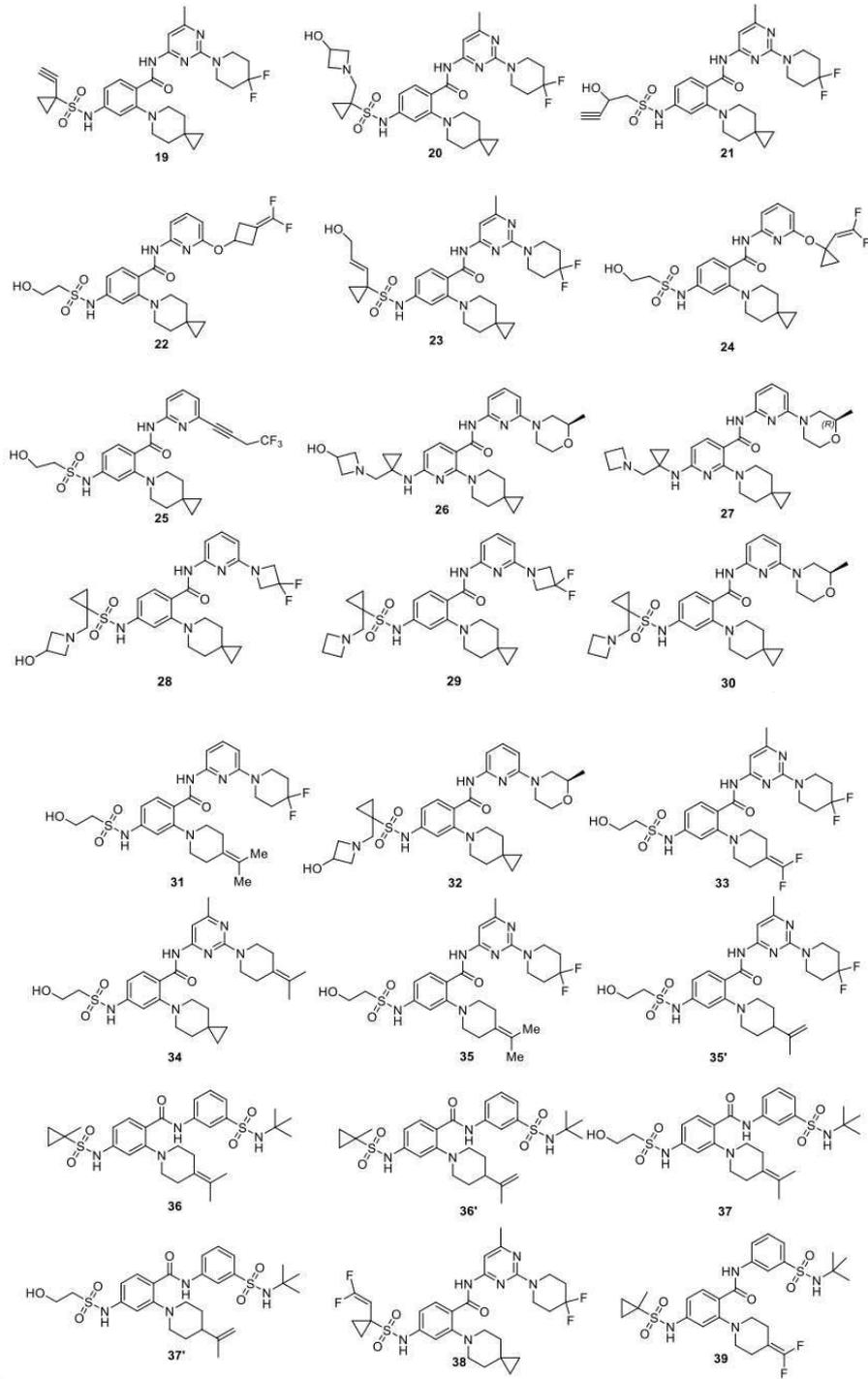
“----”는 식 (XIa) 또는 식 (XIb) 화합물의 나머지 부분에 연결된 A의 부위를 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

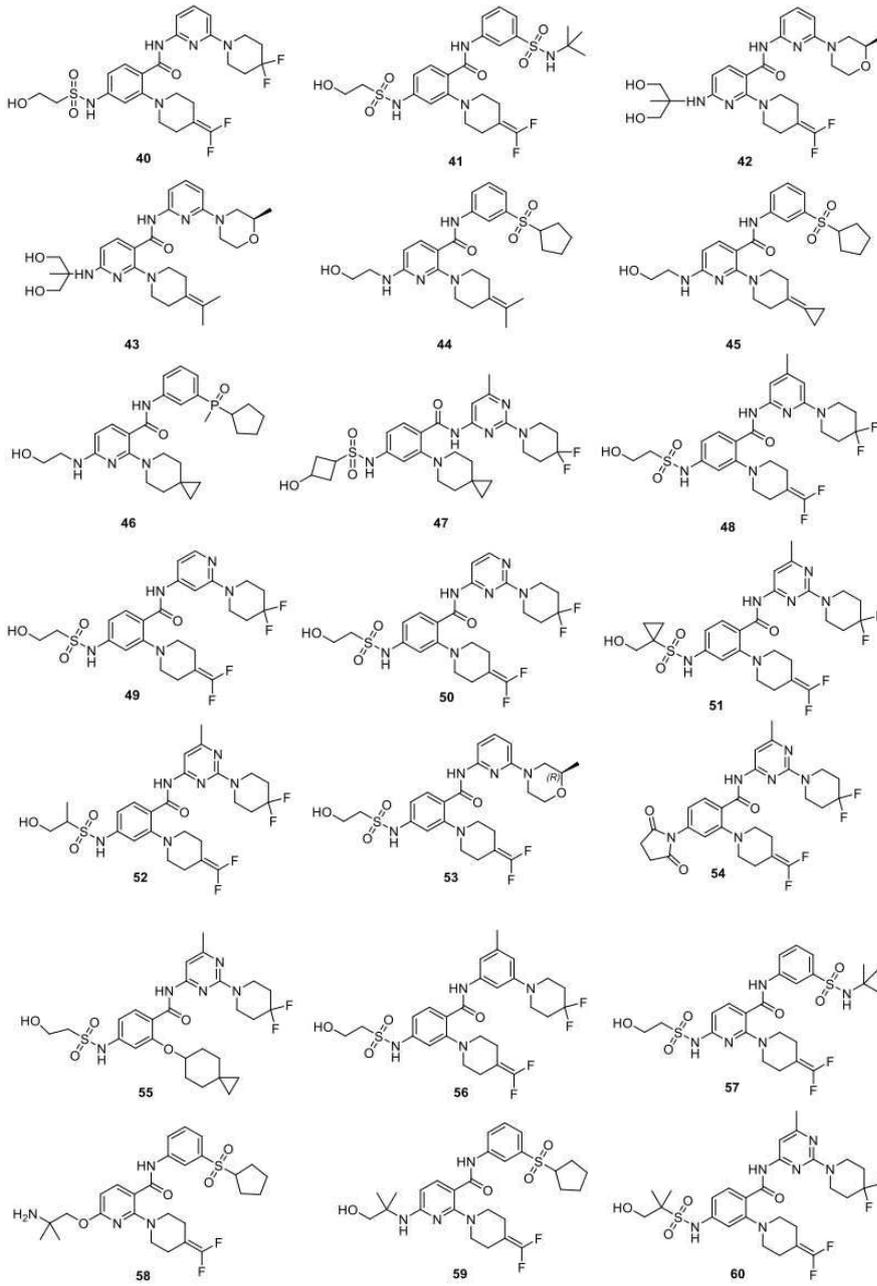
청구항 12

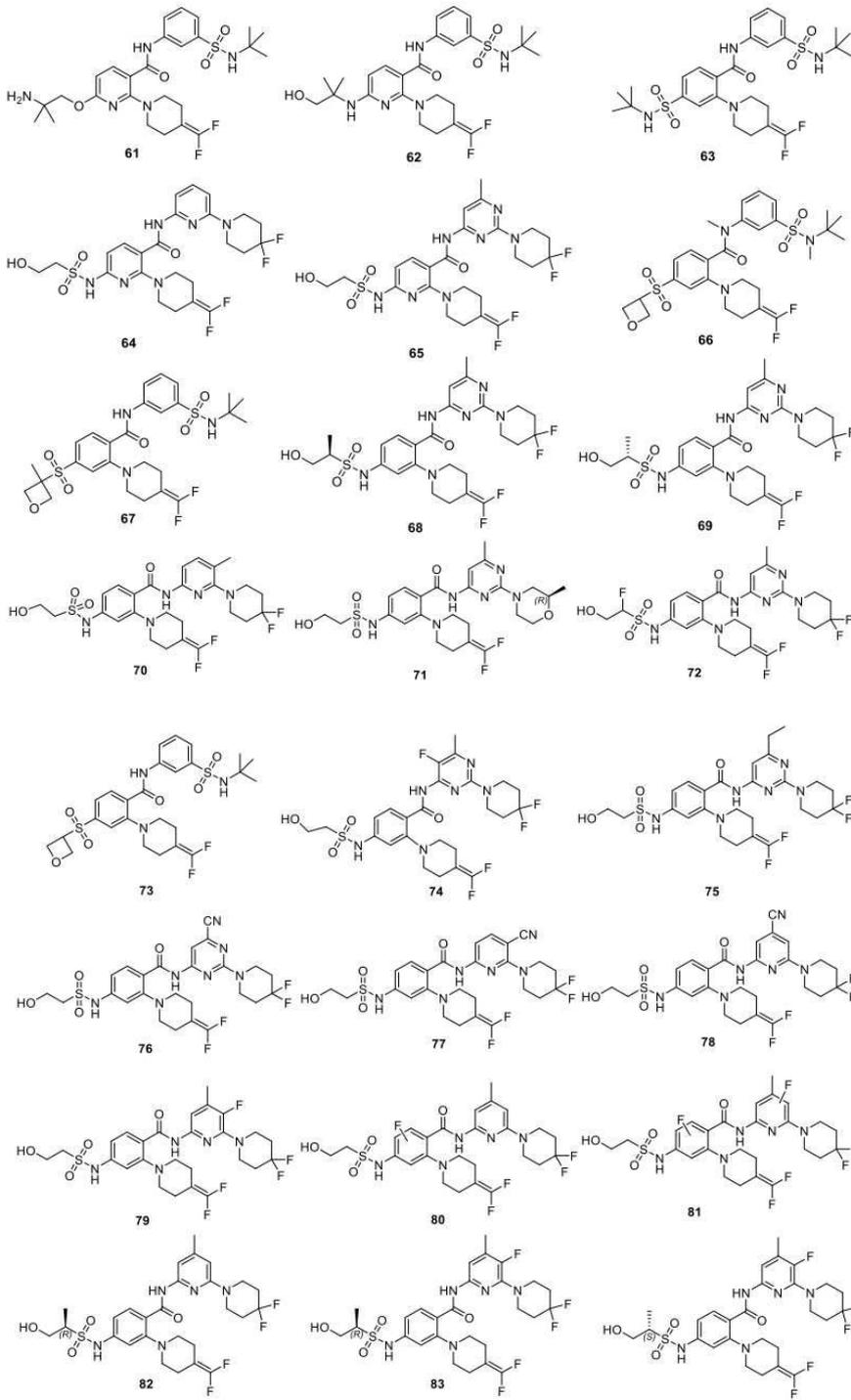
제1항에 있어서,

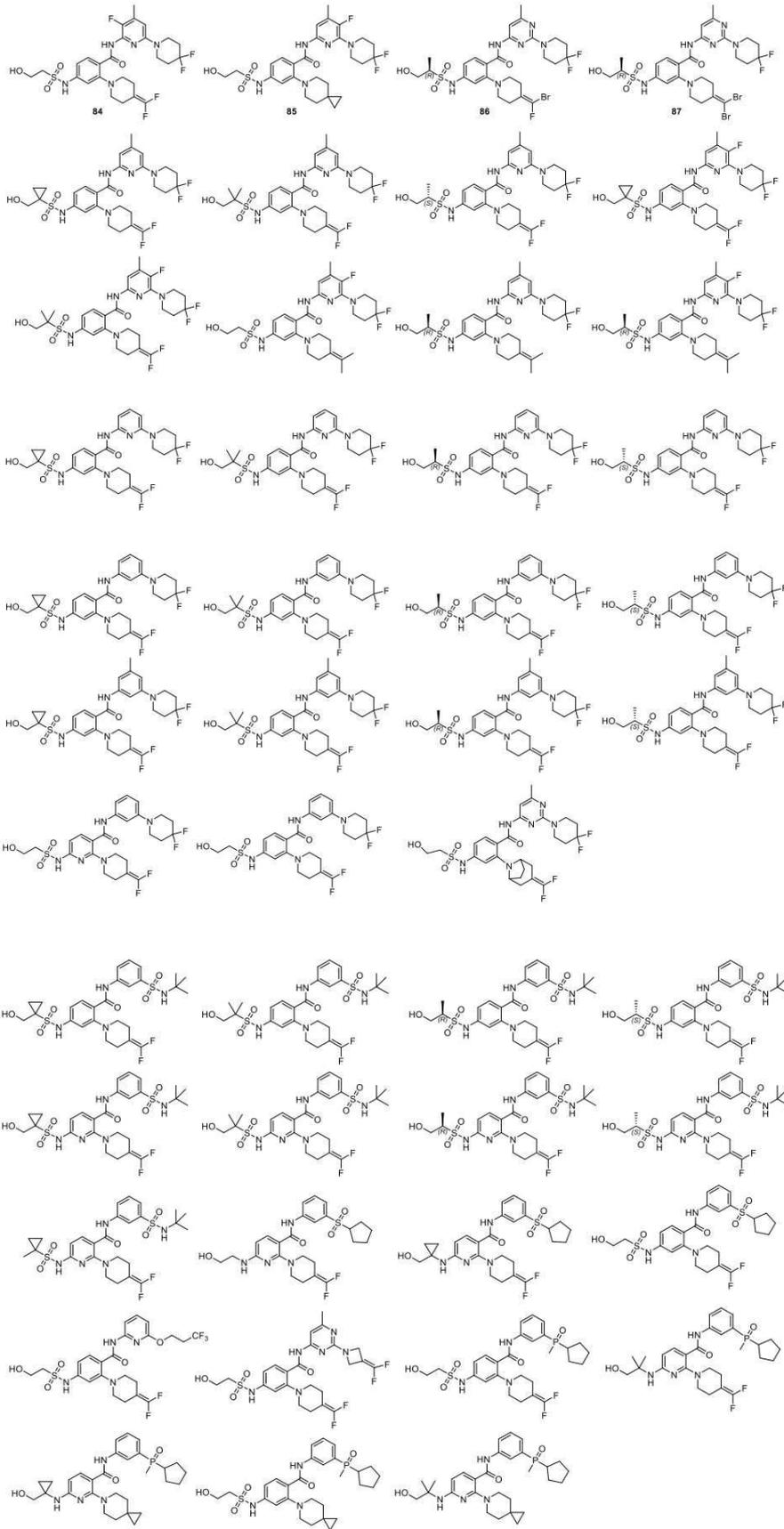
상기 식 (I) 화합물은 다음 그룹으로부터 선택되고,

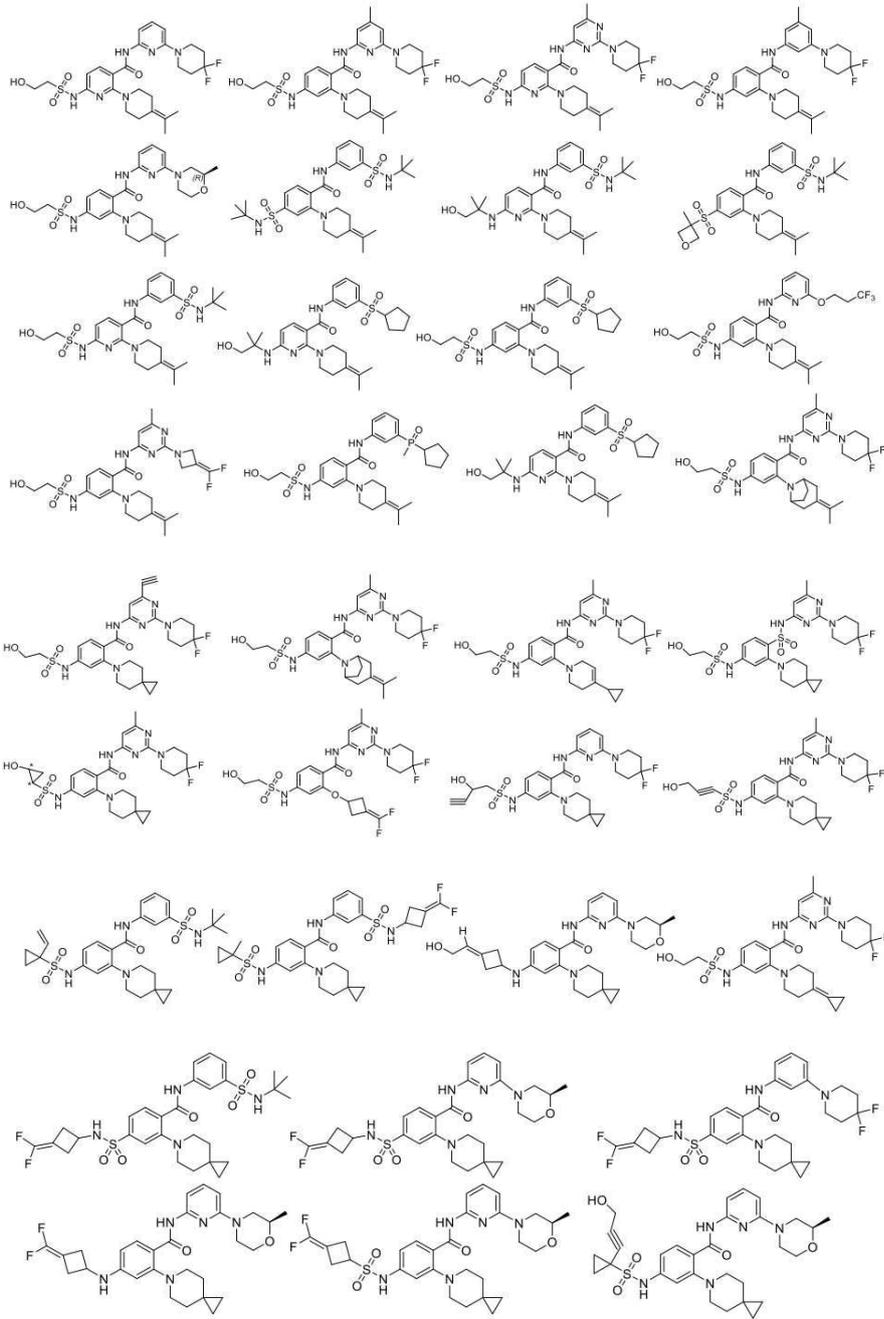


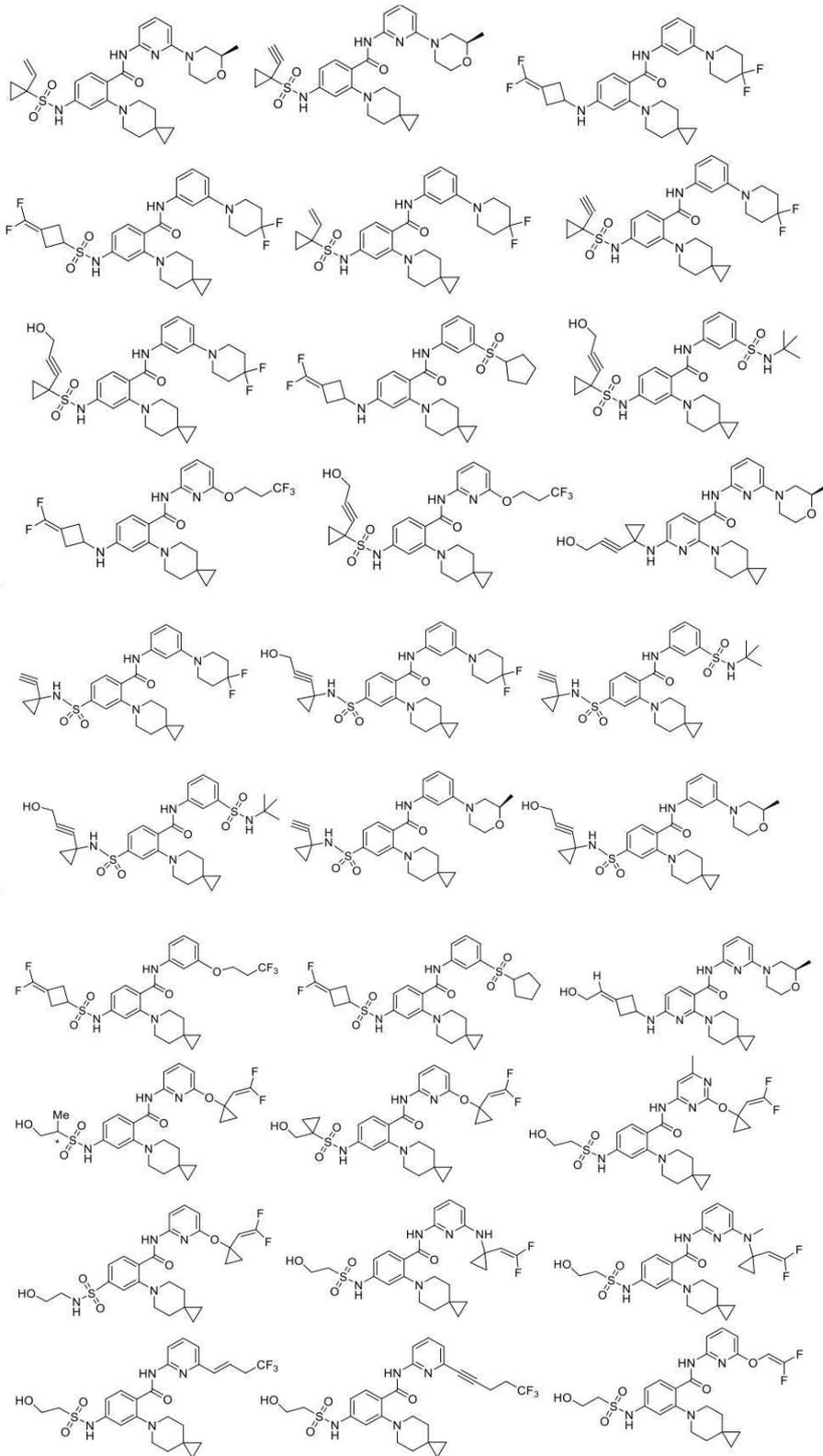


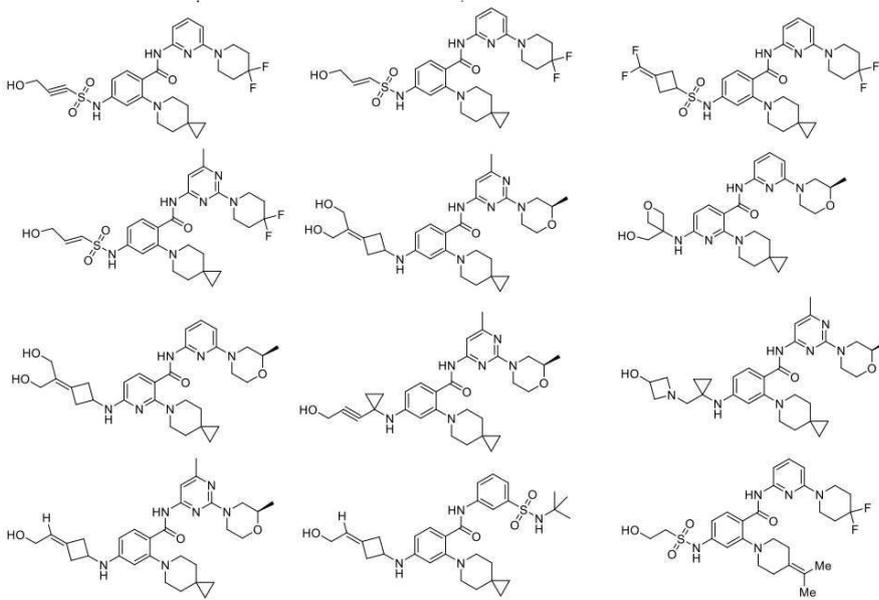












“*” 는 키랄 중심을 나타내는 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 13

약학적 조성물로서,

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그, 중수소화 유도체, 수화물, 또는 용매화물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 14

KIF18A 활성 또는 발현량과 관련된 질환, 병증 또는 증상의 치료에 있어서, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그, 중수소화 유도체, 수화물, 또는 용매화물의 용도.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 질환, 병증 또는 증상은 비소세포폐암, 소세포폐암, 폐선암종, 폐편평세포암종, 췌장암, 결장암, 갑상선암, 배아형횡문근육종, 피부과립세포종, 흑색종, 간세포암종, 간내 담관암종, 직장암, 방광암, 인후암, 유방암, 전립선암, 뇌종양, 교모세포종, 난소암, 두경부 편평세포암종, 자궁경부암, 식도암, 신장암, 피부암, 위암, 골수성 백혈병, 림프성 백혈병, 골수성 백혈병, B세포 림프종, T세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 단핵구 백혈병, 거비성적혈구증가증, 다발성 호산구성 백혈구증가증 증후군, 골수암 및 다른 고형 종양 및 혈액 종양, 및 인플루엔자 바이러스와 같은 바이러스의 감염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 용도.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의약화학 분야에 관한 것으로, 구체적으로, 본 발명은 신규 화합물, 이의 합성 방법, 종양과 같은 다양한 관련 질환 치료용 약물의 제조에서 KIF18A 억제제로서의 이의 응용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 종양은 종종 제어되지 않은 세포 증식을 보인다. 세포 신호 전달 경로와 세포 주기 및 중심체 주기 조절에 관여

하는 하나 이상의 유전자가 파괴되면 정상적인 세포 분열에 영향을 줄 수 있다. 이러한 비정상적인 유전자는 신체의 일련의 생리학적 과정에 참여하여 체크포인트에 의해 제어되지 않는 세포 주기 진행 및 세포 분열을 초래하는 다양한 종양 억제 유전자 또는 원발암 유전자를 코딩한다. 다양한 키나제 및 키네신(Kinesin) 등이 정상적인 분열 세포 및 종양 세포에서 세포 주기 및 유사분열의 조절에 중요한 역할을 하는 것으로 확인되었다.

[0003] 세포내 수송은 정상적인 세포 형태와 기능을 유지하는데 중요하다. 키네신 슈퍼패밀리의 구성원은 ATP를 가수분해하여 에너지를 얻고 세포내 세포소기관, 단백질 복합체 및 mRNA를 운반하는 일종의 분자 모터이다. 키네신은 또한 유사분열과 감수분열 동안 염색체와 방추체 운동에도 관여한다. 서열 상동성에 기초하여 인간 키네신 슈퍼패밀리는 14개의 서브패밀리로 나눌 수 있다. 약 360개의 아미노산 잔기로 구성된 구형 도메인은 키네신 패밀리 구성원의 특징으로, 이 구형 도메인에는 ATP 가수분해를 위한 촉매 포켓, 및 미세소관에 결합하는 영역(모터 도메인이라고도 함)이 포함되어 있다. 단백질의 비모터 영역은 단백질에 의해 운반되는 세포내 “화물”을 연결하는 역할을 하며, 이 “화물”에는 위에서 언급한 세포소기관, 단백질 및 염색체 등이 포함된다. 키네신은 ATP 가수분해에서 얻은 에너지를 사용하여 극성 튜블린을 따라 “화물”을 운반한다. 따라서, 키네신은 양극 또는 음극 수송 모터라고도 한다.

[0004] 세포 주기 조절의 변화 및 염색체 불안정성(CIN, Chromosomal Instability)은 인간의 다양한 악성 종양에서 흔히 발생한다. 유사분열에 관여하는 핵심 효소를 표적으로 삼는 것이 주목을 받고 있으며, 튜블린 중합 및 방추체 형성을 억제하는 빈블라스틴계 약물과 미세소관을 안정화하고 해중합을 억제하는 파클리탁셀계 화학요법 약물과 같은 다양한 항유사분열제가 개발되고 있다. 그러나 이들 화학요법 약물은 정상 복제 세포도 손상시키기 때문에 골수 억제 및 신경독성 등 심각한 부작용이 존재한다. KIF18A(Kinesin Family Member 18A)는 키네신-8(Kinesin-8) 하위패밀리 구성원에 속하며 양극 수송 모터이다. Hela 자궁경부암 세포에서 KIF18A의 녹다운은 세포의 방추체가 길어지고 염색체 불안정성을 촉진하며 유사분열 방추체 조립 체크포인트를 활성화한다. 중요한 것은 염색체 불안정성이 있는 일련의 종양 세포에서 KIF18A의 녹다운이 유사분열 방추체 조립 체크포인트의 활성화를 유발하고 종양 세포 증식을 방해하지만, 정상적인 유방 상피 세포 및 거의 정상적인 핵형 종양 세포에서 KIF18A의 녹다운은 세포 증식에 뚜렷한 영향을 미치지 않는다는 것이다. 또한, KIF18A 녹아웃 마우스는 생존 가능하지만 생식 세포 분열에 결함이 있어 KIF18A가 정상적인 체세포 분열에 필수적인 유전자가 아님을 나타낸다. 또한, KIF18A는 유방암, 자궁경부암, 결장암, 폐암, 췌장암, 전립선암, 방광암 및 두경부암 등과 같은 다양한 유형의 암에서 과발현된다. KIF18A의 유전자 녹아웃 또는 녹다운은 종양 세포의 유사분열 방추체에 영향을 미쳐 세포 유사분열 정지를 유도하고 세포사멸을 촉진한다.

[0005] 위의 테이터는 KIF18A를 표적으로 하는 항암제 개발이 염색체 불안정성이 존재하는 종양 세포를 특이적으로 억제하고, 정상적인 핵형 세포에 영향을 주지 않으며, 약물로 인한 부작용을 줄여 고농축의 광범위한 세포독성 약물로 만들 수 있음을 보여준다.

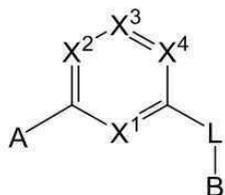
[0006] 또한, 인플루엔자 바이러스에 감염된 숙주 세포에서 KIF18A의 발현이 유의하게 증가하였다. KIF18A의 ATP 가수분해 활성을 억제하면 인플루엔자 바이러스 복제를 방해할 수 있다.

[0007] 따라서, KIF18A 억제제의 개발은 매우 우수한 항종양 및 항바이러스 전망을 가지고 있다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 목적은 신규 KIF18A 억제제를 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 제1 양태에서, 하기 식 (I)로 표시되는 구조를 갖는 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그, 중수소화 유도체, 수화물, 용매화물을 제공하며,



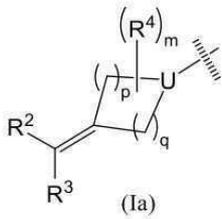
[0010]

[0011] (I)

[0012] 식 (I)에서,

[0013] A는 $-Y-R^1$ 로부터 선택되고; Y는 화학 결합, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)(NH)-$, $-S(O)_2NR^a-$, $-NR^aS(O)_2-$, $-NR^aS(O)_2NR^a-$, $-P(O)(R^q)-$, $-P(O)(R^q)NR^a-$, $-NR^aP(O)(R^q)-$, $-P(O)(R^q)O-$, $-OP(O)(R^q)-$, $-NR^a-$, $-O-$, $-S-$, $-C(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-NR^aC(O)NR^a-$, $-OC(O)NR^a-$, $-NR^aC(O)O-$, C_{2-4} 알케닐, 또는 C_{2-4} 알키닐로부터 선택되며; 각각의 R^a 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고; 각각의 R^q 는 각각 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 3-6원 헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R^q 및 R^1 은 이들에 연결된 인 원자와 함께 임의로 치환된 4-8원의 고리형 구조를 형성하고, 이 고리형 구조는 N, O, S로부터 임의로 선택된 0-1개의 헤테로 원자를 추가로 함유할 수 있거나;

[0014] 또는 A는 식 (Ia)로부터 선택되고,

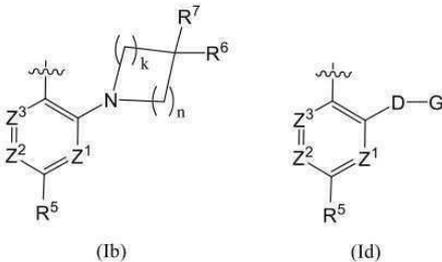


[0015]

[0016] 식 (Ia)에서, “”는 식 (Ia) 단편과 식 (I) 화합물의 다른 부분이 연결된 부위를 나타내며;

[0017] L은 $-C(O)NR^b-$, $-NR^bC(O)-$, $-NR^bC(O)NR^b-$, $-OC(O)NR^b-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-NR^bC(O)O-$, $-S(O)_2NR^b-$, $-NR^bS(O)_2-$, $-NR^b-$, $-O-$, 3-6원 헤테로시클릴, 또는 헤테로아틸로부터 선택되고; 각각의 R^b 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-4} 알킬로부터 선택되며;

[0018] B는 식 (Ib) 또는 (Id)로부터 선택되고,



[0019]

[0020] 식 (Ib) 또는 (Id)에서, “”는 식 (Ib) 또는 (Id) 단편과 식 (I) 화합물의 L 의 연결 부위를 나타내며;

[0021] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 각각 독립적으로 N 또는 CR^c 로부터 선택되고; R^c 는 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{2-4} 알키닐, C_{1-4} 알콕시, 히드록실, C_{1-4} 할로알콕시, CN, NR^dR^d , C_{3-6} 시클로알킬, 또는 3-8원 헤테로시클릴로부터 선택되며; 각각의 R^d 는 각각 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{1-4} 할로알킬로부터 선택되고;

[0022] U는 N 또는 CR^e 로부터 선택되며; R^e 는 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0023] Z^1 , Z^2 , 및 Z^3 은 각각 독립적으로 N 또는 CR^m 으로부터 선택되며; R^m 은 수소, 할로젠, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시, 히드록실, C_{1-4} 할로알콕시, CN, NR^dR^d , C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3-8원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 각각의 R^d 는 상기와 같이 정의되며; D는 화학 결합, $-O-$, $-S-$, NR^d- , C_{1-2} 알킬, 또는 C_{2-4} 알키닐로부터 선택되고; G는

3-10원 포화 또는 불포화 고리형 구조로부터 선택되며, 이 고리형 구조는 N, O, S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하거나 R⁶ 및 R⁷에 의해 선택적으로 치환되고;

[0024] R¹은 C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, C₃₋₆시클로알킬, 3-10원 헤테로시클릴로부터 선택되며; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄할로알케닐, C₂₋₄알키닐, C₂₋₄할로알키닐, C₃₋₆시클로알킬, 3-6원 헤테로시클릴, CN, OR^f, SR^f, NR^dR^d, -OC₁₋₄알킬OR^f, -OC₁₋₄알킬NR^dR^d, -NR^dC₁₋₄알킬OR^f, -NR^dC₁₋₄알킬NR^dR^d, -C(O)R^g, -C(O)OR^f, -OC(O)R^g, -C(O)NR^dR^d, -NR^dC(O)R^g, -NR^dC(O)NR^dR^d, -OC(O)NR^dR^d, -NR^dC(O)OR^f, -OC(O)OR^f, -S(O)₂NR^dR^d, -NR^dS(O)₂R^g, -NR^dS(O)₂NR^dR^d로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 M에 의해 선택적으로 치환되고, R^f는 수소, C₁₋₄알킬, 또는 C₁₋₄할로알킬로부터 선택되며; R^g는 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, C₃₋₈시클로알킬, 4-8원 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고; M은 O 또는 CR^hRⁱ로부터 선택되며; R^h 및 Rⁱ는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 C₁₋₄알킬로부터 선택되고; R^h 또는 Rⁱ에서 상기 알킬은 수소, 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄할로알콕시, 히드록실, NR^dR^d, C₃₋₈시클로알킬, 3-8원 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 R^h 및 Rⁱ는 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 3-6원 고리형 구조를 형성하며, 이 고리형 구조는 N, O, S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고; 각각의 R^d는 상기와 같이 정의되며;

[0025] R² 및 R³은 각각 독립적으로 수소, 불소, 또는 C₁₋₄알킬로부터 선택되고; 상기 알킬은 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄할로알콕시, 히드록실, NR^dR^d, C₃₋₈시클로알킬, 3-8원 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되며; 각각의 R^d는 상기와 같이 정의되고;

[0026] 각각의 R⁴는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시C₁₋₄알킬, 히드록실, 히드록실C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알콕시, C₁₋₄할로알콕시C₁₋₄알킬, 또는 CN으로부터 선택되며;

[0027] R⁵는 -Q-R⁸로부터 선택되고; Q는 화학 결합, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)(NH)-, -S(O)₂NR^a-, -NR^aS(O)₂-, -NR^aS(O)₂NR^a-, -NR^a-, -O-, -S-, -C(O)NR^a-, -NR^aC(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -NR^aC(O)NR^a-, -OC(O)NR^a-, -NR^aC(O)O-, C₂₋₄알케닐, 또는 C₂₋₄알키닐로부터 선택되며; 각각의 R^a는 상기와 같이 정의되고;

[0028] R⁶ 및 R⁷은 각각 독립적으로 수소, 할로젠, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, C₃₋₈시클로알킬, 4-8원 헤테로시클릴로부터 선택되거나; 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 3-6원 고리형 구조를 형성하며, 이 고리형 구조는 N, O, S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하거나; 또는 R⁶ 및 R⁷은 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 C=T를 형성하고, T는 CR^jR^k로부터 선택되며; R^j 및 R^k는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 할로젠, 또는 C₁₋₄알킬로부터 선택되고; 상기 알킬은 할로젠, C₁₋₄할로알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, C₃₋₆시클로알킬, 3-6원 헤테로시클릴, CN, OR^f, SR^f, 또는 NR^dR^d로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 R^j 및 R^k는 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 3-6원 고리형 구조를 형성하며, 이 고리형 구조는 N, O, S로부터 선택된 0, 또는 1개의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고; R^d 및 R^f는 상기와 같이 정의되며;

[0029] R⁸은 C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, C₃₋₆시클로알킬, 3-10원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐,

C₃₋₆시클로알킬, 3-6원 헤테로시클릴, CN, OR^f, SR^f, NR^dR^d, -OC₁₋₄알킬OR^f, -OC₁₋₄알킬NR^dR^d, -NR^dC₁₋₄알킬OR^f, -NR^dC₁₋₄알킬NR^dR^d, -C(O)R^g, -C(O)OR^f, -OC(O)R^g, -C(O)NR^dR^d, -NR^dC(O)R^g, -NR^dC(O)NR^dR^d, -OC(O)NR^dR^d, -NR^dC(O)OR^f, -OC(O)OR^f, -S(O)₂NR^dR^d, -NR^dS(O)₂R^g, -NR^dS(O)₂NR^dR^d로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 상기 시클로알킬 또는 헤테로시클릴은 =M에 의해 치환되고; R^f는 수소, C₁₋₄알킬, 또는 C₁₋₄할로알킬로부터 선택되며; R^g는 수소, C₁₋₄알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, C₃₋₈시클로알킬, 4-8원 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택되고; M은 O 또는 CR^hRⁱ로부터 선택되며; R^h 및 Rⁱ는 각각 독립적으로 수소, 할로젠, 또는 C₁₋₄알킬로부터 선택되고; R^h 또는 Rⁱ에서 상기 알킬은 수소, 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄할로알콕시, 히드록실, NR^dR^d, C₃₋₈시클로알킬, 3-8원 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 선택적으로 치환되거나; 또는 R^h 및 Rⁱ는 이들에 연결된 탄소 원자와 함께 3-6원 고리형 구조를 형성하며, 이 고리형 구조는 N, O, S로부터 선택된 0, 1, 또는 2개의 헤테로 원자를 선택적으로 함유하고; 각각의 R^d는 상기과 같이 정의되며;

[0030] p 및 q는 각각 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6으로부터 선택되고; 전제 조건은 p와 q가 동시에 0으로부터 선택될 수 없다는 것이며;

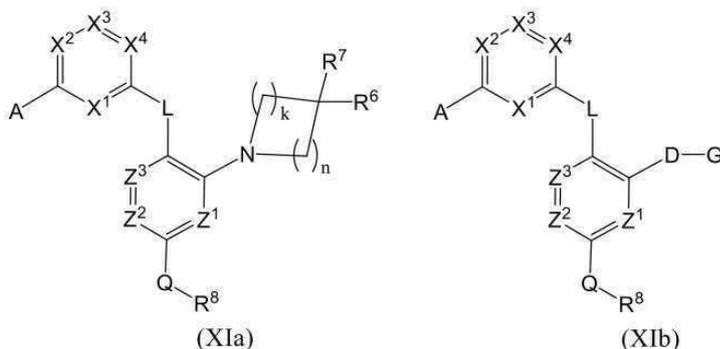
[0031] m은 0, 1, 2, 3, 또는 4로부터 선택되고;

[0032] k 및 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 선택되며;

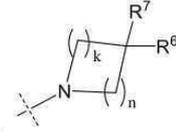
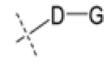
[0033] 여기서, 각각의 상기 알킬, 알케닐, 알키닐, 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 각각 독립적으로 할로젠, C₁₋₄알킬, C₁₋₄할로알킬, C₂₋₄알케닐, C₂₋₄알키닐, C₃₋₈시클로알킬, 3-8원 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, CN, NO₂, OR^f, SR^f, NR^dR^d, C(O)R^g, C(O)OR^f, C(O)NR^dR^d, NR^dC(O)R^g, NR^dS(O)₂R^g, 또는 S(O)₂R^g로부터 선택된 1-3개의 치환기에 의해 선택적으로 치환되고, 전제 조건은 형성된 화학 구조가 안정적이고 의미가 있다는 것이며; R^d, R^f, 및 R^g는 상기과 같이 정의된다.

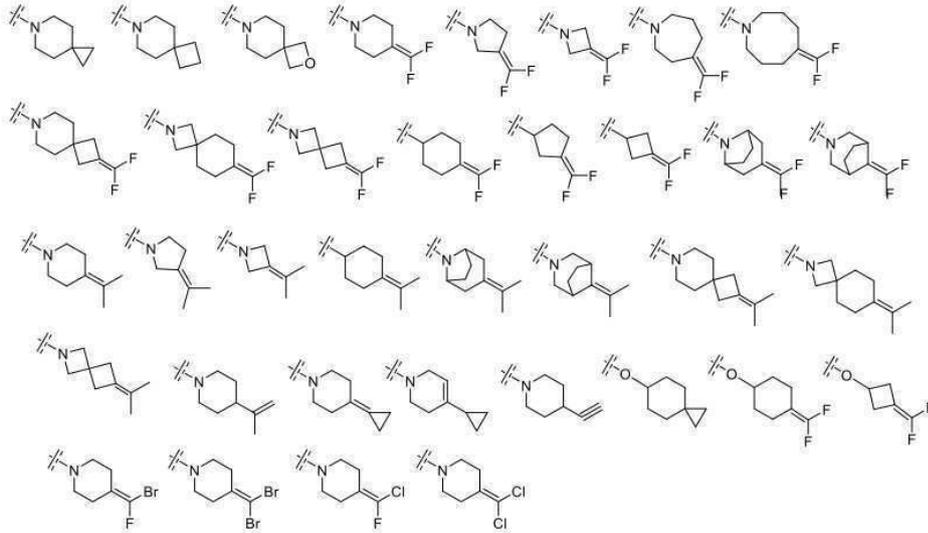
[0034] 달리 명시하지 않는 한, 상기 아릴은 6-12개의 탄소 원자를 함유한 방향족기이며; 헤테로아릴은 5-15원(바람직하게는 5-12원) 헤테로방향족기이고; 고리형 구조는 헤테로 원자 함유하거나 함유하지 않는 포화 또는 불포화 고리형 그룹이다.

[0035] 다른 바람직한 예에서, 식 (I)은 식 (XIa) 또는 식 (XIb)이고,



[0036]

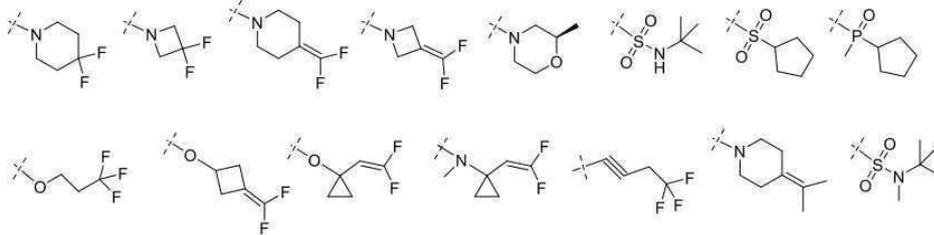
[0037] 식 (XIa) 또는 식 (XIb)에서, 단편  또는 단편  는 하기 그룹으로부터 선택되며,



[0038]

[0039] “” 는 단편과 식 (XIa) 또는 식 (XIb) 화합물의 다른 부분이 연결된 부위를 나타내고;

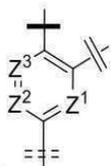
[0040] A는 하기 그룹으로부터 선택되며,



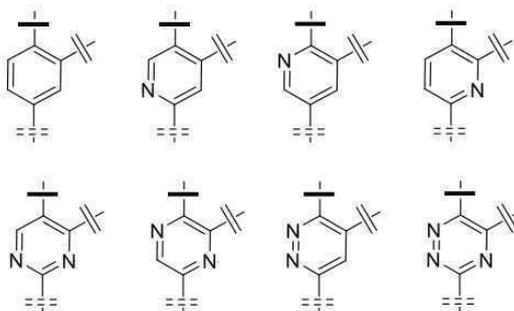
[0041]

[0042] “” 는 A와 식 (XIa) 또는 식 (XIb) 화합물의 다른 부분이 연결된 부위를 나타내고;

[0043] X^1 , X^2 , X^3 및 X^4 는 위에서 정의된 바와 같으며;

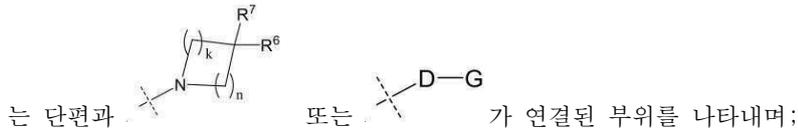


[0044] 단편  는 하기 그룹으로부터 선택되고,

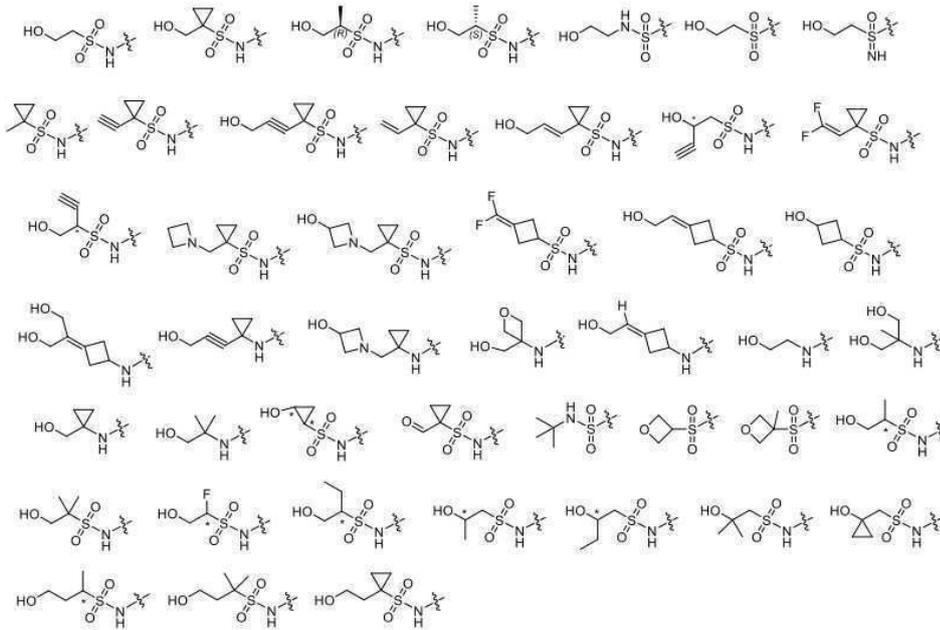


[0045]

[0046] “—” 는 단편과 L이 연결된 부위를 나타내며; “===” 는 단편과 Q가 연결된 부위를 나타내고; “”



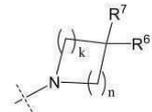
[0047] 단편  는 하기 그룹으로부터 선택되고,

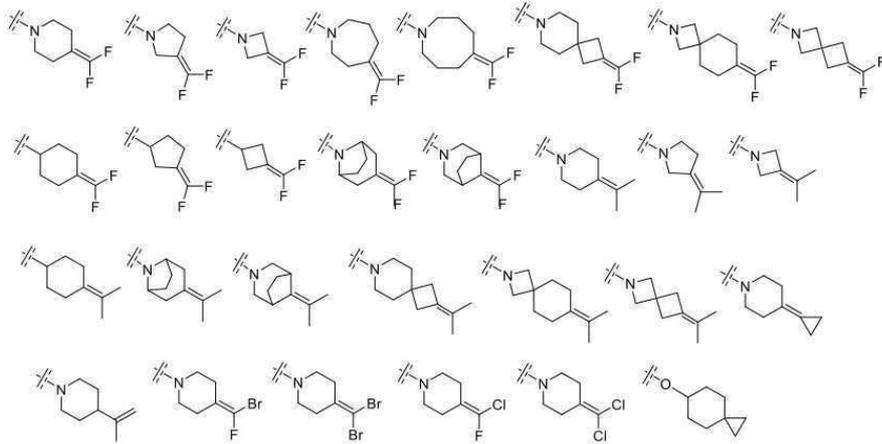


[0048] “” 는 단편  와 식 (XIa) 또는 식 (XIb) 화합물의 다른 부분이 연결된 부위를 나타내며;

[0050] L은 -C(O)NH-, -NHC(O)-, -S(O)₂NH-, 또는 -NHS(O)₂-로부터 선택되고;

[0051] “*” 는 키랄 중심을 나타낸다.

[0052] 다른 바람직한 예에서, 식 (XIa) 또는 식 (XIb)에서, 단편  또는 단편  는 하기 그룹으로부터 선택되고,

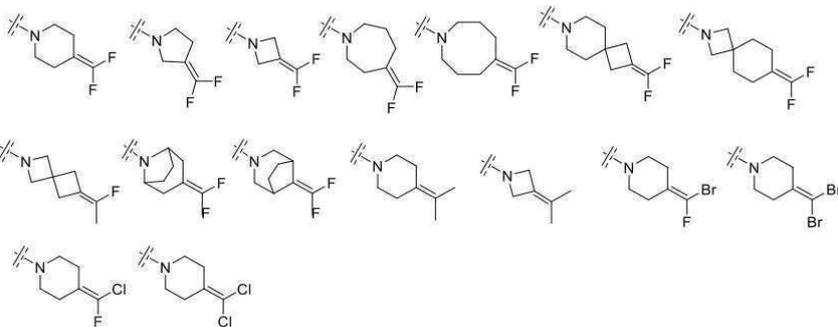
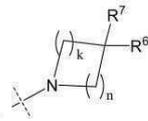


[0053]

[0054] “” 는 단편과 식 (XIa) 또는 식 (XIb) 화합물의 다른 부분이 연결된 부위를 나타낸다.

[0055]

다른 바람직한 예에서, 식 (XIa)에서, 단편 는 하기 그룹으로부터 선택되고,

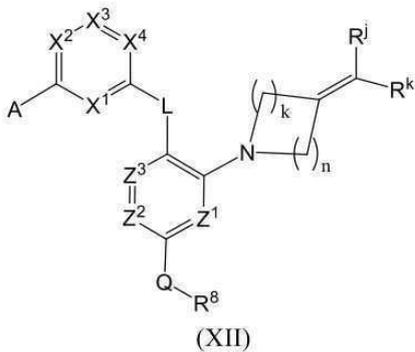


[0056]

[0057] “” 는 단편과 식 (XIa) 화합물의 다른 부분이 연결된 부위를 나타낸다.

[0058]

다른 바람직한 예에서, 식 (I)은 식 (XII)이고,



[0059]

[0060] 식 (XII)에서, R^j 및 R^k는 각각 독립적으로 수소, 중수소, 불소, 염소, 브롬, 또는 C₁₋₄알킬로부터 선택되며;

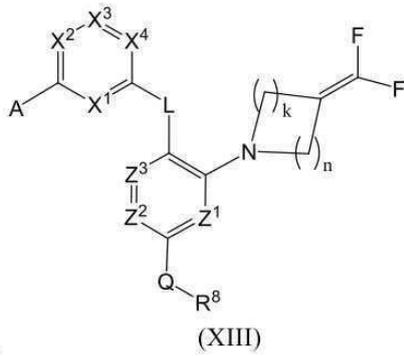
[0061]

k 및 n은 1, 2, 3, 4, 또는 5로부터 선택되고;

[0062]

나머지 각 그룹은 위에서 정의된 바와 같다.

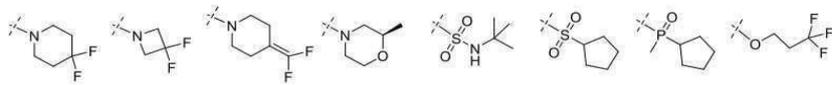
[0063] 다른 바람직한 예에서, 식 (I)은 식 (XIII)이고,



[0064]

[0065] k 및 n은 1, 2, 3, 또는 4로부터 선택되며;

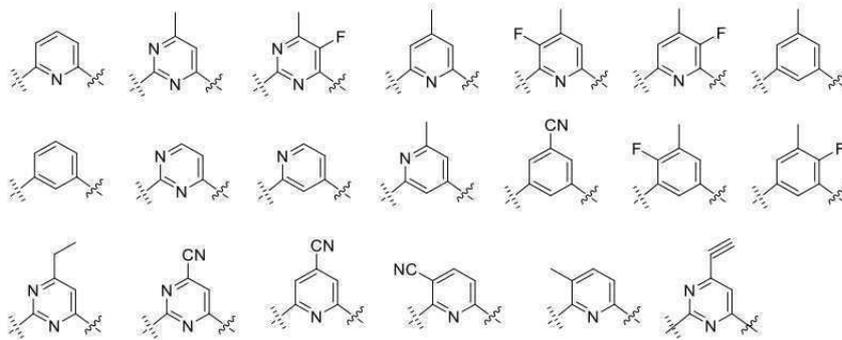
[0066] A는 하기 그룹으로부터 선택되고,



[0067]

[0068] “----”는 A와 식 (XIII) 화합물의 다른 부분이 연결된 부위를 나타내며;

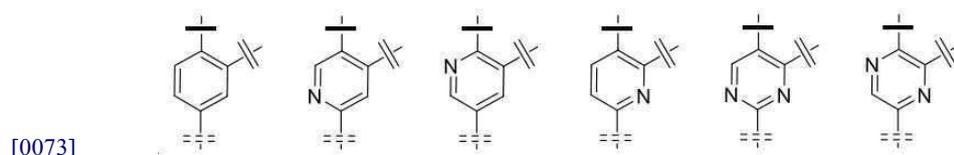
[0069] 단편 는 하기 그룹으로부터 선택되고,



[0070]

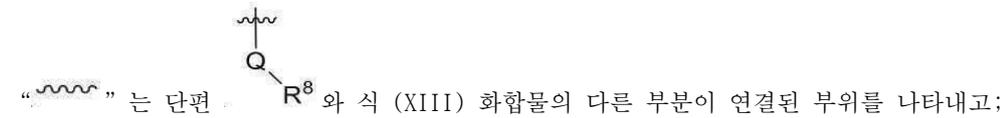
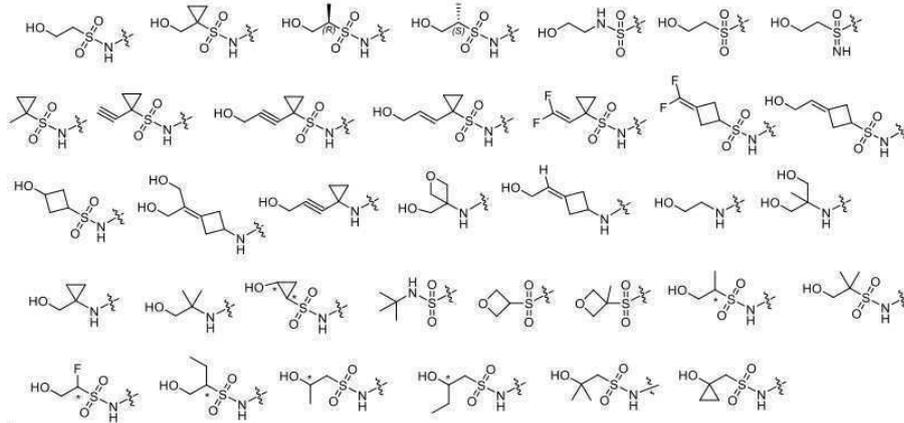
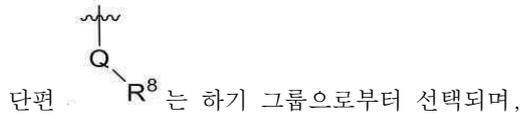
[0071] “-----”는 단편과 A가 연결된 부위를 나타내며; “~~~~~”는 L과 연결된 부위를 나타내고;

[0072] 단편 는 하기 그룹으로부터 선택되며,



[0073]

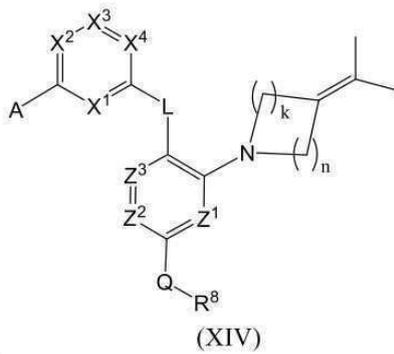
[0074] “———”는 단편과 L이 연결된 부위를 나타내고; “====”는 단편과 Q가 연결된 부위를 나타내며; “====”는



[0078] L은 -C(O)NH-, -NHC(O)-, -S(O)₂NH-, 또는 -NHS(O)₂-로부터 선택되며;

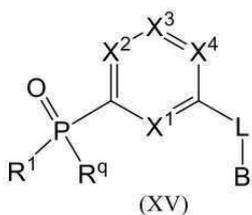
[0079] “*” 는 키랄 중심을 나타낸다.

[0080] 다른 바람직한 예에서, 식 (I)은 식 (XIV)이고,



[0082] 각 그룹은 위에서 정의된 바와 같다.

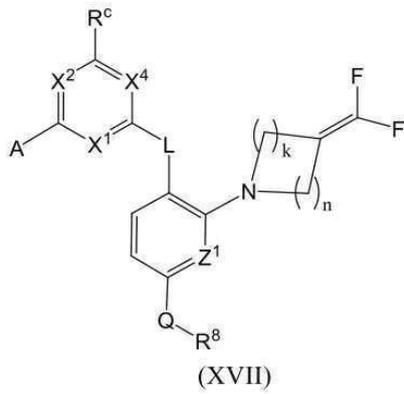
[0083] 다른 바람직한 예에서, 식 (I)은 식 (XV)이고,



[0084]

[0085] 각 그룹은 위에서 정의된 바와 같다.

[0086] 다른 바람직한 예에서, 식 (I)은 식 (XVII)이고,



[0087]

[0088] k 및 n은 각각 독립적으로 1 또는 2로부터 선택되며;

[0089] X¹은 N, C-H, 또는 C-F로부터 선택되고;

[0090] X²는 N, C-H, C-F, C-CN, 또는 C-Me로부터 선택되며;

[0091] X⁴는 C-H, C-F, 또는 N으로부터 선택되고;

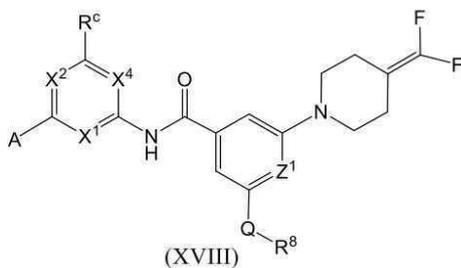
[0092] Z¹은 C-H, C-F, 또는 N으로부터 선택되며;

[0093] R^c는 수소, 할로젠, C₁₋₄알킬, 또는 CN으로부터 선택되고;

[0094] L은 -C(O)NH- 또는 -NHC(O)-로부터 선택되며;

[0095] 나머지 각 그룹은 위에서 정의된 바와 같다.

[0096] 다른 바람직한 예에서, 식 (I)은 식 (XVIII)이고,



[0097]

[0098] X¹은 N, C-H, 또는 C-F로부터 선택되며;

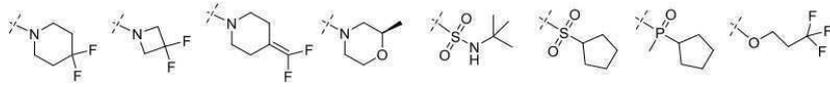
[0099] X²는 N, C-H, C-F, C-CN, 또는 C-Me로부터 선택되고;

[0100] X⁴는 C-H, C-F, 또는 N으로부터 선택되며;

[0101] Z¹은 C-H, C-F, 또는 N으로부터 선택되고;

[0102] R^c는 수소, 할로젠, 메틸, 에틸, 또는 CN으로부터 선택되며;

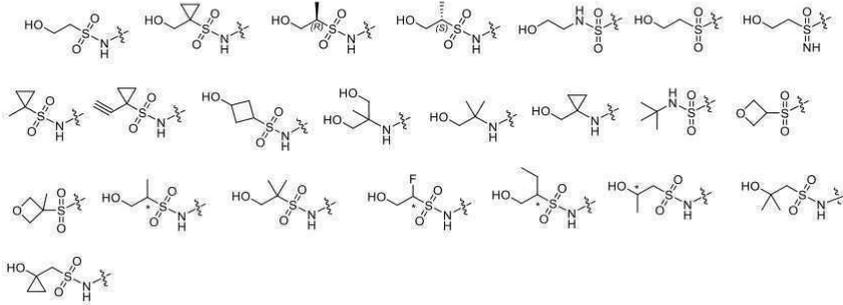
[0103] A는 하기 그룹으로부터 선택되고,



[0104]

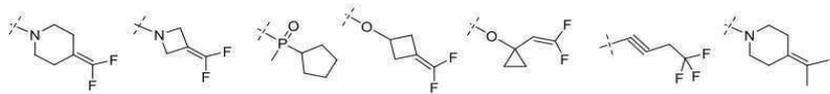


[0105] 단편 R⁸는 하기 그룹으로부터 선택되며,



[0106]

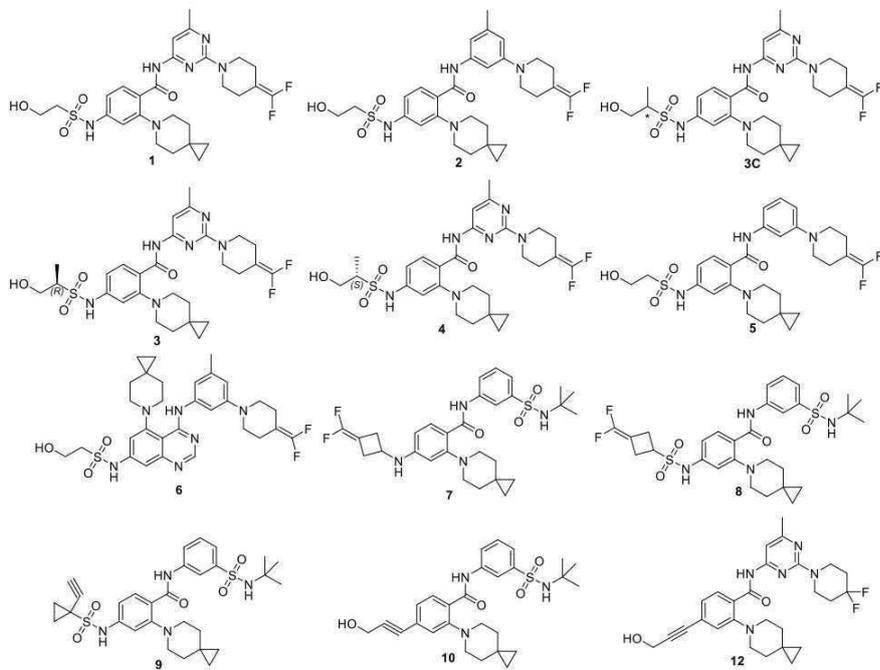
[0107] 다른 바람직한 예에서, 식 (XIa) 또는 식 (XIb)에서, 단편 A는 하기 그룹으로부터 선택되며,



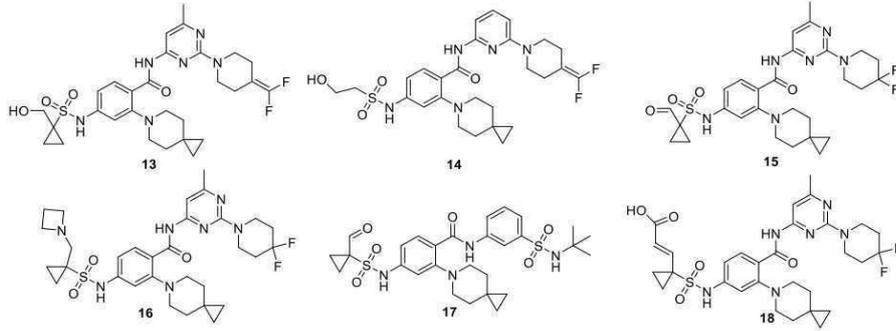
[0108]

[0109] “---”는 A와 식 (XIa) 또는 식 (XIb) 화합물의 다른 부분이 연결된 부위를 나타내고;

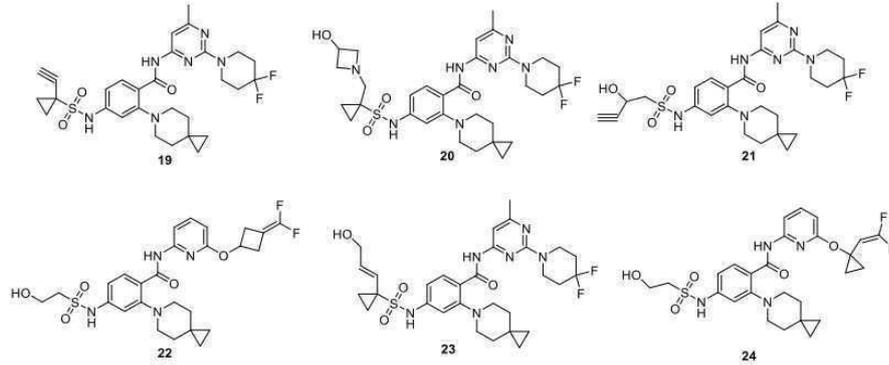
[0110] 다른 바람직한 예에서, 상기 식 (I) 화합물은 다음으로부터 선택되고,



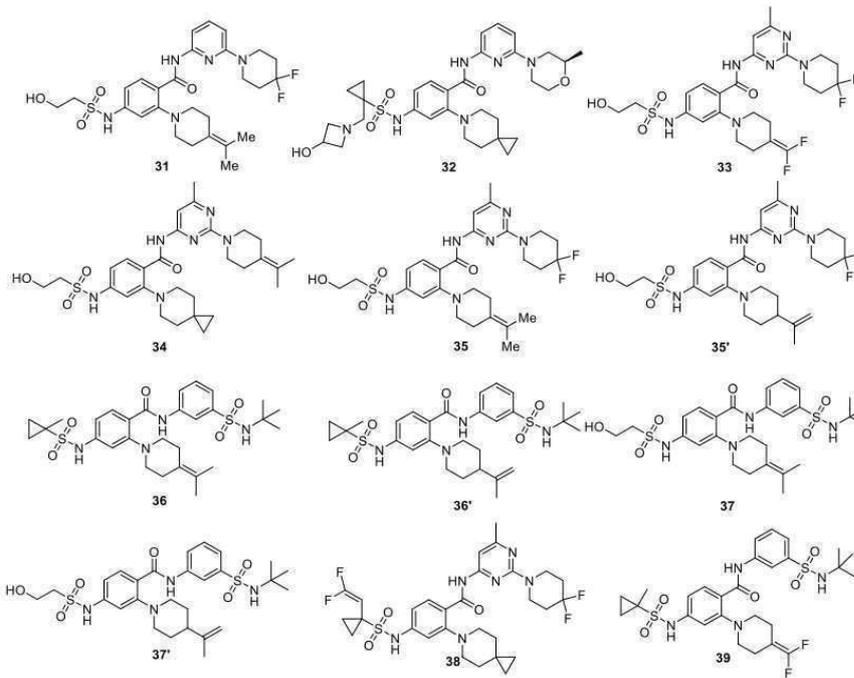
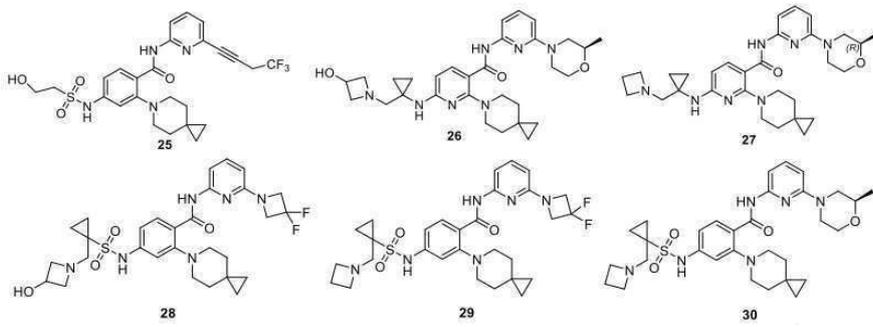
[0111]



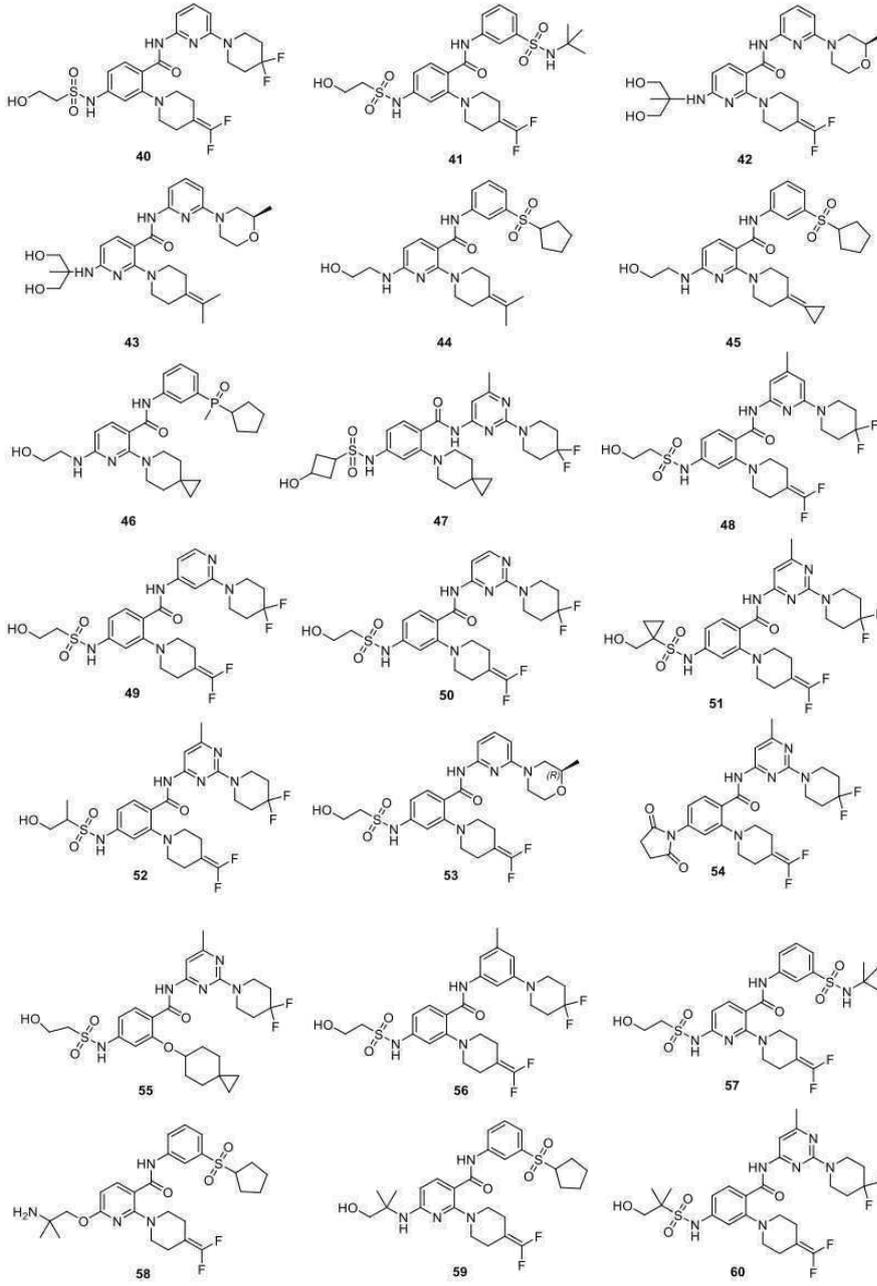
[0112]



[0113]

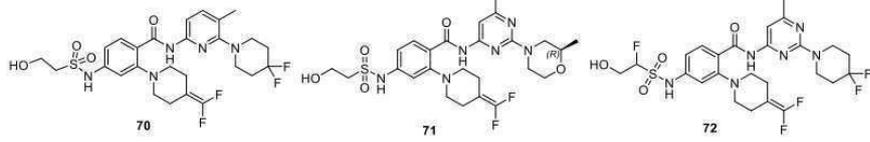
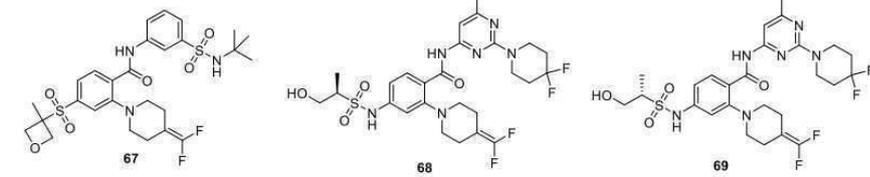
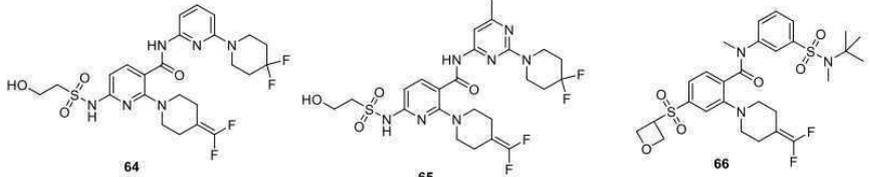


[0114]

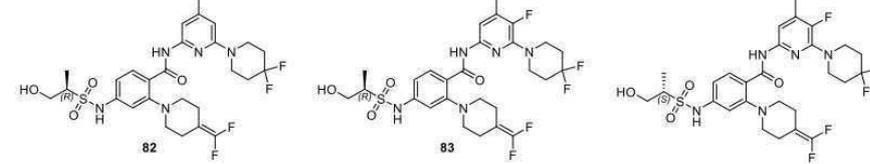
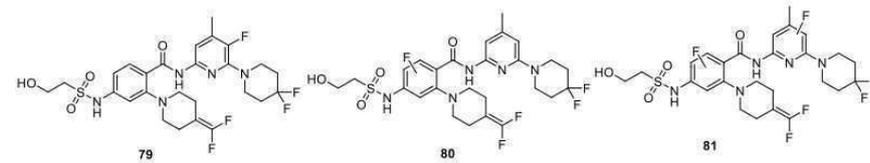
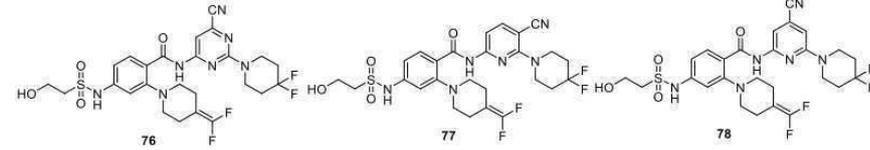
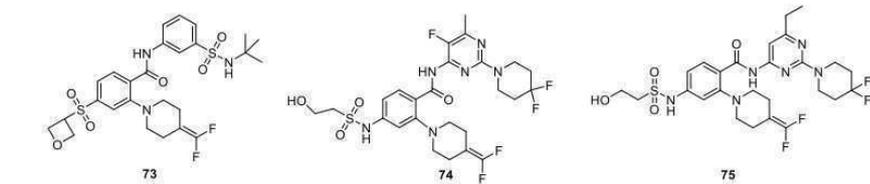


[0115]

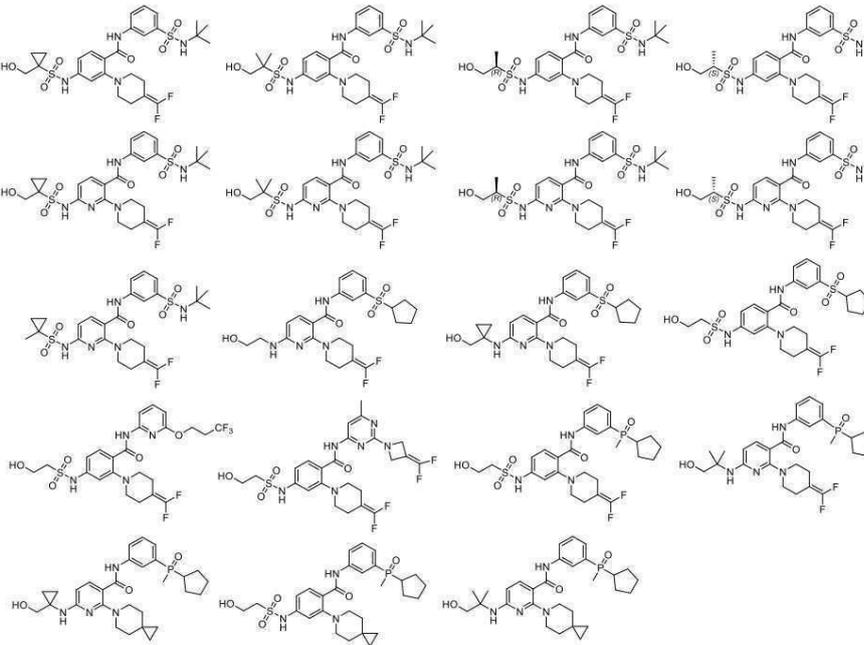
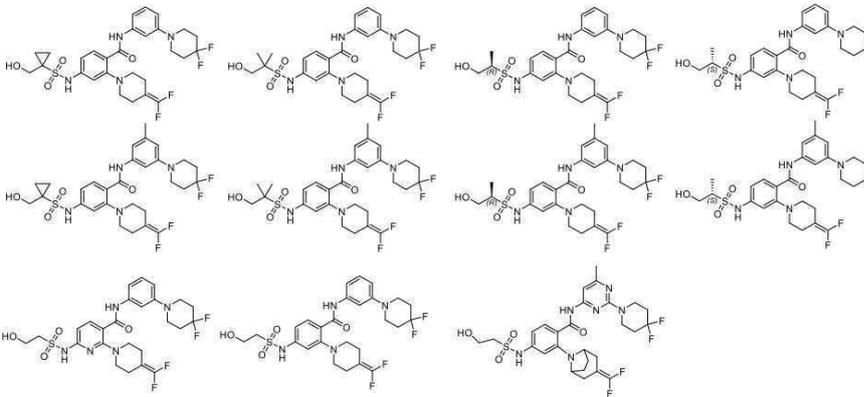
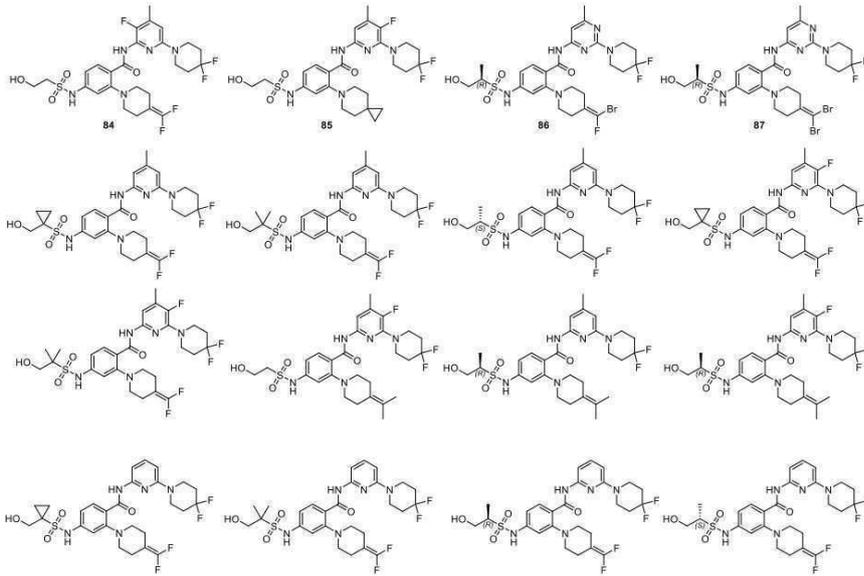
[0116]

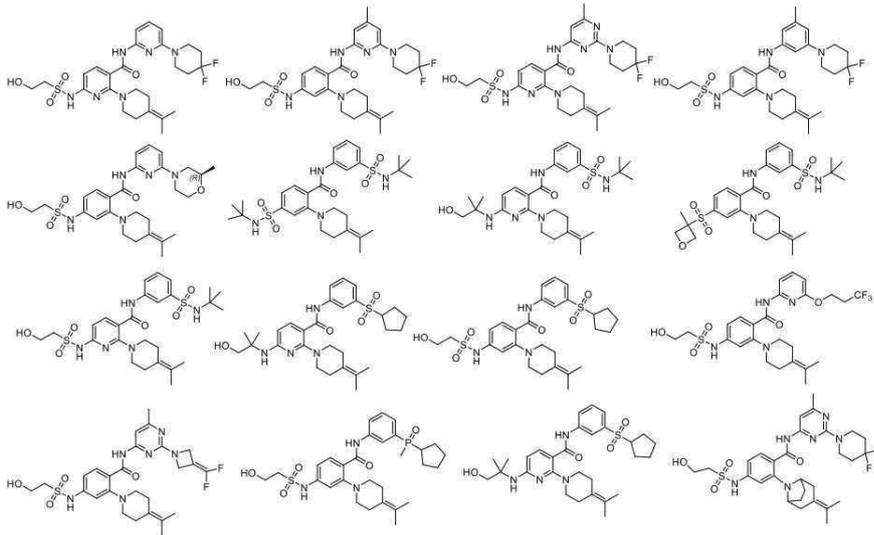


[0117]

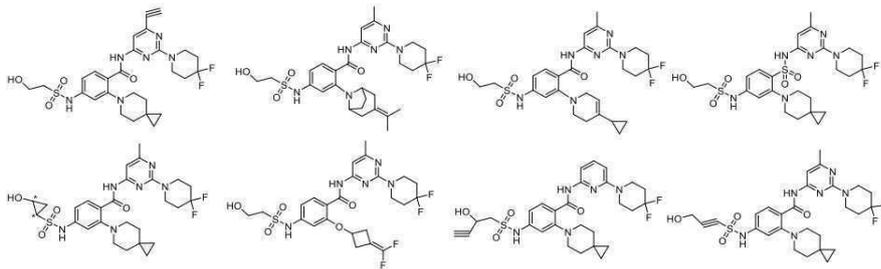


[0118]

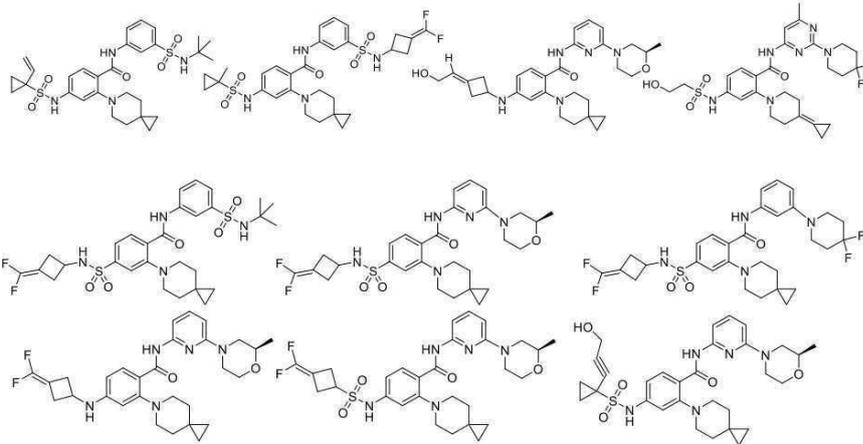




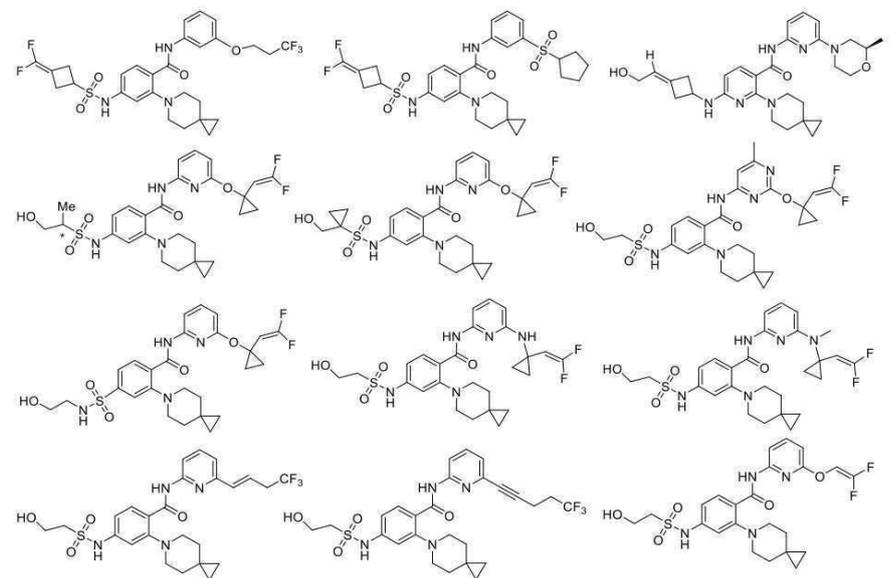
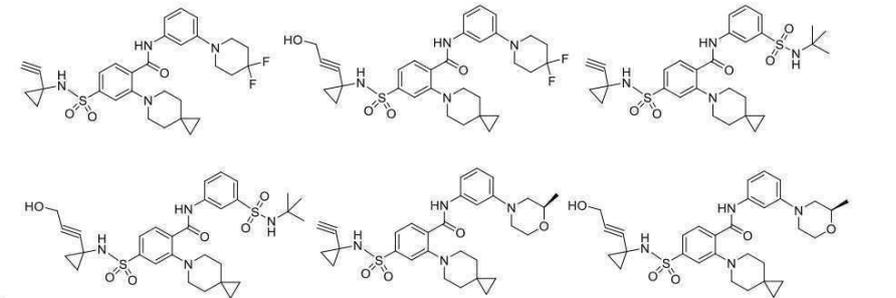
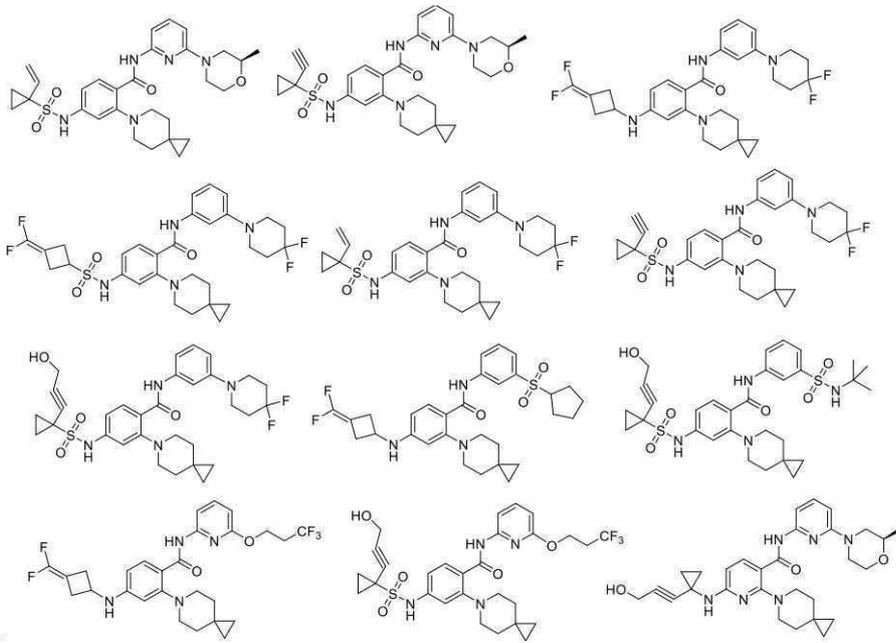
[0122]

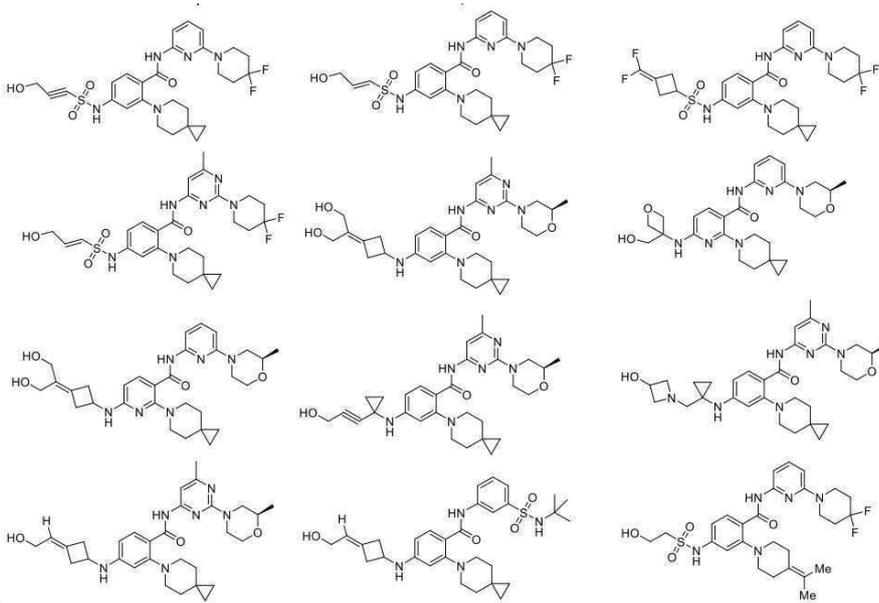


[0123]



[0124]





[0128]

[0129]

“*” 는 키랄 중심을 나타낸다.

[0130]

본 발명의 제2 양태에서, 약학적 조성물을 제공하며, 상기 약학적 조성물은 본 발명의 제1 양태에 따른 상기 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그, 중수소화 유도체, 수화물, 용매화물, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0131]

본 발명의 제3 양태에서, KIF18A 활성 또는 발현량과 관련된 질환, 병증 또는 증상 치료용 약학적 조성물의 제조에서 본 발명의 제1 양태에 따른 화합물, 또는 이의 광학 이성질체, 약학적으로 허용 가능한 염, 프로드러그, 중수소화 유도체, 수화물, 용매화물의 용도를 제공한다.

[0132]

다른 바람직한 예에서, 상기 질환, 병증 또는 증상은 비소세포폐암, 소세포폐암, 폐선암종, 폐편평세포암종, 췌장암, 결장암, 갑상선암, 배아형횡문근육종, 피부과립세포종, 흑색종, 간세포암종, 간내 담관암종, 직장암, 방광암, 인후암, 유방암, 전립선암, 뇌종양, 교모세포종, 난소암, 두경부 편평세포암종, 자궁경부암, 식도암, 신장암, 피부암, 위암, 골수성 백혈병, 림프성 백혈병, 골수 섬유증, B세포 림프종, T세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 단핵구 백혈병, 거비성적혈구증가증, 다발성 호산구성 백혈구증가증 증후군, 골수암과 같은 다양한 고형종양 및 혈액 종양, 및 인플루엔자 바이러스와 같은 바이러스의 감염으로부터 선택된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0133]

본 발명자는 장기간의 심층적인 연구 끝에 뜻밖에도 새로운 구조를 갖는 KIF18A 억제제, 및 이들의 제조 방법과 응용을 발견하였다. 본 발명의 화합물은 상기 ATP 가수분해효소의 활성과 관련된 다양한 질환의 치료에 적용될 수 있다. 상기 발견에 기초하여, 발명자는 본 발명을 완성하였다.

[0134]

용어

[0135]

달리 명시하지 않는 한, 본 명세서에서 언급된 “또는” 은 “및/또는” (“또는” 및 “및” 을 의미함)과 동일한 의미를 갖는다.

[0136]

달리 명시하지 않는 한, 본 발명의 모든 화합물에서, 각 키랄 탄소 원자(키랄 중심)는 선택적으로 R 배열 또는 S 배열, 또는 R 배열과 S 배열의 혼합물일 수 있다.

[0137]

본 명세서에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 사용되는 경우, 용어 “알킬” 은 탄소 원자만을 함유하는 직쇄(즉, 분지되지 않은) 또는 분지쇄 포화 탄화수소기, 또는 직쇄와 분지쇄로 조합된 그룹을 의미한다. 알킬 앞의 탄소 원자 수(예를 들어, C₁₋₁₀)에 제한이 있는 경우, 상기 알킬이 1-10개의 탄소 원자를 함유함을 의미한다. 예를 들어, C₁₋₈알킬은 1-8개의 탄소 원자를 함유하는 알킬을 의미하며, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 또는 유사한 그룹을 포함한다.

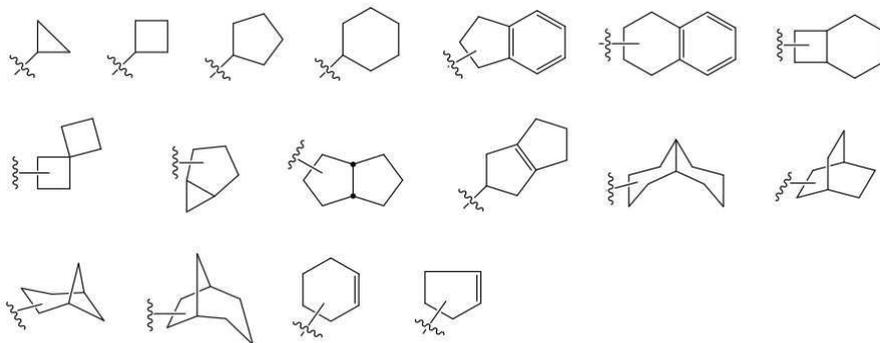
[0138]

본 명세서에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 사용되는 경우, 용어 “알케닐” 은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄소 사슬 그룹을 의미한다. 알케닐은 치환되거나 치

환되지 않을 수 있다. 알케닐 앞의 탄소 원자 수(예를 들어, C₂₋₈)에 제한이 있는 경우, 상기 알케닐이 2-8개의 탄소 원자를 함유함을 의미한다. 예를 들어, C₂₋₈알케닐은 2-8개의 탄소 원자를 함유하는 알케닐을 의미하며, 비닐, 프로페닐, 1,2-부테닐, 2,3-부테닐, 부타디에닐, 또는 유사한 그룹을 포함한다.

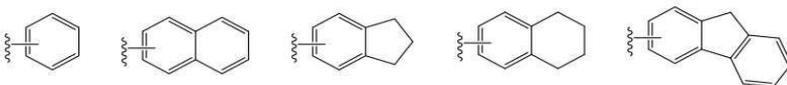
[0139] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 사용되는 경우, 용어 “알킬닐”은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 상기 알킬닐은 직쇄 또는 분지쇄, 또는 이들의 조합일 수 있다. 알킬닐 앞의 탄소 원자 수(예를 들어, C₂₋₈알킬닐)에 제한이 있는 경우, 상기 알킬닐이 2-8개의 탄소 원자를 함유함을 의미한다. 예를 들어, 용어 “C₂₋₈알킬닐”은 2-8개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐을 의미하며, 에틸닐, 프로피닐, 이소프로피닐, 부티닐, 이소부티닐, sec-부티닐, tert-부티닐, 또는 유사한 그룹을 포함한다.

[0140] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 사용되는 경우, 용어 “시클로알킬”은 포화 또는 부분 포화 단환식, 이환식 또는 다환식(융합 고리, 가교 고리 또는 스피로 고리) 고리 시스템을 갖는 그룹을 의미한다. 특정 시클로알킬 앞의 탄소 원자 수(예를 들어, C₃₋₁₀)에 제한이 있는 경우, 상기 시클로알킬이 3-10개의 탄소 원자를 함유함을 의미한다. 일부 바람직한 실시예에서, 용어 “C₃₋₈시클로알킬”은 3-8개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 모노시클로 또는 비시클로알킬을 의미하며, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥틸, 또는 유사한 그룹을 포함한다. “스피로시클로알킬”은 단일 고리 사이에 하나의 탄소 원자(스피로 원자라고 함)를 공유하는 이환식 또는 다환식 그룹을 의미하며, 이들은 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있지만 완전히 공액된 π 전자 시스템을 갖는 고리는 없다. “융합된 시클로알킬”은 시스템의 각 고리가 시스템의 다른 고리와 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하는 전체 탄소 이환식 또는 다환식 그룹을 의미하며, 여기서 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있지만, 완전히 공액된 π 전자 시스템을 갖는 고리는 없다. “가교된 시클로알킬”은 임의의 두 개의 고리가 직접 연결되지 않은 두 개의 탄소 원자를 공유하는 모든 탄소 다환식 그룹을 의미하며, 이들은 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있지만, 완전히 공액된 π 전자 시스템을 갖는 고리는 없다. 상기 시클로알킬에 포함된 원자는 모두 탄소 원자이다. 다음은 시클로알킬의 일부 예이며, 본 발명은 하기 시클로알킬에 제한되지 않는다.



[0141]

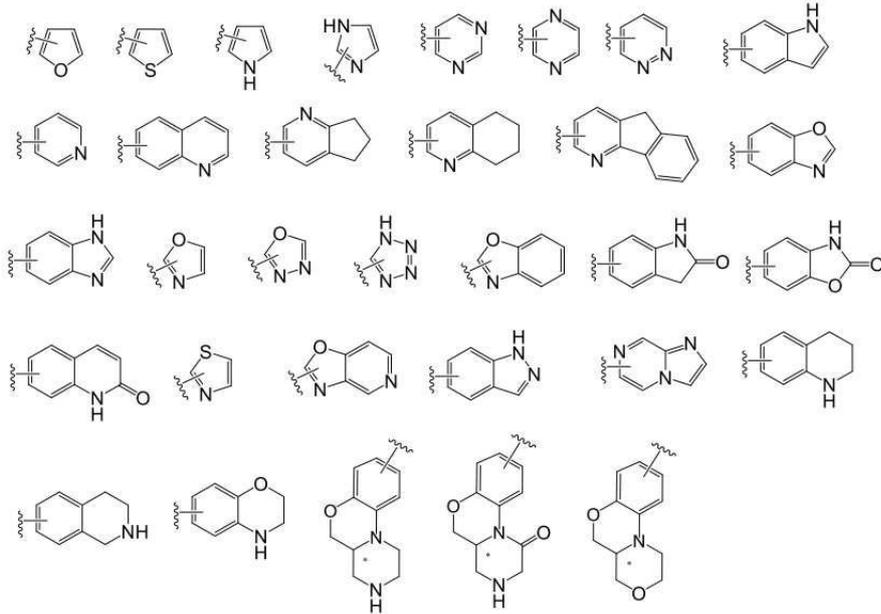
[0142] 달리 명시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에 사용된 다음 용어는 다음과 같은 의미를 갖는다. “아릴”은 페닐 및 나프틸과 같이 공액된 π 전자 시스템을 갖는 전체 탄소 단환식 또는 융합된 다환식(즉, 인접한 탄소 원자의 쌍을 공유하는 고리) 그룹을 의미한다. 상기 아릴 고리는 다른 고리형 그룹(포화 및 불포화 고리 포함)과 융합될 수 있지만, 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로 원자를 함유할 수 없음과 동시에 모체에 대한 연결 지점은 공액된 π 전자 시스템을 갖는 고리의 탄소 원자에 있어야 한다. 아릴은 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 다음은 아릴의 일부 예이며, 본 발명은 하기 아릴에 제한되지 않는다.



[0143]

[0144] “헤테로아릴”은 하나 이상의 헤테로 원자(질소, 산소 및 황으로부터 임의로 선택됨)를 함유하는 방향족 단환식 또는 다환식 그룹, 또는 헤테로시클릴(질소, 산소 및 황으로부터 임의로 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유함)과 아릴이 융합되어 형성된 다환식 그룹을 포함하며, 연결 부위가 아릴에 위치한 것을 의미한다. 헤테로아릴은 선택적으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 다음은 헤테로아릴의 일부 예이며, 본 발명은 하기 헤테

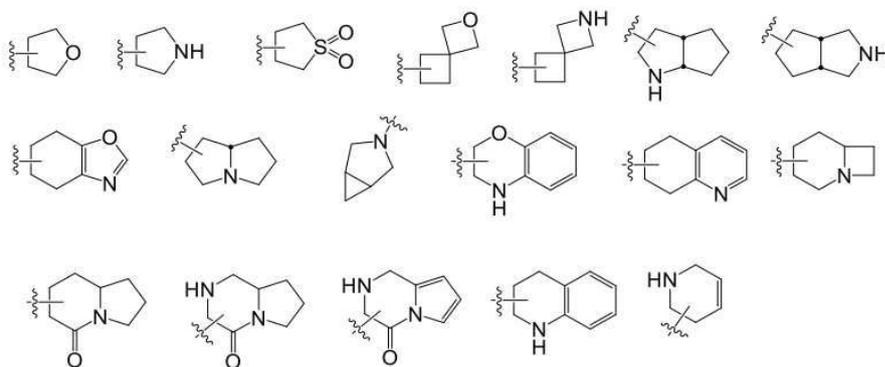
로아릴에 제한되지 않는다.



[0145]

[0146]

“헤테로시클릴”은 하나 이상의 고리 원자가 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되고 나머지 고리 원자가 탄소인 포화 또는 부분 불포화 단환식 또는 다환식 고리형 탄화수소 치환기를 의미한다. 단환식 헤테로시클릴의 비제한적인 실시예에는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 호모피페라지닐을 포함한다. 다환식 헤테로시클릴은 스피로 고리, 융합 고리 및 가교 고리를 포함하는 헤테로시클릴을 의미한다. “스피로시클로헤테로시클릴”은 시스템의 각 고리가 시스템의 다른 고리와 하나의 원자(스피로 원자라고 함)를 공유하는 다환식 헤테로시클릴을 의미하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. “융합된 시클로헤테로시클릴”은 시스템의 각 고리가 시스템의 다른 고리와 인접한 원자 쌍을 공유하는 다환식 헤테로시클릴을 의미한다. 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있지만, 완전히 공액된 π 전자 시스템을 갖는 고리는 없으며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. “가교된 시클로헤테로시클릴”은 임의의 2개의 고리가 직접 연결되지 않은 2개의 원자를 공유하는 다환식 헤테로시클릴을 의미하며, 이들은 하나 이상의 이중 결합을 포함할 수 있지만, 완전히 공액된 π 전자 시스템을 갖는 고리는 없으며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 질소, 산소 또는 황으로부터 선택되고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. 헤테로시클릴에 포화 고리와 방향족 고리가 동시에 존재하는 경우(예를 들어, 포화 고리와 방향족 고리가 함께 융합됨), 모체에 대한 연결 지점은 포화 고리에 있어야 한다. 참고: 모체에 대한 연결 지점이 방향족 고리에 있는 경우, 헤테로시클릴이 아닌 헤테로아릴이라고 한다. 다음은 헤테로시클릴의 일부 예이며, 본 발명은 하기 헤테로시클릴에 제한되지 않는다.



[0147]

[0148]

본 명세서에 사용된 바와 같이, 단독으로 또는 다른 치환기의 일부로서 사용되는 경우, 용어 “할로겐”은 F, Cl, Br 및 I를 의미한다.

[0149]

본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 “치환” (“임의로” 변형이 있거나 없음)은 특정 그룹의 하나 이상의 수소 원자가 특정 치환기에 의해 치환되는 것을 의미한다. 특정 치환기는 기술한 내용에 따라 기재된 치환기, 또

는 각 실시예에 나타나는 치환기이다. 달리 명시하지 않는 한, 임의로 치환된 특정 그룹은 해당 그룹의 임의의 치환 가능한 위치에 특정 군으로부터 선택된 치환기를 가질 수 있고, 각 위치의 상기 치환기는 동일하거나 상이할 수 있다. 헤테로시클릴과 같은 고리형 치환기는 시클로알킬과 같은 또 다른 고리에 연결되어 두 고리 모두가 공통 탄소 원자를 갖는 스피로비시클릭 시스템을 형성할 수 있다. 본 발명에 의해 고려되는 치환기의 조합은 안정하거나 화학적으로 달성 가능한 조합임을 당업자는 이해해야 한다. 상기 치환기는 예를 들어 C1-8알킬, C₂₋₈알케닐, C₂₋₈알킬닐, C₃₋₈시클로알킬, 3-12원 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴, 할로젠, 히드록실, 카복실(-COOH), C₁₋₈알데히드기, C₂₋₁₀아실, C₂₋₁₀에스테르기, 아미노이지만 이에 한정되지 않는다.

[0150] 편의상 그리고 일반적인 이해에 따라, 용어 “임의로 치환” 또는 “선택적으로 치환”은 화학적으로 구현될 수 없는 치환을 제외하고 치환기에 의해 치환될 수 있는 부위에만 적용 가능하다.

[0151] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 달리 명시하지 않는 한, 용어 “약학적으로 허용 가능한 염”은 과도한 부작용을 일으키지 않고 대상체(예를 들어, 인간)의 조직과 접촉하기에 적합한 염을 의미한다. 일부 실시예에서, 본 발명의 특정 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 산성 그룹을 갖는 본 발명의 화합물의 염(예를 들어, 칼륨염, 나트륨염, 마그네슘염, 칼슘염) 또는 염기성 그룹을 갖는 본 발명의 화합물의 염(예를 들어, 황산염, 염산염, 인산염, 질산염, 탄산염)을 포함한다.

[0152] **용도:**

[0153] 본 발명은 KIF18A의 억제에서 식 (I) 화합물, 또는 이들의 중수소화 유도체, 이들의 염, 이성질체(거울상이성질체 또는 부분입체이성질체, 존재하는 경우), 수화물, 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제의 용도를 제공한다.

[0154] 본 발명의 화합물 KIF18A 억제제로 사용될 수 있다.

[0155] 본 발명은 KIF18A의 활성을 조절함으로써 질환을 예방, 완화 또는 치료하는 목적을 달성하는 KIF18A의 단일 억제제이다. 여기서 말하는 질환은 비소세포폐암, 소세포폐암, 폐선암종, 폐편평세포암종, 췌장암, 결장암, 갑상선암, 배아형형근근육종, 피부과립세포종, 흑색종, 간세포암종, 간내 담관암종, 직장암, 방광암, 인후암, 유방암, 전립선암, 뇌종양, 교모세포종, 난소암, 두경부 편평세포암종, 자궁경부암, 식도암, 신장암, 피부암, 위암, 골수성 백혈병, 림프성 백혈병, 골수 섬유증, B세포 림프종, T세포 림프종, 호지킨 림프종, 비호지킨 림프종, 단핵구 백혈병, 거비성적혈구증가증, 다발성 호산구성 백혈구증가증 증후군, 골수암과 같은 다양한 고형종양 및 혈액 종양, 및 인플루엔자 바이러스와 같은 바이러스의 감염을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0156] 본 발명의 화합물 및 이의 중수소화 유도체, 및 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 이성질체(예를 들어, 존재하는 경우) 또는 이의 수화물 및/또는 조성물을 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체와 함께 조제할 수 있고, 얻은 조성물은 병증, 증상 및 질환의 치료를 위해 남성, 여성 및 동물과 같은 포유동물에게 생체내 투여될 수 있다. 조성물은 정제, 환제, 현탁액, 용액제, 유제, 캡슐, 에어로졸, 멸균 주사제, 멸균 분말 등일 수 있다. 일부 실시예에서, 약학적으로 허용 가능한 부형제는 미결정 셀룰로오스, 유당, 시트르산나트륨, 탄산칼슘, 인산수소칼슘, 만니톨, 히드록시프로필-β-시클로덱스트린, β-시클로덱스트린(증가), 글리신, 붕해제(예를 들어, 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 복합 규산염 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜), 과립화 결합제(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 자당, 젤라틴 및 아라비아 검) 및 윤활제(예를 들어, 스테아르산마그네슘, 글리세린, 활석)를 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 상기 약학적 조성물은 정제, 용액제, 현탁액, 캡슐제, 과립제 및 분말제를 포함하지만 이에 제한되지 않는 경구 투여에 적합한 제형이다. 환자에게 투여되는 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물의 양은 고정되어 있지 않으며, 일반적으로 약학적 유효량으로 투여된다. 동시에, 투여되는 화합물의 실제 양은 치료될 병증, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 환자의 개별 상태 등을 포함하는 실제 상황에 따라 의사에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 화합물의 용량은 치료의 구체적인 용도, 투여 방식, 환자의 상태 및 의사의 판단에 따라 달라진다. 약학적 조성물 중 본 발명의 화합물의 비율 또는 농도는 용량, 물리적 및 화학적 특성, 투여 경로 등을 포함한 다양한 요인에 따라 달라진다.

[0157] 본 발명의 범위 내에서, 위에서 언급한 본 발명의 기술적 특징과 아래에서(예를 들어, 실시예) 구체적으로 설명하는 각 기술적 특징이 서로 조합되어 새롭거나 바람직한 기술적 해결수단을 형성할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0158] **약학적 조성물 및 투여 방법**

[0159] 본 발명의 화합물은 KIF18A에 대한 우수한 억제 활성을 가지므로, 본 발명의 화합물 및 이의 다양한 결정형, 약

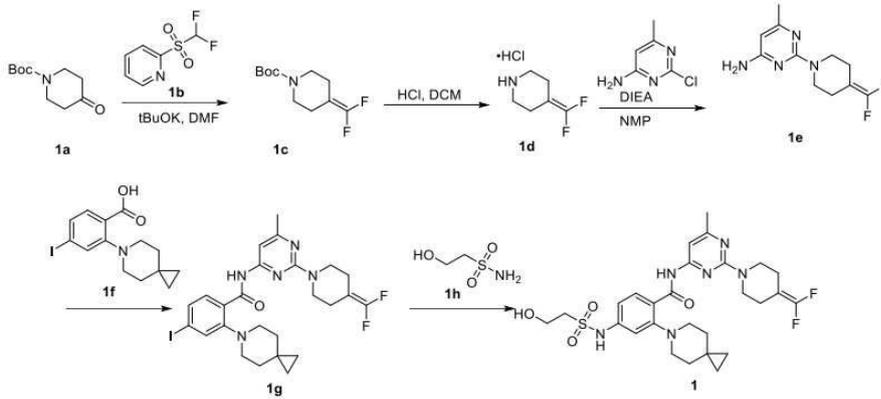
학적으로 허용 가능한 무기 또는 유기 염, 수화물 또는 용매화물, 및 본 발명의 화합물을 주요 활성 성분으로 함유하는 약학적 조성물은 KIF18A 활성 또는 발현량과 관련된 질환의 치료, 예방 및 완화에 사용될 수 있다.

- [0160] 본 발명의 약학적 조성물은 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 안전하고 유효한 양으로 함유한다. “안전하고 유효한 양”은 심각한 부작용을 일으키지 않고 상태를 크게 개선하기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. 일반적으로, 약학적 조성물은 용량당 1-2000mg의 본 발명의 화합물을 함유하고, 보다 바람직하게는, 용량당 5-200mg의 본 발명의 화합물을 함유한다. 바람직하게는, “용량당”은 하나의 캡슐 또는 정제이다.
- [0161] “약학적으로 허용 가능한 담체”는 인간 사용에 적합하고 순도가 충분하며 독성이 충분히 낮아야 하는 하나 이상의 상용성 고체 또는 액체 충전제 또는 겔 물질을 의미한다. “상용성”은 조성물의 각 성분이 화합물의 효능을 크게 감소시키지 않고 서로 배합되거나 본 발명의 화합물과 배합될 수 있음을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 담체의 일부 예로는 셀룰로오스 및 이의 유도체(예를 들어, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 에틸셀룰로오스 나트륨, 셀룰로오스 아세테이트 등), 젤라틴, 활석, 고체 윤활제(예를 들어, 스테아르산, 스테아르산마그네슘), 황산칼슘, 식물성 기름(예를 들어, 콩기름, 참기름, 땅콩기름, 올리브유 등), 폴리올(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 만니톨, 소르비톨 등), 유화제(예를 들어, 트윈®), 습윤제(예를 들어, 라우릴황산나트륨 등), 착색제, 조미제, 안정제, 항산화제, 방부제, 발열원이 없는 물 등이 있다.
- [0162] 본 발명의 화합물 또는 약학적 조성물의 투여 방식은 특별히 제한되지 않으며, 대표적인 투여 방식으로는 경구, 종양내, 직장, 비경구(정맥내, 근육내 또는 피하) 및 국소 투여가 포함되지만 이에 한정되지 않는다.
- [0163] 경구 투여를 위한 고체 제형은 캡슐제, 정제, 환제, 분말제 및 과립제를 포함한다. 이러한 고체 제형에서, 활성 화합물은 구연산나트륨 또는 인산이칼슘과 같은 적어도 하나의 통상적인 불활성 부형제(또는 담체)와 혼합되거나, 또는 (a) 전분, 유당, 자당, 포도당, 만니톨 및 규산과 같은 충전제 또는 상용화제; (b) 히드록시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 자당 및 아라비아 검과 같은 결합제; (c) 글리세린과 같은 보습제; (d) 한천, 탄산칼슘, 감자 전분 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 복합 규산염 및 탄산나트륨과 같은 붕해제; (e) 파라핀과 같은 지연 용매; (f) 4차 암모늄 화합물과 같은 흡수 촉진제; (g) 세틸알코올 및 글리세릴 모노스테아레이트와 같은 습윤제; (h) 카올린과 같은 흡착제; 및 (i) 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌글리콜, 라우릴황산나트륨과 같은 윤활제, 또는 이들의 혼합물과 같은 성분과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제에서, 제형은 완충제를 포함할 수도 있다.
- [0164] 정제, 당의정, 캡슐제, 환제 및 과립제와 같은 고형 제형은 장용 코팅과 같은 코팅 및 껍질 재료, 및 당업계에 공지된 다른 재료를 사용하여 제조할 수 있다. 이들은 불투명화제를 함유할 수 있으며, 이러한 조성물에 포함된 활성 화합물 또는 화합물의 방출은 소화관의 특정 부분에서 지연되는 방식으로 이루어질 수 있다. 사용할 수 있는 포매 성분의 구현으로는 고분자 물질과 왁스계 물질이 있다. 필요한 경우, 활성 화합물은 위에서 언급한 부형제 중 하나 이상과 함께 마이크로캡슐 형태를 형성할 수도 있다.
- [0165] 경구 투여를 위한 액체 제형에는 약학적으로 허용 가능한 유제, 용액제, 현탁액, 시럽 또는 팅크제가 포함된다. 활성 화합물 이외에, 액체 제형은 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어, 에탄올, 이소프로판올, 에틸카르보네이트, 에틸아세테이트, 프로필렌글리콜, 1,3-부탄디올, 디메틸포름아미드 및 오일, 특히 면실유, 땅콩기름, 옥수수 배아유, 올리브유, 피마자유 및 참기름 또는 이들 물질의 혼합물 등을 포함할 수 있다.
- [0166] 이들 불활성 희석제 외에, 조성물은 또한 습윤제, 유화제 및 현탁제, 감미제, 향미제 및 방향제와 같은 보조제를 포함할 수 있다.
- [0167] 현탁액은 활성 화합물 이외에 현탁제, 예를 들어 에톡실화된 이소옥타데카놀, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미결정 셀룰로오스, 알루미늄 메톡사이드 및 한천 또는 이들 물질의 혼합물 등을 포함할 수 있다.
- [0168] 비경구 주사용 조성물은 생리학적으로 허용 가능하나 멸균 수성 또는 무수 용액, 분산액, 현탁액 또는 유탁액, 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액으로 재용해하기 위한 멸균 분말을 포함할 수 있다. 적합한 수성 및 비수성 담체, 희석제, 용매 또는 부형제에는 물, 에탄올, 폴리올 및 이들의 적합한 혼합물이 포함된다.
- [0169] 본 발명의 화합물의 국소 투여를 위한 제형에는 연고제, 분말제, 패치, 스프레이 및 흡입제가 포함된다. 활성 성분은 멸균 조건 하에 생리학적으로 허용 가능한 담체 및 임의의 방부제, 완충제, 또는 필요할 수 있는 추진제

와 함께 혼합된다.

- [0170] 본 발명의 화합물은 단독으로 사용되거나 다른 약학적으로 허용 가능한 화합물과 병용될 수 있다.
- [0171] 약학적 조성물을 사용하는 경우, 안전하고 유효한 양의 본 발명의 화합물은 치료가 필요한 포유동물(예를 들어, 인간)에게 적용되며, 투여 시의 용량은 약학적으로 유효한 투여량이고, 체중 60kg인 사람의 일일 투여량은 일반적으로 1~2000mg, 바람직하게는 5~500mg이다. 물론 구체적인 투여량은 투여 경로, 환자의 건강 상태 등 숙련된 의사의 기술 범위 내에 있는 요인도 고려해야 한다.
- [0172] **본 발명의 주요 이점은 다음과 같다.**
- [0173] 1. 식 I로 표시되는 화합물을 제공한다.
- [0174] 2. 새로운 구조를 갖는 KIF18A 억제제, 및 이의 제조와 응용을 제공하며, 상기 억제제는 매우 낮은 농도에서도 KIF18A의 활성을 억제할 수 있다.
- [0175] 3. 경구 흡수가 좋은 KIF18A 억제제를 제공한다.
- [0176] 4. KIF18A 활성과 관련된 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.
- [0177] 이하에서 구체적인 실시예를 참조하여 본 발명을 더 설명한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 설명하기 위해 사용된 것이며 본 발명의 범위를 제한하려는 의도가 아니라는 점을 이해해야 한다. 하기 실시예에서 구체적인 조건을 명시하지 않은 실험 방법은 일반적으로 통상적인 조건이나 제조사가 권장하는 조건을 따른다. 달리 명시하지 않는 한, 백분율과 부는 중량을 기준으로 한다.
- [0178] 본 발명의 일부 대표적인 화합물은 하기 합성 방법에 의해 제조될 수 있으며, 하기 각 반응식에서 각 단계의 시약 및 조건은 당업계에서 이러한 제조 방법을 수행하기 위한 통상적인 시약 또는 조건을 선택할 수 있고, 본 발명의 화합물의 구조가 개시된 후, 상기 선택은 당업계의 지식에 따라 당업자에 의해 이루어질 수 있다.
- [0179] **약어**
- [0180] Ac = 아세틸
- [0181] Boc = tert-부톡시카르보닐
- [0182] t-BuOK = 칼륨 tert-부톡사이드
- [0183] m-CPBA = 3-클로로퍼옥시벤조산
- [0184] DAST = 디에틸아미노술포트리플루오라이드
- [0185] DCM = 디클로로메탄
- [0186] DIPEA or DIEA = *N,N*-디이소프로필에틸아민
- [0187] DIBAL-H = 디이소부틸알루미늄하이드라이드
- [0188] DMF = *N,N*-디메틸포름아미드
- [0189] DMSO = 디메틸설폭사이드
- [0190] EtOAc or EA = 에틸아세테이트
- [0191] HATU = *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트
- [0192] LiHMDS = 리튬비스(트리메틸실릴)아미드
- [0193] Me = 메틸
- [0194] NMP = *N*-메틸피롤리돈
- [0195] Ph = 페닐
- [0196] i-PrOH = 이소프로판올
- [0197] TBAF = 테트라-*n*-부틸암모늄플루오라이드

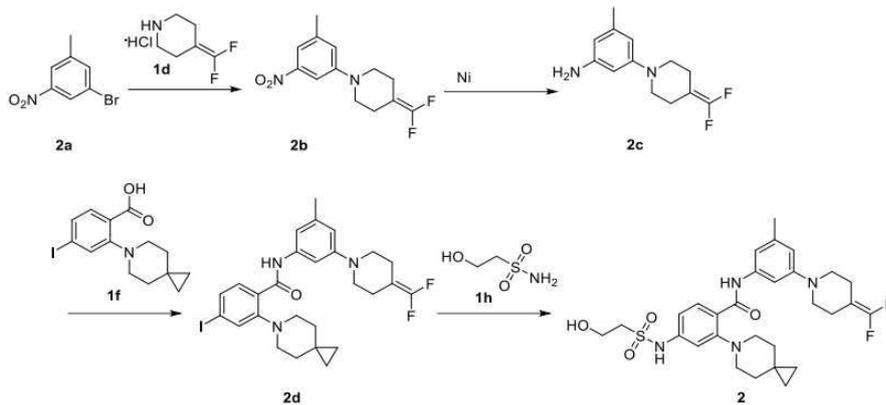
- [0198] TIPS = 트리이소프로필실릴
- [0199] TEA = 트리에틸아민
- [0200] TFA = 트리플루오로아세트산
- [0201] THF = 테트라히드로푸란
- [0202] **실시예 1: 화합물 1의 합성**



- [0203]
- [0204] -50℃ 내지 -60℃에서, 칼륨 tert-부톡사이드(1.7 g, 15.05 mmol)의 무수 DMF(15 mL) 혼합물에 화합물 1a(2 g, 10.03 mmol) 및 화합물 1b(1.63 g, 8.36 mmol)의 무수 DMF(10 mL) 용액을 적가하였다. 그런 다음 이 온도에서 30분 동안 계속 교반하였다. -50℃에서 포화 중탄산나트륨 수용액(5 mL) 및 3 M 염산(13 mL)을 순차적으로 첨가한 다음, 반응액을 자연적으로 실온으로 올렸다. 물(80 mL)을 첨가한 후 에틸아세테이트(150 mL)로 3회 추출하고, 합한 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 농축하여 무색 오일상 화합물 1c(1.75 g, 수율: 75%)를 얻었다.
- [0205] 실온에서 화합물 1c(1 g, 4.28 mmol)의 디클로로메탄(10 mL) 용액에 4 M 염화수소의 디옥산 용액(3 mL)을 첨가하였다. 그런 다음 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하고, 얻은 고체를 디클로로메탄으로 헹군 후, 건조시켜 백색 고체 생성물(520.8 mg, 수율: 90%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.32 (br, 2H), 3.07 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.38 (t, J = 5.5 Hz, 4H) ppm.
- [0206] 화합물 2-클로로-4-아미노-6-메틸피리미딘(200 mg, 1.39 mmol)을 NMP(2 mL)에 용해시키고, 화합물 1d(307 mg, 1.81 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(540 mg, 4.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고, 140℃에서 8시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각시킨 후, 물(5 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭하고, 혼합물을 에틸아세테이트(15 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 1e(140 mg, 수율: 40%)를 얻었다. MS m/z 241.4 [M+H]⁺.
- [0207] 특허 WO2020/132648의 방법을 사용하여 화합물 1f를 합성하였다. 화합물 1e(67 mg, 0.28 mmol)를 아세트니트릴(2 mL)에 용해시키고, 화합물 1f(100 mg, 0.28 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민(108 mg, 0.84 mmol) 및 HATU(160 mg, 0.42 mmol)를 첨가한 후 실온에서 12시간 동안 반응시켰다. 물(5 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭하고, 혼합물을 에틸아세테이트(10 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 1g(40 mg, 수율: 25%)를 얻었다. MS m/z 580.5[M+H]⁺.
- [0208] 화합물 1h(7.50 mg, 0.06 mmol)를 DMF(2 mL)에 용해시키고, 사르코신(0.60 mg, 0.008 mmol), 요오드화제일구리(1.40 mg, 0.008 mmol) 및 인산칼륨(19 mg, 0.09 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에서 질소 분위기 하에 50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 1g(20 mg, 0.03 mmol)을 첨가하고, 질소 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 포화 염화암모늄 수용액으로 반응을 퀸칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유

기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 1(5 mg, 수율: 24%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.90–3.87 (m, 4H), 3.36 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.23 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.01–1.56 (m, 4H), 0.44 (s, 4H) ppm. MS *m/z* 577.6 [M+H]⁺.

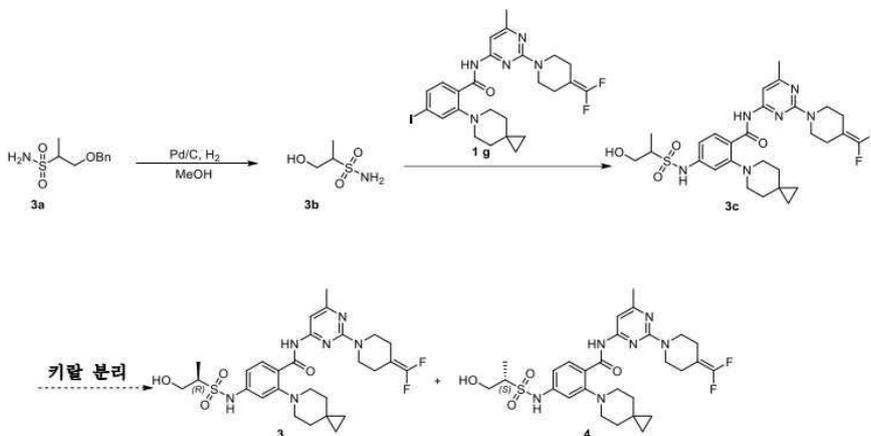
[0209] 실시예 2: 화합물 2의 합성



[0210]

[0211] 화합물 2a를 원료로 사용하고 커플링 반응 및 환원 반응을 거쳐 화합물 2c를 얻었고, 화합물 2c와 화합물 1f를 아실화 반응시켜 화합물 2d를 얻은 다음, 커플링 반응을 통해 화합물 2를 얻었다.

[0212] 실시예 3: 화합물 3 및 화합물 4의 합성



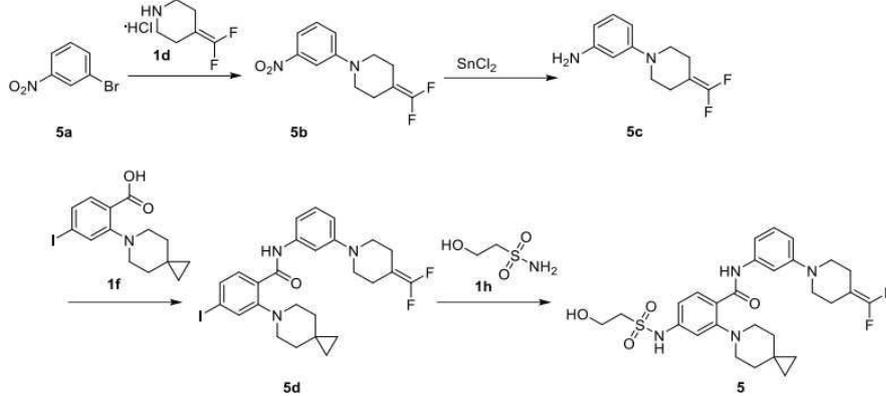
[0213]

[0214] 문헌(Organic Letters, 2014, 16, 6248-6251)의 방법을 사용하여 화합물 3a를 합성하였다. 화합물 3a(140 mg, 0.09 mmol)를 메탄올(10 mL)에 용해시키고, 10% Pd/C(100 mg)를 첨가한 후, 수소 분위기 하에 실온에서 12시간 동안 반응시켰다. 고체를 여과하여 제거하고, 여액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=15:1)로 분리 및 정제하여 무색 액체 화합물 3b(50 mg, 수율: 59%)를 얻었다.

[0215] 화합물 3b(4.20 mg, 0.03 mmol)를 DMF(0.5 mL)에 용해시키고, 사르코신(0.45 mg, 0.005 mmol), 요오드화제일구리(0.80 mg, 0.005 mmol) 및 인산칼륨(12 mg, 0.06 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에서 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 1g(14 mg, 0.02 mmol)을 첨가하고, 반응물을 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 포화 염화암모늄 수용액으로 반응을 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 3c(6.20 mg, 수율: 43%, 라세미체)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d₆) δ 13.40 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.88–3.82 (m, 4H), 3.81–3.78

(m, 1H), 3.49-3.46 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.87-1.49 (m, 4H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.39 (s, 4H) ppm. MS m/z 591.7 $[M+H]^+$.
 키랄 분리 방법을 통해 화합물 3c로부터 화합물 3 및 화합물 4를 얻을 수 있다.

[0216] 실시예 4: 화합물 5의 합성



[0217]

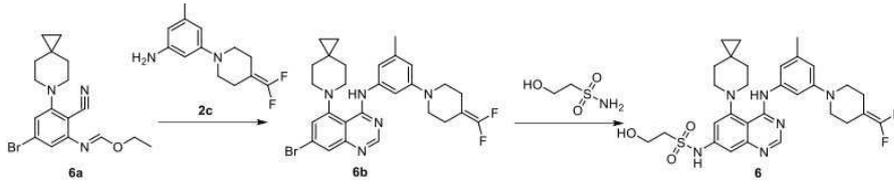
[0218] 화합물 5a(101 mg, 0.5 mmol), 화합물 1d(66.5 mg, 0.5 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2,4,6-트리아이소프로필 비페닐(47 mg, 0.1 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(46 mg, 0.05 mmol) 및 칼륨 tert-부톡사이드(112 mg, 1.0 mmol)를 질소 보호 하에 톨루엔(2.5 mL)에 용해시킨 후 90°C로 올리고 16 시간 동안 반응시켰다. 반응액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=90:10)로 분리 및 정제하여 화합물 5b(110 mg, 수율: 87%)를 얻었다. MS m/z 255.3 $[M+H]^+$.

[0219] 화합물 5b(110.0 mg, 0.44 mmol)를 에틸아세테이트(1 mL)에 용해시키고, 염화제일주석(415 mg, 2.2 mmol)을 첨가한 후 70°C로 올리고 5시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 에틸아세테이트로 추출한 후, 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=30:70)로 분리 및 정제하여 화합물 5c(87 mg, 수율: 89%)를 얻었다. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.36 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.26 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.32-2.28 (m, 4H) ppm.

[0220] 화합물 5c(30 mg, 0.13 mmol)를 아세트니트릴(2 mL)에 용해시키고, 화합물 1f(48 mg, 0.13 mmol), DIPEA(50 mg, 0.39 mmol) 및 HATU(74 mg, 0.20 mmol)를 첨가한 후 실온에서 12시간 동안 반응시켰다. 물(5 mL)을 첨가하여 반응을 퀸칭하고, 반응 혼합물을 에틸아세테이트(10 mL×3)로 추출한 후, 합한 유기층을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 5d(40 mg, 수율: 50%)를 얻었다. MS m/z 564.5 $[M+H]^+$.

[0221] 화합물 1h(10 mg, 0.08 mmol)를 DMF(0.5 mL)에 용해시키고, 사르코신(0.89 mg, 0.01 mmol), 요오드화제일구리(1.60 mg, 0.01 mmol) 및 인산칼륨(25 mg, 0.12 mmol)를 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 5d(24 mg, 0.04 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 수용액으로 퀸칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 5(6.89 mg, 수율: 29%)를 얻었다. MS m/z 561.6 $[M+H]^+$.

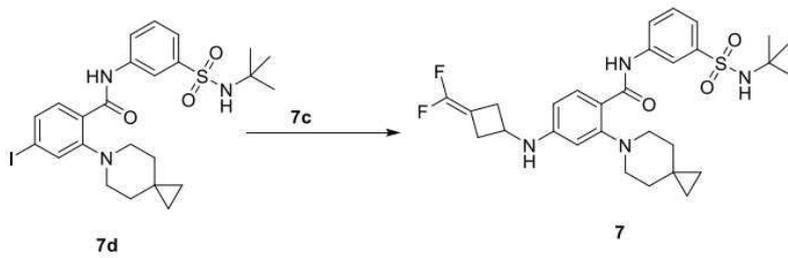
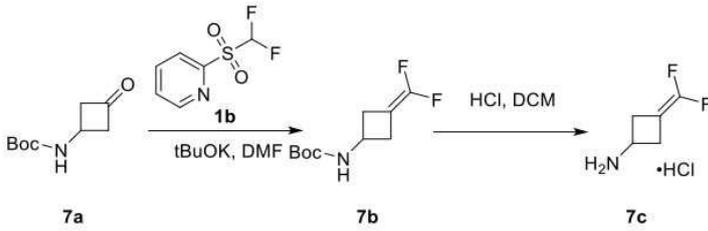
[0222] 실시예 5: 화합물 6의 합성



[0223]

[0224] 특히 W02021/026101의 방법을 사용하여 화합물 6a를 합성하였다. 화합물 6a를 원료로 사용하고 고리화 반응 및 커플링 반응을 거쳐 화합물 6을 얻었다.

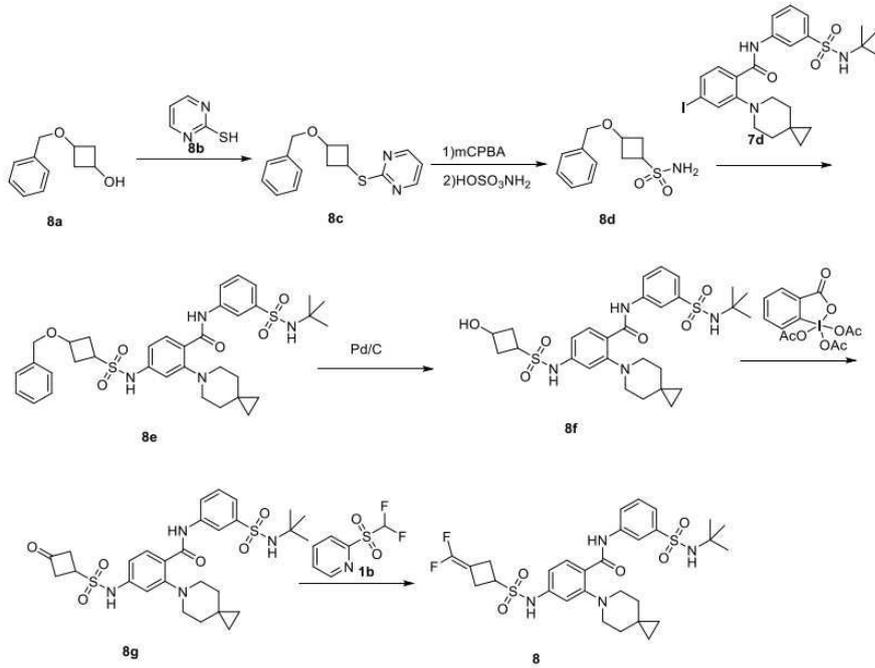
[0225] 실시예 6: 화합물 7의 합성



[0226]

[0227] 염기성 조건에서 화합물 7a 및 화합물 1b로부터 화합물 7b를 얻은 후, 산성 조건에서 탈보호하여 화합물 7c를 얻었다. 특히 W02021/026098의 방법을 사용하여 화합물 7d를 합성하였다. 화합물 7d와 화합물 7c를 커플링 반응시켜 화합물 7을 얻었다.

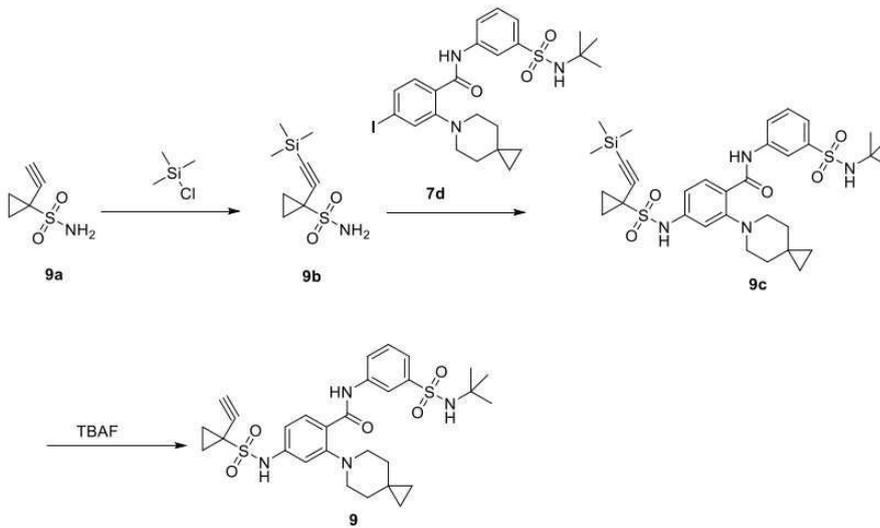
[0228] 실시예 7: 화합물 8의 합성



[0229]

[0230] 화합물 8a를 출발 원료로 사용하고, 치환 반응 및 산화 반응을 거쳐 화합물 8d를 얻은 다음 화합물 7d와 커플링 반응시켜 화합물 8e를 얻었고, 탈보호 반응 및 산화 반응을 거쳐 화합물 8g를 얻음 다음 화합물 1b와 반응시켜 화합물 8을 얻었다.

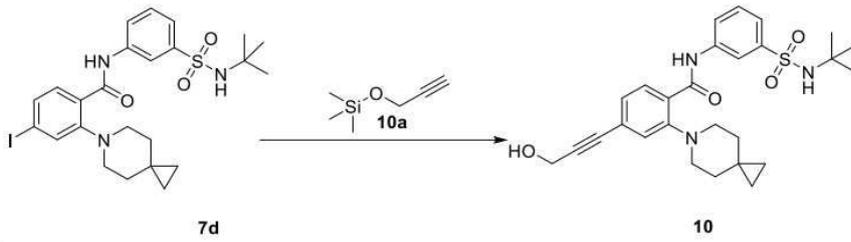
[0231] 실시예 8: 화합물 9의 합성



[0232]

[0233] 화합물 9a를 보호하여 화합물 9b를 얻음 다음 화합물 7d와 커플링 반응시켜 화합물 9c를 얻었고, 마지막으로 보호기를 제거하여 화합물 9를 얻었다.

[0234] 실시예 9: 화합물 10의 합성



[0235]

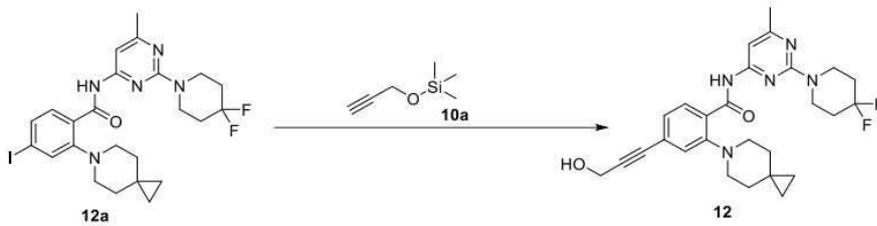
[0236] 특허 W02021/026098의 방법을 사용하여 화합물 7d를 합성하였다.

[0237]

화합물 7d(40 mg, 0.07 mmol)를 DMF(0.3 mL)에 용해시키고, 요오드화제일구리(0.60 mg, 0.003 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(16 mg, 0.01 mmol) 및 트리에틸아민(0.3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고, 질소 분위기 하에 화합물 10a(9 mg, 0.07 mmol)를 첨가한 후, 실온에서 24시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 1 M 염산 용액으로 pH=5~6으로 조절하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=3:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 10(2.74 mg, 수율: 8%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.39 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.12 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 1.63 (br, 4H), 1.24 (s, 9H), 0.42 (s, 4H) ppm. MS m/z 496.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0238]

실시예 11: 화합물 12의 합성



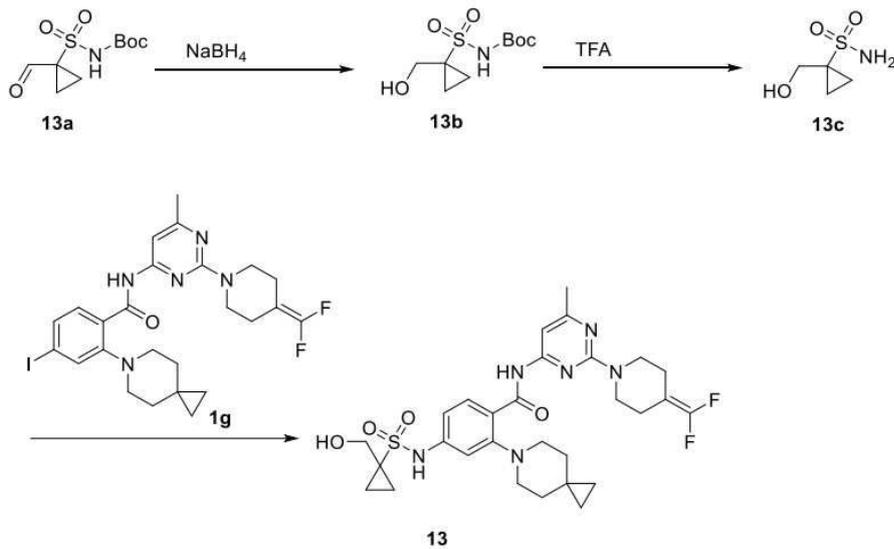
[0239]

[0240] 특허 W02020132648의 방법을 사용하여 화합물 12a를 합성하였다.

[0241]

화합물 12a(30 mg, 0.05 mmol)를 DMF(0.3 mL)에 용해시키고, 요오드화제일구리(0.2 mg, 0.01 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(24 mg, 0.004 mmol) 및 트리에틸아민(0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고, 질소 분위기 하에 화합물 10a(14 mg, 0.10 mmol)를 첨가한 후, 실온에서 24시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 1 M 염산 용액으로 pH=5~6으로 조절하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 12(11 mg, 수율: 42%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.03-3.95 (m, 4H), 3.08 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.36 (s, 3H), 2.01-1.94 (m, 4H), 1.35-1.29 (m, 4H), 0.43 (s, 4H) ppm. MS m/z 496.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0242] 실시예 12: 화합물 13의 합성



[0243]

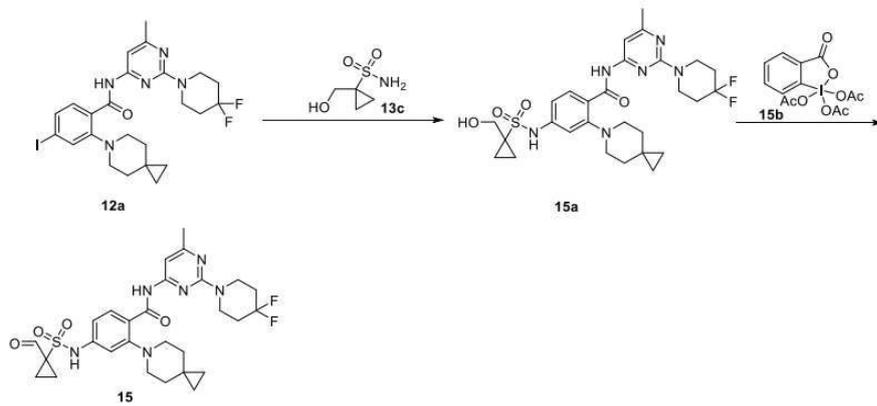
[0244] 특허 US9527885의 방법을 사용하여 화합물 13a를 합성하였다.

[0245] 화합물 13a(750 mg, 3.0 mmol)를 메탄올(5 mL)에 용해시키고, 0°C로 냉각시킨 후, 수소화붕소나트륨(222 mg, 6.0 mmol)을 첨가하고, 반응액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하여 반응을 퀸칭하고, 에틸아세테이트로 불순물을 추출한 후, 남은 수상을 동결건조시켜 황색 고체 조생성물인 화합물 13b(750 mg)를 얻었다. 조생성물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0246] 화합물 13b(350 mg, 1.4 mmol)를 트리플루오로아세트산(2 mL)에 용해시키고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 암모니아수 두 방울을 첨가하여 pH를 염기성으로 조절한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=5:95 내지 15:85)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 13c(122 mg, 두 단계 수율: 27%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.69 (s, 2H), 4.90 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.06 (q, *J* = 4.4 Hz, 2H), 0.91 (q, *J* = 4.4 Hz, 2H) ppm.

[0247] 화합물 13c(9 mg, 0.06 mmol)를 DMF(2 mL)에 용해시키고, 사르코신(0.60 mg, 0.008 mmol), 요오드화제일구리(1.40 mg, 0.008 mmol) 및 인산칼륨(19 mg, 0.09 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에서 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 1g(20 mg, 0.03 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여 반응을 퀸칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 13(7 mg, 수율:34%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- *d*₆) δ 13.40 (s, 1H), 10.20 (br, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.5 Hz, 1.7 Hz, 1H), 4.95 (br, 1H), 3.87-3.80 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.02-2.89 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.23-2.13 (m, 4H), 1.32-1.25 (m, 4H), 1.18-1.10 (m, 2H), 1.02-0.93 (m, 2H), 0.39 (s, 4H) ppm. MS *m/z* 603.6 [M+H]⁺.

[0254] 실시예 14: 화합물 15의 합성



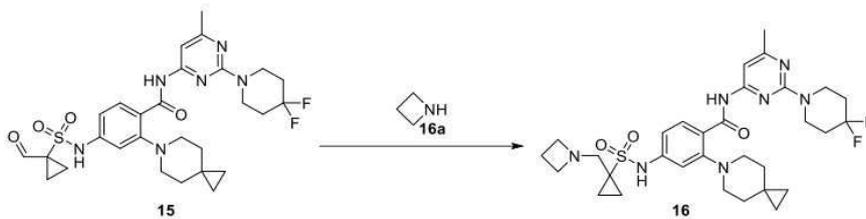
[0255]

[0256] 특허 W02020132648의 방법을 사용하여 화합물 12a를 합성하였다.

[0257] 화합물 12a(50 mg, 0.09 mmol)를 DMF(0.3 mL)에 용해시키고, 사르코신(2 mg, 0.02 mmol), 요오드화제일구리(3.52 mg, 0.02 mmol) 및 인산칼륨(57 mg, 0.27mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에서 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 13c(27 mg, 0.18 mmol)를 첨가하고, 반응액을 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하여 반응을 퀸칭하고, 에틸아세테이트(10 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 15a(40 mg, 수율: 77%)를 얻었다.

[0258] 화합물 15a(20 mg, 0.03 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 화합물 15b(21 mg, 0.05 mmol)를 첨가한 후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 15(7 mg, 수율:34%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d₆) δ 13.40 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 4H), 3.02-2.87 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.86-1.57 (m, 8H), 0.39 (s, 4H) ppm. MS m/z 589.6 [M+H]⁺.

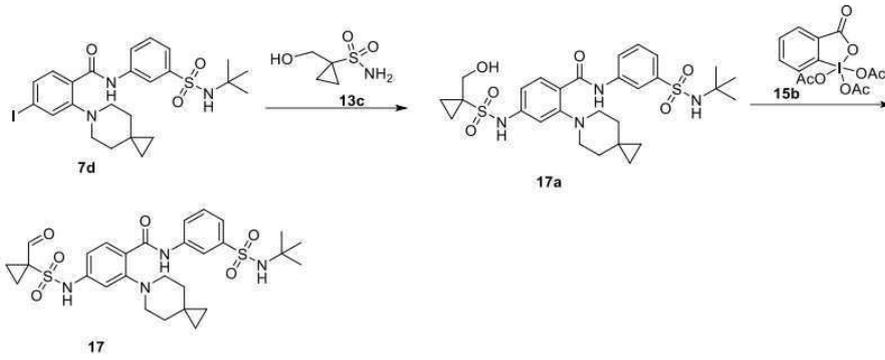
[0259] 실시예 15: 화합물 16의 합성



[0260]

[0261] 화합물 15(10 mg, 0.017 mmol)를 메탄올(0.5 mL)에 용해시키고, 화합물 16a(2 mg, 0.03 mmol) 및 아세트산(1방울)을 첨가한 후 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 시아노수소화붕소나트륨(2 mg, 0.03 mmol)을 첨가하여 12시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 16(7.03mg, 수율: 66%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d₆) δ 13.47 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.99-3.83 (m, 4H), 3.61-3.48 (m, 2H), 3.15-3.01 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 4H), 2.88-2.74 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.94-1.88 (m, 2H), 1.82-1.55 (m, 4H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.01-0.88 (m, 2H), 0.39 (s, 4H) ppm. MS m/z 630.8 [M+H]⁺.

[0262] 실시예 16: 화합물 17의 합성

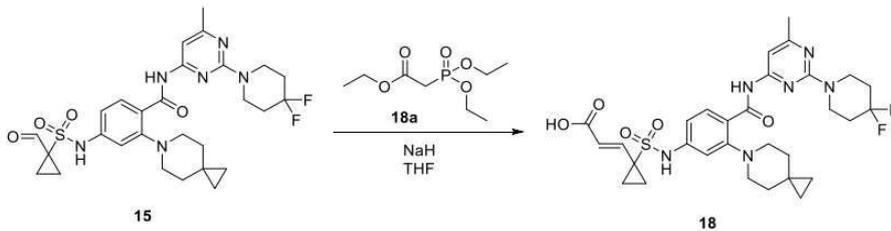


[0263]

[0264] 화합물 7d(45.5 mg, 0.08 mmol), 화합물 13c(17 mg, 0.11 mmol), N-메틸글리신(7.2 mg, 0.08 mmol) 및 요오드 화제일구리(8.0 mg, 0.04 mmol)를 N,N-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 질소 보호 하에 100°C로 올리고 3 시간 동안 교반하였다. 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=50:50)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 17a(20 mg, 수율: 42%)를 얻었다. MS m/z 591.7 $[M+H]^+$.

[0265] 화합물 17a(15mg, 0.025mmol)를 디클로로메탄(1 mL)에 용해시키고, 화합물 15b(21 mg, 0.05 mmol)를 첨가하여 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 구조도로 고체를 여과하여 제거하고, 용매를 스핀 건조시킨 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=60:40)로 정제하여 백색 고체 화합물 17 (15 mg, 수율: 99%)을 얻었다. MS m/z 589.6 $[M+H]^+$.

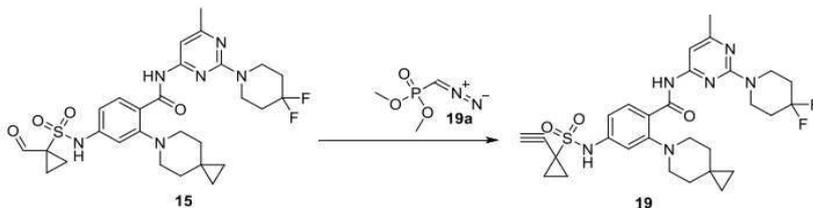
[0266] 실시예 17: 화합물 18의 합성



[0267]

[0268] 0°C에서 화합물 18a(6 mg, 0.03 mmol)를 테트라히드로푸란(1.5 mL)에 용해시킨 다음, 60% 수소화나트륨(1.2 mg, 0.03 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 20분 동안 교반하였다. 그런 다음 화합물 15(10 mg, 0.02 mmol)를 반응물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합액을 직접 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=8:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 18(6 mg, 수율: 93%)을 얻었다. MS m/z 631.7 $[M+H]^+$.

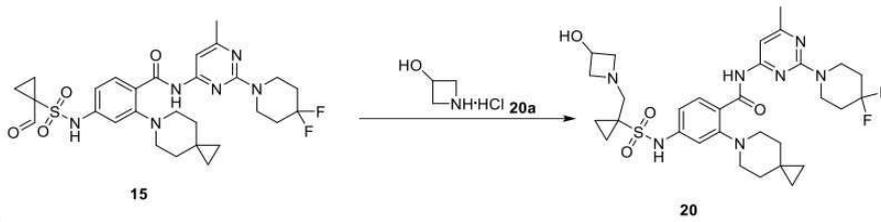
[0269] 실시예 18: 화합물 19의 합성



[0270]

[0271] 화합물 15(10 mg, 0.017 mmol)를 메탄올(0.5 mL)에 용해시키고, 화합물 19a(4 mg, 0.025 mmol) 및 탄산칼륨(7 mg, 0.05 mmol)을 첨가한 후 실온에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 19(6.62 mg, 수율: 66%)를 얻었다. MS m/z 585.6 $[M+H]^+$.

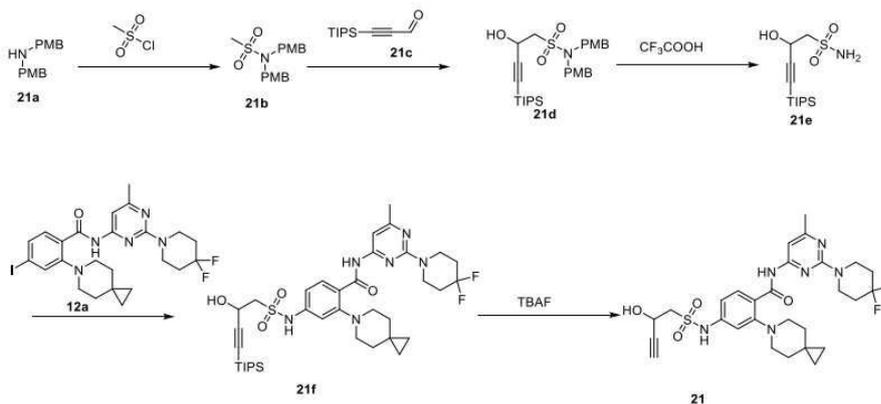
[0272] 실시예 19: 화합물 20의 합성



[0273]

[0274] 화합물 15(8 mg, 0.01 mmol), 화합물 20a(2.23 mg, 0.02 mmol), 시아노수소화붕소나트륨(2.56 mg, 0.05 mmol) 및 염화아연(3.70 mg, 0.03 mmol)을 메탄올(1 mL)에 용해시키고, 70°C로 가열하여 2시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 20(2.70 mg, 수율:31%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.49 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H), 5.30 (br, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.40-3.10 (s, 2H, in H_2O), 3.02-2.89 (m, 4H), 2.85-2.73 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.05-1.93 (m, 4H), 1.89-1.52 (m, 4H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.20-1.14 (m, 2H), 0.39 (s, 4H) ppm. MS m/z 646.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0275] 실시예 20: 화합물 21의 합성



[0276]

[0277] 비스-(4-메톡시벤질)-아민(2.5 g, 9.73 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.8 g, 29.18 mmol)을 디클로로메탄(40 mL)에 용해시키고, 아이스배스 하에 염화탄술포닐(1.3 g, 11.68 mmol)을 적가하였다. 반응액을 아이스배스 하에 0.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 21b(2.0 g, 수율: 68%)를 얻었다. MS m/z 336.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0278]

화합물 21b(100 mg, 0.30 mmol)를 테트라히드로푸란(2 mL)에 용해시키고, 질소 분위기 하에 -70°C로 냉각시킨 후, *n*-부틸리튬(2.5 M, 0.15 mL)을 적가하였다. 반응액을 온도를 유지하면서 10분 동안 교반한 다음, 화합물 21c(91 mg, 0.36 mmol)의 테트라히드로푸란(0.5 mL) 용액을 적가하였다. 반응액을 온도를 유지하면서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 0°C로 올리고, 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 쿨링하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 화합물 21d(61 mg, 수율:37%)를 얻었다. MS m/z 546.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

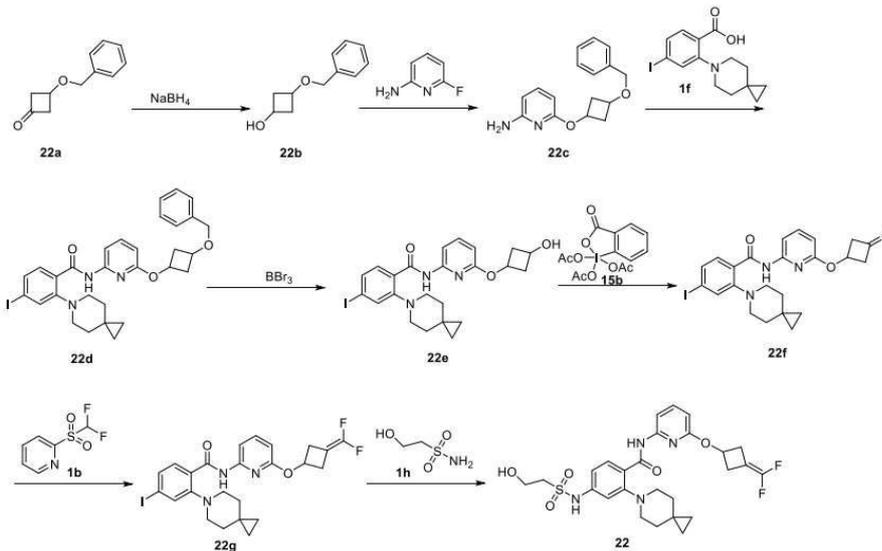
[0279]

화합물 21d(61 mg, 0.11 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(0.5 mL)을 적가하였다. 반응액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 화합물 21e(30 mg, 수율: 89%)를 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.79 (s, 2H), 5.93 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.70 (q, $J = 12.2, 6.2$ Hz, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.11-0.97 (m, 21H) ppm. MS m/z 306.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0280] 화합물 12a(20 mg, 0.04 mmol), 화합물 21e(24 mg, 0.08 mmol), N-메틸글리신(0.7 mg, 0.008 mmol), 요오드화 제일구리(0.8 mg, 0.004 mmol), 인산칼륨(25 mg, 0.12 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 가열하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 분취용 박층 플레이트로 분리 및 정제하여 화합물 21f(22 mg, 수율: 85%)를 얻었다. MS m/z 745.5 $[M+H]^+$.

[0281] 화합물 21f(22 mg, 0.03 mmol)를 테트라히드로푸란(3 mL)에 용해시키고, 테트라-n-부틸암모늄플루오라이드(16 mg, 0.06 mmol)를 적가하였다. 반응액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물을 첨가하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 21(6 mg, 수율:34%)을 얻었다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.41 (s, 1H), 10.35 (br, 1H), 8.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.25 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 6.01 (br, 1H), 4.69-4.64 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.54-3.43 (m, 3H), 2.97 (br, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.72 (br, 4H), 0.39 (s, 4H) ppm. MS m/z 589.2 $[M+H]^+$.

[0282] 실시예 21: 화합물 22의 합성



[0283]

[0284] 3-(벤질옥시)-1-시클로부타논 22a(2.0 g, 11.36 mmol)를 메탄올(20 mL)에 용해시키고, 아이스배스 하에 수소화 붕소나트륨(475 mg, 12.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 반응액을 여과하고, 여액을 감압 농축한 후 물을 첨가하고, 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하여 화합물 22b(1.9 g, 수율: 94%)를 얻었으며, 조생성물을 다음 단계 반응에 직접 사용하였다.

[0285] 화합물 22b(1.0 g, 5.62 mmol), 화합물 2-아미노-6-플루오로피리딘(629 mg, 5.62 mmol)을 1,4-디옥산(10 mL)에 용해시킨 다음, 수소나트륨(60%, 270 mg, 6.74 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90°C에서 가열하여 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 아이스배스 하에 물을 첨가하여 퀀칭하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 화합물 22c(860 mg, 수율: 53%)를 얻었다. MS m/z 271.5 $[M+H]^+$.

[0286] 화합물 22c(159 mg, 0.59 mmol), 화합물 1f(337 mg, 0.59 mmol)를 아세트니트릴(5 mL)에 용해시키고, N,N-디이소프로필에틸아민(228 mg, 1.77 mmol)을 적가한 다음, N,N,N',N'-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(337 mg, 0.89 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 화합물 22d(216 mg, 수율: 60%)를 얻었다. MS m/z 610.7 $[M+H]^+$.

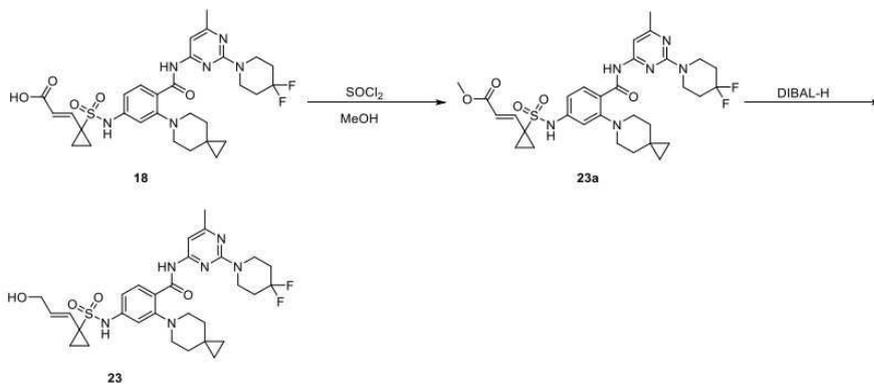
[0287] 화합물 22d(216 mg, 0.35 mmol)를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, -78℃로 냉각시킨 후, 삼브롬화붕소(131 mg, 0.53 mmol)를 적가하였다. 반응액을 온도를 유지하면서 15분 동안 교반하였다. 반응액을 중탄산나트륨 수용액으로 퀀칭하고, 실온으로 올렸다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하여 화합물 22e(180 mg)를 얻었으며, 조생성물을 다음 단계 반응에 직접 사용하였다. MS m/z 520.4 [M+H]⁺.

[0288] 화합물 22e(180 mg, 0.35 mmol)디클로로메탄(3 mL)에 용해시킨 다음, 화합물 15b(223 mg, 0.53 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 화합물 22f(127 mg, 수율: 70%)를 얻었다. MS m/z 518.6 [M+H]⁺.

[0289] 화합물 22f(60 mg, 0.12 mmol), 화합물 1b(46 mg, 0.24 mmol), 헥사메틸포스포르아미드(43 mg, 0.24 mmol)를 테트라히드로푸란(3 mL)에 용해시켰다. 반응액을 질소 분위기 하에 -78℃로 냉각시킨 후, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드(1M, 0.24mL)를 적가하였다. 적가 완료 후, 반응액을 실온으로 올리고 3시간 동안 교반한 다음, 진한 염산(2 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(3×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 화합물 22g(10 mg, 수율: 16%)를 얻었다. MS m/z 552.3 [M+H]⁺.

[0290] 화합물 22g (97 mg, 0.02 mmol), 2-히드록시-1-술폰아미드(5 mg, 0.04 mmol), N-메틸글리신(0.4 mg, 0.004 mmol), 요오드화제일구리(0.4 mg, 0.002 mmol), 인산칼륨(13 mg, 0.06 mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(0.5 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 100℃에서 가열하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 분취용 박층 플레이트로 분리 및 정제하여 화합물 22(97 mg, 0.23 mmol)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.13 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 7.9, 0.4 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.1, 0.6 Hz, 1H), 5.50-5.42 (m, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.05-1.65 (br, 4H), 0.45 (s, 4H) ppm. MS m/z 549.6 [M+H]⁺.

[0291] 실시예 22: 화합물 23의 합성

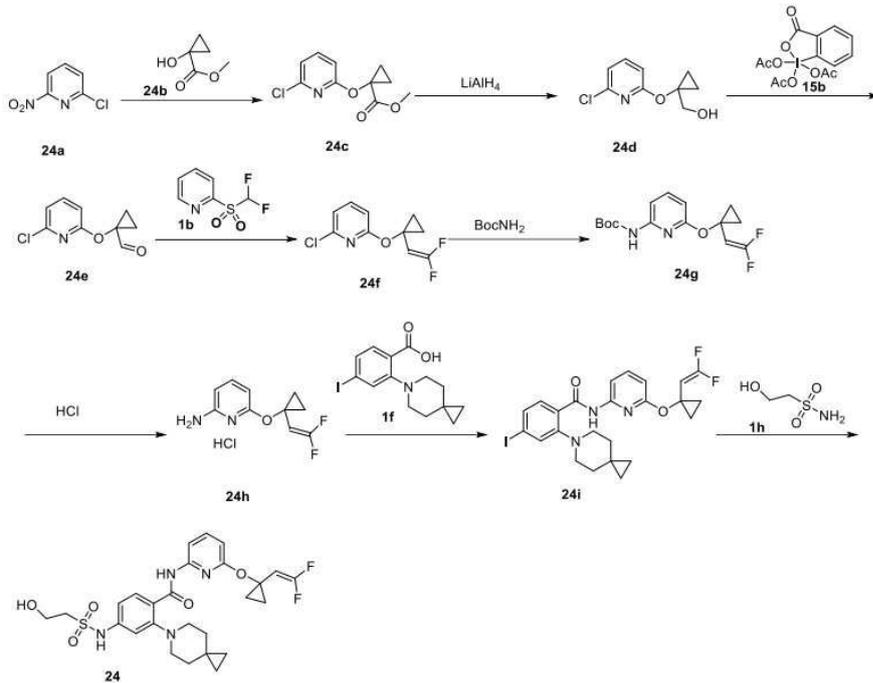


[0292]

[0293] 화합물 18(3.5 mg, 0.005 mmol)을 메탄올(2 mL)에 용해시킨 다음, 염화티오닐(0.2 mL)을 적가하였다. 반응액을 질소 분위기 하에 환류 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실온으로 냉각시키고, 감압 농축하여 화합물 23a의 조생성물을 얻었다. MS m/z 645.7 [M+H]⁺.

[0294] 화합물 23a의 조생성물을 테트라히드로푸란(1.5 mL)에 용해시키고, -78℃에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 그런 다음 디이소부틸알루미늄하이드라이드의 n-헥산 용액(1 M, 0.4 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 교반하고 0℃로 천천히 올려 1시간 동안 유지하였다. 반응이 완료된 후, 얼음물을 첨가하여 퀀칭하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×5 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 분취용 박층 크로마토그래피(디클로로메탄:알코올=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 23(0.6 mg, 두 단계 수율: 17%)을 얻었다. MS m/z 617.8 [M+H]⁺.

[0295] 실시예 23: 화합물 24의 합성



[0296]

[0297] 2-클로로-6-니트로피리딘 24a(1.4 g, 8.81 mmol), 메틸 1-히드록시-1-시클로프로판카르복실레이트 24b(1.0 g, 8.81 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(15 mL)에 용해시킨 다음, 칼륨 *tert*-부톡사이드(2.0 g, 17.62 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액에 물을 첨가하고, 혼합액을 에틸아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 화합물 24c(1.1 g, 수율: 58%)를 얻었다.

[0298] 화합물 24c(205 mg, 0.90 mmol)를 테트라히드로푸란(5 mL)에 용해시킨 다음, 수소화알루미늄리튬(51 mg, 1.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 아이스팩 하에 반응액에 물(0.05 mL), 15% 수산화나트륨 수용액(0.05 mL), 물(0.15 mL)을 순차적으로 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음 적당량의 무수 황산나트륨을 첨가하고, 실온에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토로 여과하고, 여액을 감압 농축하여 화합물 24d의 조생성물(180 mg)을 얻어 다음 단계 반응에 직접 사용하였다.

[0299] 화합물 24d(180 mg, 0.90 mmol)를 디클로로메탄(4 mL)에 용해시킨 다음, 화합물 15b(572 mg, 1.35 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 화합물 24e(99 mg, 수율: 56%)를 얻었다.

[0300] 화합물 24e(99 mg, 0.50 mmol), 화합물 1b(193 mg, 1.00 mmol), 헥사메틸포스포라미드(179 mg, 1.00 mmol)를 테트라히드로푸란(3 mL)에 용해시켰다. 반응액을 질소 분위기 하에 -78°C로 냉각시킨 후, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드(1 M, 1.00 mmol)를 적가하였다. 적가 완료 후, 반응액을 실온으로 올리고 3시간 동안 교반한 다음, 진한 염산(2 mL)을 적가하고, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(3×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 화합물 24f(40 mg, 수율:34%)를 얻었다. MS *m/z* 232.1 [M+H]⁺.

[0301] 화합물 24f(40 mg, 0.17 mmol), *tert*-부틸카바메이트(30 mg, 0.26 mmol), 팔라듐아세테이트(4 mg, 0.02 mmol), 2-디시클로헥실포스포노-2',4',6'-트리이소프로필페닐(19 mg, 0.04 mmol), 탄산세슘(166 mg, 0.51 mmol)을 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 110°C에서 가열하여 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토로 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 화합물 24g(19 mg, 수율:35%)를 얻었다. MS *m/z* 313.4 [M+H]⁺.

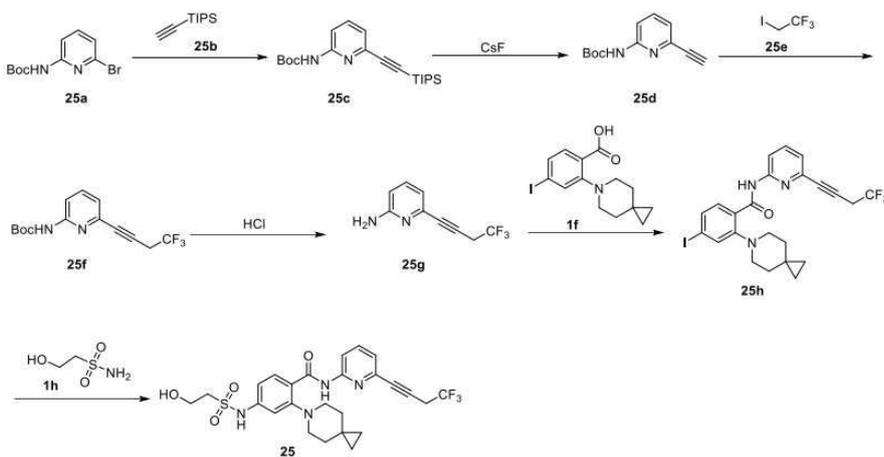
[0302] 화합물 24g(19 mg, 0.06 mmol)를 아세트ونی트릴(1 mL)에 용해시키고, 염화수소의 1,4-디옥산 용액(4 M, 0.2 mL)

L)을 적가하였다. 반응액을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축하여 화합물 24h(16 mg)를 얻었으며, 조생성물을 다음 단계 반응에 직접 사용하였다.

[0303] 화합물 24h(16 mg, 0.06 mmol), 화합물 1f(21 mg, 0.06 mmol)를 아세트니트릴(2 mL)에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(23 mg, 0.18 mmol)을 적가한 다음, *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄헥사플루오로포스페이트(34 mg, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 오일상 생성물 24i(12 mg, 수율:36%)를 얻었다. MS m/z 552.3 [M+H]⁺.

[0304] 화합물 24i(12 mg, 0.02 mmol), 2-히드록시-1-술폰아미드(5 mg, 0.04 mmol), *N*-메틸글리신(0.4 mg, 0.004 mmol), 요오드화제일구리(0.4 mg, 0.002 mmol), 인산칼륨(13 mg, 0.06 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(0.5 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 100°C에서 가열하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 분취용 박층 플레이트로 분리 및 정제하여 화합물 24(6 mg, 수율: 50%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, *J* = 25.3, 2.2 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.13-3.06 (m, 4H), 1.78 (br, 4H), 1.20-1.16 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H), 0.42 (s, 4H) ppm. MS m/z 549.6 [M+H]⁺.

[0305] 실시예 24: 화합물 25의 합성



[0306] .

[0307] 화합물 25a(2.2 g, 8.05 mmol), 화합물 25b(1.47 g, 8.05 mmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드(565 mg, 0.81 mmol), 요오드화제일구리(307 mg, 1.61 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.12 g, 24.16 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(12 mL)에 용해시키고, 반응액을 질소 분위기 하에 90°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 희석하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출한 후, 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=30:1)로 분리 및 정제하여 무색 오일상 생성물 25c(2.71 g, 수율: 90%)를 얻었다. MS m/z 375.5 [M+H]⁺.

[0308] 화합물 25c(2.71 g, 7.23 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(10 mL)에 용해시킨 다음, 불화세슘(5.49 g, 36.17 mmol)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 희석하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출한 후, 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 25d(1.31 g, 수율: 83%)를 얻었다. MS m/z 241.4 [M+Na]⁺.

[0309] 화합물 25d(150 mg, 0.69 mmol), 트리스(디벤질리렌아세톤)디팔라듐(73 mg, 0.07 mmol), 비스(2-디페닐포스페닐)에테르(148 mg, 0.28 mmol) 및 1,4-디아지드비시클로[2.2.2]옥탄(308 mg, 2.75 mmol)을 톨루엔(5 mL)에 용해시키고, 혼합액을 질소로 3회 교체하였다. 그런 다음 화합물 25e(577 mg, 2.75 mmol)를 반응액에 첨가하였다. 반응 혼합액을 질소 보호 하에 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액이 실온으로 냉각된 후, 여과하고 세척하였다. 얻은 여액을 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르

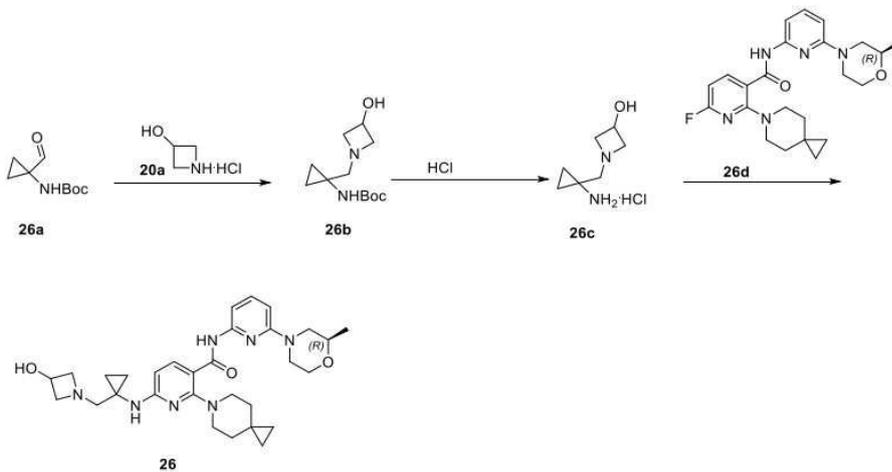
르:에틸아세테이트=20:1)로 분리 및 정제하여 황색 오일상 생성물 25f(223 mg, 수율: 100%)를 얻었다. MS m/z 323.4 $[M+Na]^+$.

[0310] 화합물 25f(223 mg, 0.74 mmol)를 아세토니트릴(3 mL)에 용해시킨 다음, 염화수소의 1,4-디옥산 용액(4 M, 3 mL)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 메탄올에 용해시키고, 적당량의 암모니아수를 첨가하여 pH를 약 7로 조절하였다. 감압 농축한 후, 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=50:1)로 분리 및 정제하여 황색 고체 생성물 25g(102 g, 수율: 69%)를 얻었다. MS m/z 201.3 $[M+H]^+$.

[0311] 화합물 25g(40 mg, 0.20 mmol), 화합물 1f(71 mg, 0.20 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(114 mg, 0.30 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(77 mg, 0.60 mmol)을 순차적으로 아세토니트릴(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=20:1)로 분리 및 정제하여 무색 오일상 생성물 25h(44 mg, 수율: 41%)를 얻었다. MS m/z 540.5 $[M+H]^+$.

[0312] 화합물 1h(12 mg, 0.10 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(2.5 mg, 0.02 mmol), 요오드화제일구리(5 mg, 0.02 mmol), 인산칼륨(63 mg, 0.3 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 25h(36 mg, 0.07 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 25(0.8 mg, 수율: 2%)를 얻었다. MS m/z 537.5 $[M+H]^+$.

[0313] 실시예 25: 화합물 26의 합성



[0314]

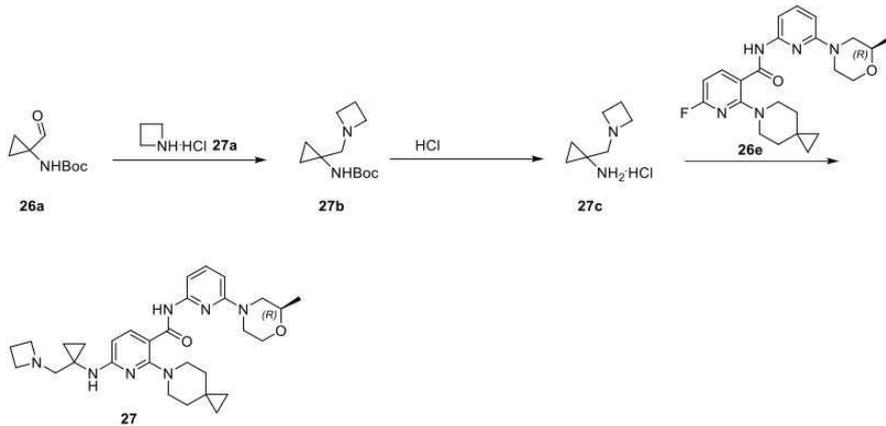
[0315] 화합물 26a(200 mg, 1.08 mmol), 화합물 20a(142 mg, 1.30 mmol)를 메탄올(2 mL)에 용해시키고, 아세트산(1 방울)을 적가하여 실온에서 1시간 동안 교반한 후 시아노수소화붕소나트륨(203 mg, 3.24 mmol)을 첨가하여 실온에서 12시간 동안 반응시킨 후, 반응액을 감압 농축하고, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=15:1)로 분리 및 정제하여 무색 오일상 생성물 26b(35 mg, 수율: 13%)를 얻었다.

[0316] 화합물 26b(35 mg, 0.15 mmol)를 디클로로메탄(1 mL)에 용해시키고, 실온에서 염화수소의 1,4-디옥산 용액(4 M, 0.1 mL)을 적가하여 실온에서 3시간 동안 반응시킨 후, 반응액을 감압 농축하고, 얻은 조생성물 26c를 다음 단계 반응에 직접 사용하였다.

[0317] 화합물 26d(30 mg, 0.07 mmol, 특허 W02020132653의 방법을 사용하여 합성), 화합물 26c(15 mg, 0.08 mmol), 인산칼륨(45 mg, 0.21 mmol)을 디메틸설폭사이드(1 mL)에 용해시키고, 110°C로 가열하여 12시간 동안 반응시켰다. 반응액을 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올

=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 26(2.28 mg, 수율: 6%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.15 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.54 (dd, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H), 4.87 (br, 1H), 4.17 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.3, 2.4$ Hz, 1H), 3.87 (br, 1H), 3.62-3.53 (m, 2H), 3.50-3.10 (m, 4H, in H_2O), 3.06 (br, 4H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 1.69 (br, 4H), 1.27-1.21 (m, 4H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.68-0.48 (m, 4H), 0.34 (br, 4H) ppm. MS m/z 548.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0318] 실시예 26: 화합물 27의 합성



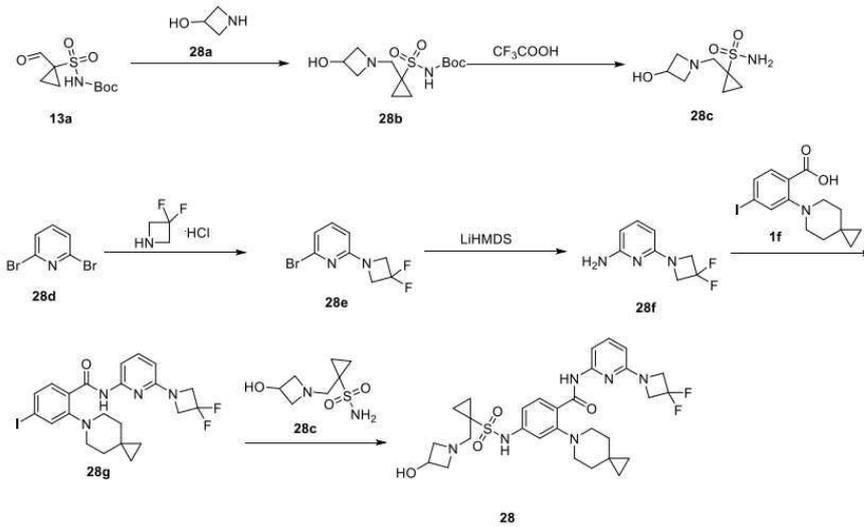
[0319]

[0320] 화합물 26a(200 mg, 1.08 mmol), 화합물 27a(130 mg, 1.40 mmol)를 메탄올(2 mL)에 용해시키고, 아세트산(1방울)을 적가하여 실온에서 1시간 동안 교반하한 후 시아노수소화붕소나트륨(203 mg, 3.24 mmol)을 첨가하여 실온에서 12시간 동안 반응시킨 후, 반응액을 감압 농축하고, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=15:1)로 분리 및 정제하여 무색 오일상 생성물 27b(110 mg, 수율: 48%)를 얻었다.

[0321] 화합물 27b(27 mg, 0.12 mmol)를 디클로로메탄(1 mL)에 용해시키고, 실온에서 염화수소의 1,4-디옥산 용액(4 M, 0.1 mL)을 적가하여 실온에서 3시간 동안 반응시킨 후, 반응액을 감압 농축하고, 얻은 조생성물 27c를 다음 단계 반응에 직접 사용하였다.

[0322] 화합물 26e(30 mg, 0.07 mmol, 특허 W02020132653의 방법을 사용하여 합성), 화합물 27c(14 mg, 0.08 mmol), 인산칼륨(45 mg, 0.21 mmol)을 디메틸설폭사이드(1 mL)에 용해시키고, 110°C로 가열하여 12시간 동안 반응시켰다. 반응액을 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 27(8.37 mg, 수율: 22%)을 얻었다. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.17 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 6.57-6.44 (m, 2H), 4.17 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.72 (br, 4H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.05 (br, 4H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.71 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.47-2.49 (m, 1H), 1.83 (br, 2H), 1.69 (br, 4H), 1.17 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 0.62 (t, $J = 4.7$ Hz, 2H), 0.57-0.51 (m, 2H), 0.34 (s, 4H) ppm. MS m/z 532.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0323] 실시예 27: 화합물 28의 합성



[0324]

[0325] 화합물 13a(500 mg, 2.0 mmol)를 테트라히드로푸란(2 mL)과 메탄올(6 mL)의 혼합물에 용해시키고, 아제티딘-3-올(219 mg, 3.0 mmol)을 첨가한 후 50°C로 가열하여 1시간 동안 반응시킨 다음, 시아노수소화붕소나트륨(151 mg, 2.4 mmol)을 첨가하고, 60°C로 가열하여 16시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 얻은 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리 및 정제하여 화합물 28b(300 mg, 수율: 50%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 4.64-4.57 (m, 1 H), 4.40-4.32 (m, 2 H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 1.46-1.41 (m, 11H), 1.01-0.99 (m, 2H) ppm.

[0326]

화합물 28b(270 mg, 0.86 mmol)를 트리플루오로아세트산(1.0 mL)에 용해시키고, 실온에서 0.5시간 동안 반응시켰다. 감압하여 용매를 제거하고, 디클로로메탄에 다시 용해시킨 후, 소량의 암모니아수를 첨가하여 염기성으로 조절하고, 무수 황산나트륨을 첨가하여 건조시킨 후, 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 얻은 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=4:1)로 분리 및 정제하여 화합물 28c(140 mg, 수율: 80%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 4.38-4.33 (m, 1H), 3.75-3.72 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 1.31-1.24 (m, 2H), 0.90-0.88 (m, 2H) ppm.

[0327]

화합물 28d(2 g, 8.44 mmol), 3,3-디플루오로아제티딘 염산염(1.42 g, 10.97 mmol) 및 탄산세슘(8.25 g, 25.33 mmol)을 N-메틸피롤리돈(50 mL)에 용해시키고, 반응액을 140°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 희석하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×50 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=25:1)로 분리 및 정제하여 무색 오일상 생성물 28e(1.3g, 수율: 61.85%)를 얻었다. MS *m/z* 248, 250 [M+H]⁺.

[0328]

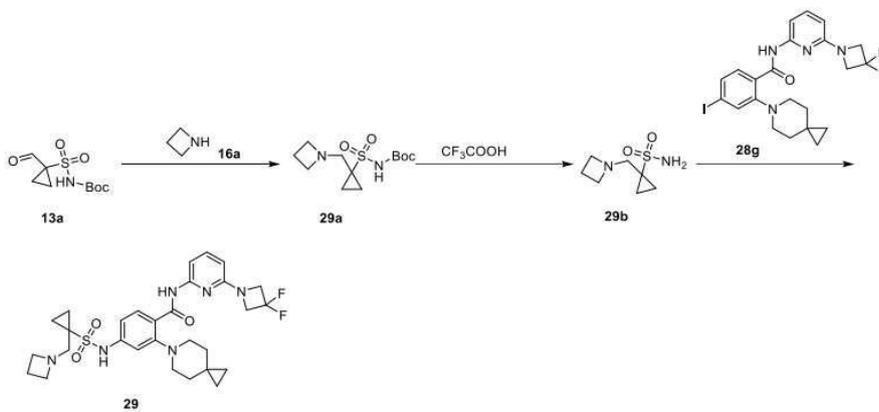
질소 분위기 하에, 화합물 28e(1.24g, 49.66 mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0.239g, 2.6 mmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)비페닐(182.7 mg, 5.2 mmol)을 1,4-디옥산(20 mL)에 용해시킨 다음, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드의 테트라히드로푸란 용액(1 M, 5 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합액을 질소 보호 하에 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액이 실온으로 냉각된 후, 여과하고 세척하였다. 얻은 여액을 감압 농축하여 조 생성물을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 황색 오일상 생성물 28f(0.6 g, 수율: 65.3%)를 얻었다. MS *m/z* 186 [M+H]⁺.

[0329]

화합물 28f(300 mg, 1.62 mmol), 화합물 1f(636.2 mg, 1.78 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(672 mg, 1.76 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(417.96 mg, 3.24 mmol)을 순차적으로 아세트니트릴(10 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=15:1)로 분리 및 정제하여 담황색 고체 생성물 28g(460 mg, 수율: 54.2%)를 얻었다. MS *m/z* 525 [M+H]⁺.

[0330] 화합물 28c(18 mg, 0.08 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(2.5 mg, 0.02 mmol), 요오드화제일구리(5 mg, 0.02 mmol), 인산칼륨(36 mg, 0.18 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 28g(30 mg, 0.06 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=2:3)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 28(9.24 mg, 수율: 27%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.31 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.39 (t, *J* = 12.4 Hz, 4H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.40-3.10 (s, 2H, in H₂O), 2.97 (br, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.64 (s, 2H), 1.75 (br, 4H), 1.22-1.12 (m, 2H), 0.95-0.80 (m, 2H), 0.40 (s, 4H) ppm. MS *m/z* 603.3 [M+H]⁺.

[0331] 실시예 28: 화합물 29의 합성



[0332]

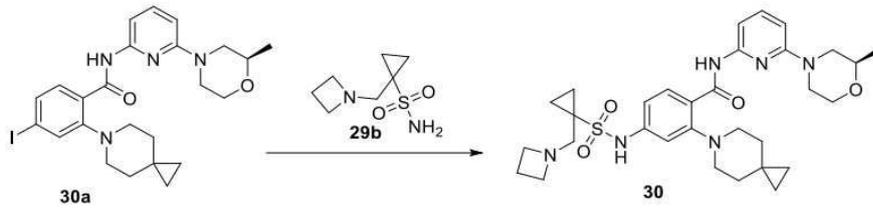
[0333] 화합물 13a(500 mg, 2.0 mmol)를 테트라히드로푸란(2 mL)과 메탄올(6 mL)의 혼합물에 용해시키고, 아제티딘(171 mg, 3.0 mmol)을 첨가한 후 50℃로 가열하여 1시간 동안 반응시킨 다음, 시아노수소화붕소나트륨(151 mg, 2.4 mmol)을 첨가하고, 60℃로 가열하여 16시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리 및 정제하여 화합물 29a(400 mg, 수율: 69%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 4.21 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.54-2.44 (m, 2H), 1.45-1.40 (m, 11H), 1.01-0.98 (m, 2H) ppm.

[0334] 화합물 29a(290 mg, 1.0 mmol)를 트리플루오로아세트산(1.0 mL)에 용해시키고, 실온에서 0.5시간 동안 반응시켰다. 용매를 스핀 건조시킨 후, 디클로로메탄에 다시 용해시킨 후, 소량의 암모니아수를 첨가하여 염기성으로 조절하고, 무수 황산나트륨을 첨가하여 건조시킨 후, 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=4:1)로 분리 및 정제하여 화합물 29b(130 mg, 수율: 68%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 3.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.13-2.07 (m, 2H), 1.26-1.24 (m, 2H), 0.88-0.86 (m, 2H) ppm.

[0335] 화합물 29b(16 mg, 0.08 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(2.5 mg, 0.02 mmol), 요오드화제일구리(5 mg, 0.02 mmol), 인산칼륨(36 mg, 0.17 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 28g(30 mg, 0.06 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 29(8 mg, 수율: 24%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.30 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, *J* = 15.6, 7.7 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 12.4 Hz, 4H), 3.03 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.97 (br, 4H), 2.76 (s, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.50 (br, 4H), 1.19-1.12 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.39 (s, 4H) ppm. MS *m/z* 587.7

[M+H]⁺.

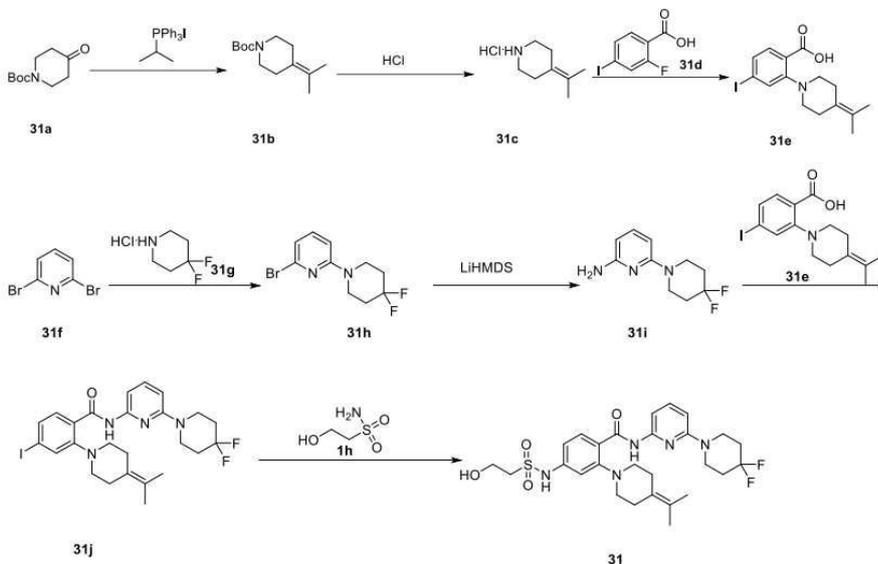
[0336] 실시예 29: 화합물 30의 합성



[0337]

[0338] 화합물 29b(17 mg, 0.08 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(2.5 mg, 0.02 mmol), 요오드화제일구리(5 mg, 0.02 mmol), 인산칼륨(36 mg, 0.17 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 30a(30 mg, 0.06 mmol, 특허 WO2020132651의 방법을 사용하여 합성)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 반응시킨 후, TLC로 반응의 완료를 모니터링 하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 쿨링하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 30(11 mg, 수율:33%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.88 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 4.08 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 3.92 (dd, *J* = 11.3, 2.4 Hz, 1H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.03 (t, *J* = 6.9 Hz, 4H), 2.97 (br, 4H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.52-2.49 (m, 1H, in DMSO-*d*₆), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.75 (br, 4H), 1.17 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.15 (t, *J* = 3.1 Hz, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H), 0.38 (s, 4H) ppm. MS *m/z* 595.4 [M+H]⁺.

[0339] 실시예 30: 화합물 31의 합성



[0340]

[0341] 이소프로필트리페닐포스포늄 요오다이드(2.17 g, 5.02 mmol)를 톨루엔(5 mL)에 용해시키고, 질소 분위기 하에 실온에서 칼륨 비스트리메틸실릴아미드(1M, 5 mL)를 첨가한 후, 실온에서 10분 동안 교반한 후 화합물 31a(500 mg, 2.51 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 110℃에서 2시간 동안 반응시킨 후, 반응액을 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 무색 오일상 화합물 31b(400 mg, 수율: 71%)를 얻었다.

[0342] 화합물 31b(400 mg, 1.78 mmol)를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 실온에서 염화수소의 1,4-디옥산 용액(4 M, 0.5 mL)을 적가하여 실온에서 3시간 동안 반응시킨 후, 반응액을 감압 농축하고, 얻은 조생성물 31c를 다음

단계 반응에 직접 사용하였다.

[0343] 화합물 31c(40 mg, 0.15 mmol), 화합물 31d(32 mg, 0.19 mmol) 및 탄산칼륨(62 mg, 0.45 mmol)을 디메틸설폭사이드(1 mL)에 용해시키고, 반응액을 140℃에서 36시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 묽은 염산(1 M)을 첨가하여 pH를 5~6으로 조절하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=5:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 31e(15 mg, 수율: 27%)를 얻었다. MS m/z 372.3 [M+H]⁺.

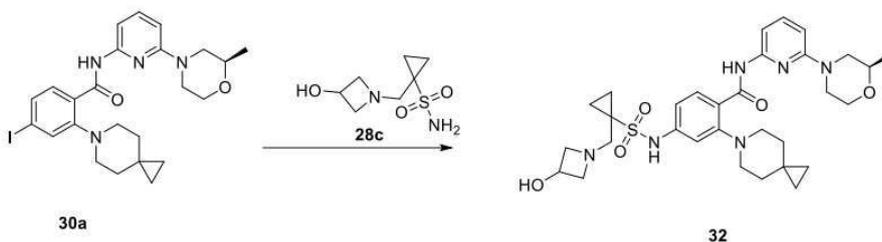
[0344] 화합물 31f(1 g, 4.22 mmol), 화합물 31g(860 mg, 5.49 mmol) 및 탄산세슘(4.13 g, 12.66 mmol)을 N-메틸피롤리돈(8 mL)에 용해시키고, 반응액을 140℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 희석하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=25:1)로 분리 및 정제하여 무색 오일상 생성물 31h(1 g, 수율: 85%)를 얻었다. MS m/z 277.3, 279.3 [M+H]⁺.

[0345] 질소 분위기 하에, 화합물 31h(250 mg, 0.90 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(82 mg, 0.09 mmol) 및 2-(디시클로헥실포스피노)비페닐(63 mg, 0.18 mmol)을 1,4-디옥산(4 mL)에 용해시킨 다음, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드의 테트라히드로푸란 용액(1 M, 1.8 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합액을 질소 보호 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응액이 실온으로 냉각된 후, 여과하고 세척하였다. 얻은 여액을 감압 농축하여 조생성물을 얻었다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 황색 오일상 생성물 31i(130 mg, 수율: 68%)를 얻었다. MS m/z 214.4 [M+H]⁺.

[0346] 화합물 31e(12 mg, 0.02 mmol), 화합물 31i(8 mg, 0.03 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(17 mg, 0.05 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(11.7 mg, 0.09 mmol)을 순차적으로 아세트니트릴(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 31j(13 mg, 수율: 66%)를 얻었다. MS m/z 567.5 [M+H]⁺.

[0347] 화합물 1h(4 mg, 0.03 mmol), 사르코신(0.45 mg, 0.005 mmol), 요오드화제일구리(0.95 mg, 0.005 mmol), 인산칼륨(19 mg, 0.06 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 31j(12 mg, 0.02 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 31(4 mg, 수율:33%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.91 (s, 1H), 10.22 (br, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.69-6.65 (m, 1H), 5.03-4.85 (m, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.65-3.59 (m, 4H), 3.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.91 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.66-2.57 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 4H), 1.69 (s, 6H) ppm. MS m/z 564.5 [M+H]⁺.

[0348] 실시예 31: 화합물 32의 합성

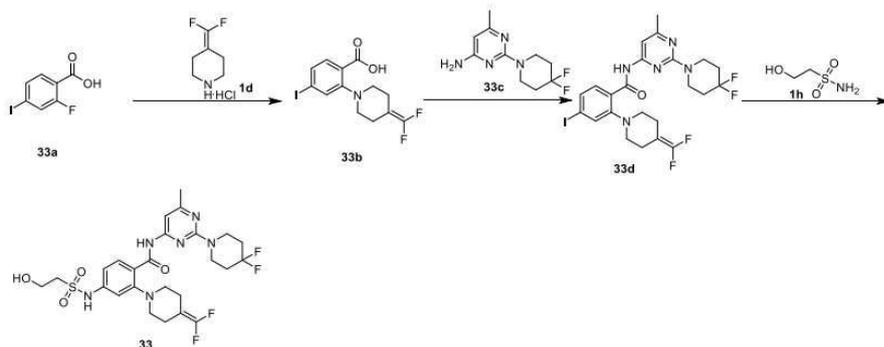


[0349]

[0350] 화합물 28c(14 mg, 0.07 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(1.33 mg, 0.02 mmol),

요오드화제일구리(2.8 mg, 0.02 mmol), 인산칼륨(38 mg, 0.18 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 30a(30 mg, 0.06 mmol, 특허 WO2020132651의 방법을 사용하여 합성)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 32(8 mg, 수율: 23%)를 얻었다. MS m/z 611.3 [M+H]⁺.

[0351] 실시예 32: 화합물 33의 합성



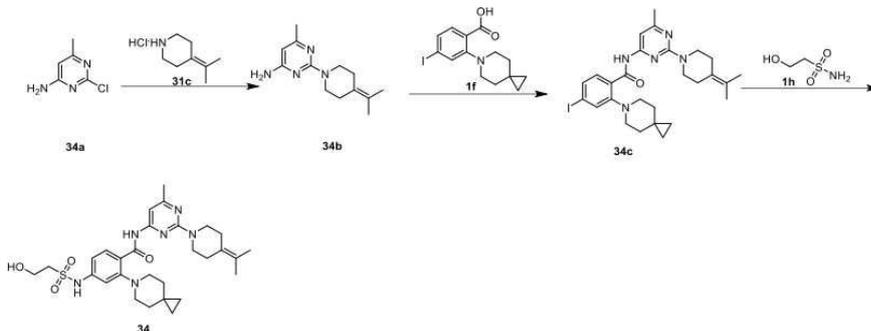
[0352]

[0353] 화합물 33a(1 g, 3.76 mmol), 화합물 1d(830 mg, 4.89 mmol) 및 탄산칼륨(1.56 g, 11.28 mmol)을 디메틸설폭사이드(5 mL)에 용해시키고, 반응액을 140°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 묽은 염산(1 M)을 첨가하여 pH를 5~6으로 조절하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출한 후, 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=5:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 33b(350 mg, 수율: 25%)를 얻었다. MS m/z 379.9 [M+H]⁺.

[0354] 화합물 33b(50 mg, 0.13 mmol), 화합물 33c(30 mg, 0.13 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(74 mg, 0.19 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(50 mg, 0.39 mmol)을 순차적으로 아세트니트릴(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 33d(30 mg, 수율:39%)를 얻었다. MS m/z 590.5 [M+H]⁺.

[0355] 화합물 1h(5 mg, 0.04 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(0.70 mg, 0.007 mmol), 요오드화제일구리(1.4 mg, 0.007 mmol), 인산칼륨(19 mg, 0.09 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 33d(15 mg, 0.03 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 반응시키고, TLC로 반응의 완료를 모니터링하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 33(7 mg, 수율: 47%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.93 (s, 1H), 10.31 (br, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.96 (br, 1H), 3.86-3.80 (m, 4H), 3.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 4H) ppm. MS m/z 587.3 [M+H]⁺.

[0356] 실시예 33: 화합물 34의 합성



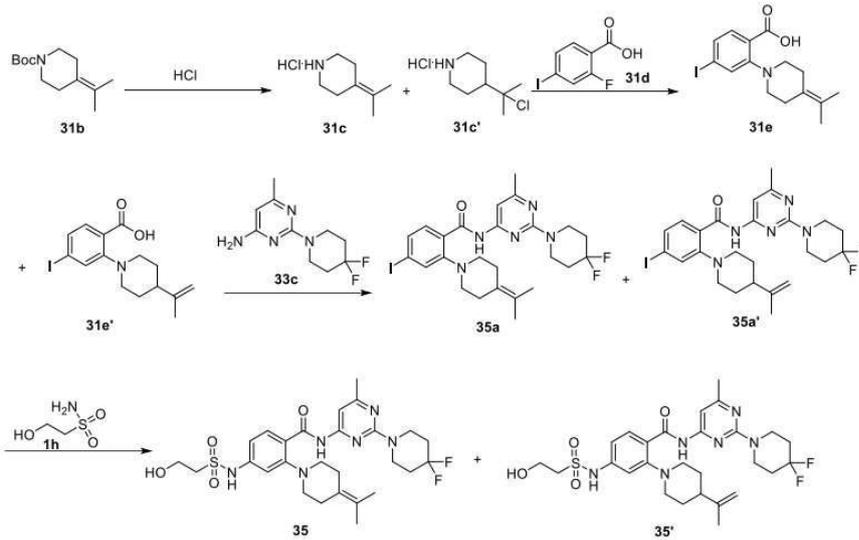
[0357]

[0358] 화합물 34a(100 mg, 0.7 mmol), 화합물 31c(146 mg, 0.9 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(270 mg, 0.21 mmol)을 *N*-메틸피롤리돈(2 mL)에 용해시키고, 반응액을 140°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 희석하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 34b(90 mg, 수율: 56%)를 얻었다. MS m/z 233.5 $[M+H]^+$.

[0359] 화합물 34b(50 mg, 0.22 mmol), 화합물 1f(82 mg, 0.22 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-*O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(125 mg, 0.33 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(86 mg, 0.66 mmol)을 순차적으로 아세트니트릴(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 70°C에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 34c(44 mg, 수율:36%)를 얻었다. MS m/z 572.5 $[M+H]^+$.

[0360] 화합물 1h(7 mg, 0.05 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(0.9 mg, 0.01 mmol), 요오드화제일구리(1.89 mg, 0.01 mmol), 인산칼륨(25 mg, 0.12 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 34c(20 mg, 0.04 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=2:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 34(2 mg, 수율: 10%)를 얻었다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.31 (s, 1H), 10.27 (br, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.95 (br, 1H), 3.79-3.71 (m, 6H), 3.35-3.33 (m, 2H, in H₂O), 2.97 (br, 4H), 2.28 (br, 7H), 2.05-1.94 (m, 4H), 1.68 (s, 6H), 0.39 (s, 4H) ppm. MS m/z 569.3 $[M+H]^+$.

[0361] 실시예 34: 화합물 35 및 화합물 35'의 합성



[0362]

[0363] 화합물 31b(400 mg, 1.78 mmol)를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 실온에서 염화수소의 1,4-디옥산 용액(4 M, 0.5 mL)을 적가하여 실온에서 밤새 반응시킨 후, 반응액을 감압 농축하여 화합물 31c와 화합물 31c'의 혼합물(31c:31c' \approx 1:1)을 얻어 다음 단계 반응에 직접 사용하였다. MS m/z 126.1, 162.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (br, 2H), 8.82 (br, 2H), 3.30 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 2.82 (q, J = 11.4 Hz, 4H), 1.99-1.91 (m, 4H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 15H) ppm.

[0364]

화합물 31d(1 g, 3.76 mmol), 화합물 31c 및 화합물 31c'의 혼합물(31c:31c' \approx 1:1)(790 mg, 4.89 mmol) 및 탄산칼륨(1.56 g, 11.28 mmol)을 N-메틸피롤리돈(8 mL)에 용해시키고, 반응액을 140°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 묽은 염산(1 M)을 첨가하여 pH를 5~6으로 조절하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 화합물 31e와 화합물 31e'의 혼합물(31e:31e' \approx 1:1.5)(0.8 g, 수율: 57%)을 얻었다. MS m/z 372.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77-7.67 (m, 5H), 4.78 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 6H), 3.04 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.43 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 2.17-2.11 (m, 1.5H), 1.93-1.87 (m, 3H), 1.75 (s, 4.5H), 1.69 (s, 6H), 1.56-1.48 (m, 3H) ppm.

[0365]

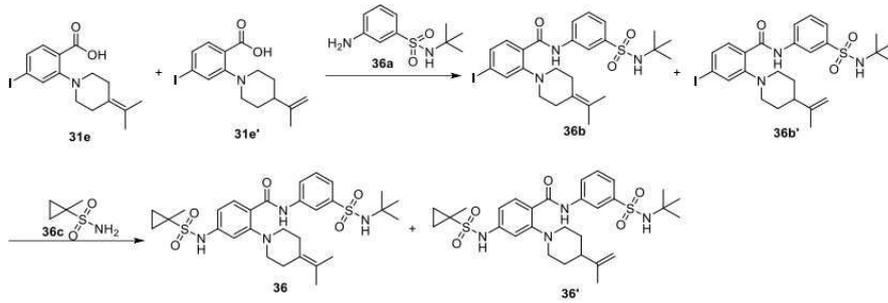
화합물 31e와 화합물 31e'의 혼합물(31e:31e' \approx 1:1.5)(30 mg, 0.08 mmol), 화합물 33c(18 mg, 0.08 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(46 mg, 0.12 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(31 mg, 0.24 mmol)을 순차적으로 아세트니트릴(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 화합물 35a와 화합물 35a'의 혼합물(35a:35a' \approx 1:1.5)(10 mg, 수율: 22%)을 얻었다. MS m/z 582.5 $[M+H]^+$.

[0366]

화합물 1h(3.2 mg, 0.02 mmol), 사르코신(0.38 mg, 0.004 mmol), 요오드화제일구리(0.80 mg, 0.004 mmol), 인산칼륨(11 mg, 0.05 mmol)을 DMF(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 35a와 화합물 35a'의 혼합물(12 mg, 0.017 mmol)을 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시킨 후, TLC로 반응의 완료를 모니터링하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 35와 화합물 35'의 혼합물(35:35' \approx 1:1.5)(4 mg, 수율:33%)을

얻었다. MS m/z 579.2 $[M+H]^+$.

[0367] 실시예 35: 화합물 36 및 화합물 36'의 합성

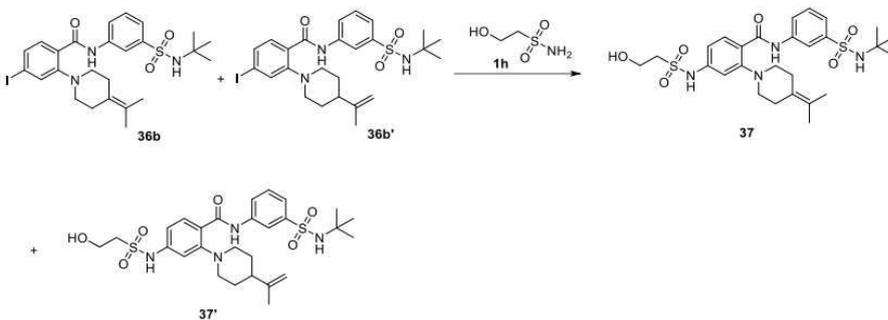


[0368]

[0369] 화합물 31e와 화합물 31e'의 혼합물(31e:31e' \approx 1:1.5)(실시예 34, 200 mg, 0.54 mmol), 화합물 36a(123 mg, 0.54 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(307.8 mg, 0.81 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(210 mg, 1.62 mmol)을 순차적으로 아세트니트릴(5 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=5:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 화합물 36b와 화합물 36b'의 혼합물(210 mg, 수율: 61%)을 얻었다. MS m/z 582.5 $[M+H]^+$.

[0370] 화합물 36b와 화합물 36b'의 혼합물(30mg, 0.05 mmol), 화합물 36c(10 mg, 0.08 mmol), (1*R*,2*R*)-*N,N*-디메틸-1,2-시클로헥산디아민(1.7 mg, 0.01 mmol), 요오드화제일구리(2.4 mg, 0.01 mmol), 인산칼륨(32 mg, 0.15 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 100°C에서 12시간 동안 반응시킨 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 36과 화합물 36'의 혼합물(36:36' \approx 1:1.5)(20 mg, 수율: 67%)을 얻었다. MS m/z 589.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.62 (s, 1H), 11.48 (s, 1.5H), 10.15 (s, 2.5H), 8.42 (s, 1.5H), 8.35 (s, 1H), 7.87-7.85 (m, 1H), 7.78-7.72 (m, 3H), 7.58-7.51 (m, 6H), 7.15 (d, J = 2.0 Hz, 1.5H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.04-6.98 (m, 2.5H), 6.75 (s, 2.5H), 4.71-4.66 (m, 3H), 3.21 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 2.95-2.83 (m, 4H), 2.77-2.70 (m, 3H), 2.39-2.33 (m, 4H), 2.04-1.99 (m, 1.5H), 1.76 (d, J = 12.7 Hz, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.64 (s, 4.5H), 1.57-1.49 (m, 3H), 1.42-1.37 (10.5H), 1.10 (s, 12H), 1.09 (s, 9H), 0.84-0.71 (m, 10H) ppm.

[0371] 실시예 36: 화합물 37 및 화합물 37'의 합성

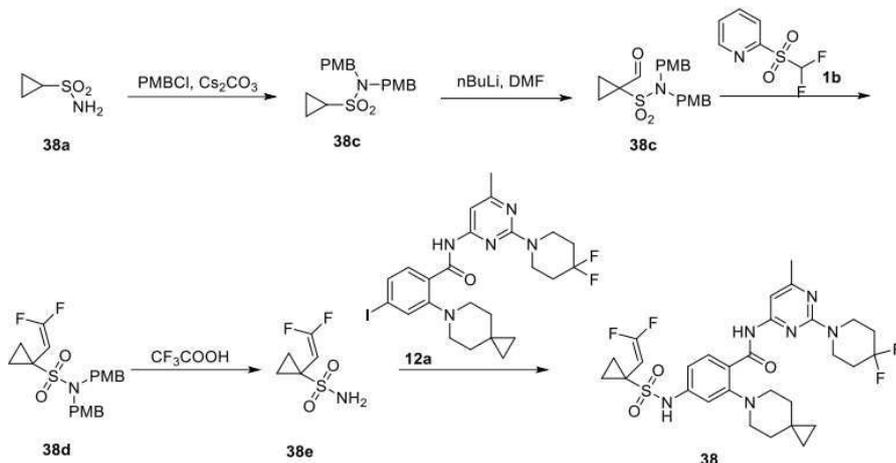


[0372]

[0373] 화합물 1h(9 mg, 0.07 mmol), 사르코신(1 mg, 0.01 mmol), 요오드화제일구리(2 mg, 0.01 mmol), 인산칼륨(32 mg, 0.15 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 36b와 화합물 36b'의 혼합물(실시예 35)(실시예 35, 30 mg, 0.05 mmol)을 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 37과 화합물 37'의 혼합물(37:37' \approx 1:2)(20 mg, 수율: 67%)을

얻었다. MS m/z 579.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 11.37 (s, 2H), 10.10 (s, 3H), 8.42 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.59-7.51 (m, 7H), 7.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 3H), 4.97 (br, 3H), 4.72-4.64 (m, 4H), 3.78-3.72 (m, 6H), 3.32-3.29 (m, 6H), 3.23 (d, $J = 12.0$ Hz, 4H), 2.91 (t, $J = 5.6$ Hz, 4H), 2.74 (t, $J = 11.6$ Hz, 4H), 2.38-2.32 (m, 4H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.75 (d, $J = 12.0$ Hz, 4H), 1.66 (s, 6H), 1.63 (s, 6H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.10 (s, 18H), 1.09 (s, 9H) ppm.

[0374] 실시예 37: 화합물 38의 합성



[0375]

[0376]

화합물 38a(1.21g, 10 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(20 mL)에 용해시키고, 4-메톡시벤질클로라이드(3.20 g, 20.5 mmol) 및 탄산세슘(6.78 g, 21mmol)을 첨가한 후, 50°C로 가열하여 2시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 퀀칭하고, 수상을 에틸아세테이트로 2회 추출한 후, 유기상을 합하였다. 유기상을 포화 식염수로 2회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 및 농축하고, 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 목표 생성물 38b(2.1g, 수율: 57%)를 얻었다.

[0377]

화합물 38b(361 mg, 1.0 mmol)를 무수 테트라히드로푸란(5.0 mL)에 용해시키고, -78°C로 냉각시킨 후, *n*-부틸리튬-헥산 용액(2.5 M, 0.8 mL)을 첨가하여 0.5시간 동안 반응시켰다. *N,N*-디메틸포름아미드(365 mg, 5 mmol)를 첨가하고, 반응액을 실온으로 천천히 올리고 16시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 퀀칭하고, 수상을 에틸아세테이트로 2회 추출한 후, 유기상을 합하고, 유기상을 포화 식염수로 2회 추출한 후, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과 및 농축한 후, 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 목표 생성물 38c(260 mg, 수율: 57%)를 얻었다. 1H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.70 (s, 1 H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 4.36 (s, 4H), 3.81 (s, 6H), 1.80 (q, $J = 4.6$ Hz, 2H), 1.58 (q, $J = 4.6$ Hz, 2H) ppm.

[0378]

화합물 38c(200 mg, 0.51 mmol), 화합물 1b(89 mg, 0.46 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL)에 용해시키고, -78°C에서 질소 분위기 하에 칼륨 *tert*-부톡사이드(86 mg, 0.77 mmol)를 첨가한 후, 실온으로 천천히 올리고 1 시간 동안 반응시킨 다음, 염산(1 M)을 첨가한 후 60°C로 가열하여 1시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 38d(80 mg, 수율:37%)를 얻었다.

[0379]

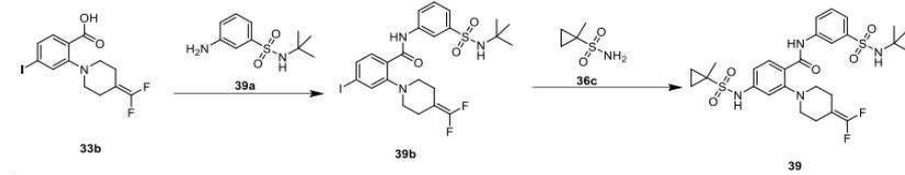
화합물 38d(80 mg, 0.21 mmol)를 트리플루오로아세트산(1.0 mL)에 용해시키고, 실온에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=20:1)로 분리 및 정제하여 화합물 38e(18 mg, 수율: 48%)를 얻었다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.01 (s, 2H), 4.92 (d, $J = 25.0$ Hz, 1H), 1.38-1.33 (m, 2H), 1.08-1.04 (m, 2H) ppm.

[0380]

화합물 38e(5 mg, 0.03 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(0.5 mg, 0.01 mmol), 요오드화제일구리(0.9 mg, 0.01 mmol), 인산칼륨(13 mg, 0.06 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 12a(12 mg, 0.02 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에

100℃에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 38(1.5 mg, 수율: 11%)을 얻었다. MS m/z 623.2 [M+H]⁺.

[0381] 실시예 38: 화합물 39의 합성

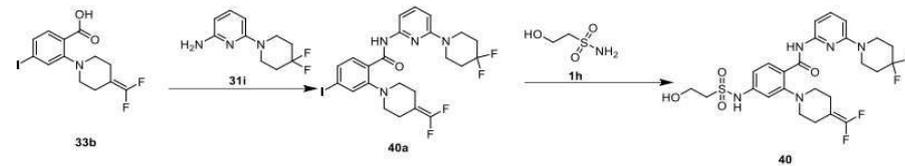


[0382]

[0383] 화합물 33b(50 mg, 0.13 mmol), 화합물 39a(30 mg, 0.13 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(74 mg, 0.20 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(50 mg, 0.39 mmol)을 순차적으로 아세트니트릴(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 39b(30 mg, 수율:39%)를 얻었다. MS m/z 590.5 [M+H]⁺.

[0384] 화합물 36c(4 mg, 0.03 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(0.5 mg, 0.01 mmol), 요오드화제일구리(0.9 mg, 0.01 mmol), 인산칼륨(13 mg, 0.06 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 39b(15 mg, 0.03 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 39(1.5 mg, 수율: 10%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.32 (br, 1H), 10.18 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.94 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.28 (br, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.17 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 1.10 (s, 9H), 0.77 (br, 2H) ppm. MS m/z 597.1 [M+H]⁺.

[0385] 실시예 39: 화합물 40의 합성



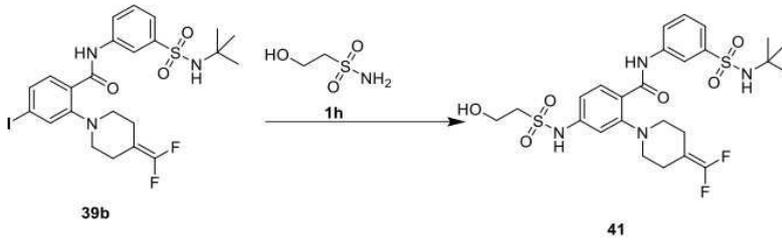
[0386]

[0387] 화합물 33b(50 mg, 0.13 mmol), 화합물 31i(28 mg, 0.13 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(74 mg, 0.20 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(50 mg, 0.39 mmol)을 순차적으로 아세트니트릴(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 40a(36 mg, 수율: 47%)를 얻었다. MS m/z 575.5 [M+H]⁺.

[0388] 화합물 1h(4 mg, 0.03 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(0.5 mg, 0.01 mmol), 요오드화제일구리(0.9 mg, 0.01 mmol), 인산칼륨(13 mg, 0.06 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 40a(15 mg, 0.03 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 40(7 mg, 수율: 47%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.60 (s, 1H), 10.18 (br, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H),

4.97 (br, 1H), 3.75 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.69-3.62 (m, 4H), 3.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 2.54 (br, 4H), 1.97-1.87 (m, 4H) ppm. MS m/z 572.1 $[M+H]^+$.

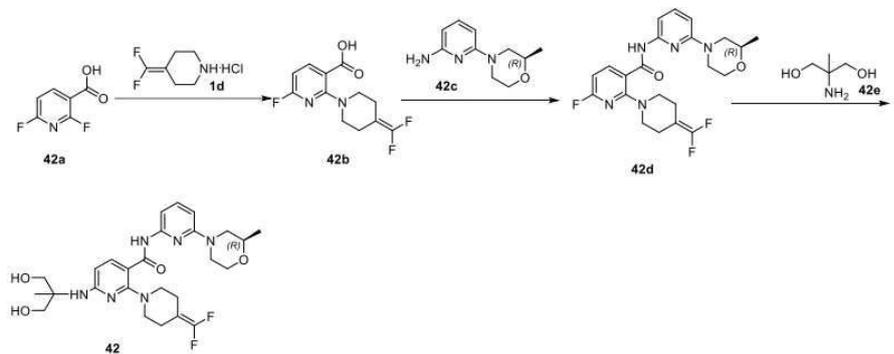
[0389] 실시예 40: 화합물 41의 합성



[0390]

[0391] 화합물 1h(4 mg, 0.03 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(0.5 mg, 0.01 mmol), 요오드화제일구리(0.9 mg, 0.01 mmol), 인산칼륨(13 mg, 0.06 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 39b(15 mg, 0.03 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 41(7 mg, 수율: 43%)을 얻었다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.13 (s, 1H), 10.09 (br, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.02 (br, 1H), 7.01-6.97 (m, 1H), 4.98 (br, 1H), 3.76 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.32 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.25 (br, 4H), 1.10 (s, 9H) ppm. MS m/z 587.0 $[M+H]^+$.

[0392] 실시예 41: 화합물 42의 합성



[0393]

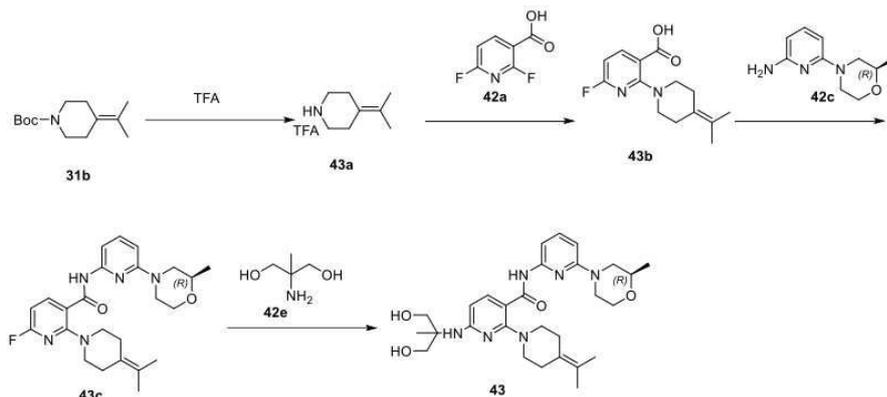
[0394] 화합물 42a(60 mg, 0.38 mmol)을 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(146.2 mg, 1.13 mmol), 화합물 1d(70 mg, 0.41 mmol)를 첨가하여 25mL의 1구 플라스크에 넣고 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 퀴칭하고, 디클로로메탄(5 mL×3)으로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리 및 정제하여 담황색 고체 화합물 42b(70 mg, 수율: 68%)를 얻었다. MS m/z 273.1 $[M+H]^+$.

[0395] 화합물 42b(70 mg, 0.26 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 화합물 42c(52 mg, 0.27 mmol, W02020132653의 방법을 사용하여 합성), *N,N*-디이소프로필에틸아민(100 mg, 0.77 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(146 mg, 0.38 mmol)를 첨가하여 25mL의 1구 플라스크에 넣고 실온에서 48시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 퀴칭하고, 디클로로메탄(5 mL×3)으로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(에틸아세테이트:석유에테르=5:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 42d(60 mg, 수율: 52%)를 얻었다. MS m/z 448.1 $[M+H]^+$.

[0396] 화합물 42d(50 mg, 0.11 mmol)를 디메틸설폭사이드(1 mL)에 용해시키고, 화합물 42e(47 mg, 0.45 mmol), 인산

칼륨(95 mg, 0.45 mmol)을 첨가하여 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 120°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 42(11 mg, 수율: 18%)를 얻었다. MS m/z 533.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 12.24 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.65-7.46 (m, 2H), 6.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.69 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.72-3.59 (m, 4H), 3.58-3.49 (m, 2H), 3.04 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.81-2.76 (m, 1H), 2.60-2.52 (m, 4H), 2.40-2.35 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm.

[0397] 실시예 42: 화합물 43의 합성



[0398]

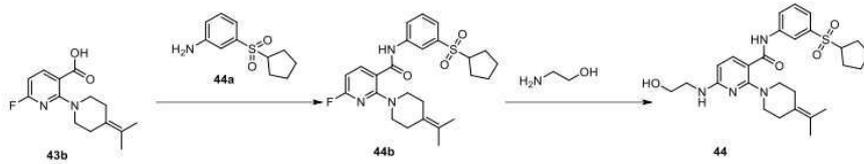
[0399] 화합물 31b(1 g, 4.44 mmol)를 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(2 mL)을 첨가한 후, 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 갈색 오일상 물질 43a(1.1 g)를 얻어 다음 단계 반응에 직접 사용하였다.

[0400] 이전 단계의 생성물 43a(1.1 g)를 1,4-디옥산(10 mL)에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(3.44 g, 26.64 mmol), 화합물 42a(706 mg, 4.44 mmol)를 첨가한 후 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올=15:1)로 분리 및 정제하여 황색 고체 화합물 43b(1 g, 수율: 85%)를 얻었다. MS m/z 265.1 [M+H]⁺.

[0401] 화합물 43b(30 mg, 0.11 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 화합물 42c(23 mg, 0.12 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(57 mg, 0.44 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-*O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(63 mg, 0.17 mmol)를 첨가하여 실온에서 48시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 퀴칭하고, 디클로로메탄(5 mL×3)으로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 43c(30 mg, 수율: 60%)를 얻었다. MS m/z 440.1 [M+H]⁺.

[0402] 화합물 43c(30 mg, 0.07 mmol)를 디메틸설폭사이드(1 mL)에 용해시키고, 화합물 42e(44 mg, 0.42 mmol), 인산 칼륨(89 mg, 0.42 mmol)을 첨가하여 밀봉된 튜브에 넣고 120°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 43(12 mg, 수율:34%)을 얻었다. MS m/z 525.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.53 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.55-6.50 (m, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.71-3.58 (m, 4H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.97 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.68-2.56 (m, 4H), 2.37-2.31 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.29 (s, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm.

[0403] 실시예 43: 화합물 44의 합성

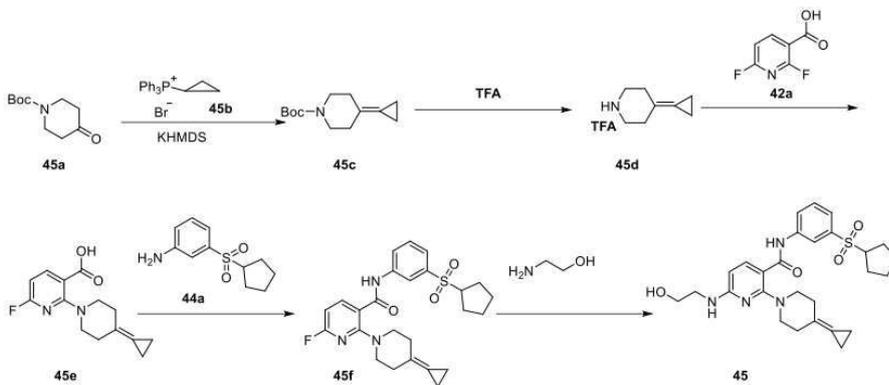


[0404]

[0405] 화합물 44a는 문헌(Helvetica Chimica Acta, 1981, 64, 1849-1853)의 방법을 사용하여 합성하였다. 화합물 43b(75 mg, 0.28 mmol)를 디클로로메탄(3 mL)에 용해시키고, 화합물 44a(70 mg, 0.31 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(150 mg, 1.16 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-*O*-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(162 mg, 0.43 mmol)를 첨가하여 실온에서 96시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 킁칭하고, 디클로로메탄(5 mL×3)으로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 44b(70 mg, 수율: 52%)를 얻었다. MS m/z 472.2 [M+H]⁺.

[0406] 화합물 44b(28 mg, 0.06 mmol)을 디메틸설폭사이드(1 mL)에 용해시키고, 에탄올아민(22 mg, 0.36 mmol), 인산 칼륨(76 mg, 0.36 mmol)을 첨가하여 밀봉된 튜브에 넣고 120°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 킁칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 44(13 mg, 수율: 43%)를 얻었다. MS m/z 513.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.14 (s, 1H), 8.42 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.35 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.86-1.73 (m, 4H), 1.63 (s, 6H), 1.63-1.47 (m, 4H) ppm.

[0407] 실시예 44: 화합물 45의 합성



[0408]

[0409] 화합물 45b(1.15 g, 3.0 mmol)를 톨루엔(10 mL)에 용해시키고, 칼륨 비스트리메틸실릴아미드의 *n*-헥산 용액(1 M, 3 mL)을 첨가하여 실온에서 반응액이 황색으로 변할 때까지 15분 동안 교반하면서 반응시켰다. 화합물 45a(398 mg, 2.0 mmol)를 첨가하고, 환류까지 가열하여 2시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 얼음에 붓고 킁칭하고, 수상을 에틸아세테이트로 2회 추출한 후, 유기상을 합하였다. 유기상을 포화 식염수로 2회 추출한 후, 무수 황산나트륨을 첨가하여 건조시킨 후, 농축하고, 실리카겔 컬럼(석유에테르:에틸아세테이트=20:1)으로 정제하여 목표 생성물 45c(150 mg, 수율:34%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.36 (m, 4H), 2.23 (t, *J*=5.8 Hz, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.03 (s, 4H) ppm.

[0410] 화합물 45c(60 mg, 0.27 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산(0.5mL)을 첨가한 후, 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 45d의 조생성물(59 mg, 수율: 99%)을 얻었다.

[0411] 화합물 45d(59 mg, 0.27 mmol)를 1,4-디옥산(1 mL)에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(208 mg, 1.61

mmol), 화합물 42a(47mg, 0.30 mmol)를 첨가한 후, 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리 및 정제하여 담황색 고체 화합물 45e(60 mg, 수율: 86%)를 얻었다. MS m/z 263.2 [M+H]⁺.

[0412]

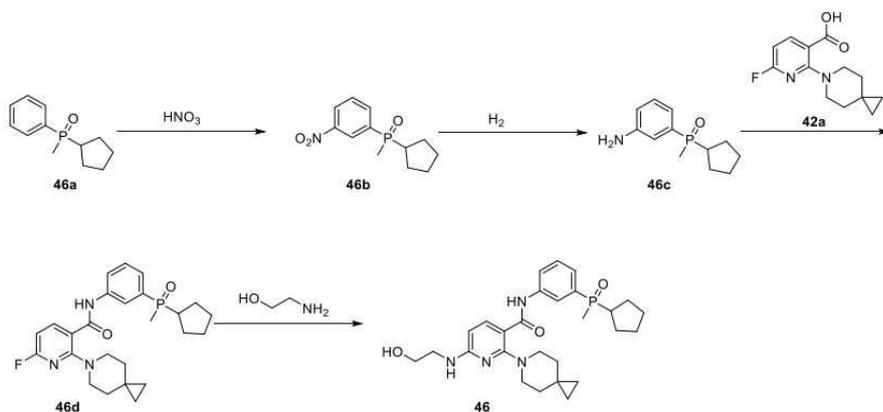
화합물 45e(45 mg, 0.17 mmol)를 피리딘(1 mL)에 용해시키고, 화합물 44a(42 mg, 0.19 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보다이미드 염산염(66 mg, 0.34 mmol)을 첨가하여 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 퀴칭하고, 디클로로메탄(5 mL×3)으로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 45f(35 mg, 수율: 44%)를 얻었다. MS m/z 470.2 [M+H]⁺.

[0413]

화합물 45f(25 mg, 0.05 mmol)를 디메틸설폭사이드(1 mL)에 용해시키고, 에탄올아민(20 mg, 0.33 mmol), 인산 칼륨(70 mg, 0.33 mmol)을 첨가하여 밀봉된 튜브에 넣고 120°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 45(10 mg, 수율:37%)를 얻었다. MS m/z 511.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (br, 2H), 6.20 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.27-3.14 (m, 4H), 2.46-2.36 (m, 4H), 1.87-1.78 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 4H), 1.02 (s, 4H) ppm.

[0414]

실시예 45: 화합물 46의 합성

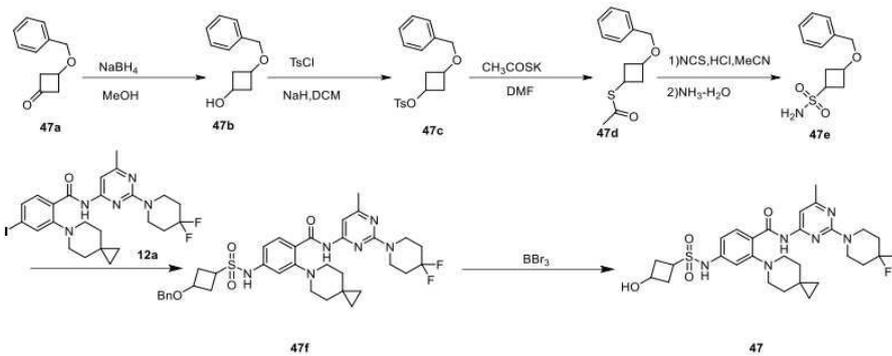


[0415]

[0416]

문헌의 방법(Chemical Communications (Cambridge, United Kingdom) 2021, 57(27), 3335-3338)을 사용하여 화합물 46a를 합성하였고, 화합물 46a를 니트로화 반응시켜 화합물 46b를 얻었으며, 화합물 46b를 촉매 수소화 반응시켜 화합물 46c를 얻었고, 화합물 46c와 화합물 42a를 축합 반응시켜 화합물 46d를 얻은 다음 치환 반응시켜 화합물 46을 얻었다.

[0417] 실시예 46: 화합물 47의 합성



[0418]

[0419]

화합물 47a(2.0 g, 11.35 mmol)를 메탄올(20 mL)에 용해시키고, 아이스배스 하에 수소화붕소나트륨(472 mg, 12.43 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 아이스배스에 옮기고, 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 퀴칭하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×40 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하여 무색 오일상 화합물 47b(2.0 g, 수율: 99%)를 얻었다. 조생성물을 다음 단계 반응에 직접 사용하였다.

[0420]

화합물 47b(600 mg, 3.37 mmol)를 디클로로메탄(10 mL)에 용해시키고, 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드(770 mg, 4.04 mmol)를 첨가한 다음, 아이스배스 하에 수소나트륨(60%, 161 mg, 6.73 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아이스배스 하에 0.5시간 동안 교반하고, 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 퀴칭하였다. 혼합액을 디클로로메탄(3×20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:석유에테르=1:10)로 분리 및 정제하여 황색 오일상 화합물 47c(780 mg, 수율: 70%)를 얻었다.

[0421]

화합물 47c(255 mg, 0.77 mmol), 티오아세트산칼륨(96 mg, 0.84 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 70°C에서 가열하여 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하였다. 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸아세테이트:석유에테르=1:5)로 분리 및 정제하여 황색 오일상 화합물 47d(156 mg, 수율: 86%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.26 (m, 5H), 4.40 (s, 2H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 5H) ppm.

[0422]

클로로수신이미드(264 mg, 1.98 mmol)를 아세토니트릴(3 mL)에 용해시키고, 진한 염산(0.08 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 아이스배스 하에 화합물 47d(156 mg, 0.66 mmol)의 아세토니트릴(1 mL) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아이스배스 하에 0.5시간 동안 교반한 다음, 암모니아수(1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 47e(142 mg, 수율: 89%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.40-7.27 (m, 5H), 6.80 (s, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 2H), 2.21-2.12 (m, 2H) ppm.

[0423]

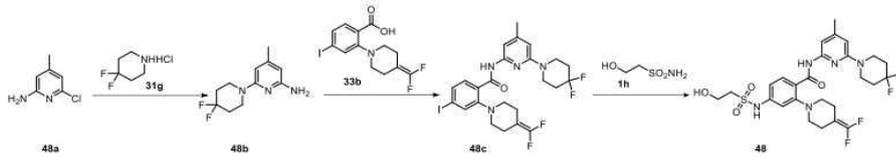
화합물 47e(6 mg, 0.03 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(0.5 mg, 0.01 mmol), 요오드화제일구리(0.9 mg, 0.01 mmol), 인산칼륨(13 mg, 0.06 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 12a(15 mg, 0.03 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=5:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 47f(10 mg, 수율: 55%)를 얻었다. MS *m/z* 681.3 [M+H]⁺.

[0424]

화합물 47f(10 mg, 0.01 mmol)를 디클로로메탄(1 mL)에 용해시키고, -78°C에서 삼브롬화붕소(5 mg, 0.02 mmol)를 적가한 후 이 분위기 하에 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로

분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 47(4 mg, 수율: 46%)을 얻었다. MS m/z 591.2 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 13.39 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H), 5.45 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.99-3.86 (m, 5H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 4H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.04-1.93 (m, 4H), 1.74 (br, 4H), 0.39 (s, 4H) ppm.

[0425] 실시예 47: 화합물 48의 합성



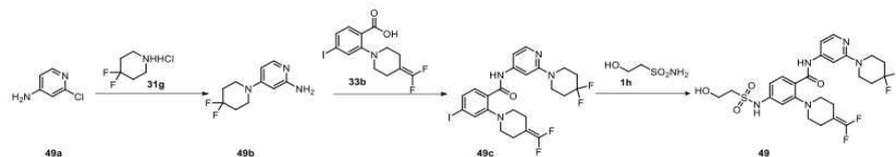
[0426]

[0427] 화합물 48a(150 mg, 1.06 mmol), 화합물 31g(250 mg, 1.59 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(DIPEA, 410 mg, 3.18 mmol)을 *N*-메틸피롤리돈(NMP, 3 mL)에 용해시키고, 반응액을 180°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 희석하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 48b(161 mg, 수율: 67%)를 얻었다. MS m/z 228.5 $[M+H]^+$.

[0428] 화합물 33b(42 mg, 0.11 mmol)를 1,2-디클로로에탄(2 mL)에 용해시키고, 염화티오닐(20 mg, 0.17 mmol)을 적가한 후, 반응액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응액을 화합물 48b(25 mg, 0.11 mmol)와 4-디메틸아미노피리딘(41 mg, 0.33 mmol)의 1,2-디클로로에탄(1 mL)의 혼합 용액에 적가하였다. 반응액을 80°C에서 가열하여 0.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 48c(28 mg, 수율: 45%)를 얻었다. MS m/z 589.6 $[M+H]^+$.

[0429] 화합물 1h(9 mg, 0.08 mmol), 사르코신(2 mg, 0.02 mmol), 요오드화제일구리(4mg, 0.02 mmol), 인산칼륨(32 mg, 0.15 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(DMF, 1 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 48c(28 mg, 0.05 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 48(8 mg, 수율: 29%)을 얻었다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 10.26 (br, 1H), 8.03 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.97 (br, 1H), 3.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.67-3.62 (m, 4H), 3.37-3.35 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 4H). MS m/z 586.2 $[M+H]^+$.

[0430] 실시예 48: 화합물 49의 합성



[0431]

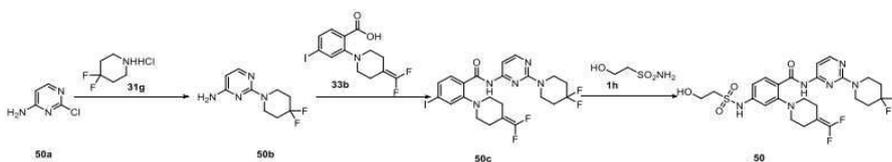
[0432] 화합물 49a(150 mg, 1.17 mmol), 화합물 31g(276 mg, 1.76 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(453 mg, 3.51 mmol)을 *N*-메틸피롤리돈(3 mL)에 용해시키고, 반응액을 180°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 희석하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 49b(138 mg, 수율: 55%)를 얻었다. MS m/z 214.4 $[M+H]^+$.

[0433] 화합물 33b(40 mg, 0.11 mmol)를 1,2-디클로로에탄(2 mL)에 용해시키고, 염화티오닐(20 mg, 0.17 mmol)을 적가

한 후, 반응액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 상기 반응액을 화합물 49b(23 mg, 0.11 mmol)와 4-디메틸아미노피리딘(41 mg, 0.33 mmol)의 1,2-디클로로에탄(1 mL)의 혼합 용액에 적가하였다. 반응액을 80℃에서 가열하여 0.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 49c(25 mg, 수율: 41%)를 얻었다. MS m/z 575.3 [M+H]⁺.

[0434] 화합물 1h(8 mg, 0.06 mmol), 사르코신(2 mg, 0.02 mmol), 요오드화제일구리(4mg, 0.02 mmol), 인산칼륨(25 mg, 0.12 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 49c(25 mg, 0.04 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 49(11 mg, 수율: 44%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.14 (br, 1H), 8.05 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.98 (br, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.68-3.62 (m, 4H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.99-2.92 (m, 4H), 2.33-2.23 (m, 4H), 2.03-1.93 (m, 4H). MS m/z 572.3 [M+H]⁺.

[0435] 실시예 49: 화합물 50의 합성

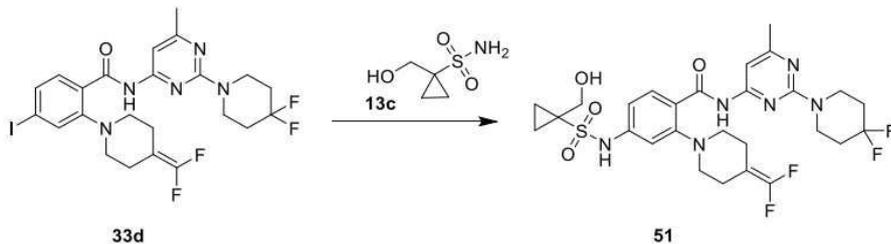


[0436] 화합물 50a(150 mg, 1.16 mmol), 화합물 31g(237 mg, 1.15 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(449 mg, 3.48 mmol)을 *N*-메틸피롤리돈(1.5 mL)에 용해시키고, 반응액을 180℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 희석하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=5:1)로 분리 및 정제하여 담황색 오일상 생성물 50b(150 mg, 수율: 60%)를 얻었다. MS m/z 215.3 [M+H]⁺.

[0437] 화합물 33b(40 mg, 0.11 mmol)를 1,2-디클로로에탄(1 mL)에 용해시킨 다음, 염화티오닐(20 mg, 0.17 mmol)을 첨가하고, 반응액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 상기 반응액을 화합물 50b(23 mg, 0.11 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(40 mg, 0.33 mmol)의 1,2-디클로로에탄(1 mL)에 적가하고, 반응액을 85℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 50c(30 mg, 수율: 49%)를 얻었다.

[0438] 화합물 1h(10 mg, 0.08 mmol), 사르코신(3 mg, 0.03 mmol), 요오드화제일구리(12 mg, 0.06 mmol), 인산칼륨(32 mg, 0.15 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 50c(30 mg, 0.05 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 50(13 mg, 수율: 44%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.06 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.83 (br, 4H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 3.00 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 1.99-1.86 (m, 4H). MS m/z 573.1 [M+H]⁺.

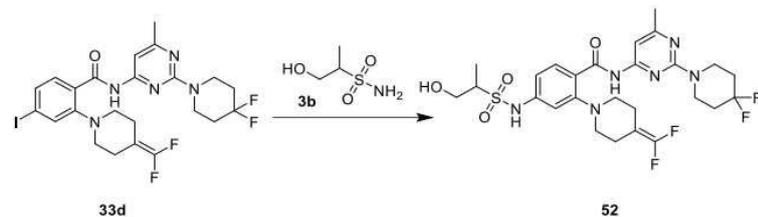
[0440] 실시예 50: 화합물 51의 합성



[0441]

[0442] 화합물 13c(10 mg, 0.07 mmol), 사르코신(3 mg, 0.03 mmol), 요오드화제일구리(12 mg, 0.06 mmol), 인산칼륨(32 mg, 0.15 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 33d(30 mg, 0.05 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 51(10 mg, 수율:32%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.98 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 3.89-3.79 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 2.97 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.02-0.95 (m, 2H). MS *m/z* 613.2 [M+H]⁺.

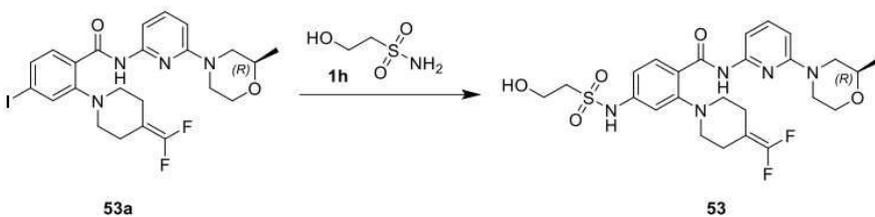
[0443] 실시예 51: 화합물 52의 합성



[0444]

[0445] 화합물 3b(7 mg, 0.05 mmol), 사르코신(1.5 mg, 0.01 mmol), 요오드화제일구리(4 mg, 0.02 mmol), 인산칼륨(19 mg, 0.09 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 33d(20mg, 0.03 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 52(7 mg, 수율:36%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.91 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 3.83 (br, 5H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.98 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS *m/z* 601.1 [M+H]⁺.

[0446] 실시예 52: 화합물 53의 합성

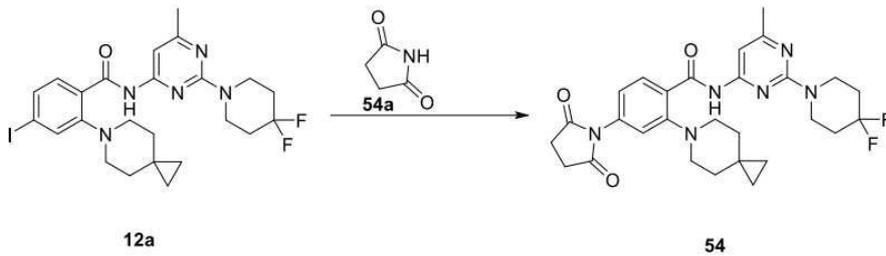


[0447]

[0448] 화합물 1h(7 mg, 0.06 mmol), 사르코신(2 mg, 0.02 mmol), 요오드화제일구리(7 mg, 0.04 mmol), 인산칼륨(25 mg, 0.12 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50℃에서 5분

동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 53a(화합물 40a의 방법을 참조하여 합성, 24 mg, 0.04 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 53(14 mg, 수율: 58%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.66 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 6.5, 2.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.10 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 2H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.99 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.61-2.50 (m, 4H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). MS *m/z* 552.6 [M+H]⁺.

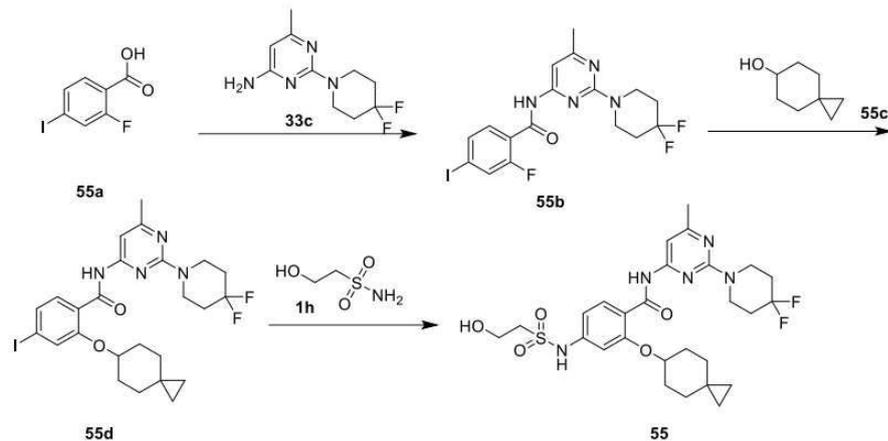
[0449] 실시예 53: 화합물 54의 합성



[0450]

[0451] 화합물 54a(6 mg, 0.06 mmol), 사르코신(4.5 mg, 0.05 mmol), 요오드화제일구리(19 mg, 0.1 mmol), 인산칼륨(32 mg, 0.15 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 12a(30 mg, 0.05 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 18시간 동안 반응시키고, 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(15 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=2:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 54(9 mg, 수율:31%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.59 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 3.96-3.89 (m, 4H), 3.00 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.81 (br, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.03-1.95 (m, 4H), 1.72 (br, 4H), 0.38 (s, 4H). MS *m/z* 539.2 [M+H]⁺.

[0452] 실시예 54: 화합물 55의 합성



[0453]

[0454] 화합물 55a(100 mg, 0.38 mmol), 화합물 33c(86 mg, 0.38 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(148 mg, 1.14 mmol) 및 1-프로필포스포산 무수물(725 mg, 50% *N,N*-디메틸포름아미드 용액)을 1,2-디클로로에탄(2 mL)에 순차적으로 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 85℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분

리 및 정제하여 백색 고체 생성물 55b(100 mg, 수율: 56%)를 얻었다. MS m/z 477.3 $[M+H]^+$.

[0455]

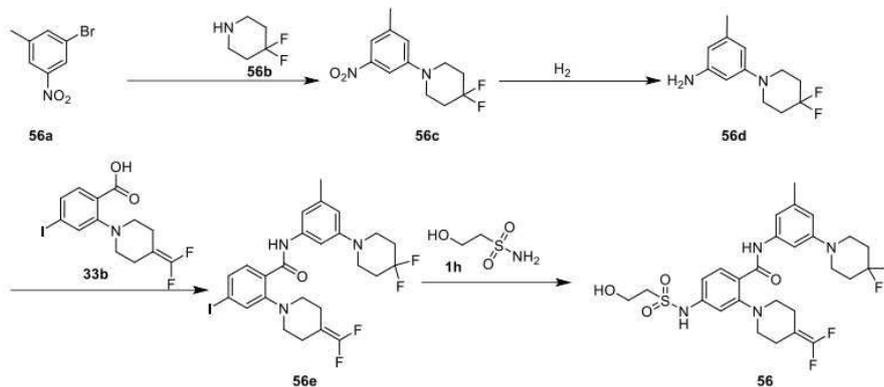
화합물 55b(100 mg, 0.21 mmol), 화합물 55c(27 mg, 0.21 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(2 mL)에 용해시키고, 아이스배스 하에 수소화나트륨(8 mg, 60%)을 첨가한 후 반응액을 80°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 포화 염화암모늄 용액을 첨가하여 킨칭하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 55d(50 mg, 수율: 41%)를 얻었다. MS m/z 583.5 $[M+H]^+$.

[0456]

화합물 1h(10 mg, 0.08 mmol), 사르코신(3 mg, 0.04 mmol), 요오드화제일구리(13 mg, 0.07 mmol), 인산칼륨(45 mg, 0.21 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 53a(24 mg, 0.04 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 55(14 mg, 수율:35%)를 얻었다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.46 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 4.97 (br, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 4H), 3.75 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.53-1.38 (m, 4H), 0.38-0.32 (m, 2H), 0.28-0.22 (m, 2H). MS m/z 580.2 $[M+H]^+$.

[0457]

실시예 55: 화합물 56의 합성



[0458]

[0459]

화합물 56a(1 g, 4.22 mmol), 화합물 56b(1.02 g, 8.44 mmol), 나트륨 tert-부톡사이드(1.22 g, 12.66 mmol)트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(386 mg, 0.42 mmol), 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필페닐(402 mg, 0.84 mmol)을 순차적으로 톨루엔(10 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 100°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 여과하고, 여액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=5:1)로 분리 및 정제하여 황색 고체 생성물 56c(800 mg, 수율: 68%)를 얻었다.

[0460]

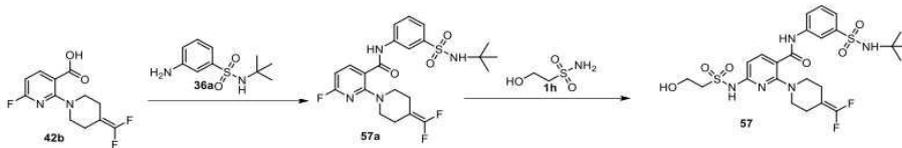
화합물 56c(370 mg, 1.44 mmol)를 메탄올(15 mL)에 용해시킨 다음, Pd/C(10%, 60 mg)를 첨가한 후 반응액을 수소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 여과하고, 여액을 감압 농축하여 조생성물을 얻었으며, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=4:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 56d(300 mg, 수율: 92%)를 얻었다. MS m/z 227.3 $[M+H]^+$.

[0461]

화합물 56d(66 mg, 0.29 mmol), 화합물 33b(110 mg, 29 mmol)를 아세트니트릴(3 mL)에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(113 mg, 0.87 mmol)을 적가한 다음, *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(138 mg, 0.44 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 56e(140 mg, 수율: 82%)를 얻었다. MS m/z 588.5 $[M+H]^+$.

[0462] 화합물 1h(13 mg, 0.10 mmol), 사르코신(4 mg, 0.04 mmol), 요오드화제일구리(13 mg, 0.08 mmol), 인산칼륨(51 mg, 0.24 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 56e(50 mg, 0.08 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조 생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=2:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 56(24 mg, 수율: 48%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.82 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.34-3.27 (m, 6H), 2.96 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.30 (br, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.11-1.94 (m, 4H). MS *m/z* 585.2 [M+H]⁺.

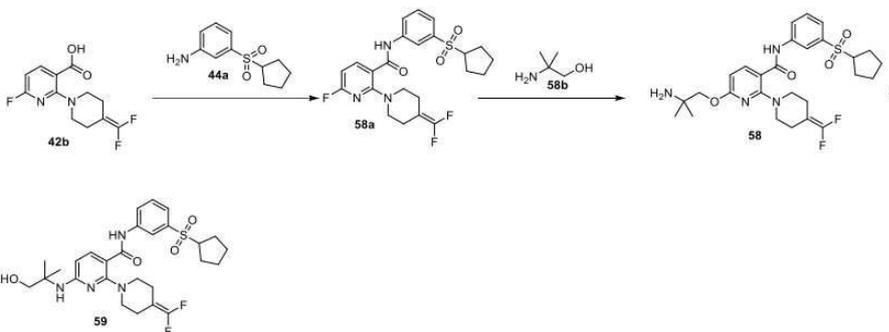
[0463] 실시예 56: 화합물 57의 합성



[0464] 화합물 42b(160 mg, 0.59 mmol)를 아세트니트릴(3 mL)에 용해시키고, 화합물 36a(148 mg, 0.65 mmol), 메틸이미다졸(120 mg, 1.46 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(198 mg, 0.71 mmol)를 첨가하여 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 퀴칭하고, 디클로로메탄(5 mL×3)으로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조 생성물을 분취용 박층 플레이트(에틸아세테이트:석유에테르=5:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 57a(170 mg, 수율: 60%)를 얻었다. MS *m/z* 483.0 [M+H]⁺.

[0465] 화합물 57a(55 mg, 0.11 mmol)을 디메틸설폭사이드(1 mL)에 용해시키고, 화합물 1h(29 mg, 0.23 mmol), 탄산세슘(74 mg, 0.23 mmol)을 첨가하여 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 100°C에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조 생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 57(20 mg, 수율:30%)을 얻었다. MS *m/z* 588.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.76 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 4H), 2.48 - 2.25 (m, 4H), 1.26 (s, 9H).

[0467] 실시예 57: 화합물 58 및 화합물 59의 합성



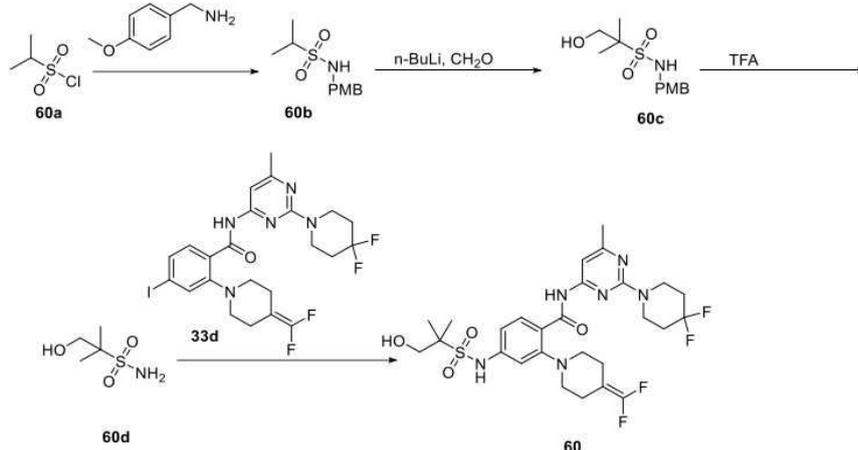
[0468] 화합물 42b(70 mg, 0.26 mmol)를 아세트니트릴(2 mL)에 용해시키고, 화합물 44a(64 mg, 0.28 mmol), 메틸이미다졸(53 mg, 0.64 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트(86 mg, 0.31 mmol)를 첨가하여 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 퀴칭하고, 디클로로메탄(5 mL×3)으로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조 생성물을 분취용 박층 플레이트(에틸아세테이트:석유에테르=5:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체

화합물 58a(75 mg, 수율: 61%)를 얻었다. MS m/z 480.0 [M+H]⁺.

[0470] 화합물 58a(75 mg, 0.16 mmol)을 디메틸설폭사이드(1 mL)에 용해시키고, 화합물 58b(84 mg, 0.94 mmol), 인산 칼륨(200 mg, 0.94 mmol)을 첨가하여 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 120°C에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 킁칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 58(8 mg, 수율: 9%) 및 백색 고체 화합물 59(2 mg, 수율: 2%)를 얻었다. 화합물 58: MS m/z 549.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.49 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.24-3.19 (m, 4H), 2.44-2.37 (m, 4H), 2.14 -2.04 (m, 2H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 2H), 1.30 (s, 6H).

[0471] 화합물 59: MS m/z 549.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.86 (s, 1H), 8.30 - 8.24 (m, 1H), 8.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.17 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.48 - 2.35 (m, 4H), 2.15 - 2.02 (m, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.68 - 1.59 (m, 2H), 1.44 (s, 6H).

[0472] 실시예 58: 화합물 60의 합성



[0473]

[0474] 4-메톡시벤질아민(964 mg, 7.04 mmol)을 디클로로메탄(15 mL)에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(2.7 g, 21.12 mmol)을 첨가한 다음, 이소프로필설포닐 클로라이드(1.0 g, 7.04 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 60b(655 mg, 수율:38%; PMB: 4-메톡시벤질)를 얻었다. MS m/z 244.5 [M+H]⁺.

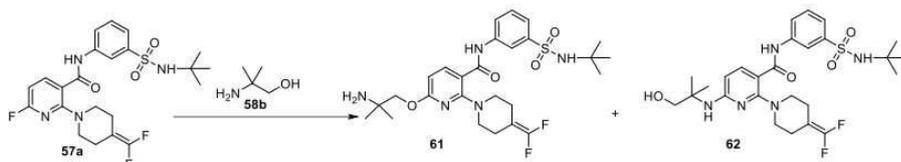
[0475] 화합물 60b(300 mg, 1.23 mmol)를 테트라히드로푸란(6 mL)에 용해시키고, 질소 분위기 하에 -78°C로 냉각시킨 후, *n*-부틸리튬(2.5 M, 1.2 mL)을 적가하였다. 반응액을 온도를 유지하면서 0.5시간 동안 교반한 다음, 파라포름알데히드(74 mg, 2.46 mmol)를 첨가하고, 실온으로 올리고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화 암모늄 용액으로 킁칭하고, 에틸아세테이트(20 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 오일상 화합물 60c(126 mg, 수율:37%)를 얻었다. MS m/z 274.6 [M+H]⁺.

[0476] 화합물 60c(126 mg, 0.46 mmol)를 디클로로메탄(4 mL)에 용해시킨 다음, 트리플루오로아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토 그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 60d(36 mg, 수율: 51%)를 얻었다. MS m/z 154.6 [M+H]⁺.

[0477] 화합물 60d(21 mg, 0.14 mmol), 사르코신(3 mg, 0.03 mmol), 요오드화제일구리(6mg, 0.03 mmol), 인산칼륨(44 mg, 0.21 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에

50℃에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 33d(40 mg, 0.07 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100℃에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 60(21 mg, 수율: 50%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.97 (s, 1H), 10.09 (br, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 5.14 (br, 1H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.02-2.92 (m, 4H), 2.55-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.97-1.85 (m, 4H), 1.24 (s, 6H). MS *m/z* 615.2 [M+H]⁺.

[0478] 실시예 59: 화합물 61 및 화합물 62의 합성

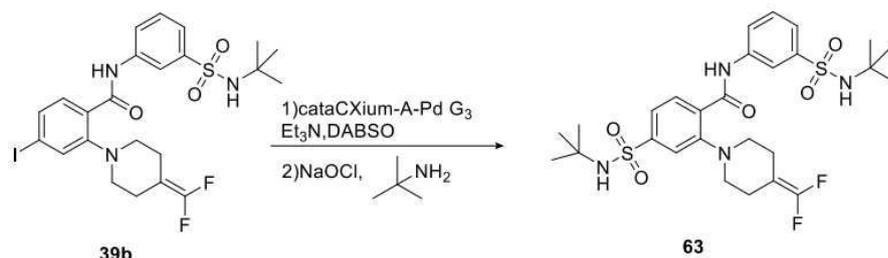


[0479]

[0480] 화합물 57a(70 mg, 0.15 mmol)을 디메틸설폭사이드(1 mL)에 용해시키고, 화합물 58b(78 mg, 0.88 mmol), 인산 칼륨(185 mg, 0.87 mmol)을 첨가하여 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 120℃에서 밤새 반응시켰다. 반응 혼합물을 물로 킨칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 61(6 mg, 수율: 8%) 및 백색 고체 화합물 62(4 mg, 수율: 5%)를 얻었다. 화합물 61: MS *m/z* 552.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.35 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.75 (br, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.25 - 3.11 (m, 4H), 2.45 - 2.31 (m, 4H), 1.32 (s, 6H), 1.27 (s, 9H).

[0481] 화합물 62: MS *m/z* 552.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 11.79 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.51 (br, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.16 (t, *J* = 5.7 Hz, 4H), 2.45 - 2.41 (m, 4H), 1.44 (s, 6H), 1.26 (s, 9H).

[0482] 실시예 60: 화합물 63의 합성

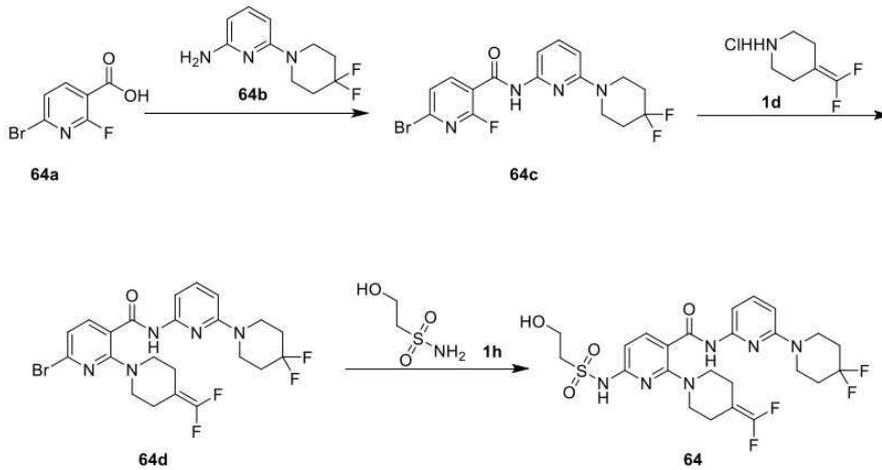


[0483]

[0484] 화합물 39b(42 mg, 0.07 mmol), 메탄술포네이트[n-부틸비스(1-아다만틸)포스핀](2-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II)(cataCXium-A-Pd G₃, 10 mg, 0.01 mmol), 트리에틸아민(21 mg, 0.21 mmol), 1,4-디아자비스클로[2.2.2]옥탄-1,4-디움-1,4-디솔피네이트(DABSO, 10 mg, 0.04 mmol)를 이소프로판올(i-PrOH, 1 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 첨가하여 밀봉된 튜브에 넣고, 질소 분위기 하에 85℃에서 가열하여 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, tert-부틸아민(10 mg, 0.14 mmol), 차아염소산나트륨(10 mg, 0.14 mmol)을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 에틸아세테이트(10 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 63(2 mg, 수율: 5%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.88 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H),

7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 4H), 3.06-3.01 (m, 4H), 2.24-2.19 (m, 4H), 1.13 (s, 9H), 1.09 (s, 9H). MS m/z 599.2 $[M+H]^+$.

[0485] 실시예 61: 화합물 64의 합성



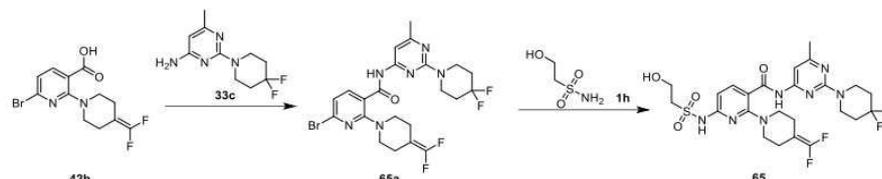
[0486]

[0487] 화합물 64a(100 mg, 0.45 mmol), 화합물 64b(96 mg, 0.45 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(175 mg, 1.35 mmol) 및 1-프로필포스포산 무수물(858 mg, 50% *N,N*-디메틸포름아미드 용액)을 순차적으로 1,2-디클로로에탄(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 64c(130 mg, 수율: 69%)를 얻었다. MS m/z 415.3, 417.3 $[M+H]^+$.

[0488] 화합물 64c(130 mg, 0.31 mmol), 화합물 1d(69 mg, 0.41 mmol), 탄산칼륨(128 mg, 0.93 mmol)를 아세트니트릴(3 mL)에 용해시키고, 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 여과하고, 여액을 감압 농축하여 조생성물을 얻었으며, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 64d(100 mg, 수율: 60%)를 얻었다. MS m/z 528.0, 530.0 $[M+H]^+$.

[0489] 화합물 1h(9 mg, 0.07 mmol), (1*R*,2*R*)-(-)-*N,N'*-디메틸-1,2-시클로헥산디아민(4 mg, 0.03 mmol), 요오드화제일구리(11 mg, 0.06 mmol), 인산칼륨(38 mg, 0.18 mmol), 화합물 64d(30 mg, 0.06 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 100°C에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 킁칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=2:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 64(20 mg, 수율: 61%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.22 (s, 1H), 10.91 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.52 (br, 1H), 6.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.96 (br, 1H), 3.80 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.73 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.67 (br, 4H), 3.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 4H), 2.43 (br, 4H), 1.97-1.86 (m, 4H). MS m/z 573.1 $[M+H]^+$.

[0490] 실시예 62: 화합물 65의 합성



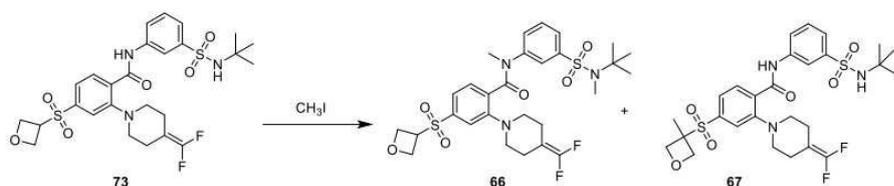
[0491]

[0492] 화합물 42b(150 mg, 0.45 mmol), 화합물 33c(102 mg, 0.45 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(175 mg, 1.35 mmol) 및 1-프로필포스포산 무수물(858 mg, 50% *N,N*-디메틸포름아미드 용액)을 순차적으로 1,2-디클로로에탄(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 85°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응

액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 65a(60 mg, 수율: 24%)를 얻었다. MS m/z 544.3 & 546.3.

[0493] 화합물 1h(7 mg, 0.06 mmol), (1R,2R)-(-)-*N,N'*-디메틸-1,2-시클로헥산디아민(4 mg, 0.03 mmol), 요오드화제일구리(11 mg, 0.06 mmol), 인산칼륨(38 mg, 0.18 mmol), 화합물 65a(25 mg, 0.05 mmol)를 *N,N'*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 100°C에서 18시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=2:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 65(15 mg, 수율: 55%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.37 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.96 (br, 1H), 3.84 (br, 4H), 3.80 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.27-3.16 (m, 4H), 2.39 (br, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.99-1.86 (m, 4H). MS m/z 588.1 [M+H]⁺.

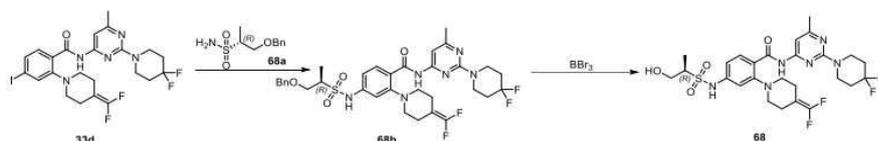
[0494] 실시예 63: 화합물 66 및 화합물 67의 합성



[0495]

[0496] 화합물 73(14 mg, 0.02 mmol)을 테트라히드로푸란(2 mL)에 용해시켰다. 반응액을 질소 분위기 하에 -78°C로 냉각시킨 후, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드의 테트라히드로푸란 용액(1.0 M, 0.08 mL)을 적가하였다. 반응액을 온도를 유지하면서 0.5시간 동안 교반한 다음, 요오드화메틸(14 mg, 0.10 mmol)을 적가하고, 적가 완료 후, 실온으로 올리고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(10 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 66(1.1 mg, 수율: 5%) 및 백색 고체 화합물 67(0.6 mg, 수율: 5%)을 얻었다. 화합물 66: MS m/z 612.1 [M+H]⁺. 화합물 67: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.89 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.11-3.07 (m, 4H), 2.20-2.16 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.09 (s, 9H). MS m/z 598.0 [M+H]⁺.

[0497] 실시예 64: 화합물 68의 합성



[0498]

[0499] 화합물 68a(47 mg, 0.20 mmol, 참고문헌 Organic Letters.2014,16,6248-6251), 사르코신(8 mg, 0.09 mmol), 요오드화제일구리(32 mg, 0.17 mmol), 인산칼륨(108 mg, 0.51 mmol)을 *N,N'*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 33d(100 mg, 0.17 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 18시간 동안 반응시키고, 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(15 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=2:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 68b(100 mg, 수율: 85%)를 얻었다. MS m/z 691.3 [M+H]⁺.

[0500] 화합물 68b(100 mg, 0.14 mmol)를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, -78°C에서 삼브롬화붕소(72 mg, 0.28 mmol)를 첨가한 후, 이 온도에서 30분 동안 계속 반응시키고, 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 농축하고,

은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 68(60 mg, 수율: 69%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.90 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.03 (br, 1H), 3.83 (br, 5H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.98 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS *m/z* 601.2 [M+H]⁺.

[0501] 실시예 65: 화합물 69의 합성

[0502]

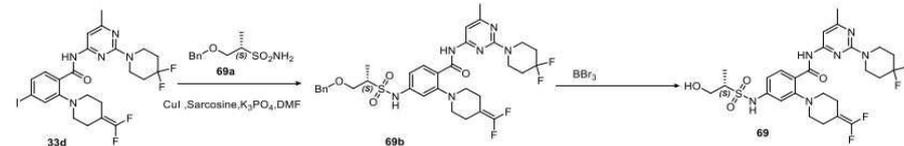
[0503]

[0504]

[0505]

[0506]

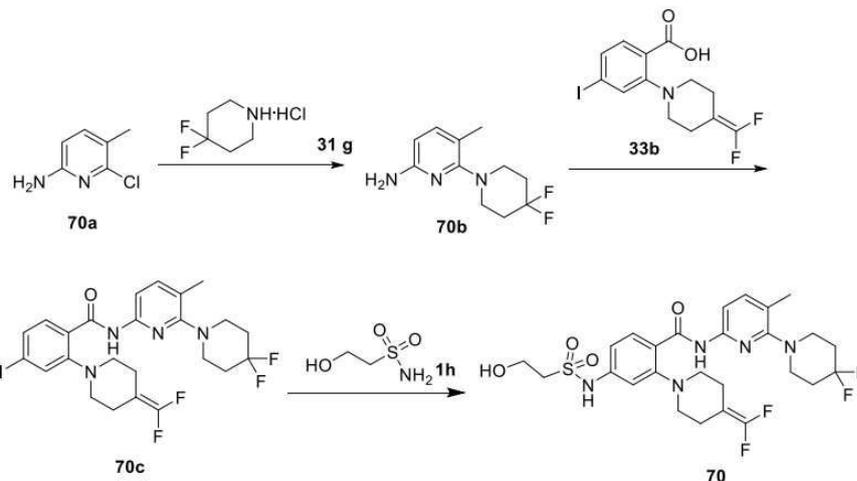
[0507]



화합물 69a(75 mg, 0.33 mmol, 참고문헌 Organic Letters.2014,16,6248-6251), 사르코신(10 mg, 0.11 mmol), 요오드화제일구리(21 mg, 0.11 mmol), 인산칼륨(140 mg, 0.66 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(3 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 33d(130 mg, 0.22 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(30 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 48(103 mg, 수율: 68%)을 얻었다. MS *m/z* 691.8 [M+H]⁺.

화합물 69b(103 mg, 0.15 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, -78°C로 냉각시킨 후, 삼브롬화붕소(56 mg, 0.22 mmol)를 적가하였다. 반응액을 온도를 유지하면서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 퀴칭하고, 디클로로메탄(5 mL×3)으로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 69(80 mg, 수율: 89%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.90 (s, 1H), 10.30 (br, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 5.03 (br, 1H), 3.92-3.77 (m, 5H), 3.53-3.45 (m, 1H), 3.31-3.22 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 4H), 2.56-2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS *m/z* 601.2 [M+H]⁺.

실시예 66: 화합물 70의 합성



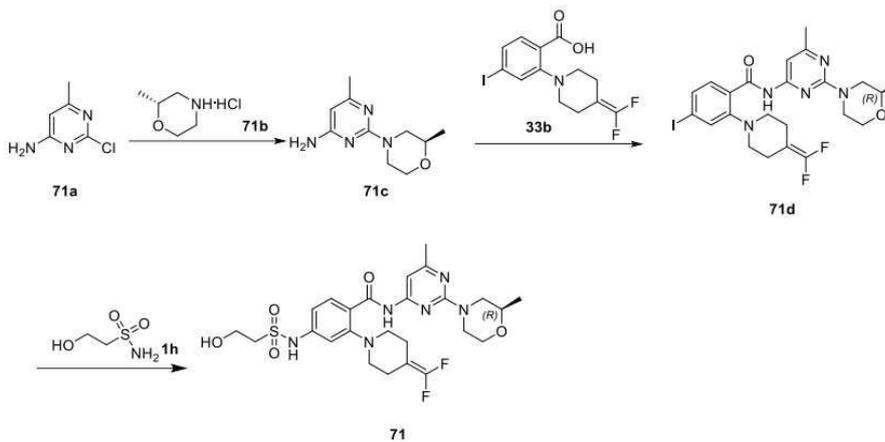
화합물 70a(300 mg, 2.1 mmol), 화합물 31g(430 mg, 2.74 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(816 mg, 6.31 mmol)을 *N*-메틸피롤리돈(1.5 mL)에 용해시키고, 반응액을 180°C에서 72시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 희석하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(30 mL×3)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수

로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=4:1)로 분리 및 정제하여 담황색 오일상 생성물 70b(60 mg, 수율: 13%)를 얻었다.

[0508] 화합물 70b(60 mg, 0.26 mmol), 화합물 33b(110 mg, 26 mmol)를 아세트니트릴(3 mL)에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(101 mg, 0.78 mmol)을 적가한 다음, *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(124 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 70c(130 mg, 수율: 84%)를 얻었다.

[0509] 화합물 1h(11 mg, 0.09 mmol)를 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 사르코신(4 mg, 0.04 mmol), 요오드화제일구리(13 mg, 0.07 mmol), 인산칼륨(45 mg, 0.21 mmol)을 첨가한 후 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 70c(40 mg, 0.07 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 70(23 mg, 수율: 58%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.70 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.16-3.10 (m, 4H), 2.99 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.55-2.49 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.12-2.01 (m, 4H). MS *m/z* 586.3 [M+H]⁺.

[0510] 실시예 67: 화합물 71의 합성



[0511]

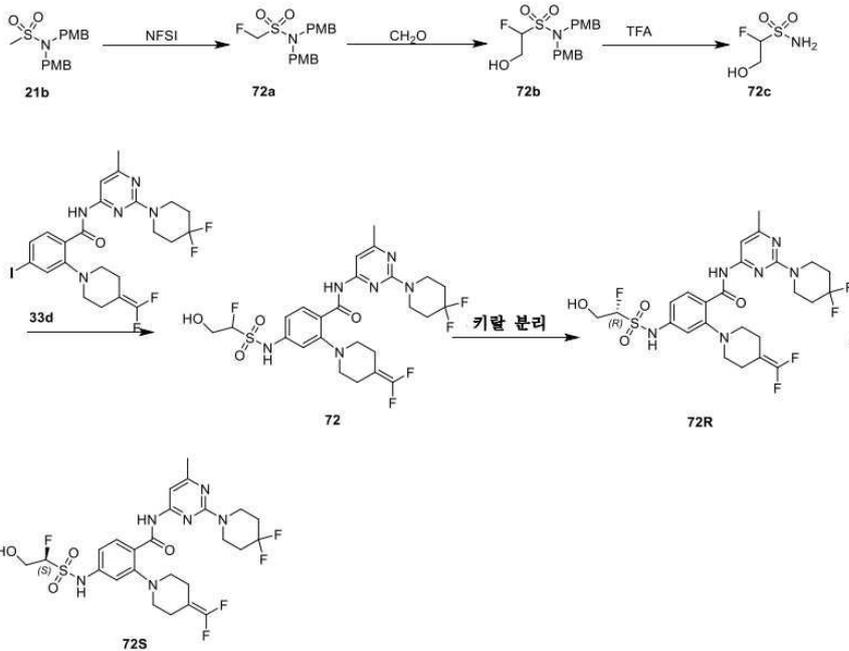
[0512] 화합물 71a(200 mg, 1.39 mmol), 화합물 71b(250 mg, 1.81 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(900 mg, 6.97 mmol)을 *N*-메틸피롤리돈(1.5 mL)에 용해시키고, 반응액을 150°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 물을 첨가하여 희석하였다. 혼합액을 에틸아세테이트(3×30 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=4:1)로 분리 및 정제하여 담황색 오일상 생성물 71c(200 mg, 수율: 69%)를 얻었다.

[0513] 화합물 33b(100 mg, 0.26 mmol)를 1,2-디클로로에탄(2 mL)에 용해시킨 다음, 염화티오닐(47 mg, 0.40 mmol)을 첨가하고, 반응액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 상기 반응액을 화합물 71c(55 mg, 0.26 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘(96 mg, 0.79 mmol)의 1,2-디클로로에탄(1 mL)에 적가하고, 반응액을 85°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=10:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 71d(60 mg, 수율:39%)를 얻었다.

[0514] 화합물 1h(20 mg, 0.16 mmol), 사르코신(4 mg, 0.05 mmol), 요오드화제일구리(19 mg, 0.10 mmol), 인산칼륨(64 mg, 0.03 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 71d(60 mg, 0.10 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층

을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(디클로로메탄:메탄올=20:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 71(20 mg, 수율:34%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.06 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.97 (br, 1H), 4.33 (br, 2H), 3.84 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.50-3.37 (m, 5H), 2.99 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.59-2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). MS *m/z* 567.2 [M+H]⁺.

[0515] 실시예 68: 화합물 72의 합성



[0516]

[0517] 화합물 21b(1.50 g, 4.48 mmol; PMB: 4-메톡시벤질)를 테트라히드로푸란(20 mL)에 용해시키고, 질소 분위기 하에 -78°C로 냉각시킨 후, *n*-부틸리튬(2.5 M, 1.9 mL)을 적가하였다. 반응액을 온도를 유지하면서 0.5시간 동안 교반한 다음, *N*-플루오로벤젠설폰이미드(NFSI, 1.48 g, 4.70 mmol)를 첨가하고, 실온으로 올리고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(50 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 72a(530 mg, 수율:34%)를 얻었다. MS *m/z* 354.3 [M+H]⁺.

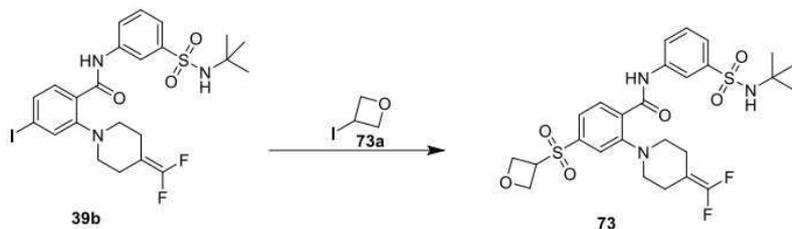
[0518] 화합물 72a(530 mg, 1.50 mmol)를 테트라히드로푸란(10 mL)에 용해시키고, 질소 분위기 하에 -78°C로 냉각시킨 후, *n*-부틸리튬(2.5 M, 0.6 mL)을 적가하였다. 반응액을 온도를 유지하면서 0.5시간 동안 교반한 다음, 파라포름알데히드(48 mg, 1.58 mmol)를 첨가하고, 실온으로 올리고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(20 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 오일상 화합물 72b(142mg, 수율: 25%)를 얻었다. MS *m/z* 384.6 [M+H]⁺.

[0519] 화합물 72b(142 mg, 0.37 mmol)를 디클로로메탄(4 mL)에 용해시킨 다음, 트리플루오로아세트산(TFA, 2 mL)을 첨가하였다. 반응액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 오일상 화합물 72c(31 mg, 수율: 58%)를 얻었다.

[0520] 화합물 72c(20 mg, 0.14 mmol), 사르코신(3 mg, 0.03 mmol), 요오드화제일구리(6mg, 0.03 mmol), 인산칼륨(44 mg, 0.21 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 33d(40 mg, 0.07 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한

후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 72(2 mg, 수율: 5%)를 얻었다. MS m/z 605.1 [M+H]⁺. 키랄 분리를 통해 화합물 72(2 mg, 수율: 5%)로부터 화합물 72S 및 화합물 72R을 얻을 수 있다.

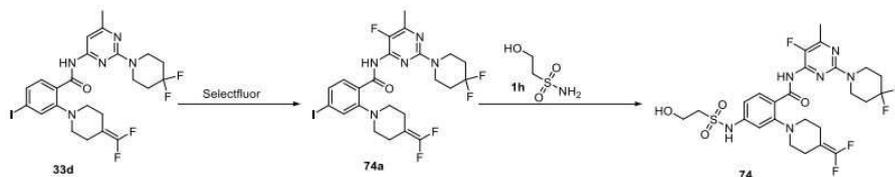
[0521] 실시예 69: 화합물 73의 합성



[0522]

[0523] 화합물 39b(100 mg, 0.17 mmol), 메타중아황산칼륨(75 mg, 0.34 mmol), 테트라부틸암모늄브로마이드(60 mg, 0.19 mmol), 포름산나트륨(25 mg, 0.37 mmol), 트리페닐포스핀(9 mg, 0.03 mmol), 1,10-페난트롤린(6 mg, 0.03 mmol), 팔라듐아세테이트(4 mg, 0.02 mmol)를 디메틸설폭사이드(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 70°C에서 가열하여 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음 3-요오드옥세탄(69 mg, 0.37 mmol)을 첨가하고, 120°C에서 가열하여 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석한 후, 규조토로 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 고체 화합물 73(18 mg, 수율: 18%)을 얻었다. MS m/z 584.1 [M+H]⁺.

[0524] 실시예 70: 화합물 74의 합성

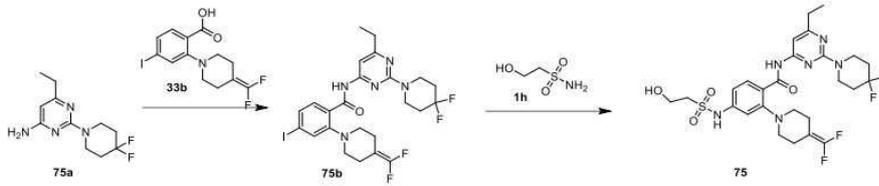


[0525]

[0526] 화합물 33d(108 mg, 0.18 mmol), 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄비스(테트라플루오로 보레이트)염(Selectfluor, 76 mg, 0.22 mmol), 탄산은(99 mg, 0.36 mmol)을 아세트니트릴(3 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 70°C에서 가열하여 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 규조토로 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 74a(22 mg, 수율: 20%)를 얻었다. MS m/z 608.5 [M+H]⁺.

[0527] 화합물 1h(9 mg, 0.7 mmol), 사르코신(2 mg, 0.02 mmol), 요오드화제일구리(4mg, 0.02 mmol), 인산칼륨(25 mg, 0.12 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(0.5 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50 °C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 74a(22 mg, 0.04 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 74(2 mg, 수율: 9%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.97 (br, 1H), 10.23 (br, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.07 (d, 1.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 6H), 3.35-3.33 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 4H), 2.42-2.34 (m, 4H), 2.32 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.99-1.87 (m, 4H). MS m/z 605.2 [M+H]⁺.

[0528] 실시예 71: 화합물 75의 합성

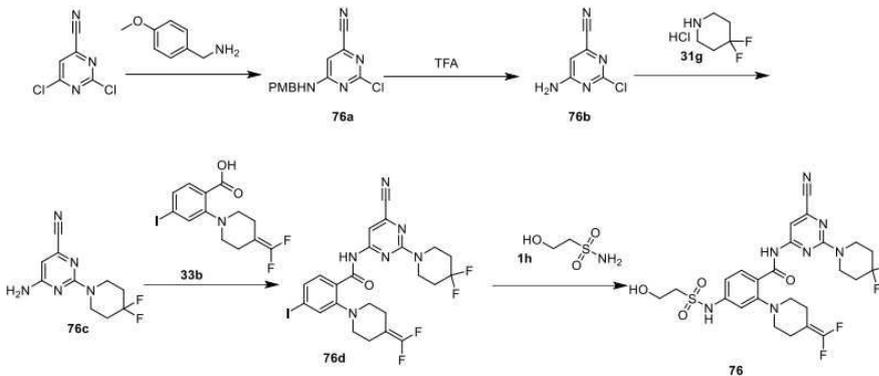


[0529]

[0530] 화합물 33b(78 mg, 0.21 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 염화티오닐(37 mg, 0.32 mmol)을 적가한 후, 반응액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 1,4-디옥산(2 mL)으로 용해시키고, 화합물 75a(50 mg, 0.21 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(77 mg, 0.63 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(81 mg, 0.63 mmol)의 1,4-디옥산(1 mL)의 혼합 용액에 적가하였다. 반응액을 90°C에서 가열하여 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 고체 화합물 75b(40 mg, 수율:32%)를 얻었다. MS m/z 604.3 $[M+H]^+$.

[0531] 화합물 1h(12 mg, 0.09 mmol), 사르코신(3 mg, 0.03 mmol), 요오드화제일구리(6 mg, 0.03 mmol), 인산칼륨(38 mg, 0.18 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 75b(38 mg, 0.06 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 쿨링하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 75(18 mg, 수율: 49%)를 얻었다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.95 (s, 1H), 10.33 (br, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.97 (br, 1H), 3.93-3.78 (m, 4H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.04-2.95 (m, 4H), 2.59 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.56-2.49 (m, 4H), 1.98-1.87 (m, 4H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H). MS m/z 601.2 $[M+H]^+$.

[0532] 실시예 72: 화합물 76의 합성



[0533]

[0534] 2,6-디클로로-4-시아노피리미딘(500 mg, 2.89 mmol), 4-메톡시벤질아민(396 mg, 2.89 mmol)을 디클로로메탄(10 mL)에 용해시킨 다음, *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.12 g, 8.67 mmol)을 적가하였다. 반응액을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 76a(430 mg, 수율: 54%; PMB: 4-메톡시벤질)를 얻었다. MS m/z 275.4, 277.4 $[M+H]^+$.

[0535] 화합물 76a(430 mg, 1.57 mmol) 1,2-디클로로에탄(5 mL)에 용해시킨 다음, 트리플루오로아세트산(2 mL)을 적가하였다. 반응액을 70°C에서 가열하여 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 76b(240 mg, 수율: 99%)를 얻었다. MS m/z 155.5 & 157.5 $[M+H]^+$.

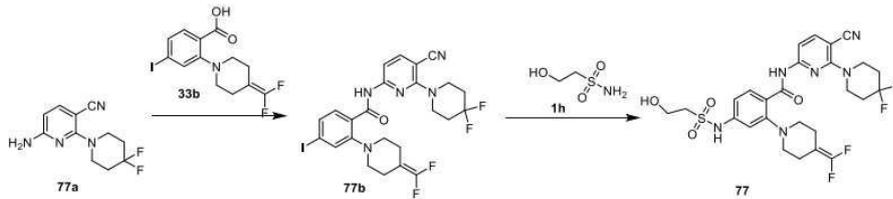
[0536] 화합물 76b(241 mg, 1.56 mmol), 화합물 31g(367 mg, 2.34 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(604 mg, 4.68 mmol)을 *N*-메틸피롤리돈(3 mL)에 용해시켰다. 반응액을 150°C에서 가열하여 2시간 동안 교반하였다. 반응액을

실온으로 냉각시키고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 고체 화합물 76c(126 mg, 수율:34%)를 얻었다. MS m/z 240.2 [M+H]⁺.

[0537] 화합물 33b(109 mg, 0.29 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 염화티오닐(52 mg, 0.44 mmol)을 적가한 후, 반응액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 1,4-디옥산(2 mL)으로 용해시키고, 화합물 76c(69 mg, 0.29 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(107 mg, 0.87 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(112 mg, 0.87 mmol)의 1,4-디옥산(1 mL)의 혼합 용액에 적가하였다. 반응액을 90°C에서 가열하여 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 고체 화합물 76d(113 mg, 수율: 66%)를 얻었다. MS m/z 601.4 [M+H]⁺.

[0538] 화합물 1h(21 mg, 0.16 mmol), 사르코신(4 mg, 0.05 mmol), 요오드화제일구리(10 mg, 0.03 mmol), 인산칼륨(70 mg, 0.33 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 76d(63 mg, 0.11 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 76(29 mg, 수율: 43%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.51 (s, 1H), 10.36 (br, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 4.94 (br, 1H), 3.86-3.79 (m, 4H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.04-2.96 (m, 4H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.04-1.91 (m, 4H). MS m/z 598.1 [M+H]⁺.

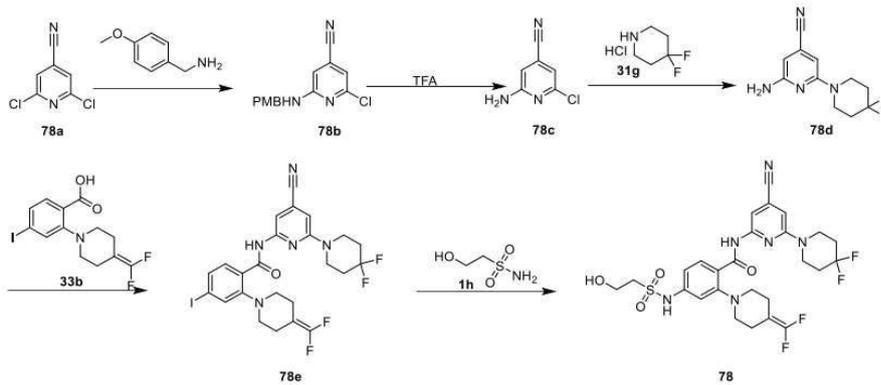
[0539] 실시예 73: 화합물 77의 합성



[0540] [0541] 화합물 33b(68 mg, 0.29 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 염화티오닐(51 mg, 0.43 mmol)을 적가한 후, 반응액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 1,4-디옥산(2 mL)으로 용해시키고, 화합물 77a(108 mg, 0.29 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(107 mg, 0.87 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(112 mg, 0.87 mmol)의 1,4-디옥산(2 mL)의 혼합 용액에 적가하였다. 반응액을 90°C에서 가열하여 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 고체 화합물 77b(74 mg, 수율: 43%)를 얻었다. MS m/z 600.4 [M+H]⁺.

[0542] 화합물 1h(13 mg, 0.11 mmol), 사르코신(3 mg, 0.03 mmol), 요오드화제일구리(7 mg, 0.06 mmol), 인산칼륨(44 mg, 0.21 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 77b(40 mg, 0.07 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 77(18 mg, 수율: 45%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.01 (s, 1H), 10.33 (br, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 4.98 (br, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.74-3.68 (m, 4H), 3.37 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.03-2.96 (m, 4H), 2.52-2.46 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 4H). MS m/z 597.1 [M+H]⁺.

[0543] 실시예 74: 화합물 78의 합성



[0544]

[0545] 화합물 78a(500 mg, 2.89 mmol), 4-메톡시벤질아민(396 mg, 2.89 mmol)을 *N*-메틸피롤리돈(5 mL)에 용해시킨 다음, *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.12 g, 8.67 mmol)을 적가하였다. 반응액을 80°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응액을 에틸아세테이트(5 mL×3) 및 물(3 mL)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 78b(600 mg, 수율: 76%; PMB: 4-메톡시벤질)를 얻었다. MS m/z 274.1 & 276.1[M+H]⁺.

[0546]

[0547] 화합물 78b(300 mg, 1.10 mmol)를 1,2-디클로로에탄(5 mL)에 용해시킨 다음, 트리플루오로아세트산(2 mL)을 적가하였다. 반응액을 70°C에서 가열하여 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 81c(82mg, 수율: 49%)를 얻었다. MS m/z 154.0, 156.0[M+H]⁺.

[0548]

[0549] 화합물 78c(82 mg, 0.53 mmol), 화합물 31g(109 mg, 0.69 mmol), *N,N*-디이소프로필에틸아민(207 mg, 1.59 mmol)을 *N*-메틸피롤리돈(3 mL)에 용해시켰다. 반응액을 160°C에서 가열하여 18시간 동안 교반하였다. 에틸아세테이트(5 mL×3) 및 물(3 mL)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 반응액을 실온으로 냉각시키고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 고체 화합물 78d(30 mg, 수율: 24%)를 얻었다. MS m/z 239.3 [M+H]⁺.

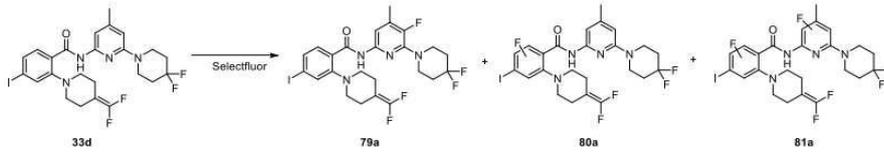
[0548]

[0549] 화합물 33b(40 mg, 0.11 mmol)를 디클로로메탄(2 mL)에 용해시키고, 염화티오닐(19 mg, 0.16 mmol)을 적가한 후, 반응액을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 1,4-디옥산(2 mL)으로 용해시키고, 화합물 78d(25 mg, 0.11 mmol), 4-디메틸아미노피리딘(38 mg, 0.31 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(40 mg, 0.31 mmol)의 1,4-디옥산(1 mL)의 혼합 용액에 적가하였다. 반응액을 90°C에서 가열하여 2시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 고체 화합물 78e(34 mg, 수율: 53%)를 얻었다. MS m/z 600.3 [M+H]⁺.

[0549]

[0549] 화합물 1h(9 mg, 0.07 mmol), 사르코신(2 mg, 0.03 mmol), 요오드화제일구리(9 mg, 0.05 mmol), 인산칼륨(32 mg, 0.15 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 78e(32 mg, 0.05 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 쿼칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 78(9 mg, 수율: 28%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.93 (s, 1H), 10.29 (br, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 4.95 (br, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.74-3.62 (m, 4H), 3.36 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.67-2.48 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 4H). MS m/z 597.5 [M+H]⁺.

[0550] 실시예 75: 화합물 79, 화합물 80, 화합물 81의 합성

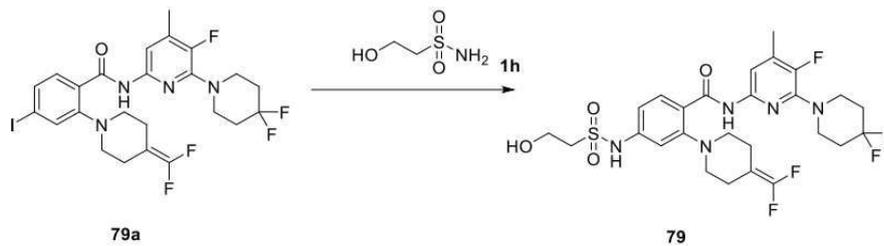


[0551]

[0552] 화합물 33d(240 mg, 0.41 mmol), 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄비스(테트라플루오로보레이트)염(218 mg, 0.61 mmol), 탄산은(226 mg, 0.082 mmol)을 아세트니트릴(3 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 30°C에서 가열하여 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 구조토로 여과하고, 여액을 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 79a(40 mg, 수율: 16%), 화합물 80a(10 mg, 수율: 4%) 및 화합물 81a(10 mg, 수율: 4%)를 얻었다. 그 중 화합물 80a 및 화합물 81a의 구조에서 불소 원자의 치환 위치는 불확실하다.

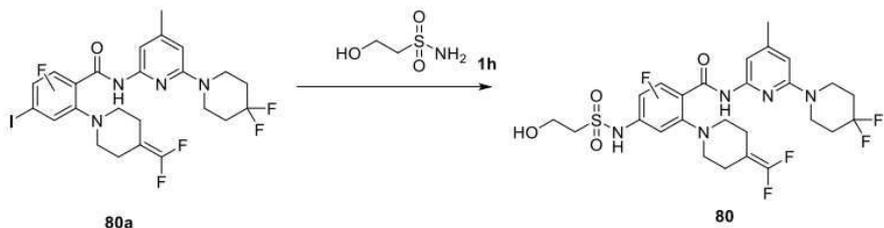
[0553] 화합물 79a: MS m/z 607.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.52 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 3.50 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.02 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.25 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.07-1.96 (m, 4H).

[0554] 화합물 80a: MS m/z 607.1 $[M+H]^+$. 화합물 81a: MS m/z 625.1 $[M+H]^+$.



[0555]

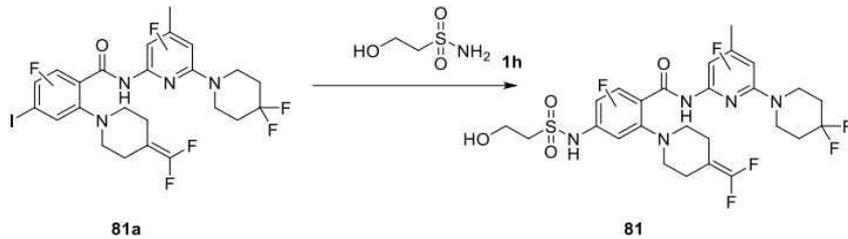
[0556] 화합물 1h(9 mg, 0.07 mmol), 사르코신(2 mg, 0.02 mmol), 요오드화제일구리(4mg, 0.02 mmol), 인산칼륨(25 mg, 0.12 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(0.5 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 79a(24 mg, 0.04 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 79(10 mg, 수율: 42%)를 얻었다. MS m/z 604.1 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.52 (s, 1H), 10.23 (br, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.94 (br, 1H), 3.76 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 3.35 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 5.5 Hz, 4H), 2.53-2.48 (m, 4H), 2.25 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.04-1.96 (m, 4H).



[0557]

[0558] 화합물 1h(4 mg, 0.04 mmol), 사르코신(2 mg, 0.01 mmol), 요오드화제일구리(4mg, 0.02 mmol), 인산칼륨(12 mg, 0.06 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(0.5 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 80a(10 mg, 0.02 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추

출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 80(3 mg, 수율:30%)를 얻었다. 화합물 80a의 구조에서 불소 원자의 치환 위치는 불확실하다. MS m/z 604.1 $[M+H]^+$.



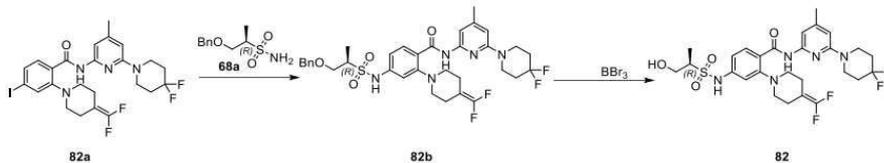
[0559]

[0560]

화합물 1h(4 mg, 0.04 mmol), 사르코신(2 mg, 0.01 mmol), 요오드화제일구리(4mg, 0.02 mmol), 인산칼륨(12 mg, 0.06 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(0.5 mL)에 용해시키고, 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 81a(10 mg, 0.02 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(5 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=1:2)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 81(3 mg, 수율:30%)를 얻었다. 화합물 81a의 구조에서 불소 원자의 치환 위치는 불확실하다. MS m/z 622.1 $[M+H]^+$.

[0561]

실시예 76: 화합물 82의 합성



[0562]

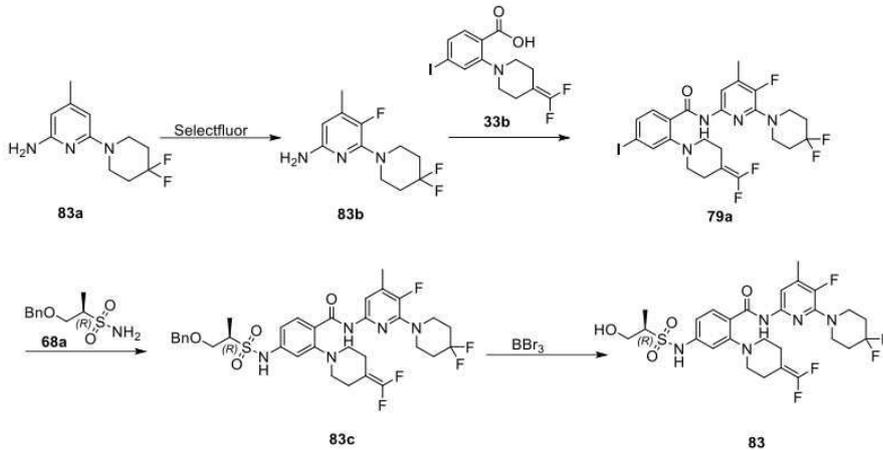
[0563]

화합물 68a(18 mg, 0.078 mmol), 사르코신(2.6 mg, 0.03 mmol), 요오드화제일구리(11 mg, 0.06 mmol), 인산칼륨(38 mg, 0.18 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 82a(35 mg, 0.06 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 18 시간 동안 반응시키고, 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀀칭하고, 에틸아세테이트(15 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=2:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 82b(19 mg, 수율: 46%)를 얻었다. MS m/z 690.2 $[M+H]^+$.

[0564]

화합물 82b(19 mg, 0.03 mmol)를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, -78°C에서 삼브롬화붕소(23 mg, 0.09 mmol)를 첨가한 후, 이 온도에서 30분 동안 계속 반응시키고, 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 82(11 mg, 수율: 67%)를 얻었다. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.44 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.02 (br, 1H), 3.8-3.81 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 4H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 2.98 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 4H), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z 600.1 $[M+H]^+$.

[0565] 실시예 77: 화합물 83의 합성



[0566]

[0567]

화합물 83a(500 mg, 2.2 mmol)를 트리클로로메탄과 물의 혼합 용액(10 mL)에 용해시키고, 실온에서 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄비스(테트라플루오로보레이트)염(Selectfluor, 779 mg, 2.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 오일상 화합물 83b(100 mg, 수율: 19%)를 얻었다. MS m/z 246.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.05-1.97 (m, 4H). NOESY NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) 5.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, Ar-H)과 5.45 (s, 2H, NH₂)에는 관련 신호가 있고, 5.81 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, Ar-H)과 2.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, CH₃)에는 관련 신호가 있으며, 3.41 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H, CH₂×2)과 2.05-1.97 (m, 4H, CH₂×2)에는 관련 신호가 있다.

[0568]

화합물 83b(45 mg, 0.18 mmol), 화합물 33b(69 mg, 0.18 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(102 mg, 0.27 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(70 mg, 0.54 mmol)을 순차적으로 아세트니트릴(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 질소 분위기 하에 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=15:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 79a(70 mg, 수율: 63%)를 얻었다. MS m/z 607.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 3.50 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 3.02 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.50-2.43 (m, 4H), 2.25 (d, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.07-1.96 (m, 4H).

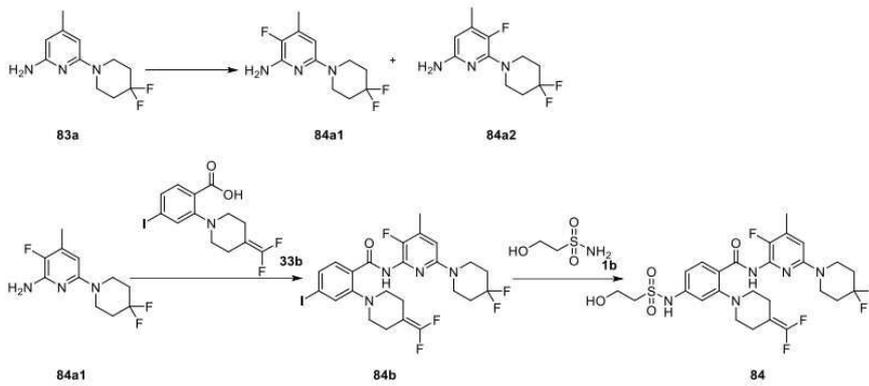
[0569]

화합물 68a(17 mg, 0.075 mmol), 사르코신(2.6 mg, 0.03 mmol), 요오드화제일구리(11 mg, 0.06 mmol), 인산칼륨(38 mg, 0.18 mmol)을 *N,N*-디메틸포름아미드(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 79a(35 mg, 0.06 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 18시간 동안 반응시키고, 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 퀴칭하고, 에틸아세테이트(15 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=2:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 83c(22 mg, 수율: 54%)를 얻었다. MS m/z 708.2 [M+H]⁺.

[0570]

화합물 83c(22 mg, 0.03 mmol)를 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, -78°C에서 삼브롬화붕소(23 mg, 0.09 mmol)를 첨가한 후, 이 온도에서 30분 동안 계속 반응시키고, 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=1:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 83(12 mg, 수율: 63%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.52 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.16-7.07 (m, 1H), 5.07 (br, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 5H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.97 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.54-2.49 (m, 4H), 2.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 2.06-1.94 (m, 4H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS m/z 618.3 [M+H]⁺.

[0571] 실시예 78: 화합물 84의 합성



[0572]

[0573]

화합물 83a(2.7 g, 11.88 mmol)를 트리클로로메탄과 물(3:1, 150 mL)의 혼합 용액에 용해시키고, 0°C에서 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄비스(테트라플루오로보레이트)염(6.3 g, 17.82 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 오일상 화합물 84a1(620 mg, 수율: 21%) 및 황색 오일상 화합물 83b(1.1 g, 수율:38%)를 얻었다. 화합물 84a1: ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.88 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.54-3.46 (m, 4H), 2.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.98-1.87 (m, 4H). MS *m/z* 246.2 [M+H]⁺.

[0574]

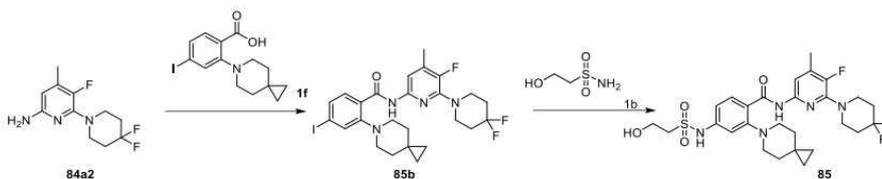
화합물 84a1(50 mg, 0.20 mmol), 화합물 33b(77 mg, 0.20 mmol), *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(81 mg, 0.3 mmol) 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(78 mg, 0.60 mmol)을 순차적으로 아세트니트릴(2 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유에테르:에틸아세테이트=15:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 생성물 84b(40 mg, 수율:32%)를 얻었다. MS *m/z* 607.0 [M+H]⁺.

[0575]

화합물 1b(12 mg, 0.09 mmol), 사르코신(4 mg, 0.04 mmol), 요오드화제일구리(17 mg, 0.09 mmol), 인산칼륨(57 mg, 0.27 mmol)를 DMF(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 84b(40 mg, 0.07 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 18시간 동안 반응시키고, 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 쿼칭하고, 에틸아세테이트(15 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=2:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 84(20 mg, 수율: 50%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.36 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.94 (br, 1H), 3.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.58 (br, 4H), 3.36-3.32 (m, 2H), 2.97 (br, 4H), 2.45 (br, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 4H). MS *m/z* 604.1 [M+H]⁺.

[0576]

실시예 79: 화합물 85의 합성



[0577]

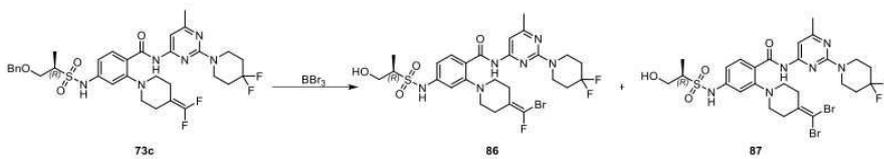
[0578]

화합물 83b(50 mg, 0.20 mmol), 화합물 1f(73 mg, 0.20 mmol)를 아세트니트릴(2 mL)에 용해시키고, *N,N*-디이소프로필에틸아민(79 mg, 0.60 mmol)을 적가한 다음, *N,N,N',N'*-테트라메틸-0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트(116 mg, 0.30 mmol)를 첨가하였다. 반응액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응액을 감압 농축한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 및 정제하여 황색 오일상 생성물 85b(100 mg, 수율:

84%)를 얻었다. MS m/z 585.1 [M+H]⁺.

[0579] 화합물 1b(13 mg, 0.10 mmol), 사르코신(4 mg, 0.04 mmol), 요오드화제일구리(17 mg, 0.09 mmol), 인산칼륨(57 mg, 0.27 mmol)를 DMF(1 mL)에 용해시켜 밀봉된 튜브에 넣고 질소 분위기 하에 50°C에서 5분 동안 반응시켰다. 그런 다음 화합물 85b(40 mg, 0.07 mmol)를 첨가하여 질소 분위기 하에 100°C에서 18시간 동안 반응시키고, 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 킨칭하고, 에틸아세테이트(15 mL×3)로 추출한 후, 유기층을 합하여 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 농축한 후, 얻은 조생성물을 분취용 박층 플레이트(석유에테르:에틸아세테이트=2:1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 85(11 mg, 수율: 27%)를 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.95 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.64-3.52 (m, 4H), 3.35 (br, 2H), 2.96 (br, 4H), 2.25 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.14-2.03 (m, 4H), 1.70 (br, 4H), 0.38 (s, 4H). MS m/z 582.0 [M+H]⁺.

[0580] 실시예 80: 화합물 86 및 87의 합성



[0581]

[0582] 화합물 73c(1.7 g, 2.46 mmol)를 디클로로메탄(50 mL)에 용해시키고, -20°C에서 삼브롬화붕소(6.15 mL, 2 M)를 첨가한 후, 이 온도에서 30분 동안 계속 반응시키고, 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 용액으로 킨칭하고, 혼합액을 디클로로메탄(3×30 mL)으로 추출한 후, 합한 유기상을 포화 식염수로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과 후 감압 농축하였다. 얻은 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄: 메탄올=20 :1)로 분리 및 정제하여 백색 고체 화합물 86(11.95 mg, 수율: 0.8%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.89 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 12.4, 7.8 Hz, 2H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.29-3.24 (m, 1H), 2.98 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.52 (br, 4H), 2.37-2.21 (m, 7H), 1.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS m/z 661.2, 663.1 [M+H]⁺. 백색 고체 화합물 87(28 mg, 수율: 1.9%)을 얻었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.92 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 5H), 3.48 (dd, *J* = 11.1, 7.3 Hz, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.97 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.54-2.51 (m, overlaps with DMSO), 2.49-2.47 (m, overlaps with DMSO), 2.31 (s, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). MS m/z 721.1, 723.1 [M+H]⁺.

[0583] 실시예 81: 난소암 세포주 OVCAR-3, 유방암 세포주 HCC1954 및 HCC1806의 증식에 대한 화합물의 억제

[0584] 성장 상태가 좋은 OVCAR-3, HCC1954 및 HCC1806 세포를 선택하고 트립신으로 소화시켰다. 신선한 배지를 첨가하고 균일하게 혼합한 후, 800 rpm에서 3분 동안 원심분리하였다. 세포를 웰당 OVCAR-3 세포 3300개, HCC1954 세포 2500개 및 HCC1806 세포 3000개의 접종 밀도로 96-웰 플레이트에 접종하고, 37°C 인큐베이터에서 밤새 배양하였다. 다음날 배양 플레이트를 꺼내어 4배 농도로 구배 희석하여 투여하였다. 블랭크 대조 웰에는 일반 배지만 포함되어 있고 세포와 DMSO는 포함되어 있지 않으며; DMSO 웰에는 세포가 포함되어 있으며 0.5% DMSO가 포함되어 있다. 96-웰 플레이트를 37°C 인큐베이터에 96시간 동안 배양하였다.

[0585] 세포 배양 플레이트를 실온에 30분 동안 놓아 평형을 유지하고; 각 웰에 100 μL의 CellTiter Glo 검출 시약을 첨가한 후, 진탕기에서 2분 동안 균일하게 혼합하여 세포 용해를 유도하고; 96-웰 플레이트를 실온에 10분 동안 놓아 발광 신호를 안정화하고; 흰색 바닥 필름을 배양 플레이트 바닥에 붙여넣고 Enspire를 사용하여 화학 발광 값을 검출하여 억제율(%)=(1-(화합물 판독 값-블랭크 대조 판독 값)/(DMSO 대조 판독 값-블랭크 대조 판독 값))×100과 같은 공식에 따라 계산하였다. XLFit 소프트웨어의 비선형 회귀법을 이용하여 각 화합물의 IC₅₀ 값을 분석하였다. 세포 증식을 억제하는 대표적인 화합물의 활성 데이터는 표 1에 나타낸 바와 같다.

[0586]

OVCAR-3, HCC1954 및 HCC1806 세포의 증식에 대한 화합물의 억제 활성

화합물	OVCAR-3	HCC1954	HCC1806
	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
1	<500		<1000
3C	<200		<500
5	<75		<200
13	<500		<500
14	<100		<200
20	<1000		<1000
21	<500		<1000
24	<200		<500
25	<1500		<1500
29	<500		<1000
30	<500		<1000
31	<50		<100
32	<1500		<1000
33	<75	<75	<200
34	<1000		<1500
35	<500		
36	<200		
37&37'	<100		
38	<1500		
39	<50		
40	<50		
41	<50		
42	<500	<500	
43	<1000		
44	<2000		
45	<1000		
46	<1500		
47	<50	<75	
48	<50	<50	<50
49	<200		
50	<100		
51	<50	<100	<200
52	<50		<100
53	<50	<50	
55	<1500		<3000
56	<50	<75	<100
59	<75	<75	<200
60	<50	<75	<200
62	<200		<500
63	<50	<50	<75
64	<200		<500
65	<500		<1000
67	<500		<1000
68	<50	<50	<100
69	<100	<200	<200
70	<50	<50	<75
71	<100	<75	<500
72	<200		<500
73	<200		<500
74	<1000	<1000	
75	<200		
76	<200		
77	<50		
78	<50		

79	<50		
81	<500		

[0587] 실시예 82: KIF18A의 효소 활성에 대한 화합물의 억제

[0588] ADP-Glo 방법을 사용하여 KIF18A의 효소 활성을 테스트하였다. 화합물을 출발 농도 3000nM에서 DMSO로 총 10가지 농도로 3배 구배 희석하고, 여러 번 테스트하였다. Echo를 사용하여 25 nL의 희석된 화합물을 384-웰 플레이트에 옮기고, 2.5 µL의 효소 작업 용액을 첨가한 후, 1000 rpm에서 1분 동안 원심분리하고, 25°C에서 10분 동안 배양하였다. 2.5 µL의 ATP와 기질 용액을 첨가하여 반응을 시작하고, 25°C에서 60분 동안 배양하였다. 4 µL의 ADP-Glo 용액을 384-웰 플레이트에 첨가하고, 25°C에서 40분 동안 배양한 후, 8 µL의 검출 용액을 첨가하고, 25°C에서 40분 동안 배양한 후, BMG를 사용하여 형광 값을 판독하였다. 억제율(%)=(DMSO 웰 대조 판독 값-화합물 웰 판독 값)/(DMSO 웰 대조 판독 값-블랭크 대조 판독 값)×100%와 같은 공식에 따라 계산하였다.

[0589] XLFit 5.5.0 소프트웨어의 비선형 회귀법을 이용하여 각 화합물의 IC₅₀ 값을 분석하였으며, 공식은 $Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$ 이다. 일부 대표적인 화합물의 효소 억제 활성 데이터는 표 2에 나타낸 바와 같다.

표 2

[0590] KIF18A의 효소에 대한 화합물의 억제 활성

화합물	KIF18A IC ₅₀ (nM)
33	<50
48	<50
56	<50
60	<150
68	<50
69	<100
79	<50
82	<50
83	<100
85	<50

[0591] 실시예 83: 랫트 치네 약동학 연구

[0592] 기기: Waters사에서 생산한 XEVO TQ-S 액체 질량 분석기를 사용하였으며, Masslynx V4.1 소프트웨어를 사용하여 모든 측정 데이터를 수집 및 처리하였고, Microsoft Excel을 사용하여 데이터를 계산 및 처리하였다. WinNonLin 8.0 소프트웨어를 사용하여 통계적 모멘트 방법을 통해 약동학적 매개변수를 계산하였다. 주로 동역학적 매개변수 T_{max}, T_{1/2}, C_{max}, AUC_{0-24h} 등이 포함된다. 크로마토그래피 컬럼: ACQUITY UPLC BEH C18(2.1 mm×50 mm, 1.7 µm); 컬럼 온도: 40°C; 이동상 A: 물(0.1% 포름산), 이동상 B: 아세토니트릴, 유속기 0.350 ml/min, 구배 용출 사용, 용출 구배: 0.50min: 10% B; 1.50min: 90% B; 2.50min: 90% B; 2.51 min: 10% B; 3.50min: stop. 주입량: 1 µL.

[0593] 동물: 체중 200-220 g의 SD 수컷 랫드 3마리를 구입하여 사용 전 2일 동안 실험동물센터 실험실에서 사육하였으며, 투여 전 12시간, 투여 후 4시간 동안 금식시키고 시험 중에는 물을 자유롭게 섭취시켰다. 위내 투여 후, 미리 정해진 시점에 랫드로부터 혈액 샘플을 채취하였다.

[0594] 용매: 0.4% 에탄올 + 0.4% Tween 80 + 99.2%(0.5% 메틸셀룰로오스 M450). 위내 투여 용액 조제: 화합물을 정밀하게 달아 용매에 첨가하고 상온에서 5분 동안 초음파 처리하여 완전히 용해시킨 후 0.3 mg/ml의 약용액을 조제하였다.

[0595] 약물 샘플: 일반적으로 유사한 구조(분자량의 차이가 2단위 이상)를 갖는 다수의 샘플을 채취하여 정확하게 무게를 측정 후 함께 투여하였다(카세트 PK). 이를 통해 여러 화합물을 동시에 스크리닝하고 경구 흡수율을 비교할 수 있다. 또한 단일 투여를 사용하여 랫트 체내의 약물 샘플의 약동학을 연구하였다.

[0596] 위내 투여 후 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 10 및 24시간에 안와에서 혈액을 채집하였다. 혈장 샘플 50 μ L를 채취한 후, 아세트니트릴(내부 표준 베라파밀 2 ng/mL 함유) 200 μ L를 첨가하고, 3분 동안 볼텍싱한 후, 20000 rcf, 4 $^{\circ}$ C에서 10분 동안 원심분리하고, 상청액을 취해 LC-MS/MS 분석을 수행하였다.

[0597] 화합물의 무게를 정확하게 달아 농도별로 조제하고, 질량 분석기로 정량분석하여 표준 곡선을 작성한 후, 상기 혈장 내 화합물의 농도를 테스트하여 다양한 시점의 화합물 농도를 얻었다. 모든 측정 데이터는 관련 소프트웨어를 통해 수집 및 처리되며, 통계적 모멘트 방법을 사용하여 약동학적 매개변수(주로 동역학적 매개변수 T_{max} , $T_{1/2}$, C_{max} , AUC_{0-24h} 등 포함)를 계산하였다. 일부 대표적인 화합물의 동역학적 매개변수는 표 3에 나타난 바와 같다.

표 3

랫트 체내 약동학적 매개변수

[0598]

화합물	용량	$T_{1/2}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24h} (h*ng/mL)
5	3 mg/kg	4.04	3.33	64.96	465.58
14	3 mg/kg	12.57	8.67	23.21	383.83
31	3 mg/kg	2.54	1.67	22.44	123.51
33	3 mg/kg	7.05	8.00	717.6	10273.88
48	3 mg/kg	4.91	4.00	153.57	1724.65
50	3 mg/kg	7.14	4.00	15.98	198.07
51	3 mg/kg	6.68	4.67	43.29	423.59
56	3 mg/kg	3.83	4.00	175.28	2051.53
60	3 mg/kg	7.47	6.67	90.70	1330.47
68	3 mg/kg	7.18	6.67	227.19	3328.11
79	3 mg/kg	7.61	5.33	160.5	2241.56
82	3 mg/kg	5.01	4.67	363.12	4521.67
83	3 mg/kg	6.99	6.00	424.35	5634.70

[0599] 본 발명에 언급된 모든 문헌은 각각의 개별 문헌이 단독으로 참조로 포함된 것과 같이 본 발명에 참조로 포함된다. 또한, 본 발명의 상기 교시 내용을 읽은 후, 당업자라면 본 발명에 대해 다양한 변경이나 수정을 가할 수 있으며, 이들 등가 형태 역시 본 발명의 첨부된 청구범위에 의해 한정된 범위 내에 속하는 것으로 이해해야 한다.