(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년12월22일
(11) 등록번호 10-1579553
(24) 등록일자 2015년12월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 309/10 (2006.01) *A61K 31/351* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 309/30* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7015968
(22) 출원일자(국제) 2008년12월19일
심사청구일자 2013년12월18일
(85) 번역문제출일자 2010년07월16일
(65) 공개번호 10-2010-0100979
(43) 공개일자 2010년09월15일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2008/068049
(87) 국제공개번호 WO 2009/080761
국제공개일자 2009년07월02일
(30) 우선권주장
07123882.8 2007년12월20일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2005117894 A1
Tetrahedron, 2000, Vol. 56, pp. 8461-8471

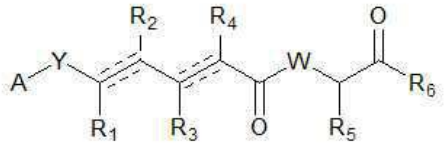
(73) 특허권자
파르마 마르 에스.에이.
스페인 이-28770 마드리드 콜메나르 비에죠 애브다. 드 로스 리예스 1 폴리고노 인더스트리얼 라미나
(72) 발명자
로드리게즈 비센테 알베르토
스페인 이-28770 콜메나르 비에죠 - 마드리드 1 애브다. 드 로스 리예스 폴리고노 인더스트리얼 라 미나-노르테 파르마 마르 에스.에이.
가란조 가르시아-이바롤라 마리아
스페인 이-28770 콜메나르 비에죠 - 마드리드 1 애브다. 드 로스 리예스 폴리고노 인더스트리얼 라 미나-노르테 파르마 마르 에스.에이.
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
박장원

전체 청구항 수 : 총 31 항 심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 **항암 화합물**

(57) 요 약

임의 치료에 사용하기 위한 다음 화학식 I의 화합물.



식 중, A, Y, W, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6에는 여러 가지 의미가 있다.

(72) 발명자

무르시아 페레즈 카르멘

스페인 이-28770 콜메나르 비에죠 - 마드리드 1 애브다. 드 로스 리예스 폴리고노 인더스트리얼 라미나-노르테 파르마 마르 에스.에이.

산체스 산초 프란시스코

스페인 이-28770 콜메나르 비에죠 - 마드리드 1 애브다. 드 로스 리예스 폴리고노 인더스트리얼 라미나-노르테 파르마 마르 에스.에이.

쿠에바스 마르산데 마리아 델 카르멘

스페인 이-28770 콜메나르 비에죠 - 마드리드 1 애브다. 드 로스 리예스 폴리고노 인더스트리얼 라미나-노르테 파르마 마르 에스.에이.

마테오 우르바노 크리스티나

스페인 이-28770 콜메나르 비에죠 - 마드리드 1 애브다. 드 로스 리예스 폴리고노 인더스트리얼 라미나-노르테 파르마 마르 에스.에이.

디곤 후아레즈 이사벨

스페인 이-28770 콜메나르 비에죠 - 마드리드 1 애브다. 드 로스 리예스 폴리고노 인더스트리얼 라미나-노르테 파르마 마르 에스.에이.

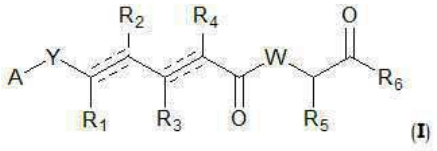
명 세 서

청구범위

청구항 1

다음 화학식 I의 화합물, 또는 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체 또는 입체 이성질체:

[화학식 I]



(I)

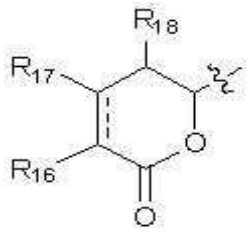
식 중,

Y는 $-CHR_{ay}-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, $-C\equiv C-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$, $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$ 및 $-CHR_{ay}-C\equiv C-$에서 선택되고;

각 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 독립적으로 선택되고;

각 R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 독립적으로 선택되며;

R_6은 NR_8R_9 및 OR_{10}에서 선택되고;

A는  이고;

W는 O 및 NR_7에서 선택되고;

R_7은 수소이고;

R_8은 수소이고;

R_{10}은 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 선택되고;

각 점선은 임의의 추가의 결합을 나타내는데, R_1과 R_2에 결합되는 C 원자들 사이에 삼중 결합이 존재할 때에는 R_1과 R_2가 없고, R_3과 R_4에 결합되는 C 원자들 사이에 삼중 결합이 존재할 때에는 R_3과 R_4가 없으며; 그리고

R_9는 수소, COR_a, $COOR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐로부터 선택되는데; Y가 $CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$ 또는 $CHR_{ay}-CHR_{by}=CHR_{cy}-$이고, R_3과 R_4에 결합되는 C 원자들 사이에 단일 또는 이중 결합이 존재하면, R_9는 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐이고; 그리고

R_{16}은 수소, OR_a, $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b, NR_aCOR_b 및 $NR_aC(=NR_a)NR_aR_b$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는

비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 선택되며;

R_{17} 및 R_{18}은 수소이고;

R_a 및 R_b는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기에서 독립적으로 선택되고;

여기서 치환이란 1 이상의 위치에 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', 실릴에테르 보호된 OH, 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 비치환된 아릴 및 비치환된 헤테로 고리기로부터 선택된 1 이상에 의한 치환을 의미하는데, 여기서 각 R'기는 독립적으로 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 비치환된 아릴 및 비치환된 헤테로 고리기로부터 선택되고;

아릴기는 1 내지 3개의 분리된 또는 융합된 고리 및 6 내지 18개의 탄소 고리 원자를 함유하는 것이고; 그리고

헤테로 고리기는 1 내지 3개의 분리된 또는 융합된 고리 및 N, O 또는 S로부터 선택된 1개, 2개 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 18개의 고리 원자를 함유하는 것이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_{16}는 수소, OR_a 및 $OCOR_a$에서 선택되고, R_a는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, R_{16}는 수소, OH 및 메톡시 중에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R_{16}과 R_{17}이 결합되는 C 원자들 사이에 1개의 추가의 결합이 존재하는 것인 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬 중에서 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 수소인 것인 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, Y는 $-CHR_{ay}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$ 및 $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$에서 선택되고, R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬 중에서 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 수소 및 메틸 중에서 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R_5는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬 중에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 10

제9항에 있어서, R_5는 메틸, 이소프로필 및 3차 부틸 중에서 선택되는 것인 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, W는 NR_7이고, R_7는 제1항에서 정의된 바와 같은 것인 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, R_6는 NR_8R_9이고, R_8는 수소이며, R_9는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐로부터 선택되는 것인 화합물.

청구항 13

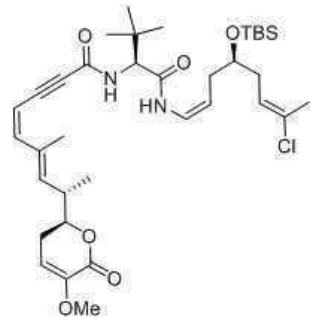
제12항에 있어서, R_9는 할로겐, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R' 및 실릴에테르 보호된 OH에 의하여 1개 이상의 위치에서 치환되는, 치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환된 C_4~C_{12} 알케니닐에서 선택되는데, 여기서 각 R'기는 수소, 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 비치환된 아릴로부터 독립적으로 선택되는 것인 화합물.

청구항 14

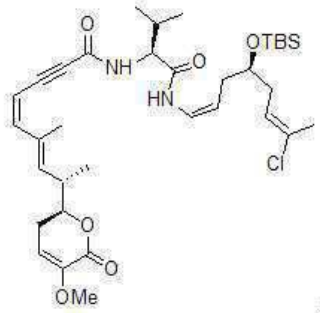
제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 1개의 추가의 결합이 R_1과 R_2에 결합되는 C 원자들 사이에 존재하고, 1개 또는 2개의 추가의 결합이 R_3과 R_4에 결합되는 C 원자들 사이에 존재하는 것인 화합물.

청구항 15

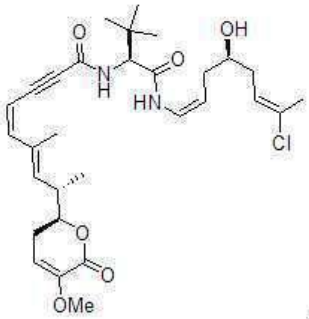
제1항에 있어서, 다음 화학식의 화합물, 또는 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체 또는 입체 이성질체:



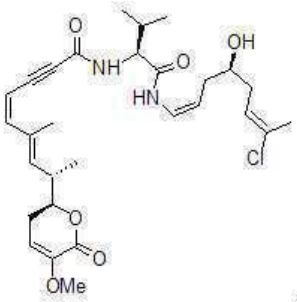
,



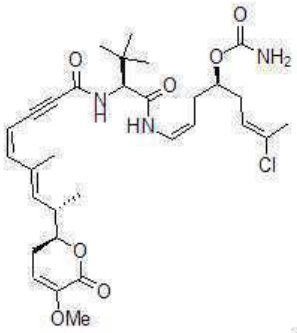
,



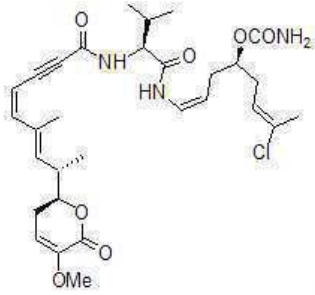
,



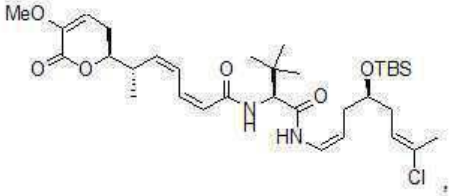
,



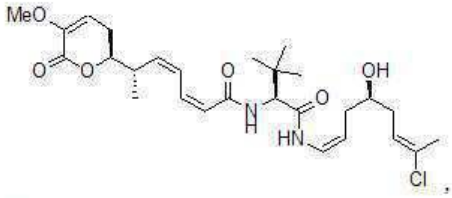
,



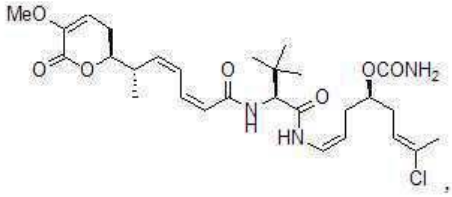
,



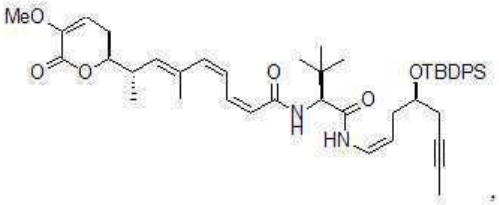
,



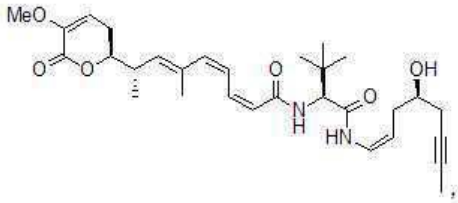
,



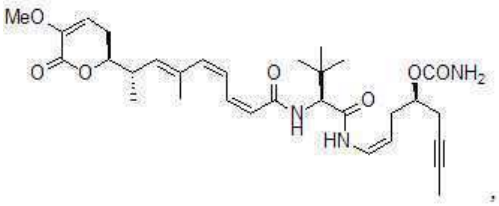
,



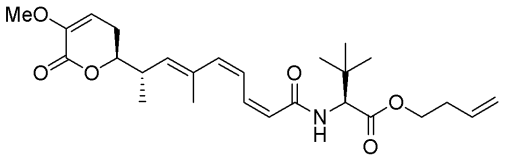
,



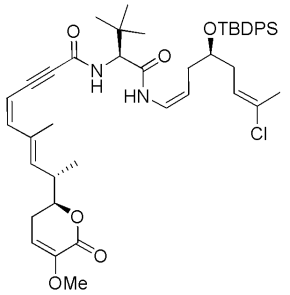
,



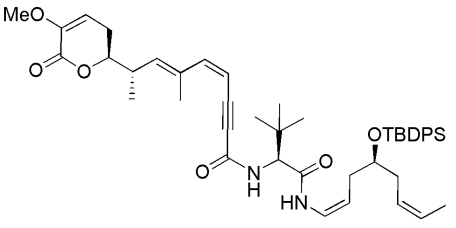
,



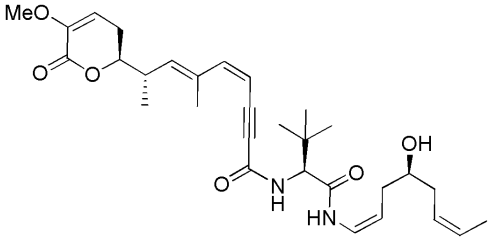
,



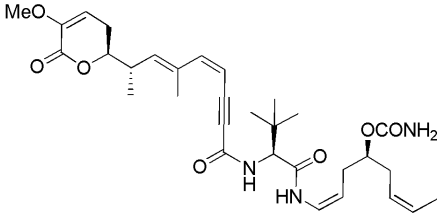
,



,



, 또는



.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항의 화합물, 또는 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체 또는 입체 이성질체; 및 제약상 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 암치료용 의약 조성물.

청구항 17

약제로 사용하기 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항의 화합물, 또는 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체 또는 입체 이성질체.

청구항 18

암을 치료하기 위한 약제로 사용하기 위한 제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항의 화합물, 또는 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체 또는 입체 이성질체.

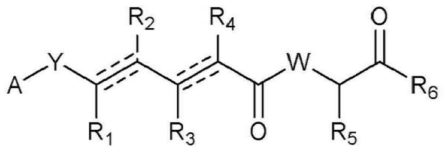
청구항 19

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항의 화합물, 또는 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체 또는 입체 이

성질체를 포함하는 암을 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한 조성물.

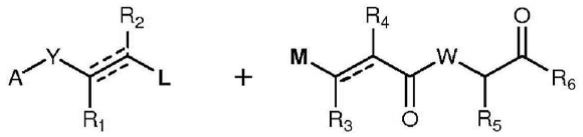
청구항 20

하기 단편 C와 단편 D를 연결시키는 것을 포함하는 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법:



화학식 I

여기서 A, Y, W, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 제1항에서 정의된 바와 동일하고,



단편 C　　단편 D

여기서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, A, Y 및 W는 화학식 I의 화합물에 대하여 정의된 것과 동일한 기, 또는 보호기이고, L 및 M 은 반응기 또는 이탈기이다.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 제15항에 정의된 화합물 중 어느 하나인 것인 방법.

청구항 22

제20항에 있어서, 이탈기 L은 할라이드(halide)인 것인 방법.

청구항 23

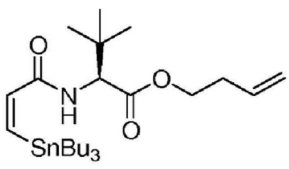
제22항에 있어서, 이탈기 L은 요오드(iodide)인 것인 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, 반응기 M은 트리부틸주석인 것인 방법.

청구항 25

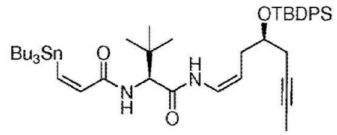
제20항에 있어서, 상기 단편 D는 다음과 같이 표시되는 것인 방법:



.

청구항 26

제20항에 있어서, 상기 단편 D는 다음과 같이 표시되는 것인 방법:

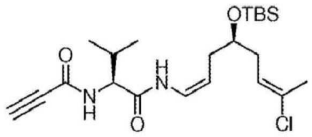


37

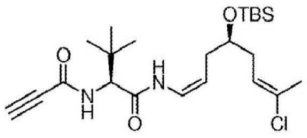
.

청구항 27

제20항의 단편 D의 정의에 따른 화합물로서 다음과 같이 표시되는 것인 화합물:



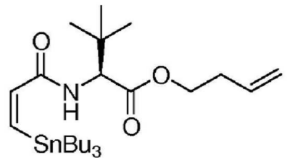
또는



.

청구항 28

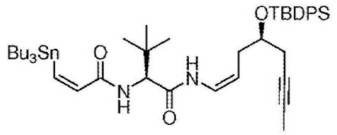
제20항의 단편 D의 정의에 따른 화합물로서 다음과 같이 표시되는 것인 화합물:



.

청구항 29

제20항의 단편 D의 정의에 따른 화합물로서 다음과 같이 표시되는 것인 화합물:

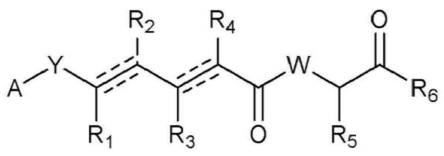


37

.

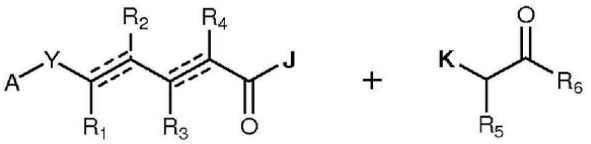
청구항 30

하기 단편 A와 단편 B를 연결시키는 것을 포함하는 제1항에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물의 제조 방법:



화학식 I

여기서 A, Y, W, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 제1항에서 정의된 바와 같고,



단편 A 단편 B

여기서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, A 및 Y는 화학식 I의 화합물에 대하여 정의된 것과 동일한 기, 또는 보호기이고, J 및 K는 반응기 또는 이탈기이다.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 화학식 I의 화합물은 제15항에 정의된 화합물 중 어느 하나인 것인 방법.

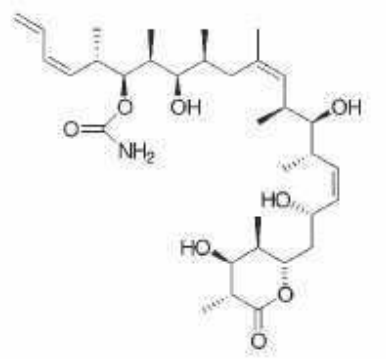
발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 신규한 항암 화합물, 이를 함유하는 제약 조성물, 그리고 항암제로서의 이들의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 1990년, 구나세케라 에스피 (Gunasekera SP) 등은 심해의 카리브해 해면생물 디스코더미아 디소루타 (*Discodermia dissoluta*) (Gunasekera SP et al. J. Org. Chem. 1990, 55, 4912-4915 and J. Org. Chem. 1991, 56, 1346)에서 신규한 폴리하이드록실 락톤, (+)-디스코데르몰리드의 분리를 보고하였다.

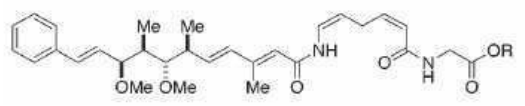


[0003]

[0004] (+)-디스코데몰리드

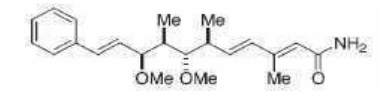
[0005] 이 화합물은 임상적으로 증명된 항암제 파클리탁셀과 유사한 작용 방식을 가지며 (Schiff PB et al. Nature 1979, 277, 665-667), 강력한 항암제가 된다는 것이 밝혀졌다 (Hung DT et al. Chem. Biol. 1996, 3, 287-293 and ter Haar E et al. Biochemistry 1996, 35, 243-250). 두 개의 천연 산물은 M기 (M phase)에서의 세포 주기를 저지하고, 미소관 형성을 촉진하고, 유방암에 대하여 유사한 억제 효과를 가진다 (각각 2.4 nM, 2.1 nM의 IC_{50}).

[0006] 반면, N-아실 엔아미드 기능기를 함유하는 몇몇의 특이한 선형 디펩타이드는 콘드로마이세스 속 (*Chondromyces genus*)에 속하는 믹소박테리아로부터 분리되었다 (Kunze B et al. J. Antibiot. 1994, 47, 881-886 and Jansen R et al. J. Org. Chem. 1999, 1085-1089). 구체적으로, 이들 화합물은 크로카신 A, B, C 및 D이고, 전자 전달 억제제 그룹이다.

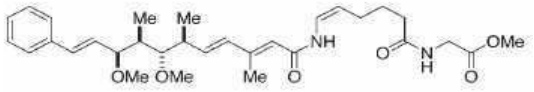
[0007] 

[0008] 크로카신 A; R=Me

[0009] 크로카신 B; R=H

[0010] 

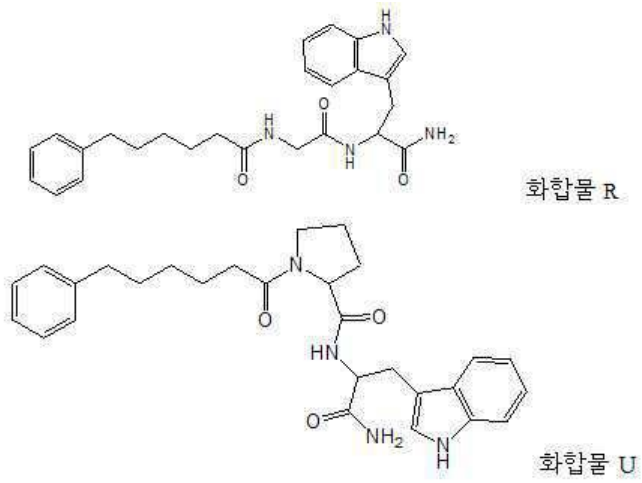
[0011] 크로카신 C

[0012] 

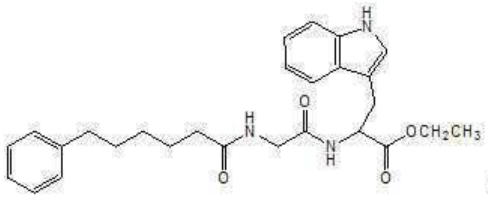
[0013] 크로카신 D

[0014] 크로카신 A-D는 몇몇의 그람 양성 박테리아의 성장을 억제하고, 동물 세포 배양과 몇몇의 효모와 세균류의 강한 억제제이다. 가장 활성이 있는 것은 사카로마이세스 세레비시애 (*Saccharomyces cerevisiae*) 균에 대하여 1.4 ng/mL의 MIC를 나타내고, L929 마우스 섬유아세포 배양에 대하여 강한 독성 (0.06 mg/mL의 IC_{50})을 나타내는 크로카신 D이다.

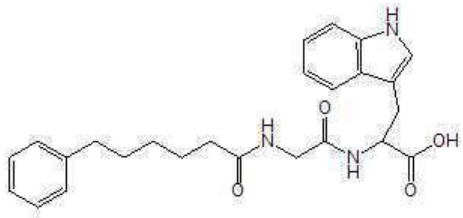
[0015] 구다세바 (Gudasheva) 등은 내인성 테트라펩티드 콜레시스토키닌-4 (endogenous tetrapeptide cholescystokinin-4; CCK-4)의 구조를 기반으로 하는 디펩타드 화합물의 설계를 보고하였다 (Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2007, 44(4), 413-420, and Pharmaceutical Chemistry Journal, 2006, 40(7), 367-372). 이와 관련하여, 항불안제 특성을 나타내는 L-트립토판 유도체와 불안 증세 특성을 나타내는 D-트립토판 유도체를 기술하였다. 구다세바 등에 의하여 기술된 2개의 디펩티드 화합물은 다음과 같다.

[0016] 

[0017] 그리고, 다음의 화합물들이 화합물 R과 화합물 U의 합성 중간체로 기술되어 있다.

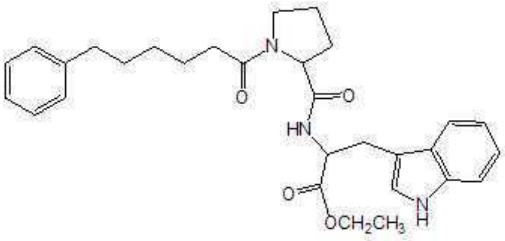


화합물 S

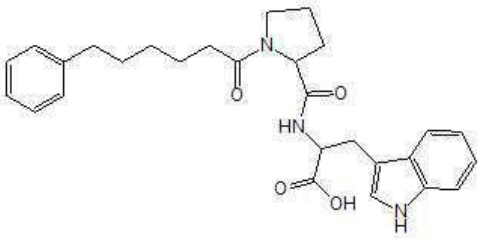


화합물 T

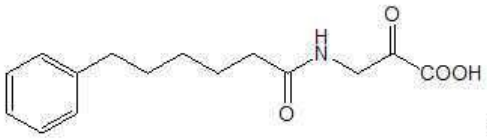
[0018]



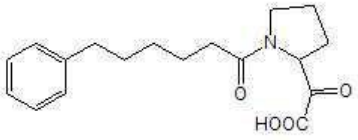
화합물 V



화합물 W



화합물 Y



화합물 Z.

[0019]

[0020] 암은 동물과 인간에게 있어서 주요한 죽음의 원인이다. 암으로 고통받는 환자들에게 투여될 활성적이고 안전한 항암제를 얻기 위한 엄청난 노력들이 있어왔으며 여전히 단행되고 있다. 본 발명에 의하여 해결하고자 하는 문제는 암의 치료에 유용한 화합물들을 제공하는 것이다.

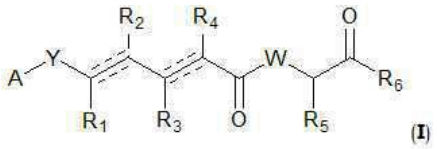
발명의 내용

해결하려는 과제

[0021] **발명의 요약**

[0022] 하나의 측면에서, 본 발명은 다음의 화학식 I의 화합물, 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체, 전구 약물 또는 입체 이성질체를 목적으로 한다.

[0023] [화학식 I]



(I)

[0024]

[0025] 식 중,

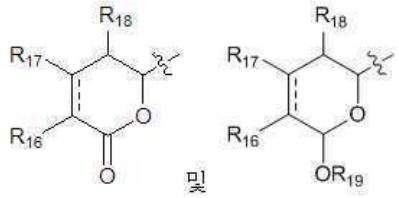
[0026] Y는 $-CHR_{ay}-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, $-C\equiv C-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$, $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$ 및 $-CHR_{ay}-C\equiv C-$에서 선택되는데,

[0027] 각 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 독립적으로 선택되고,

[0028] 각 R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 독립적으로 선택되며,

[0029] R_6은 NR_8R_9 및 OR_{10}에서 선택되고,

[0030] A는



[0031]

[0032] 에서 선택되며,

[0033] W는 O 및 NR_7에서 선택되는데,

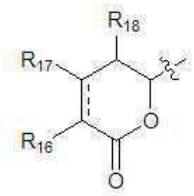
[0034] R_7은 수소, COR_a, $COOR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 선택되거나, R_7과 R_5는 이들이 결합되는 상응하는 N 원자와 C 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 형성할 수 있고,

[0035] R_8은 수소, COR_a, $COOR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐로부터 선택되며,

[0036] R_{10}은 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 선택되고,

[0037] 각 점선은 임의의 추가의 결합을 나타내는데, R_1과 R_2에 결합되는 C 원자들 사이에 삼중 결합이 존재할 때에는 R_1과 R_2가 없고, R_3과 R_4에 결합되는 C 원자들 사이에 삼중 결합이 존재할 때에는 R_3과 R_4가 없으며, 그리고

[0038] A가

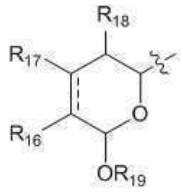


[0039]

[0040] 이면,

[0041] Y는 CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}- 또는 CHR_{ay}-CHR_{by}=CHR_{cy}-이고, R_3과 R_4에 결합되는 C 원자들 사이에 단일 또는 이중 결합이 존재하며, 이어서 R_9가 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케닐인 것을 조건으로, R_9는 수소, COR_a, $COOR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케닐로부터 선택되며,

[0042] A가

[0043] 

[0044] 이면,

[0045] R_9는 수소, COR_a, $COOR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐로부터 선택되고,

[0046] 각 R_{16}, R_{17} 및 R_{18}은 수소, OR_a, $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b, NR_aCOR_b 및 $NR_aC(=NR_a)NR_aR_b$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 독립적으로 선택되며,

[0047] R_{19}는 수소, COR_a, $COOR_a$, $CONR_aR_b$, $S(O)R_a$, SO_2R_a, $P(O)(R_a)OR_b$, $SiR_aR_bR_c$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐에서 선택되고,

[0048] 각 R_a, R_b 및 R_c는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기에서 독립적으로 선택된다.

[0049] 또한, 또 다른 측면에서, 본 발명은 약제로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체, 전구 약물 또는 입체 이성질체를 목적으로 한다.

[0050] 또한, 또 다른 측면에서, 본 발명은 암 치료를 위한 약제로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체, 전구 약물 또는 입체 이성질체를 목적으로 한다.

[0051] 또한, 추가적인 측면에서, 본 발명은 암의 치료 또는 암을 치료하기 위한 약제 제조를 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체, 전구 약물 또는 입체 이성질체의 용도를 목적으로 한다. 본 발명의 다른 측면들은 치료 방법과 이들 방법에 사용하기 위한 화합물이다. 따라서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체, 전구 약물 또는 입체 이성질체의 유효 치료량을 암에 걸린 개체에 투여하는 것을 포함하는, 임의의 포유 동물, 특히 사람을 치료하기 위한 방법을 추가로 제공한다.

[0052] 또한 추가적인 측면에서, 본 발명은 항암제로 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체, 전구 약물 또는 입체 이성질체도 목적으로 한다.

[0053] 또 다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 이것의 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체, 전구 약물 또는 입체 이성질체, 및 제약상 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 목적으로 한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0054] 본 발명은 상기 정의된 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.

[0055] 이들 화합물에서 치환기 (groups)들은 하기의 안내에 따라서 선택될 수 있다:

[0056] 알킬기들은 분지형 또는 비분지형일 수 있고, 바람직하게는 1 내지 약 12 탄소 원자들을 가진다. 더 바람직한 알킬기 군은 1 내지 약 6개의 탄소 원자를 가진다. 더욱 바람직하게는 알킬기들은 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원

자를 가진다. 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 3차 부틸, 2차 부틸 및 이소부틸을 포함하는 부틸이 본 발명의 화합물들에 있어서 특히 바람직한 알킬기들이다. 또 다른 바람직한 알킬기 군은 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 가진다. 헵틸, 옥틸 및 노닐이 이 군의 가장 바람직한 알킬기들이다.

[0057] 본 발명의 화합물에서 바람직한 알케닐 및 알키닐 군들은 분지형 또는 비분지형일 수 있고, 1개 이상의 불포화된 결합 및 2 내지 약 12개의 탄소 원자를 가진다. 더바람직한 알케닐 및 알키닐 군 중 하나는 2 내지 약 6개의 탄소 원자를 가진다. 더욱 바람직한 알케닐 및 알키닐 군은 2, 3 또는 4개의 탄소 원자를 가진다. 또 다른 바람직한 알케닐 및 알키닐 군은 4 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 더 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 가진다.

[0058] 우리는 알케니닐기를 1개 이상의 이중 결합 및 1개 이상의 삼중 결합을 포함하는 알킬기로 정의하며, 바람직하게는 알케니닐기는 4 내지 약 12개의 탄소 원자를 가지는 것이다. 1개 이상의 바람직한 알케니닐기 군은 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 가진다.

[0059] 본 발명의 화합물에서 적합한 아릴기는 단일 고리 화합물 및 분리 및/또는 융합된 아릴기를 함유하는 다중 고리 화합물을 포함하는 다중 고리 화합물을 포함한다. 대표적인 아릴기는 1 내지 3개의 분리된 또는 융합된 고리 및 6 내지 약 18개의 탄소 고리 원자를 포함한다. 바람직하게는 아릴기는 6 내지 약 10개의 탄소 고리 원자를 포함한다. 특히 바람직한 아릴기는 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 나프틸, 치환 또는 비치환된 바이페닐, 치환 또는 비치환된 페난다트릴 및 치환 또는 비치환된 안트릴을 포함한다.

[0060] 적합한 헤테로 고리기들은 1 내지 3개의 분리되거나 융합된 고리 및 5 내지 약 18개의 고리 원자를 함유하는 헤테로 방향족기 및 헤테로 지방족기들을 포함한다. 바람직하게는 헤테로 방향족기 및 헤테로 지방족기는 5 내지 약 10개의 고리 원자, 가장 바람직하게는 5, 6 또는 7개의 고리 원자들을 포함한다. 본 발명의 화합물들에서 적합한 헤테로 방향족기는 N, O 또는 S 원자들로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자들을 함유하고, 예를 들면 8-쿠마리닐을 포함하는 쿠마리닐 (coumarinyl), 8-퀴놀릴을 포함하는 퀴놀릴 (quinolyl), 피리딜, 피라지닐, 피라졸릴, 피리미디닐, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 티아졸릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프타라지닐 (phthalazinyl), 프테리디닐 (pteridinyl), 푸리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 신놀리닐 (cinnolinyl), 벤지미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤족사졸릴 (benzoxazolyl), 퀴나졸리닐, 퀴녹사리닐, 나프티리디닐 및 푸로피리딜 (furopyridy)을 포함한다. 본 발명의 화합물들에서 적합한 헤테로 고리기들은 N, O 또는 S 원자들로부터 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자들을 함유하고, 예를 들면 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리딜, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티옥사닐, 피페라지닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리딜, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딜, 2-피롤리닐, 3-피롤리닐, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥사닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티오라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비시클로[3.1.0]헥실, 3-아자비시클로4.1.0]헵틸, 3H-인돌릴 및 퀴놀리지닐을 포함한다.

[0061] 상기 언급한 기들은 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NH')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R, 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기 등의 1개 이상의 적합한 기들에 의해 1개 이상의 가능한 위치에서 치환될 수 있으며, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 포함하는 군에서 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다.

[0062] 본 발명의 화합물들에서 적합한 할로겐 치환기들은 F, Cl, Br 및 I를 포함한다.

[0063] OH기에 적합한 보호기는 기술 분야의 당업자들에게 잘 알려져 있다. 유기 화학에서 보호기에 대한 일반적인 검토는 문헌 [Wuts, PGM and Greene TW in Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed. Wiley-Interscience]과 문헌 [Kocienski PJ in Protecting Groups, 3rd Ed. Georg Thieme Verlag]에 제시되어 있다. 이들 참조 문헌들은 OH의 보호기에 대한 섹션을 제시한다. 이들 참조 문헌 모두는 본 명세서에 전체로서 참조로

통합된다. 그러한 보호되는 OH기의 예로는, 에테르, 실릴에테르, 에스테르, 설포네이트 및 설페네이트(sulfenates), 카보네이트 및 카바메이트가 포함된다. 에테르의 경우, OH에 대한 보호기는 메틸, 메톡시메틸, 메틸티오메틸, (페닐디메틸실릴)메톡시메틸, 벤질옥시메틸, *p*-메톡시벤질옥시메틸, [(3,4-디메톡시벤질)옥시]메틸, *p*-니트로벤질옥시메틸, *o*-니트로벤질옥시메틸, [(*R*)-1-(2-니트로페닐)에톡시]메틸, (4-메톡시페녹시)메틸, 구아이아콜메틸, [(*p*-페닐페닐)옥시]메틸, *t*-부톡시메틸, 4-펜테닐옥시메틸, 실록시메틸, 2-메톡시에톡시메틸, 2-시아노에톡시메틸, 비스(2-클로로에톡시)메틸, 2,2,2-트리클로로에톡시메틸, 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸, 메톡시메틸, *o*-비스(2-아세톡시에톡시)메틸, 테트라하이드로피라닐, 플루오로 테트라하이드로피라닐, 3-브로모테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1-메톡시시클로헥실, 4-메톡시테트라하이드로피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐, 4-메톡시테트라하이드로티오피라닐 *S,S*-디옥사이드, 1-[(2-클로로-4-메틸)페닐]-4-메톡시피페리딘-4-일, 1-(2-플루오로페닐)-4-메톡시피페리딘-4-일, 1-(4-클로로페닐)-4-메톡시피페리딘-4-일, 1,4-디옥산-2-일, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오푸라닐, 2,3,3*a*,4,5,6,7,7*a*-옥타히드로-7,8,8-트리메틸-4,7-메타노벤조푸란-2-일, 1-에톡시에틸, 1-(2-클로로에톡시)에틸, 2-하이드록시에틸, 2-브로모에틸, 1-[2-(트리메틸실릴)에톡시]에틸, 1-메틸-1-메톡시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시에틸, 1-메틸-1-벤질옥시-2-플루오로에틸, 1-메틸-1-페녹시에틸, 2,2,2-트리클로로에틸, 1,1-디아니실-2,2,2-트리클로로에틸, 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-페닐이소프로필, 1-(2-시아노에톡시)에틸, 2-트리메틸실릴에틸, 2-(벤질티오)에틸, 2-페닐세레닐)에틸, *t*-부틸, 시클로헥실, 1-메틸-1'-시클로프로필메틸, 알릴, 프레닐, 신나밀, 2-페날릴, 프로파길, *p*-클로로페닐, *p*-메톡시페닐, *p*-니트로페닐, 2,4-디니트로페닐, 2,3,5,6-테트라플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 벤질, *p*-메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 2,6-디메톡시벤질, *o*-니트로벤질, *p*-니트로벤질, 펜타디에닐니트로벤질, 펜타디에닐니트로피페로닐, 할로벤질, 2,6-디클로로벤질, 2,4-디클로로벤질, 2,6-디플루오로벤질, *p*-시아노벤질, 플루오로us 벤질, 4-플루오로살콕시벤질, 트리메틸실릴크실릴, *p*-페닐벤질, 2-페닐-2-프로필, *p*-아실아미노벤질, *p*-아지도벤질, 4-아지도-3-클로로벤질, 2-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메틸벤질, *p*-(메틸설피닐)벤질, *p*-실레타닐벤질, 4-아세톡시벤질, 4-(2-트리메틸실릴)에톡시메톡시벤질, 2-나프틸메틸, 2-피콜릴, 4-피콜릴, 3-메틸-2-피콜릴 *N*-옥시도, 2-퀴놀리닐메틸, 6-메톡시-2-(4-메틸페닐-4-퀴놀린메틸, 1-피레닐메틸, 디페닐메틸, 4-메톡시디페닐메틸, 4-페닐디페닐메틸, *p,p'*-디니트로벤즈히드릴, 5-디벤조수베릴, 트리페닐메틸, 트리s(4-*t*-부틸페닐)메틸, α-나프틸디페닐메틸, *p*-메톡시페닐디페닐메틸, 디(*p*-메톡시페닐)페닐메틸, 트리(*p*-메톡시페닐)메틸, 4-(4'-브로모페낙실옥시)페닐디페닐메틸, 4,4',4''-트리스(4,5-디클로로프탈이미도페닐)메틸, 4,4',4''-트리스(레부리노일옥시페닐)메틸, 4,4',4''-트리스(벤조일옥시페닐)메틸, 4,4'-디메톡시-3''-[*N*-(이미다졸릴메틸)]트리틸, 4,4'-디메톡시-3''-[*N*-(이미다졸릴에틸)카바모일]트리틸, 비스(4-메톡시페닐)-1'-피레닐메틸, 4-(17-테트라벤조[*a*,*c*,*g*,*i*]플루오레닐메틸)-4,4''-디메톡시트리틸, 9-안트릴, 9-(9-페닐)크산테닐, 9-페닐티옥산틸, 9-(9-페닐-10-옥소)안트릴, 1,3-벤조디티오란-2-일, 그리고 4,5-비스(에톡시카르보닐)-[1,3]-디옥소란-2-일, 벤지소티아졸일 *S,S*-디옥시도 중에서 선택할 수 있다. 실릴 에테르의 경우, OH에 대한 보호기는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실일, 2-노보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택할 수 있다. 에스테르의 경우, OH에 대한 보호기는 포르메이트, 벤조일포르메이트, 아세테이트, 클로로아세테이트, 디클로로아세테이트, 트리클로로아세테이트, 트리클로로아세타미데이트, 트리플루오로아세테이트, 메톡시아세테이트, 트리페닐메톡시아세테이트, 페녹시아세테이트, *p*-클로로페녹시아세테이트, 페닐아세테이트, 디페닐아세테이트, 3-페닐프로피오네이트, 비스플루오로 사슬형 프로파노일, 4-펜테노에이트, 4-옥소펜타노에이트, 4,4-(에틸에네디티오)펜타노에이트, 5[3-비스(4-메톡시페닐)하이드록시메틸페녹시]레불리네이트, 피발로에이트, 1-아다만토에이트, 크로토네이트, 4-메톡시크로토네이트, 벤조에이트, *p*-페닐벤조에이트, 2,4,6-트리메틸벤조에이트, 4-브로모벤조에이트, 2,5-디플루오로벤조에이트, *p*-니트로벤조에이트, 피콜리네이트, 니코티네이트, 2-(아지도메틸)벤조에이트, 4-아지도부티레이트, (2-아지도메틸)페닐아세테이트, 2-{[(트리tylthio)옥시]메틸}벤조에이트, 2-{[(4-메톡시트리틸티오)옥시]메틸}벤조에이트, 2-{[메틸(트리틸티오)아미노]메틸}벤조에이트, 2-{{[(4-메톡시트리틸)티오]메틸아미노}-메틸}벤조에이트, 2-(알릴옥시)페닐아세테이트, 2-(프레닐옥시메틸)벤조에이트, 6-(레불리닐옥시메틸)-3-메톡시-2-니트로벤조에이트, 6-(레불리닐옥시메틸)-3-메톡시-4-니트로벤조에이트, 4-벤질옥시부티레이트, 4-트리알킬실릴옥시부티레이트, 4-아세톡시-2,2-디메틸부티레이트, 2,2-디메틸-4-펜테노에이트, 2-이오도벤조에이트, 4-니트로-4-메틸펜타노에이트, *o*-(디브로모메틸)벤조에이트, 2-포르밀벤젠설포네이트, 4-(메틸티오메톡시)부티레이트, 2-(메틸티오메톡시메틸)벤조에이트, 2-(클로로아세톡시메틸)벤조에이트, 2-[(2-클로로아세톡시)에틸]벤조에이트, 2-[2-(벤질옥

시)에틸]벤조에이트, 2-[2-(4-메톡시벤질옥시)에틸]벤조에이트, 2,6-디클로로-4-메틸페녹시아세테이트, 2,6-디클로로-4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페녹시아세테이트, 2,4-비스(1,1-디메틸프로필)페녹시아세테이트, 클로로디페닐아세테이트, 이소부티레이트, 모노숙시노에이트, (*E*)-2-메틸-2-부테노에이트, *o*-(메톡시카르보닐)벤조에이트, α-나프토에이트, 니트레이트, 알킬 *N,N,N′,N′*-테트라메틸포스포로디아미데이트 및 2-클로로벤조에이트 중에서 선택할 수 있다. 설포네이트, 설페네이트 및 설피네이트의 경우, OH에 대한 보호기는 설페이트, 알릴설포네이트, 메탄설포네이트, 벤질설포네이트, 토실레이트, 2-[(4-니트로페닐)에틸]설포네이트, 2-트리플루오로메틸벤젠설포네이트, 4-모노메톡시트리틸설페네이트, 알킬 2,4-디니트로페닐설페네이트, 2,2,5,5-테트라메틸피롤리딘-3-온-1-설피네이트, 보레이트 및 디메틸포스피노티올릴 중에서 선택할 수 있다. 카보네이트의 경우, OH에 대한 보호기는 메틸 카보네이트, 메톡시메틸 카보네이트, 9-플루오레닐메틸 카보네이트, 에틸 카보네이트, 브로모에틸 카보네이트, 2-(메틸티오메톡시)에틸 카보네이트, 2,2,2-트리클로로에틸 카보네이트, 1,1-디메틸-2,2,2-트리클로로에틸 카보네이트, 2-(트리메틸실릴)에틸 카보네이트, 2-[디메틸(2-나프틸메틸)실릴]에틸 카보네이트, 2-(페닐술포닐) 에틸 카보네이트, 2-(트리페닐포스포니오)에틸 카보네이트, *cis*-[4-[[(메톡시트리틸)술페닐]옥시]테트라하이드로푸란-3-일]옥시 카보네이트, 이소부틸 카보네이트, *t*-부틸 카보네이트, 비닐 카보네이트, 알릴 카보네이트, 신나밀 카보네이트, 프로파길 카보네이트, *p*-클로로페닐 카보네이트, *p*-니트로페닐 카보네이트, 4-에톡시-1-나프틸 카보네이트, 6-브로모-7-하이드록시코우마린-4-일메틸 카보네이트, 벤질 카보네이트, *o*-니트로벤질 카보네이트, *p*-니트로벤질 카보네이트, *p*-메톡시벤질 카보네이트, 3,4-디메톡시벤질 카보네이트, 안트라퀴논-2-일메틸 카보네이트, 2-단실에틸 카보네이트, 2-(4-니트로페닐)에틸 카보네이트, 2-(2,4-디니트로페닐)에틸 카보네이트, 2-(2-니트로페닐)프로필 카보네이트, 알킬 2-(3,4-메틸렌디옥시-6-니트로페닐)프로필 카보네이트, 2-시아노-1-페닐에틸 카보네이트, 2-(2-피리딜)아미노-1-페닐에틸 카보네이트, 2-[*N*-메틸-*N*-(2-피리딜)]아미노-1-페닐에틸 카보네이트, 페나실 카보네이트, 3',5'-디메톡시벤조인 카보네이트, 메틸 디티오카보네이트 및 *S*-벤질 티오카보네이트 중에서 선택할 수 있다. 카바메이트의 경우, OH에 대한 보호기는 디메틸티오카바메이트, *N*-페닐카바메이트, *N*-메틸-*N*-(*o*-니트로페닐)카바메이트 중에서 선택할 수 있다. 이들 기의 언급이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안되며, 따라서 이들은 단지 OH에 대한 보호기의 예로서 언급된 것이며, 상기 작용기를 갖는 추가적인 기들이 기술 분야의 당업자들에게 알려질 수 있으며, 그들도 본 발명에 의하여 포함된 것으로 또한 이해되어야 한다.

[0064] "제약상 허용 가능한 염, 전구 약물"이라는 용어는 어떠한 제약상 허용 가능한 염, 에스테르, 용매화합물(solvate), 수화물 (hydrate) 또는 환자에 대한 투여에 있어서 본 명세서에서 설명된 바와 같은 화합물로서 (직접 또는 간접적으로) 제공될 수 있는 임의의 기타 화합물을 의미한다. 그러나, 비제약상 허용 가능한 염 역시 제약상 허용 가능한 염의 제조에 유용할 것이므로 발명의 범위에 속하는 것으로 인정되어야 할 것이다. 염, 전구 약물의 제조는 기술 분야의 알려진 방법에 의하여 수행될 수 있다.

[0065] 예를 들면, 본 명세서에서 제공되는 화합물들의 제약상 허용 가능한 염들은 염기성 또는 산성 부분을 포함하는 모화합물들로부터 전통적인 화학적 방법들에 의해 합성된다. 일반적으로, 그러한 염들은 예를 들면, 물 또는 유기용매 또는 이들의 혼합물 내에서 이들 화합물들의 자유 산 또는 염기 형태를 화학적인 양의 적합한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조된다. 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수용성 매질이 바람직하다. 산 부가 염들의 예는 예를 들어, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이트로이오다이드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트와 같은 미네랄 산 부가 염들 및 예를들어 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말리에이트, 푸마레이트, 시트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 말레이트, 만델레이트, 메탄설포네이트 및 p-톨루엔설포네이트와 같은 유기 산 부가 염들을 포함한다. 알칼리부가 염들의 예는 예를들어 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 암모늄 염과 같은 무기 염들 및 예를들어, 에틸렌디아민, 에탄올아민, N,N-디알킬렌에탄올아민, 트리에탄올아민 및 염기의 아미노산 염들과 같은 유기 알칼리 염들을 포함한다.

[0066] 본 발명의 화합물들은 자유 화합물 또는 용매화합물 (예, 수소화물) 중 하나로서 결정체 형태로 존재할 수 있으며, 두 가지 형태 모두 본 발명의 범위에 속하는 것을 의미한다. 용매화 방법들은 일반적으로 상기 기술분야에서 알려져 있다.

[0067] 화학식 1의 화합물의 전구 약물인 임의의 화합물이 본 발명의 범위 및 정신에 포함된다. 본 출원에서 사용된 "전구 약물" 이라는 용어는, 예컨대, 환자에게 투여된 후, 그 자체가 활성 화합물을 생산하는 활성 화합물의 에스테르 및 에테르 유도체와 같이, 용해도 또는 생체 유용성 등의 그것의 임의의 물리화학적인 특성의 (제약 용도로 사용하기 위하여) 변화를 위하여 추가적인 화학기의 치환 또는 첨가 등의 화학적 유도가 가해진 화학적 화합물을 의미하는 것으로 정의된다. 주어진 활성 화합물의 전구 약물을 생산하는 잘 알려진 방법의 실시예는 기

술 분야의 당업자들에게 잘 알려져 있으며, 문헌 [Krogsgaard-Larsen et al., Textbook of Drugdesign and Discovery, Taylor & Francis (April 2002)]에서도 찾아볼 수 있다.

[0068] 본 명세서에서 언급된 임의의 화합물은 특정 변이체 또는 형태뿐 아니라 그러한 특정 화합물을 나타내는 것을 목적으로 한다. 특히, 본 명세서에서 언급된 화합물들은 비대칭 중심 (asymmetric centres)일 수 있고, 따라서 서로 다른 이성질체 형태로 존재한다. 본 명세서에서 언급된 모든 광학 이성질체와 입체 이성질체, 그리고 이의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 여겨진다. 따라서, 명세서에서 언급된 임의의 주어진 화합물은 임의의 라세메이트 중 1개, 1개 이상의 이성질체 형태, 1개 이상의 부분 입체 이성질체 형태, 1개 이상의 회전 장애 이성질체 형태, 그리고 이의 혼합물들을 나타내는 것을 목적으로 한다. 특히, 상기 기술한 화학식 1로 표현된 본 발명의 화합물들은 이들의 비대칭 또는 부분 입체 이성질체에 따라 이성질체를 포함할 수 있다. 입체 이성질체는 약 이중 결합 또한 가능하며, 따라서 몇 가지 경우에 있어서 상기 분자가 (E)- 또는 (Z)-이성질체로서 존재할 수 있다. 만약, 상기 분자가 수 개의 이중 결합을 함유한다면, 각 이중 결합은 상기 분자의 다른 이중 결합의 입체 이성질체에 대하여 동일하거나 서로 다를 수 있는 그 자신의 입체 이성질체를 가질 것이다. 상기 단일 이성질체와 그들의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0069] 추가로, 본 명세서에서 언급된 화합물들은 기하학적 이성질체 (즉, *cis* 및 *trans* 이성질체), 호변 이성체 또는 아트로프 이성질체 (atropisomer)로 존재할 수 있다. 특히, 호변 이성체라는 용어는 평형 상태로 존재하며 손쉽게 하나의 이성질체 형태에서 다른 이성질체 형태로 손쉽게 전환되는 화합물의 2개 이상의 구조 이성질체의 하나를 의미한다. 일반적인 호변 이성체 쌍은 아민-이민, 아미드-이미드, 케토-에놀, 락탐-락팀 등이 있다. 추가적으로, 본 명세서에서 언급된 임의의 화합물은 배지 내에 그러한 형태로 존재할 때 수화물, 용매화합물 및 다형체, 그리고 이들의 혼합물로 나타내는 것을 목적으로 한다. 또한, 본 명세서에서 언급된 화합물들은 동위 원소로 라벨링된 형태로 존재할 수 있다. 본 명세서에서 언급된 화합물들의 모든 기하학적 이성질체, 호변 이성체, 아트로프 이성질체, 수화물, 용매화합물, 다형체, 그리고 동위 원소로 라벨링된 형태 및 이들의 혼합물들은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0070] 더욱 간결한 설명을 제공하기 위하여, 본 명세서에서 주어진 양적인 표현들 중 몇몇은 "약"이라는 용어로 한정하지 않았다. 이는 "약"이라는 용어를 분명히 사용하던지 하지 않던지, 본 명세서에서 주어진 모든 수량은 실제로 주어진 값을 의미할 뿐 아니라, 그러한 주어진 값의 실험적 및/또는 측정 조건 때문에 등가물과 근사치를 포함하는, 기술 분야의 당업자들이 합리적으로 추측할 수 있는 주어진 값에 대한 근사치도 의미한다.

[0071] 화학식 I의 화합물에서, 특히 바람직한 Y는 $-CHR_{ay}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$ 및 $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$이고, 여기서 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 앞에서 정의한 바와 같다.

[0072] 특히 바람직한 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이다. 더 바람직한 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고, 더욱 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 메틸, 치환 또는 비치환된 에틸, 치환 또는 비치환된 프로필, 치환 또는 비치환된 이소프로필 및 치환 또는 비치환된 3차 부틸, 치환 또는 비치환된 이소부틸, 그리고 치환 또는 비치환된 2차 부틸을 포함하는 치환 또는 비치환된 부틸이다. 상기 기의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NH')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R, 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기이고, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, COOH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 포함하는 군에서 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다. 상기 언급한 기의 더욱 바람직한 치환기는 OH, SCH_3, SH, NH_2, NHC(=NH)NH_2, $CONH_2$, COOH, 페닐, *p*-, *m*- 또는 *o*-하이드록시페닐, 1-, 2- 및 3-인돌일을 포함하는 인돌일, 그리고 4- 및 5-이미다졸일을 포함하는 이미다졸일이다. 수소와 메틸이 가장 바람직한R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}기이다. 구체적으로, Y가 $-CHR_{ay}-$이면 특히 바람직한 R_{ay}는 메틸이고, Y가 $-CR_{ay}=CR_{by}-$이면 특히 바람직한 R_{ay}는 수소이고, 특히 바람직한 R_{by}는 메틸이고, Y가 $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$이면, 특히 바람직한 R_{ay}는 수소 또는 메틸이고, 더욱 바람직한 R_{by}는 수소이고, 더욱 바람직한 R_{cy}는 메틸이다.

[0073] 특히 바람직한 R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이다. 더 바람직한 R_1, R_2, R_3, R_4 및

R_5는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고, 더욱 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 메틸, 치환 또는 비치환된 에틸, 치환 또는 비치환된 프로필, 치환 또는 비치환된 이소프로필, 그리고 치환 또는 비치환된 3차 부틸, 치환 또는 비치환된 이소부틸 및 치환 또는 비치환된 2차 부틸을 포함하는 치환 또는 비치환된 부틸이다. 상기 기의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NH')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R, 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기이고, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, COOH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 포함하는 군에서 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다. 상기 언급한 기의 더욱 바람직한 치환기는 OH, SCH_3, SH, NH_2, $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, COOH, 페닐, *p*-, *m*- 또는 *o*-하이드록시페닐, 1-, 2- 및 3-인돌일을 포함하는 인돌일, 그리고 4- 및 5-이미다졸릴을 포함하는 이미다졸릴이다. 수소, 메틸, 이소프로필, 3차 부틸 및 벤질이 가장 바람기한 R_1, R_2, R_3, R_4 및 R_5기이다. 구체적으로, 특히 바람직한 R_1, R_2, R_3 및 R_4는 수소이다. 그리고 특히 바람직한 R_5는 메틸, 이소프로필 및 3차 부틸이다.

[0074] 특히 바람직한 W는 NR_7이고, 여기서 R_7 는 앞에서 정의된 바와 같다.

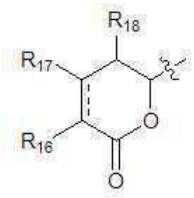
[0075] 특히 바람직한 R_6는 NR_8R_9 및 OR_{10}이고, 여기서 R_8, R_9 및 R_{10}는 앞에서 정의된 바와 같으며, 더욱 바람직한 R_6는 NR_8R_9이다.

[0076] 특히 바람직한 R_7과 R_8는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이다. 더욱 바람직한 R_7과 R_8는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고; 더욱 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 그리고 3차 부틸을 포함하는 부틸이다. 수소가 가장 바람직하다.

[0077] 또 다른 구체예에서, 특히 바람직하게는 R_7과 R_5는 이들이 결합되는 상응하는 N 원자와 C 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 형성한다. 이러한 관점에서, 바람직한 헤테로 고리기는 N, O 또는 S 원자들 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자들을 포함하는 헤테로 지방족기이고, 가장 바람직하게는 1개의 N 원자 및 5 내지 약 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로 지방족기, 가장 바람직하게는 5, 6 또는 7개의 고리 원자를 갖는 헤테로 지방족기이다. 피롤리딘기이 가장 바람직하다.

[0078] 점선으로 표시된 부분에 1개 이상의 추가의 결합이 존재하는 것이 특히 바람직하다. R_1과 R_2에 결합되는 C 원자들 사이에 1개의 추가적인 결합이 존재하고, R_3과 R_4에 결합되는 C 원자들 사이에 1개 또는 2개의 추가적인 결합이 존재하는 것이 더 바람직하다. 또한, 각 이중 결합의 입체 이성질체는 (E) 또는(Z)로서 존재할 수 있다. 단일 이성질체들과 이들 이성질체의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0079] 화합물에서, A는



[0080]

[0081] 이다:

[0082] Y는 a) $-CHR_{ay}-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, $-C\equiv C-$, 또는 $CHR_{ay}-C\equiv C-$; 또는 b) $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$ 또는 $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, 그리고 R_3과 R_4에 결합되는 C 원자들 사이에 삼중 결합이 존재하면, 특히 바람직한 R_9는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐닐이다. 더욱 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환

된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐이다. 바람직하게는 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐 및 치환된 알케니닐이 1개뿐 아니라 2개 이상의 치환기들이 존재할 수 있다. 더욱 바람직한 알킬기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기; 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자들을 갖는 알킬기이다. 헵틸, 옥틸 및 노닐이 가장 바람직한 알킬기이다. 반면, 더욱 바람직한 알케닐기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자들을 가진다; 그리고 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자들을 가진다. 옥타-1,6-디에닐, 옥타-1,5-디에닐, 옥타-1,4-디에닐, 옥타-1,3-디에닐, 노나-1,7-디에닐, 노나-1,6-디에닐, 노나-1,5-디에닐, 노나-1,4-디에닐, 노나-1,3-디에닐, 헵타-1,5-디에닐, 헵타-1,4-디에닐, 헵타-1,3-디에닐은 가장 바람직한 알케닐 군이다. 반면, 더욱 바람직한 알키닐 군은 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자들을 갖는 것들이다. 옥타-7-이닐, 옥타-6-이닐, 옥타-5-이닐, 옥타-4-이닐, 옥타-3-이닐, 옥타-2-이닐, 옥타-1-이닐, 논-8-이닐, 논-7-이닐, 논-6-이닐, 논-5-이닐, 논-4-이닐, 논-3-이닐, 논-2-이닐, 논-1-이닐, 헵타-6-이닐, 헵타-5-이닐, 헵타-4-이닐, 헵타-3-이닐, 헵타-2-이닐 및 헵타-1-이닐은 가장 바람직한 알키닐 군이다. 반면, 더욱 바람직한 알케니닐 군은 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 갖는 것들이다. 옥타-1-엔-7-이닐, 옥타-1-엔-6-이닐, 옥타-1-엔-5-이닐, 옥타-1-엔-4-이닐, 옥타-1-엔-3-이닐, 논-1-엔-8-이닐, 논-1-엔-7-이닐, 논-1-엔-6-이닐, 논-1-엔-5-이닐, 논-1-엔-4-이닐, 논-1-엔-3-이닐, 헵타-1-엔-6-이닐, 헵타-1-엔-5-이닐, 헵타-1-엔-4-이닐 및 헵타-1-엔-3-이닐이 가장 바람직한 알케니닐 군이다. 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알케니닐 군의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NH')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R, 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기이고, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 포함하는 군에서 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다. 상기 언급한 알케닐, 알키닐 및 알케니닐 군의 더욱 바람직한 치환기는 할로겐, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R 및 보호된 OH이고, 여기서 각 R'기는 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 아릴 중에서 선택된다. 이들 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알케니닐 군의 더욱 바람직한 치환기는 할로겐, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R 및 보호된 OH이고, 여기서 상기 OH에 대한 보호기는 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택되고, 여기서 각 R'기는 더 바람직하게는 수소, 비치환된 C_1~C_6 알킬, 그리고 치환 또는 비치환된 아릴, Cl, OH, =O, $OCONH_2$, OCONH페닐 및 보호된 OH 중에서 선택되고, 여기서 OH에 대한 보호기는 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택되는 것이, 이들 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알케니닐기에 대한 가장 바람직한 치환기이다.

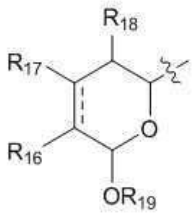
[0083] Y는 $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$ 또는 $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$이고, R_3과 R_4에 결합되는 C 원자들 사이에 단일 또는 이중 결합이 존재하면, R_9는 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐이다. 바람직한 치환된 알케니닐이 1개뿐 아니라 2개 이상의 치환기에 존재할 수 있다. 더 바람직한 알케니닐기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 그리고 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 갖는 것이다. 옥타-1-엔-7-이닐, 옥타-1-엔-6-이닐, 옥타-1-엔-5-이닐, 옥타-1-엔-4-이닐, 옥타-1-엔-3-이닐, 논-1-엔-8-이닐, 논-1-엔-7-이닐, 논-1-엔-6-이닐, 논-1-엔-5-이닐, 논-1-엔-4-이닐, 논-1-엔-3-이닐, 헵타-1-엔-6-이닐, 헵타-1-엔-5-이닐, 헵타-1-엔-4-이닐 및 헵타-1-엔-3-이닐이 가장 바람직한 알케니닐기이다. 상기 알케니닐기에 대한 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR',

NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')$_2$, NHSO$_2$R', NR'C(=NH')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R, 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기이고, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 포함하는 군에서 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다. 상기 언급한 알케니닐기에 대한 더 바람직한 치환기는 할로겐, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R 및 보호된 OH이고, 여기서 각 R'기는 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 아릴 중에서 선택된다. 이들 알케니닐기에 대한 더욱 바람직한 치환기는 할로겐, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R 및 보호된 OH이고, 여기서 OH에 대한 보호기는 좋기로는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택되고, 여기서 각 R'기는 더 좋기로는 수소, 비치환된 C_1~C_6 알킬 및 치환 또는 비치환된 아릴 중에서 선택된다. Cl, OH, =O, $OCONH_2$, OCONH페닐 및 보호된 OH, 여기서 OH에 대한 보호기는 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택되고, 이들 알케니닐기에 대한 가장 바람직한 치환기이다.

[0084] 특히 바람직한 R_{16}는 수소, OR_a 및 $OCOR_a$이고, 여기서 R_a는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬 중에서 선택된다. 특히 바람직한 R_a는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고; 더욱 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 3차 부틸을 포함하는 부틸이다. 수소, OH 및 메톡시는 가장 바람직한 R_{16}기이다.

[0085] 특히 바람직한 R_{17}과 R_{18}는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이다. 더 바람직한 R_{17}과 R_{18}는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고, 더욱 바람직하게는 수소이다.

[0086] 반면, 화합물에서 A는



[0087]

[0088] 이다.

[0089] 특히 바람직한 R_9는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐이고, 더 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐이다. 바람직한 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐 및 치환된 알케니닐은 1개뿐 아니라 2개 이상의 치환기로 존재할 수 있다. 더 바람직한 알킬기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 갖는 것이

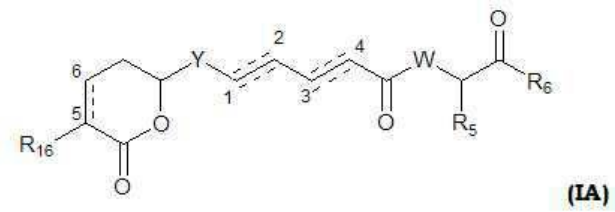
다. 헵틸, 옥틸 및 노닐은 가장 바람직한 알킬기이다. 반면, 더 바람직한 알케닐기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 갖는 것이다. 옥타-1,6-디에닐, 옥타-1,5-디에닐, 옥타-1,4-디에닐, 옥타-1,3-디에닐, 노나-1,7-디에닐, 노나-1,6-디에닐, 노나-1,5-디에닐, 노나-1,4-디에닐, 노나-1,3-디에닐, 헵타-1,5-디에닐, 헵타-1,4-디에닐, 헵타-1,3-디에닐이 가장 바람직한 알케닐기이다. 반면, 더 바람직한 알키닐기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 갖는 것이다. 옥타-7-이닐, 옥타-6-이닐, 옥타-5-이닐, 옥타-4-이닐, 옥타-3-이닐, 옥타-2-이닐, 옥타-1-이닐, 논-8-이닐, 논-7-이닐, 논-6-이닐, 논-5-이닐, 논-4-이닐, 논-3-이닐, 논-2-이닐, 논-1-이닐, 헵타-6-이닐, 헵타-5-이닐, 헵타-4-이닐, 헵타-3-이닐, 헵타-2-이닐 및 헵타-1-이닐이 가장 바람직한 알키닐기이다. 반면, 더 바람직한 알케니닐기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 갖는 것이다. 옥타-1-엔-7-이닐, 옥타-1-엔-6-이닐, 옥타-1-엔-5-이닐, 옥타-1-엔-4-이닐, 옥타-1-엔-3-이닐, 논-1-엔-8-이닐, 논-1-엔-7-이닐, 논-1-엔-6-이닐, 논-1-엔-5-이닐, 논-1-엔-4-이닐, 논-1-엔-3-이닐, 헵타-1-엔-6-이닐, 헵타-1-엔-5-이닐, 헵타-1-엔-4-이닐 및 헵타-1-엔-3-이닐이 가장 바람직한 알케니닐기이다. 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알케니닐기에 대한 바람직한 치환기는 OR' =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NR')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기이고, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, COOH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴, 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다. 상기 언급한 알케닐, 알키닐 및 알케니닐기에 대한 더 바람직한 치환기는 할로겐, OR' =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R' 및 보호된 OH이고, 여기서 각 R'기는 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 아릴 중에서 선택된다. 이들 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알케니닐기에 대한 더욱 바람직한 치환기는 OR' =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R' 및 보호된 OH이고, 여기서 OH에 대한 보호기는 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택되고, 여기서 각 R'기는 바람직하게는 수소, 비치환된 C_1~C_6 알킬, 그리고 치환 또는 비치환된 아릴, Cl, OH, =O, $OCONH_2$, OCONH페닐 및 보호된 OH에서 선택되고, 여기서 OH에 대한 보호기는 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택되는 것이 이들 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알케니닐에 대한 가장 바람직한 치환기이다.

[0090] 특히 바람직한 R_{16}는 수소, OR_a 및 $OCOR_a$이고, 여기서 R_a는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬 중에서 선택된다. 특히 바람직한 R_a는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고; 더욱 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 3차 부틸을 포함하는 부틸이다. 수소, OH 및 메톡시가 가장 바람직한 R_{16}기이다.

[0091] 특히 바람직한 R_{17}과 R_{18}는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이고, 특히 바람직한 R_{19}는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬 및 COR_a이고, 여기서 R_a는치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이다. 더 바람직한 R_{17}과 R_{18}는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고, 더 바람직한 R_{19}는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬 및 COR_a이고, 여기서 R_a는 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이다. 특히 바람직한 R_a는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 3차 부틸을 포함하는 부틸이다. 더욱 바람직한 R_{17}, R_{18} 및 R_{19}는 수소이다.

[0092] 점선으로 표시된 부분에 1개 이상의 추가의 결합이 존재하는 것이 특히 바람직하다. R_1과 R_2에 결합되는 C 원자들 사이에 1개의 추가적인 결합이 존재하고, R_3과 R_4에 결합되는 C 원자들 사이에 1개 또는 2개의 추가적인 결합이 존재하는 것이 더 바람직하다. 또한, 각 이중 결합의 입체 이성질체는 (E) 또는 (Z)로서 존재할 수 있다. 단일 이성질체들과 이들 이성질체의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0093] 더 바람직하게는, 화학식 I의 바람직한 화합물들은 화학식 IA 또는 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체, 전구약물 또는 이들의 입체 이성질체도 가지는 것들이다.

[0094] 

(IA)

[0095] 식 중,

[0096] Y는 $-CHR_{ay}-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, $-C\equiv C-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$, $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$ 및 $-CHR_{ay}-C\equiv C-$에서 선택되는데,

[0097] 각 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 독립적으로 선택되며,

[0098] R_5는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 중에서 선택되고,

[0099] R_6은 NR_8R_9 및 OR_{10}에서 선택되며,

[0100] R_7은 수소, COR_a, $COOR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 선택되거나, R_7과 R_5는 이들이 결합되는 상응하는 N 원자와 C 원자와 함께 치환 또는 비치환된 이종고리기를 형성할 수 있고,

[0101] Y는 $CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$ 또는 $CHR_{ay}-CHR_{by}=CHR_{cy}-$이고 C_3과 C_4 사이에 단일 또는 이중 결합이 존재하고, 이어서 R_9가 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케닐인 것을 조건으로, 각 R_8과 R_9는 수소, COR_a, $COOR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케닐로부터 선택되며,

[0102] R_{10}은 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 선택되고,

[0103] R_{16}은 수소, OR_a, $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b, NR_aCOR_b 및 $NR_aC(=NR_a)NR_aR_b$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 선택되며,

[0104] 각 R_a와 R_b는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기에서 독립적으로 선택되고,

[0105] 각 점선은 임의의 추가의 결합을 나타낸다.

[0106] 화학식 IA의 화합물에서, 특히 바람직한 Y는 $-CHR_{ay}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$ 및 $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$이고, 여기서 각 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 앞서 정의한 바와 같다.

[0107] 특히 바람직한 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이다. 더 바람직한 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 수수 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알킬, 그리고 더욱 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 메틸, 치환 또는

비치환된 에틸, 치환 또는 비치환된 프로필, 치환 또는 비치환된 이소프로필, 그리고 치환 또는 비치환된 3차 부틸, 치환 또는 비치환된 이소부틸, 및 치환 또는 비치환된 2차 부틸을 포함하는 치환 또는 비치환된 부틸이다. 상기 기의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NH')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R, 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기이고, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, COOH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 포함하는 군에서 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다. 상기 언급한 기의 더욱 바람직한 치환기는 OH, SCH_3, SH, NH_2, $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, COOH, 페닐, *p*-, *m*- 또는 *o*-하이드록시페닐, 1-, 2- 및 3-인돌일을 포함하는 인돌일, 그리고 4- 및 5-이미다졸릴을 포함하는 이미다졸릴이다. 수소와 메틸이 가장 바람직한 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}기이다. 구체적으로, Y가 $-CHR_{ay}-$이면 특히 바람직한 R_{ay}는 메틸이고, Y가 $-CR_{ay}=CR_{by}-$이면 특히 바람직한 R_{ay}는 수소이고, 특히 바람직한 R_{by}는 메틸이고, Y가 $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$이면 특히 바람직한 R_{ay}는 수소 또는 메틸이고, 더욱 바람직한 R_{by}는 수소이고, 더욱 바람직한 R_{cy}는 메틸이다.

[0108] 특히 바람직한 R_5는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이다. 더 바람직한 R_5는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고, 더욱 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 메틸, 치환 또는 비치환된 에틸, 치환 또는 비치환된 프로필, 치환 또는 비치환된 이소프로필, 그리고 치환 또는 비치환된 3차 부틸, 치환 또는 비치환된 이소부틸 및 치환 또는 비치환된 2차 부틸을 포함하는 치환 또는 비치환된 부틸이다. 상기 기의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NH')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R, 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기이고, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, COOH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 포함하는 군에서 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다. 상기 언급한 기의 더욱 바람직한 치환기는 OH, SCH_3, SH, NH_2, $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, COOH, 페닐, *p*-, *m*- 또는 *o*-하이드록시페닐, 1-, 2- 및 3-인돌일을 포함하는 인돌일, 그리고 4- 및 5-이미다졸릴을 포함하는 이미다졸릴이다. 수소, 메틸, 이소프로필, 3차 부틸 및 벤질이 가장 바람기한 R_5기이고, 더욱 가장 바람직하게는 메틸, 이소프로필 및 3차 부틸이다.

[0109] 특히 바람직한 W는 NR_7이고, 여기서 R_7 는 앞에서 정의된 바와 같다.

[0110] 특히 바람직한 R_6는 NR_8R_9이고, 여기서 R_8 및 R_9는 앞에서 정의된 바와 같다.

[0111] 특히 바람직한 R_7과 R_8는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이다. 더욱 바람직한 R_7과 R_8는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고; 더욱 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 그리고 3차 부틸을 포함하는 부틸이다. 수소가 가장 바람직하다.

[0112] 또 다른 구체예에서, 특히 바람직하게는 R_7과 R_5는 이들이 결합되는 상응하는 N 원자와 C 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 형성한다. 이러한 관점에서, 바람직한 헤테로 고리기는 N, O 또는 S 원자들 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자들을 포함하는 헤테로 지방족기이고, 가장 바람직하게는 1개의 N 원자 및 5 내지 약 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로 지방족기, 가장 바람직하게는 5, 6 또는 7개의 고리 원자를 갖는 헤테로 지방족기이다. 피롤리딘기이 가장 바람직하다.

[0113] Y는 a) $-CHR_{ay}-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, $-C\equiv C-$, 또는 $-CHR_{ay}-C\equiv C-$; 또는 b) $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$ 또는 $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$, 그리고 C_3과 C_4 사이에 삼중 결합이 존재하면, 특히 바람직한 R_9는 수소, 치환 또는 비치환된

C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐닐이다. 더욱 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐이다. 바람직하게는 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐 및 치환된 알케니닐이 1개뿐 아니라 2개 이상의 치환기들이 존재할 수 있다. 더욱 바람직한 알킬기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기; 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자들을 갖는 알킬기이다. 헵틸, 옥틸 및 노닐이 가장 바람직한 알킬기이다. 반면, 더욱 바람직한 알케닐기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자들을 가진다; 그리고 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자들을 가진다. 옥타-1,6-디에닐, 옥타-1,5-디에닐, 옥타-1,4-디에닐, 옥타-1,3-디에닐, 노나-1,7-디에닐, 노나-1,6-디에닐, 노나-1,5-디에닐, 노나-1,4-디에닐, 노나-1,3-디에닐, 헵타-1,5-디에닐, 헵타-1,4-디에닐, 헵타-1,3-디에닐은 가장 바람직한 알케닐 군이다. 반면, 더욱 바람직한 알키닐 군은 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자들을 갖는 것들이다. 옥타-7-이닐, 옥타-6-이닐, 옥타-5-이닐, 옥타-4-이닐, 옥타-3-이닐, 옥타-2-이닐, 옥타-1-이닐, 논-8-이닐, 논-7-이닐, 논-6-이닐, 논-5-이닐, 논-4-이닐, 논-3-이닐, 논-2-이닐, 논-1-이닐, 헵타-6-이닐, 헵타-5-이닐, 헵타-4-이닐, 헵타-3-이닐, 헵타-2-이닐 및 헵타-1-이닐은 가장 바람직한 알키닐 군이다. 반면, 더욱 바람직한 알케니닐 군은 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 갖는 것들이다. 옥타-1-엔-7-이닐, 옥타-1-엔-6-이닐, 옥타-1-엔-5-이닐, 옥타-1-엔-4-이닐, 옥타-1-엔-3-이닐, 논-1-엔-8-이닐, 논-1-엔-7-이닐, 논-1-엔-6-이닐, 논-1-엔-5-이닐, 논-1-엔-4-이닐, 논-1-엔-3-이닐, 헵타-1-엔-6-이닐, 헵타-1-엔-5-이닐, 헵타-1-엔-4-이닐 및 헵타-1-엔-3-이닐이 가장 바람직한 알케니닐 군이다. 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알케니닐 군의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NH')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R, 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기이고, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 포함하는 군에서 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다. 상기 언급한 알케닐, 알키닐 및 알케니닐 군의 더욱 바람직한 치환기는 할로겐, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R 및 보호된 OH이고, 여기서 각 R'기는 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 아릴 중에서 선택된다. 이들 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알케니닐 군의 더욱 바람직한 치환기는 할로겐, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R 및 보호된 OH이고, 여기서 상기 OH에 대한 보호기는 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택되고, 여기서 각 R'기는 더 바람직하게는 수소, 비치환된 C_1~C_6 알킬, 그리고 치환 또는 비치환된 아릴, Cl, OH, =O, $OCONH_2$, OCONH페닐 및 보호된 OH 중에서 선택되고, 여기서 OH에 대한 보호기는 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택되는 것이, 이들 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알케니닐기에 대한 가장 바람직한 치환기이다.

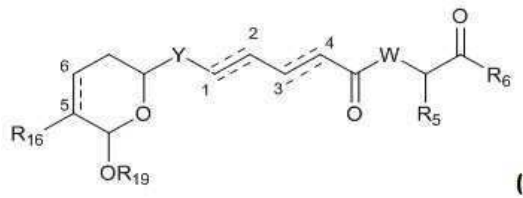
[0114] Y는 $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$ 또는 $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$이고, C_3과 C_4 사이에 단일 또는 이중 결합이 존재하며, R_9는 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐이다. 바람직한 치환된 알케니닐이 1개뿐 아니라 2개 이상의 치환기에 존재할 수 있다. 더 바람직한 알케니닐기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 그리고 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 갖는 것이다. 옥타-1-엔-7-이닐, 옥타-1-엔-6-이닐, 옥타-1-엔-5-이닐, 옥타-1-엔-4-이닐, 옥타-1-엔-3-이닐, 논-1-엔-8-이닐, 논-1-엔-7-이닐, 논-1-엔-6-이닐, 논-1-엔-5-이닐, 논-1-엔-4-이닐, 논-1-엔-3-이닐,

헵타-1-엔-6-이닐, 헵타-1-엔-5-이닐, 헵타-1-엔-4-이닐 및 헵타-1-엔-3-이닐이 가장 바람직한 알케니닐기이다. 상기 알케니닐기에 대한 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NH')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R, 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기이고, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 포함하는 군에서 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다. 상기 언급한 알케니닐기에 대한 더 바람직한 치환기는 할로겐, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R 및 보호된 OH이고, 여기서 각 R'기는 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 아릴 중에서 선택된다. 이들 알케니닐기에 대한 더욱 바람직한 치환기는 할로겐, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R 및 보호된 OH이고, 여기서 OH에 대한 보호기는 좋기로는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택되고, 여기서 각 R'기는 더 좋기로는 수소, 비치환된 C_1~C_6 알킬 및 치환 또는 비치환된 아릴 중에서 선택된다. Cl, OH, =O, $OCONH_2$, OCONH페닐 및 보호된 OH, 여기서 OH에 대한 보호기는 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택되고, 이들 알케니닐기에 대한 가장 바람직한 치환기이다.

[0115] 특히 바람직한 R_{16}는 수소, OR_a 및 $OCOR_a$이고, 여기서 R_a는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬 중에서 선택된다. 특히 바람직한 R_a는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고; 더욱 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 3차 부틸을 포함하는 부틸이다. 수소, OH 및 메톡시는 가장 바람직한 R_{16}기이다.

[0116] 점선으로 표시된 부분에 1개 이상의 추가의 결합이 존재하는 것이 특히 바람직하다. C_1과 C_2 사이에 1개의 추가적인 결합이 존재하고/존재하거나, C_3과 C_4 사이에 1개 또는 2개의 추가적인 결합이 존재하고/하거나 C_5와 C_6 사이에 1개의 추가적인 결합이 존재하는 것이 더 바람직하다. 또한, 각 이중 결합의 입체 이성질체는 (E) 또는 (Z)로서 존재할 수 있다. 단일 이성질체들과 이들 이성질체의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0117] 또 다른 특히 바람직한 화학식 I의 화합물들은 화학식 IB 또는 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체, 전구 약물 또는 이들의 입체 이성질체도 가지는 것들이다.



(IB)

[0118]

[0119] 식 중,

[0120] Y는 $-CHR_{ay}-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$, $-C\equiv C-$, $-CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}-$, $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$ 및 $-CHR_{ay}-C\equiv C-$에서 선택되는데,

[0121] 각 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 독립적으로 선택되며,

[0122] R_5는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 중에서 선택되고,

[0123] R_6은 NR_8R_9 및 OR_{10}에서 선택되며,

[0124] R_7은 수소, COR_a, $COOR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 선택되거나, R_7과 R_5는 이들이 결합되는 상응하는 N 원자와 C 원자와 함께 치환 또는 비치환된 이종고리기를 형성할 수 있고,

[0125] 각 R_8과 R_9는 수소, COR_a, $COOR_a$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐로부터 선택되며,

[0126] R_{10}은 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 선택되고,

[0127] R_{16}은 수소, OR_a, $OCOR_a$, $OCOOR_a$, NR_aR_b, NR_aCOR_b 및 $NR_aC(=NR_a)NR_aR_b$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 선택되며,

[0128] R_{19}는 COR_a, $COOR_a$, $CONR_aR_b$, $S(O)R_a$, SO_2R_a, $P(O)(R_a)OR_b$, $SiR_aR_bR_c$, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐로부터 선택되고,

[0129] 각 R_a, R_b 및 R_c는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기에서 독립적으로 선택되며,

[0130] 각 점선은 임의의 추가의 결합을 나타낸다.

[0131] 화학식 **IB**의 화합물에서, 특히 바람직한 Y는 $-CHR_{ay}-$, $-CR_{ay}=CR_{by}-$ 및 $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$이고, 여기서 각 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 앞서 정의한 바와 같다.

[0132] 특히 바람직한 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이다. 더 바람직한 R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}는 수수 및 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알킬, 그리고 더욱 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 메틸, 치환 또는 비치환된 에틸, 치환 또는 비치환된 프로필, 치환 또는 비치환된 이소프로필, 그리고 치환 또는 비치환된 3차 부틸, 치환 또는 비치환된 이소부틸, 및 치환 또는 비치환된 2차 부틸을 포함하는 치환 또는 비치환된 부틸이다. 상기 기의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NH')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R, 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기이고, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, COOH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 포함하는 군에서 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다. 상기 언급한 기의 더욱 바람직한 치환기는 OH, SCH_3, SH, NH_2, $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, COOH, 페닐, *p*-, *m*- 또는 *o*-하이드록시페닐, 1-, 2- 및 3-인돌일을 포함하는 인돌일, 그리고 4- 및 5-이미다졸릴을 포함하는 이미다졸릴이다. 수소와 메틸이 가장 바람직한R_{ay}, R_{by} 및 R_{cy}기이다. 구체적으로, Y가 $-CHR_{ay}-$이면 특히 바람직한 R_{ay}는 메틸이고, Y가 $-CR_{ay}=CR_{by}-$이면 특히 바람직한 R_{ay}는 수소이고, 특히 바람직한 R_{by}는 메틸이고, Y가 $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-$이면 특히 바람직한 R_{ay}는 수소 또는 메틸이고, 더욱 바람직한 R_{by}는 수소이고, 더욱 바람직한 R_{cy}는 메틸이다.

[0133] 특히 바람직한 R_5는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이다. 더 바람직한 R_5는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고, 더욱 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 메틸, 치환 또는 비치환된 에틸, 치환 또는 비치환된 프로필, 치환 또는 비치환된 이소프로필, 그리고 치환 또는 비치환된 3차 부틸, 치환 또는 비치환된 이소부틸 및 치환 또는 비치환된 2차 부틸을 포함하는 치환 또는 비치환된 부틸이다. 상기 기의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NH')NR'R', CN, 할로겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R, 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기이고, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, COOH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 포함하는 군에서 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다. 상기 언급한 기의 더욱 바람직한 치환기는 OH, SCH_3, SH, NH_2, NHC(=NH)NH_2, $CONH_2$, COOH, 페닐, *p*-, *m*- 또는 *o*-하이드록시페닐, 1-, 2- 및 3-인돌일을 포함하는 인돌일, 그리고 4- 및 5-이미다졸릴을 포함하는 이미다졸릴이다. 수소, 메틸, 이소프로필, 3차 부틸 및 벤질이 가장 바람기한 R_5기이고, 더욱 가장 바람직하게는 메틸, 이소프로필 및 3차 부틸이다.

[0134] 특히 바람직한 W는 NR_7이고, 여기서 R_7는 앞에서 정의된 바와 같다.

[0135] 특히 바람직한 R_6는 NR_8R_9이고, 여기서 R_8 및 R_9는 앞에서 정의된 바와 같다.

[0136] 특히 바람직한 R_7과 R_8는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이다. 더욱 바람직한 R_7과 R_8는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고; 더욱 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 그리고 3차 부틸을 포함하는 부틸이다. 수소가 가장 바람직하다.

[0137] 또 다른 구체예에서, 특히 바람직하게는 R_7과 R_5는 이들이 결합되는 상응하는 N 원자와 C 원자와 함께 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 형성한다. 이러한 관점에서, 바람직한 헤테로 고리기는 N, O 또는 S 원자들 중에서 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로 원자들을 포함하는 헤테로 지방족기이고, 가장 바람직하게는 1개의 N 원자 및 5 내지 약 10개의 고리 원자를 갖는 헤테로 지방족기, 가장 바람직하게는 5, 6 또는 7개의 고리 원자를 갖는 헤테로 지방족기이다. 피롤리딘기이 가장 바람직하다.

[0138] 특히 바람직한 R_9는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐닐이고, 더 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 C_4~C_{12} 알케니닐이다. 바람직하게는 치환된 알킬, 치환된 알케닐, 치환된 알키닐 및 치환된 알케니닐이 1개뿐 아니라 2개 이상의 치환기들이 존재할 수 있다. 더욱 바람직한 알킬기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자를 갖는 알킬기; 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자들을 갖는 알킬기이다. 헵틸, 옥틸 및 노닐이 가장 바람직한 알킬기이다. 반면, 더욱 바람직한 알케닐기는 6 내지 약 10개의 탄소 원자들을 가진다; 그리고 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자들을 가진다. 옥타-1,6-디에닐, 옥타-1,5-디에닐, 옥타-1,4-디에닐, 옥타-1,3-디에닐, 노나-1,7-디에닐, 노나-1,6-디에닐, 노나-1,5-디에닐, 노나-1,4-디에닐, 노나-1,3-디에닐, 헵타-1,5-디에닐, 헵타-1,4-디에닐, 헵타-1,3-디에닐은 가장 바람직한 알케닐 군이다. 반면, 더욱 바람직한 알키닐 군은 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자들을 갖는 것들이다. 옥타-7-이닐, 옥타-6-이닐, 옥타-5-이닐, 옥타-4-이닐, 옥타-3-이닐, 옥타-2-이닐, 옥타-1-이닐, 논-8-이닐, 논-7-이닐, 논-6-이닐, 논-5-이닐, 논-4-이닐, 논-3-이닐, 논-2-이닐, 논-1-이닐, 헵타-6-이닐, 헵타-5-이닐, 헵타-4-이닐, 헵타-3-이닐, 헵타-2-이닐 및 헵타-1-이닐은 가장 바람직한 알키닐 군이다. 반면, 더욱 바람직한 알케니닐 군은 6 내지 약 10개의 탄소 원자, 더욱 바람직하게는 7, 8 또는 9개의 탄소 원자를 갖는 것들이다. 옥타-1-엔-7-이닐, 옥타-1-엔-6-이닐, 옥타-1-엔-5-이닐, 옥타-1-엔-4-이닐, 옥타-1-엔-3-이닐, 논-1-엔-8-이닐, 논-1-엔-7-이닐, 논-1-엔-6-이닐, 논-1-엔-5-이닐, 논-1-엔-4-이닐, 논-1-엔-3-이닐, 헵타-1-엔-6-이닐, 헵타-1-엔-5-이닐, 헵타-1-엔-4-이닐 및 헵타-1-엔-3-이닐이 가장 바람직한 알케니닐 군이다. 상기 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알케니닐 군의 바람직한 치환기는 OR', =O, SR', SOR', SO_2R', NO_2, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, NR'C(=NH')NR'R', CN, 할로

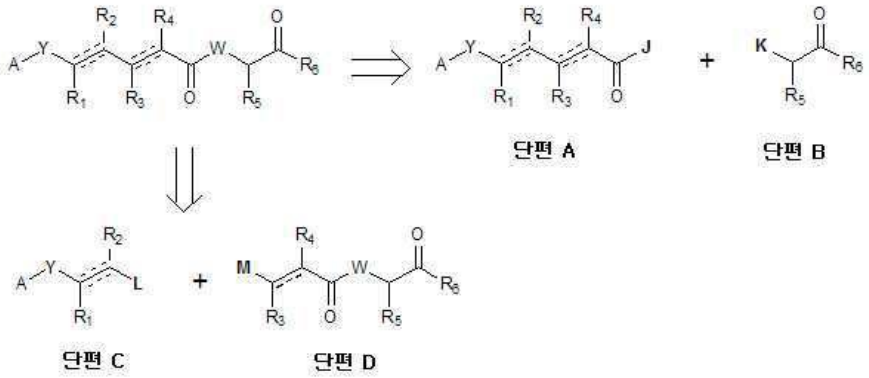
겐, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R, 보호된 OH, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기이고, 여기서 각 R'기는 수소, OH, NO_2, NH_2, SH, CN, 할로겐, COH, CO알킬, CO_2H, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐, 치환 또는 비치환된 아릴 및 치환 또는 비치환된 헤테로 고리기를 포함하는 군에서 독립적으로 선택된다. 이러한 기들은 그 자체가 치환된 것으로 그 치환기들은 앞선 목록으로부터 선택될 수 있다. 상기 언급한 알케닐, 알키닐 및 알케니닐 군의 더욱 바람직한 치환기는 할로겐, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R 및 보호된 OH이고, 여기서 각 R'기는 바람직하게는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알케닐, 치환 또는 비치환된 C_2~C_{12} 알키닐 및 치환 또는 비치환된 아릴 중에서 선택된다. 이들 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알케니닐 군의 더욱 바람직한 치환기는 할로겐, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R 및 보호된 OH이고, 여기서 상기 OH에 대한 보호기는 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택되고, 여기서 각 R'기는 더 바람직하게는 수소, 비치환된 C_1~C_6 알킬, 그리고 치환 또는 비치환된 아릴, Cl, OH, =O, $OCONH_2$, OCONH페닐 및 보호된 OH 중에서 선택되고, 여기서 OH에 대한 보호기는 바람직하게는 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리이소프로필실릴, 디메틸이소프로필실릴, 디에틸이소프로필실릴, 디메틸헥실실릴, 2-노르보르닐디메틸실릴, *t*-부틸디메틸실릴, *t*-부틸디페닐실릴, 트리벤질실릴, 트리-*p*-크실릴실릴, 트리페닐실릴, 디페닐메틸실릴, 디-*t*-부틸메틸실릴, 비스(*t*-부틸)-1-피레닐메톡시실릴, 트리스(트리메틸실릴)실릴, (2-하이드록시스티릴)디메틸실릴, (2-하이드록시스티릴)디이소프로필실릴, *t*-부틸메톡시페닐실릴, *t*-부톡시디페닐실릴, 1,1,3,3-테트라이소프로필-3-[2-(트리페닐메톡시)에톡시]디실록산-1-일 및 플루오로 실릴 중에서 선택되는 것이, 이들 알킬, 알케닐, 알키닐 및 알케니닐기에 대한 가장 바람직한 치환기이다.

[0139] 특히 바람직한 R_{16}는 수소, OR_a 및 $OCOR_a$이고, 여기서 R_a는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬 중에서 선택된다. 특히 바람직한 R_a는 수소 및 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이고; 더욱 바람직하게는 수소, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 3차 부틸을 포함하는 부틸이다. 수소, OH 및 메톡시는 가장 바람직한 R_{16}기이다.

[0140] 특히 바람직한 R_{19}는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬 및 COR_a이고, 여기서 R_a는 치환 또는 비치환된 C_1~C_{12} 알킬이다. 더 바람직한 R_{19}는 수소, 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬 및 COR_a이고, 여기서 R_a는 치환 또는 비치환된 C_1~C_6 알킬이다. 특히 바람직한 R_a는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필 및 3차 부틸을 포함하는 부틸이다. 더욱 바람직한 R_{19}는 수소이다.

[0141] 점선으로 표시된 부분에 1개 이상의 추가의 결합이 존재하는 것이 특히 바람직하다. C_1과 C_2 사이에 1개의 추가적인 결합이 존재하고/존재하거나, C_3과 C_4 사이에 1개 또는 2개의 추가적인 결합이 존재하고/하거나 C_5와 C_6 사이에 1개의 추가적인 결합이 존재하는 것이 더 바람직하다. 또한, 각 이중 결합의 입체 이성질체는 (E) 또는 (Z)로서 존재할 수 있다. 단일 이성질체들과 이들 이성질체의 혼합물은 본 발명의 범위에 포함된다.

[0142] 본 발명의 화합물들을 반응식 A에 나타난 바와 같이 서로 다른 단편을 연결하여 합성함으로 얻을 수 있다.



[0143]

[0144] 반응식 A

[0145] 식 중, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, A, Y 및 W는 목적하는 기 또는 필요한 만큼의 적절한 보호기이고, J, K, L 및 M은 적절한 반응기 또는 이탈기이다.

[0146] 본 발명의 화합물들은 다음 전략 중 어느 하나에 의하여 얻을 수 있다.

[0147] 1) A와 B 단편은 유기 화학 내의 표준 공정 (*i.e.* Bodanszky M and Bodanszky A, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, 1993)에 따라 결합할 수 있다.

[0148] 2) C와 D 단편은 유기 금속 화학 (즉, R.B. Crabtree, "The Organometallic Chemistry of the Transition Metals", 2nd Ed., Wiley, Nueva York, 1994)의 표준 공정에 따라 결합할 수 있다.

[0149] 단편 A, B, C 및 D는 유기 합성에서 다음의 표준 공정들에 의하여 독립적으로 제조될 수 있다.

[0150] 보호기의 탈보호 (Deprotection)는 유기 합성 (Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd ed., Wiley-Interscience; Burke and Danheiser, Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents, Wiley; Pla D et al. J. Org. Chem. 2005, 70, 8231)에서 알려진 공정에 따라 수행될 수 있다.

[0151] 필요하면, 반응기가 영향을 받지 않도록 적절한 보호기를 치환기에 사용할 수 있다. 상기 합성은 적절한 단계에서 목적하는 치환기로 전환될 수 있는 전구체 치환기를 사용하도록 고안할 수 있다. 고리 구조 내의 포화 또는 불포화는 합성의 일부로 도입되거나 제거될 수 있다. 출발 물질과 시약은 목표 화합물의 합성을 위하여 원하는 만큼 변경할 수 있다. 또한, 유사체를 기술 분야의 당업자들에게 알려진 합성 유기 화학의 일반적인 공정에 의하여 수득한 화합물로부터 합성할 수도 있다.

[0152] 전술한 합성 경로들은 입체 이성질체의 혼합뿐 아니라 입체 특이성을 제공하기 위하여 목적하는대로 변경시킬 수 있다. 입체 특이성 시약의 사용을 포함한 다양한 방법 또는 합성 도중에 화합물에 키랄 중심을 도입하여 특정 입체 이성질체 또는 특정 혼합물을 합성하는 것이 가능하다. 합성 도중에 1개 이상의 입체 중심을 도입하는 것과 입체 중심을 도치시키는 것도 가능하다. 또한, 숙련된 자들에게 알려져 있는 표준 해결 기술에 따라 상기 화합물이 합성되고나면 화합물을 입체 이성질체로 분리하는 것이 가능하다.

[0153] 상기 기술된 화학식 I의 화합물들의 중요한 특징은 그들의 생물 활성, 특히 그들의 세포 독성 활성이다.

[0154] 우리는 이 발명과 함께 세포 독성 활성을 가지는 화학식 I의 화합물들의 신규한 제약 조성물들과 이들의 항암제로의 이용을 제공한다. 따라서, 본 발명은 추가로 이 발명의 화합물, 제약상 허용 가능한 담체와 함께 제약상 허용 가능한 염, 호변 이성체, 전구 약물 또는 입체 이성질체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0155] "담체"라는 용어는 상기 활성 성분과 함께 투여되는 희석제, 아쥬번트, 부형제 또는 베히클을 말하는 것이다. 적합한 제약 담체는 문헌 ["Remington's Pharmaceutical Sciences"by E. W. Martin, 1995]에 개시되어 있다.

[0156] 제약 조성물의 실시예는 경구, 국부 또는 비경구 투여용의 임의의 고체 (정제, 알약, 캡슐, 과립 등) 또는 액체

(용액, 현탁물 또는 에멀젼) 조성물을 포함한다.

[0157] 본 발명의 화합물들 또는 조성물들의 투여는 정맥내 주입, 경구 조제, 복강 내 및 정맥내 투약 등과 같은 적절한 방법에 의할 수 있다. 24 시간까지의 주입 시간이 소요되며, 더 바람직하게는 1~12 시간, 가장 바람직하게는 1~6 시간이 선호된다. 병원에서 밤새 머물러 있지 않고 짧은 주입 시간에 치료를 수행하는 것이 특히 바람직하다. 그러나, 주입은 12 내지 24시간 또는 필요시 심지어 더 연장될 수 있다. 주입은 말하자면 1 내지 4주의 적절한 간격으로 수행될 수 있다. 본 발명의 화합물들을 포함하는 제약 조성물들은 리포솜 또는 서방형 제형의 나노구 캡슐화 (nanoshpere encapsulation)에 의하여, 또는 다른 일반적인 운반 수단에 의하여 전달될 수 있다.

[0158] 화합물의 정확한 투약량은 특정 제형, 적용 양태, 그리고 특별한 위치, 숙주와 치료될 종양에 따라 달라질 수 있다. 연령, 체중, 성별, 식습관, 투여 시간, 배설 속도, 숙주의 상태, 약물 조합, 반응 민감성 및 질환의 심각도와 같은 다른 요인들도 고려될 수 있다. 투여는 최대 허용 투약량 (maximum tolerated dose) 내에서 계속적으로 또는 주기적으로 수행될 수 있다.

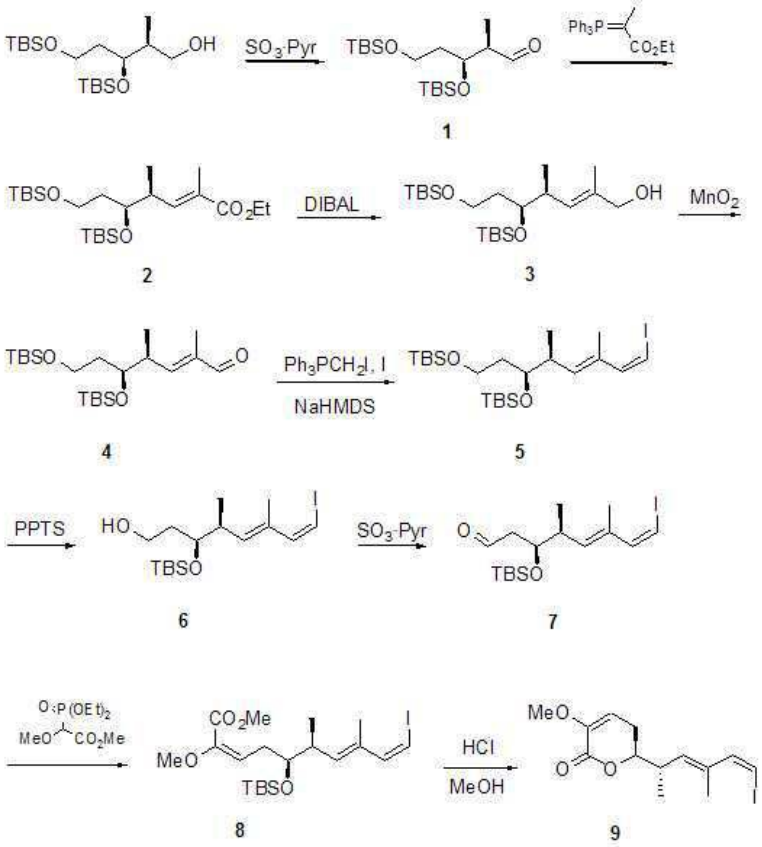
[0159] 본 발명의 화합물들과 조성물들은 병용 치료를 제공하기 위하여 기타 약제와 함께 사용될 수 있다. 기타 약제들은 동일한 조성물의 일부를 형성하거나, 동시에 또는 서로 다른 시간에 투여하기 위한 별도의 조성물로서 제공될 수 있다.

[0160] 이러한 화합물들의 항종양 활성들은 폐암, 대장암, 유방암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0161] **실시예**

[0162] 실시예 1: 단편 9의 합성

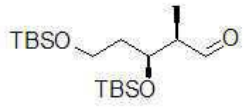
[0163] 개요 1은 단편 9의 합성의 일 실시예를 제공한다.



[0164]

[0165] 개요 1

[0166] 중간체 1의 합성



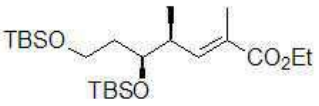
[0167]

[0168] 디클로로메탄/DMSO (331mL/149 mL) 혼합물 중의 0℃의 (2*S*,3*S*)-3,5-비스{[(3차 부틸)디메틸실릴]옥시}-2-메틸펜탄-1-올 (P. Phukan, S. Sasmal and M.E. Maier *Eur. J. Org. Chem.* 2003, 1733-1740)의 용액 (50 g, 0.14 mol)에 Et_3N (96.1 mL, 0.69 mol)을 첨가 깔대기를 통하여 첨가하였다. 10분 후, $SO_3 \cdot Pyr$ (54.8 g, 0.34 mol)를 소량씩 첨가하고, 상기 용액을 2 시간 동안 0℃에서 더 교반하였다. 이어서, 디클로로메탄 (800 ml)으로 희석하고, HCl (0.5N, 800 mL)로 급냉 (quench)시켰다. 상기 유기층을 기울여 따라버리고, $MgSO_4$로 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 내지 10:1)로 정제하여 45 g (수율: 90%)의 알데하이드 **1**을 얻었다.

[0169] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9.79 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.04 (d, 3H, J = 6.9Hz), 0.85-0.88 (m, 18H), 0.03-0.07 (m, 12H).

[0170] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 205.4, 69.4, 59.6, 51.7, 37.5, 26.1, 26.0, 18.4, 18.2, 8.0, -4.3, -4.5, -5.2.

[0171] 중간체 2의 합성



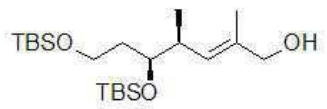
[0172]

[0173] 톨루엔 (625 mL) 중의 알데하이드 **1** (45 g, 0.12 mol) 용액에 카보에톡시에틸이덴-트리페닐포스포란 (113 g, 0.31 mol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 60℃에서 17 시간 동안 가열하였다. 이어서, 용매를 감압 하에서 제거하고 생성된 오일을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 100:0 내지 10:1)로 정제하여 53.3 g (수율: 96%)의 에스테르 화합물 **2**를 얻었다.

[0174] 1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6.71 (dd, 1H, J = 1.5, 10.2 Hz), 4.19 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.66 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.85 (d, 3H, J = 1.5 Hz), 1.68 (m, 2H), 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.98 (d, 3H, 6.9 Hz), 0.90 (m, 18H), 0.05 (m, 12H).

[0175] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168.3, 145.4, 126.7, 72.2, 60.4, 59.7, 38.4, 38.0, 25.9, 18.2, 18.1, 14.3, 14.3, 12.6, -4.4, -4.6, -5.4.

[0176] 중간체 3의 합성



[0177]

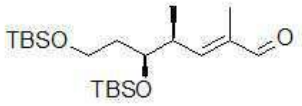
[0178] 아르곤 분위기 하에서, 무수 THF (525 mL) 중의 -78℃로 냉각된 에스테르 **2** (46.7 g, 0.105 mol) 용액에 톨루엔 (231 mL, 0.231 mol) 중의 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 (diisobutylaluminum hydride; DIBAL) 1M을 10 분에 걸쳐 첨가하고, 상기 혼합물을 -78℃에서 교반하였다. 4시간 후, 상기 반응을 MeOH (10 mL)로 급냉시키고 타르타르산 나트륨칼륨의 포화 용액 (800 mL)을 첨가하고 EtOAc (1000 mL)로 희석시켰다. 이 혼합물을 2 시간

동안 교반하였고, 이어서 유기층을 제거하였다. 수계 잔류물을 추가 EtOAc (2 x 400 mL)로 추출하고, 혼합한 유기층은 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고 용매는 증발시켰다. 생성된 오일은 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 20:1 내지 10:1)로 정제하여 32.5 g (수율: 77%)의 알코올 **3**을 얻었다.

[0179] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 5.31 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 3.98 (m, 2H), 3.66 (m, 3H), 2.49 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.70-1.62 (m, 2H), 0.91 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.88 (m, 18H), 0.03 (m, 12H).

[0180] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 133.9, 129.8, 73.1, 69.1, 59.9, 37.8, 37.5, 25.9, 18.3, 18.1, 15.9, 13.9, -4.4, -4.4, -5.3.

[0181] 중간체 4의 합성



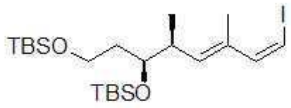
[0182]

[0183] 아르곤 분위기 하에서, 에틸 에테르 (387 mL) 중의 알코올 **3** (31.2 g, 77.5 mmol) 용액에 MnO_2 (101 g, 1.16 mol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 혼합물을 EtOAc (3L)으로 용출되는 실리카 겔 상에서 정제하고 생성 용액을 감압 하에서 건조시켜서 29.1 g (수율: 94%)의 알데하이드 **4**를 얻었다.

[0184] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9.37 (s, 1H), 6.44 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 3.82 (dd, 1H, *J* = 6.3, 10.8 Hz), 3.65 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.02 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.86 (s, 18H), 0.04-0.01 (m, 12H).

[0185] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 195.4, 157.8, 138.3, 72.0, 59.5, 38.7, 37.5, 25.8, 18.2, 18.0, 14.3, 9.4, -4.4, -4.5, -5.4.

[0186] 중간체 5의 합성



[0187]

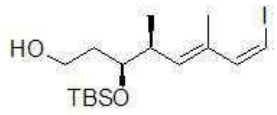
[0188] 무수 THF (727 mL) 중의 요오드메틸 트리페닐포스포늄 요오드화물 (Gilbert Stork, KZ. *Tetrahedron letters* 1989, *30*(17), 2173) (96.3 g, 181. 7 mmol)의 현탁액에 나트륨 헥사메틸디살라잔 (NaHMDS) (181.7 mL, 181.7 mmol)의 1M 용액을 0℃에서 10분에 걸쳐, 첨가 깔대기를 통하여로 천천히 첨가하였다. 5분 동안 추가로 교반한 후, 상기 용액을 -78℃까지 냉각시키고 무수 THF (727 mL) 중에 용해시킨 알데하이드 **4** (29.1 g, 72.7 mmol)의 첨가에 뒤이어, 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미디논 (DMPU) (43.9 mL, 363.4 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2 시간 교반하는 동안 온도를 78℃로 유지하였다. 헥산 (1L)을 첨가하고 생성 슬러리를 규조토로 여과하고 추가 헥산 (3L)으로 세척하였다. 상기 여액 (filtrate)을 감압 하에서 증발시키고 생성된 오일을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 100:0 내지 20:1)로 정제하여 32 g (수율: 84%)의 요오드화물 **5**를 얻었다.

[0189] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6.73 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.09 (dd, 1H, *J* = 8.4, 1.2 Hz), 5.57 (dd, 1H, *J* = 9.6, 1.2 Hz), 3.63-3.71 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 0.96 (dd, 3H, *J* = 6.6, 1.2 Hz), 0.88 (s, 18H), 0.04 (m, 12H).

[0190] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 142.3, 138.1, 131.8, 74.6, 72.9, 59.8, 38.1, 37.9, 26.0, 18.3, 18.2, 15.7,

15.7, -4.4, -5.2, -5.2.

[0191] 중간체 6의 합성

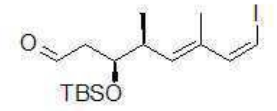
[0192] 

[0193] EtOH (114 mL) 중의 요오드화물 **5** (12 g, 22.9 mmol)의 용액에 피리디늄 *p*-톨루엔술포네이트 (PPTS) (2.01 g, 8.0 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 25 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 상기 용매를 감압 하에서 제거하고 생성된 오일을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 10:1)로 정제하여 8.7 g (수율: 93%)의 알코올 **6**을 얻었다.

[0194] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6.69 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.12 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.47 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 3.67-3.87 (m, 4H), 2.71 (m, 1H), 1.89 (s, 3H), 1.73-1.86 (m, 2H), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.91 (s, 9H), 0.087-0.115 (m, 6H).

[0195] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 142.4, 136.4, 132.6, 75.8, 75.2, 60.0, 38.1, 36.4, 26.1, 18.2, 17.1, 16.0, -4.1, -4.2.

[0196] 중간체 7의 합성

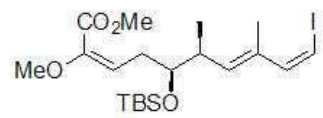
[0197] 

[0198] 디클로로메탄/DMSO (50.9 mL/22.9mL)의 혼합물 중의 알코올 **6** (8.7 g, 21.2 mmol)의 0℃ 용액에 Et_3N (14.8 mL, 106 mmol)를 첨가 깔대기를 통하여 첨가하였다. 10분 후, SO_3·Pyr (8.43 g, 53.0 mol)를 소량씩 첨가하고, 상기 용액을 2 시간 동안 0℃에서 더 교반하였다. 이어서, 디클로로메탄 (800 ml)으로 희석하고 HCl (0.5N, 800 mL)로 급냉시켰다. 상기 유기층을 기울여 따라버리고, $MgSO_4$로 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 10:1)로 정제하여 6.9 g (수율: 80%)의 알데하이드 **7**을 얻었다.

[0199] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9.89 (t, 1H, *J* = 1.5 Hz), 6.67 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.13 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.43 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 3.98 (m, 1H), 2.59-2.69 (m, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.01 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.86 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

[0200] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 201.8, 141.9, 135.2, 133.3, 76.3, 71.9, 49.3, 39.3, 25.8, 18.0, 16.7, 15.9, -4.4, -4.5.

[0201] 중간체 8의 합성

[0202] 

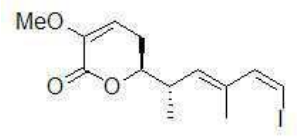
[0203] -78℃의 아르곤 분위기 하에서 교반한 무수 THF (390 mL) 중의 디에틸(메톡시[메톡시카르보닐]메틸)포스포네이트 (5.51 g, 14.45 mmol) 및 18-크라운-6 (11.5 g, 43.34 mmol)의 용액에 0.5 M의 비스(트리메틸실릴)아미드

칼륨 용액 (KHMDS) (43.34 mL, 21.67 mmol)을 적가하였다. 15분 후, 무수 THF 중의 알데하이드 **7** (5.9 g, 14.45 mmol) 을 30분에 걸쳐 적가하고, -78℃에서 90분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응을 포화시킨 NH_4Cl 용액 (200 mL)으로 급냉시키고 실온까지 예열하고, 디클로로메탄 (1000 mL)으로 희석시켰다. 상기 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고 감압에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/Et_2O 20:1)로 정제하여 4.2 g (59%)의 순수한 ***(E)*-8**을 얻었다.

[0204] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6.70 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 6.08 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.47 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 5.37 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.52-2.67 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 0.99 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

[0205] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 163.7, 145.9, 142.1, 137.3, 132.1, 110.4, 75.4, 74.8, 55.4, 51.9, 38.1, 32.3, 25.9, 18.1, 16.5, 15.7, -4.3, -4.5.

[0206] 중간체 9의 합성

[0207] 

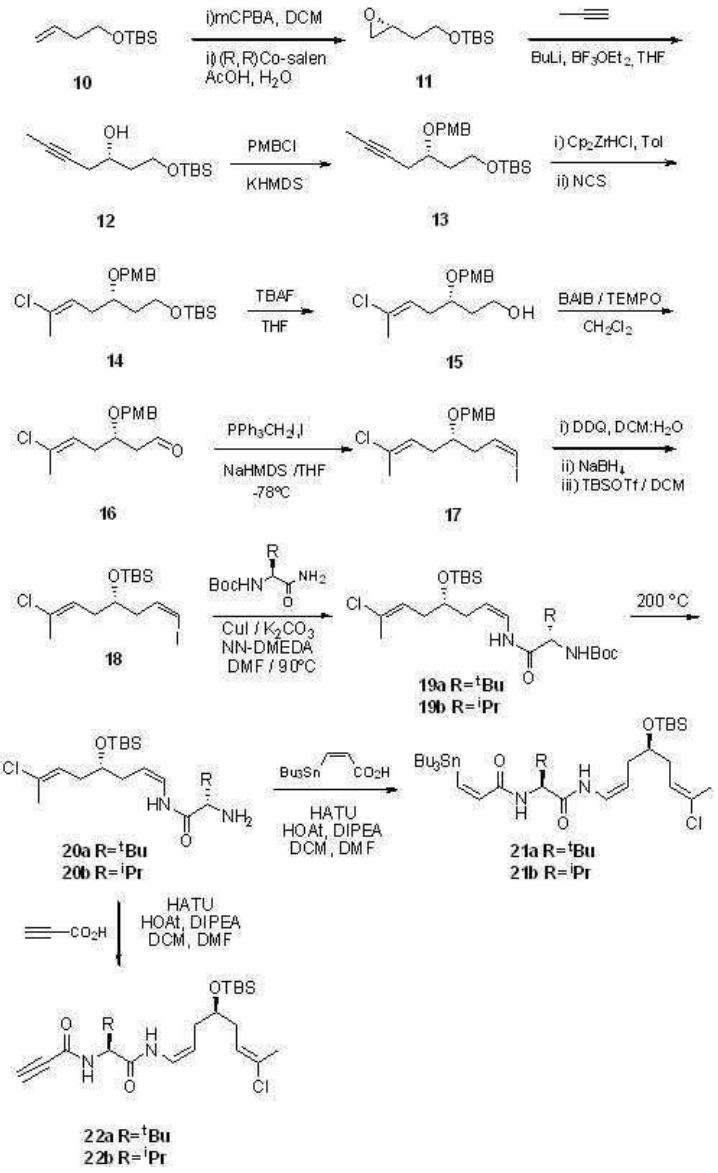
[0208] 실온에서, MeOH (125 mL) 중의 에스테르 8 (4.15 g, 8.39 mmol)의 용액에 HCl 37% (1.04 mL)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 6 시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 $NaHCO_3$ (pH 7-8) 포화 수용액으로 중화시키고, 상기 유기 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 생성 현탁액을 디클로로메탄 (3 x 200 mL)으로 추출하고, 건조시키고 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 10:1 to 2:1)로 여과하여 2.76 g (수율: 94%)의 락톤 9를 얻었다.

[0209] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$)d: 6.68 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 6.20 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 5.63 (dd, 1H, *J* = 2.5, 6.5 Hz), 5.43 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 4.19 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.43 (dc, 1H, *J* = 3.0, 12.0, 15.0, 18.0 Hz), 1.87 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz).

[0210] ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$)d: 161.6, 145.2, 141.8, 134.4, 132.7, 108.3, 81.7, 77.4, 55.4, 37.1, 26.6, 16.5, 16.1.

[0211] 실시예 2: 단편 21 및 22의 합성

[0212] 개요 2는 단편 21과 단편 22의 합성의 일 실시예를 제공한다.



[0213]

[0214] 개요 2

[0215] 중간체 11의 합성

[0216] 

[0217] 실온에서 무수 디클로로메탄 (DCM) (918 mL) 중의 중간체 **10** (72.3 g, 0.39 mol)의 용액에 3-클로로퍼벤조닉산 (*m*-CPBA) (100 g, 0.58 mol)을 소량씩 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. $NaHCO_3$의 포화 수용액으로 흰색 침전물을 급냉 (quench)시키고, DCM (3 x 250 mL)으로 추출하고 $NaHCO_3$ (3 x 250 mL)의 포화 수용액으로 다시 세척하였다. 상기 유기층들을 혼합하고, 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 진공 내에서 농축하였다. 생성된 오일을 실리카 겔 (헥산-EtOAc; 15:1)로 정제하여 무색 오일로서 에폭시드 (64.5 g, 82%)를 얻었다. 무수 THF (7.5 mL) 중의 라세믹 에폭시드의 용액 (30 g, 0.15 mol)에, AcOH (0.14 mL)에 뒤이어 (*R,R*)-(-)-*N,N'*-비스(3,5-디-3차 부틸살리실리덴)-1,2-시클로헥산디아미노코발트(II) [(*R,R*)Co(II) 복합체] (448 mg, 0.74 mmol)을 첨가하였다. 상기 용액을 0℃까지 냉각시키고, 물 (1.2 mL)을 적가하였다. 상기 반응을 실온까지 예열하고 18 시간 동안 교반하였다. 그 이후, 휘발성 물질을 진공 내에서 농축시키고 조 물질 (crude)을 실리카

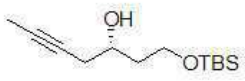
겔 컬럼에서 직접 적재하였다. 용리액으로서 헥산/EtOAc (15:1 to 12:1)을 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 무색 오일의 키랄 에폭사이드 **(+)-11** (13.6 g, 수율: 46%)를 얻었다.

[0218] $[\alpha]_D$ = +14.1 (c 1, $CHCl_3$).

[0219] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 3.74 (t, 2H, J = 6.3 Hz), 3.01 (m, 1H), 2.74 (t, 1H, J = 4.6 Hz), 2.48 (dd, 1H, J = 5.1, 3.1 Hz), 1.70 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[0220] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 60.2, 50.2, 47.3, 36.1, 26.1, 18.4, -5.2.

[0221] 중간체 12의 합성

[0222] 

[0223] 프로핀 (10 mL, 0.176 mol)을 -78℃에서 농축하고 무수 THF (165 mL) 중에 용해시켰다. n-부틸리튬 (75.1 mL, 0.188 mol)를 30분에 걸쳐 N_2하에서 적가하고, 그 결과 생성된 흰색 현탁액을 -78℃에서 30분 동안 추가로 교반하였다. 무수 THF (125 mL) 중의 (+) (R)-2-[2-(*tert*-부틸디메틸실릴옥시)에틸]옥시란 **11** (23.7 g, 0.117 mol))의 용액을 $BF_3.OEt_2$ (22.1 mL, 0.176 mol)의 첨가에 뒤이어 적가하였다.상기 혼합물을 -78 ℃에서 1 시간 동안, 0℃에서 추가 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl (150 mL)의 포화 수용액으로 급냉시키고, Et_2O (3 x 150 mL)으로 추출하였다. 상기 혼합한 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과시키고, 농축하였다. 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 10:1 to 1:1)로 무색 오일로서 알코올 **12** (22.7 g, 수율: 80%)를 얻었다.

[0224] $[\alpha]_D$ = +5.6 (c 0.1, $CHCl_3$).

[0225] ^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 3.75-3.90 (m, 3H), 3.47 (d, 1H, *J* = 2.7 Hz, OH), 2.34 (m, 2H), 1.79, (t, 3H, *J* = 2.4 Hz), 1.75 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

[0226] ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$) δ: 77.8, 75.8, 70.7, 62.4, 37.6, 27.6, 26.1, 18.3, 3.7, -5.3, -5.4.

[0227] MS (ES) *m/z* 243.2 $[M+H]^+$, 265.2 $[M+Na]^+$

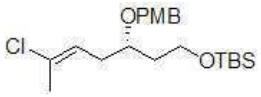
[0228] 중간체 13의 합성

[0229] 

[0230] N_2 분위기, -78 ℃에서 무수 THF (1190 mL) 중의 **12** (41.8 g, 0.173 mol)와 18-크라운-6 에테르 (50.27 g, 0.190 mol)의 용액에 톨루엔 중의 KHMDS의 0.5N 용액 (380 mL, 0.190 mol)을 30분에 걸쳐 첨가 깔대기를 통하여 첨가하였다. 상기 혼합물을 무수 THF (100 mL) 중의 4-메톡시벤질 염화물 (PMBCl) (23.89 g, 0.176 mol)의 용액의 첨가에 뒤이어 이 온도에서 45분 동안 교반하였다. -78℃에서 2 시간 뒤, 상기 혼합물을 NH_4Cl의 포화 수용액 (600 mL)으로 급냉시켰다. 상기 유기층을 분리하고, 수상을 EtOAc (3 x 500 mL)으로 완전히 추출하였다. 합한 유기층을 NaCl의 포화 수용액으로 세척하고, 무수 Na_2 SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하여 노란색 오일로서 **13**을 얻었고, 이는 추가의 정제없이 사용하였다 (61.3 g, 수율: 99%).

[0231] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.25 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.90 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 4.45 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.65 (m, 3H), 2.40 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.79 (t, 3H, *J* = 2.4 Hz), 0.92 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[0232] 중간체 14의 합성



[0233]

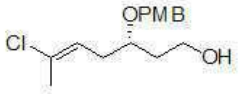
[0234] N_2 분위기와 0℃에서 무수 톨루엔 (2.1 L) 중의 **13** (61.3 g, 0.169 mol)의 용액에 Schwartz's reagent (비스(시클로펜타디에닐)지르코늄(IV) 염화 수소화물, Cp_2ZrHCl) (130.3 g, 0.507 mol)를 첨가하고, 상기 반응을 실온에서 5분간 교반하였다. 반응 온도를 20분 동안 50℃까지 상승시키고 2.5 시간 동안 50℃에서 교반하였다. 이 시간 동안, 상기 반응 용액은 오렌지 색깔로 변하였다. 상기 반응을 0℃까지 냉각시키고 N-클로로숙신이미드 (58.45 g, 0.440 mol)를 1회분 첨가하였다. 30분 동안 실온에서 교반을 지속하고, 상기 반응을 헥산/EtOAc (95:5; 500 mL)로 희석하였다. 여과하여 고체를 제거하고 휘발성 물질을 증발시켜 노란색 오일로서 **14**를 얻었으며, 이는 추가 정제없이 사용하였다 (15.1 g, 수율: 86 %).

[0235] $[\alpha]_D$ = +20.5 (c 1, $CHCl_3$).

[0236] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.25 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.87 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.64 (td, 1H, *J* = 7.8, 0.9 Hz), 4.45 (q, 2H, *J* = 11.1 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.70 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 2.27 (t, 2H, *J* = 6.9 Hz), 2.03 (s, 3H), 1.70 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[0237] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 159.4, 130.9, 130.7, 129.6, 124.2, 114.0, 75.2, 71.4, 59.8, 55.5, 37.7, 33.8, 26.1, 21.2, 18.5, -5.1.

[0238] 중간체 15의 합성

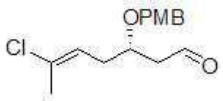


[0239]

[0240] N_2 분위기와 0℃에서 무수 THF (288 mL) 중의 **14** (23 g, 0.058 mol) 용액에 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (TBAF) (115.3 mL, 0.115 mol)의 용액을 20분에 걸쳐 적가하였다 (상기 용액은 빨간색으로 변하였다). 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하였고, 이어서 NH_4Cl (200 mL)의 포화 수용액으로 급냉시켰다. 상기 층들을 분리하고, 수상을 EtOAc (3 x 150 mL)으로 완전히 추출시켰다. 합한 유기층들을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과시키고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 /EtOAc, 4:1 내지 1:1)로 무색 오일로서 **15** (11.9 g, 수율: 73%)를 얻었다.

[0241] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.25 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 6.86 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 5.62 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 4.45 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (m, 3H), 2.35 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.75 (m, 2H).

[0242] 중간체 16의 합성



[0243]

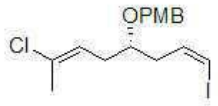
[0244] (디아세톡시요오드)벤젠 (BAIB) (11.5 g, 35.7 mmol)을 무수 디클로로메탄 (92 mL) 중의 알코올 **15** (9.2 g, 32. 4 mmol) 및 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실(TEMPO) (515 mg, 3.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반

응 혼합물을 알코올이 더 이상 검출 (TLC)되지 않을 때까지 20 시간 동안 실온에서 교반하였고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고 DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상들을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물은 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 4:1 내지 1:1)로 정제하여 무색의 오일로서 **16** (6.3 g, 수율: 69%)을 얻었다.

[0245] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 9.78 (s, 1H), 7.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.85 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 5.64 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 4.45 (q, 2H, J = 11.1 Hz), 4.02 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

[0246] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 201, 159.6, 132.1, 130.1, 129.7, 122.8, 114.1, 73.3, 71.5, 55.5, 48.3, 33.5, 21.3.

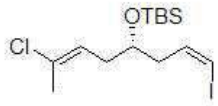
[0247] 중간체 17의 합성

[0248] 

[0249] 실온에서, 무수 THF (126 mL) 중의 요오드메틸트리페닐포스포늄 요오드화물 (16.6 g; 31 mmol)의 현탁액에 무수 THF (31.27 Ml, 31.27 mol) 중의 NaHMDS의 1M 용액을 천천히 첨가하였다. 2분 동안 교반한 후, 상기 노란색 혼합물을 2 시간 동안 -78℃으로 냉각시키고 무수 THF (82 mL) 중의 **16** (6.3 g, 22 mmol) 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 -78℃에서, 5분 동안 실온에서 교반하고, 헥산으로 희석하고, Celite®의 플러그로 여과하였다. 상기 플러그를 헥산으로 세척하고, 합한 여과액을 감압 하에서 증발시키고 생성된 오일을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 12:1 내지 8:1)로 정제하여 노란색 오일로서 **17**을 얻었다 (5.6 g, 수율: 62%).

[0250] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.25 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.85 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.25 (m, 2H) 5.64 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 4.42 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.55(m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.03 (s, 3H).

[0251] 중간체 18의 합성

[0252] 

[0253] N_2 분위기 하, 실온에서 2,3-디클로로-5,6-디시아노-*p*-벤조퀴논 (DDQ) (3.6g, 16 mmol)을 DCM-H_2O (20:1, 98 mL) 중의 **17** (5 g, 12 mmol) 용액에 첨가하였다. 1.5 시간 (TLC 헥산/EtOAc 4:1은 출발 물질로 나타나지 않음) 후, 상기 반응을 Et_2O (200 mL)에 부어 급냉시키고, 1M NaOH (3 x 50 mL) 및 브라인 (brine) (50 mL)으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. *p*-메폭시벤자알데하이드의 크로마토그래프 분리는 *p*-메톡시벤질 알코올의 감소로 가능하였다. 이런 방향으로, MeOH (98 mL) 중의 상기 얻어진 잔류물과 $NaBH_4$ (0.60g, 16 mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에서 1 시간 동안 유지시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 Et_2O (100 mL)에 부어 급냉시키고, 1 M HCl (40 mL) 및 브라인 (40 mL)으로 세척하였다. 상기 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 오일을 실리카 겔 (헥산/EtOAc, 10:1 내지 4:1) 상에서 정제하여 무색 오일로서 2차 알코올 (2.8 g, 수율: 80%)을 얻었다.

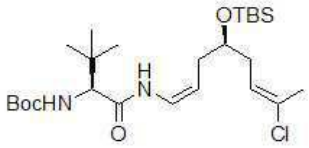
[0254] 무수 DCM (38 mL) 중의 2차 알코올 (2.8 g; 10 mmol)의 용액에, N_2 분위기와 0℃에서, 3차 부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 (TBSOTf) (2.33 mL, 12 mmol)의 첨가에 뒤이어 2,6-루티딘 (2.28 mL, 20 mmol)를 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 이 시점에서, 조 생성물을 0.5M HCl (25 mL)으로 급냉시

키고 DCM (2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기층들을 $NaHCO_3$ 의 포화 수용액 및 브라인으로 세척시켰다. 유기상을 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 /EtOAc, 100:1 내지 20:1)로 무색 오일로서 **18** (3.14 g, 수율: 80%)을 얻었다.

[0255] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 6.25 (m, 2H) 5.64 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 3.82 (m, 1H), 2.38 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 2.20 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz), 2.03 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).

[0256] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 137.7, 130.9, 124.3, 84.6, 70.6, 42.5, 36.6, 25.9, 21.3, 18.2, -4.4.

[0257] 중간체 19a의 합성

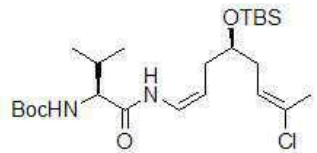
[0258] 

[0259] 재개방형 슬렝크 튜브 (Schlenk tube)를 구리 (I) 요오드화물 (148 mg, 0.78 mmol), 포타슘 카보네이트 (1.076 g, 7.78 mmol) 및 Boc-*tert*-$LeuCONH_2$ (문헌 [Pozdnev, V. F., *Tetrahedron Letters* 1995, *36*, 7115-7118]에 개시된 공정에 따라 제조) (0.96 g, 4.15 mmol)으로 충진시키고, 진공화하고, N_2로 채웠다. *N*,*N*'-디메틸에틸렌디아민 (DMEDA) (0.166 mL, 1.55 mmol), 비닐 요오드화물 **18** (1.04g, 2.59 mmol) 및 무수 DMF (15 mL)를 N_2하에서 첨가하였다. 상기 슬렝크 듀브를 밀봉하고, 18 시간 동안 90℃에서 가열하고 실온으로 냉각하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc으로 희석하고 물로 급냉시켰다. 유기층을 물로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/ EtOAc, 20:1 내지 15:1)로 정제하였다. 중간체 **19a** (670 mg, 수율:53%)를 오일로서 얻었다.

[0260] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.72 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 6.70 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 5.54 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 5.35 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 4.76 (q, 1H, *J* = 7.8 Hz), 3.89 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 3.73-3.68 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 1.98 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 0.97 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 3H), 0.01 (s, 3H).

[0261] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 168.9, 156.0 131.1, 123.9, 122.6, 108.2, 79.9, 71.6, 62.5, 36.5, 34.8, 33.8, 28.1, 26.7, 25.9, 21.2, 18.3, -4.3, -4.4.

[0262] 중간체 19b의 합성

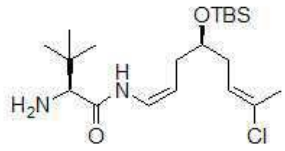
[0263] 

[0264] 재개방형 슬렝크 튜브 (Schlenk tube)를 구리 (I) 요오드화물 (40.4 mg, 0.213 mmol), 포타슘 카보네이트 (294 mg, 2.13 mmol) 및 Boc-*Val*-$CONH_2$ (문헌 [Pozdnev, V. F., *Tetrahedron Letters* 1995, *36*, 7115-7118]에 개시된 공정에 따라 제조) (230 mg, 1.06 mmol)으로 충진시키고, 진공화하고, N_2로 채웠다. *N*,*N*'-디메틸에틸렌디아민 (45 μL, 0.426 mmol), 비닐 요오드화물 **18** (283 mg, 0.71 mmol) 및 무수 DMF (35 mL)를 N_2하에서 첨가하였다. 상기 슬렝크 듀브를 밀봉하고, 18 시간 동안 90℃에서 가열하고 실온으로 냉각하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc으로 희석하고 물로 급냉시켰다. 유기층을 물로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 7:1 내지 3:1)로 정제하였다. 중간

체 **19b** (270 g, 수율: 77%)를 오일로서 얻었다.

[0265] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.80 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.79-6.73 (m, 1H), 5.58 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 5.02 (br s, 1H), 4.85-4.76 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H, *J* = 8.4, 6.0 Hz), 3.80-3.73 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.93 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

[0266] 중간체 20a의 합성



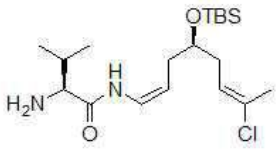
[0267]

[0268] 에틸렌글리콜 (30 mL) 중의 아미노 보호된 유도체 **19a** (670 mg, 1.33 mmol)의 용액을 15분 동안 200℃에서 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고, DCM로 희석하고, 브라인으로 급냉시키고, 물에 부었다. 상기 용액이 pH 14에 도달할 때까지 NaOH를 몇 방울 첨가하였고, DCM으로 완전히 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과시키고 진공에서 농축하여 노란색 오일로 1차 아민 **20a** (510 mg, 수율: 95%)을 얻었고, 이는 추가의 정제없이 사용하였다.

[0269] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8.77 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 6.71 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 5.56 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 4.71 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

[0270] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 171.2, 131.0, 124.1, 122.5, 107.1, 71.5, 64.3, 36.2, 34.5, 33.8, 26.5, 26.0, 21.2, 18.2, -4.4, -4.5.

[0271] 중간체 20b의 합성



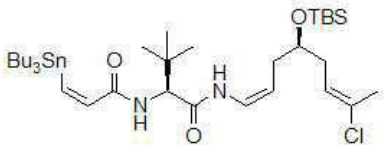
[0272]

[0273] 에틸렌글리콜 (15 mL) 중의 아미노 보호된 유도체 **19b** (255 mg, 0.52 mmol)의 용액을 15분 동안 200℃에서 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고, DCM로 희석하고, 브라인으로 급냉시키고, 물에 부었다. 상기 용액이 pH 14에 도달할 때까지 NaOH를 몇 방울 첨가하였고, DCM으로 완전히 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과시키고 진공에서 농축하여 노란색 오일로서 1차 아민 **20b** (170 mg, 수율 85%)을 얻었고, 이는 추가의 정제없이 사용하였다.

[0274] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 9.27 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 6.76 (dd, 1H, *J* = 11.1, 9.6 Hz), 5.61 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.31 (d, 1H, *J* = 3.6 Hz) 2.44-2.33 (m, 1H), 2.20-2.16 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.59 (br s, 2H), 1.00 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.82 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.05 (s, 6H).

[0275] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 172.1, 131.1, 124.1, 122.5, 107.4, 71.5, 60.2, 36.2, 33.7, 30.8, 26.0, 21.3, 20.0, 18.3, 16.1, -4.3, -4.4.

[0276] 중간체 21a의 합성

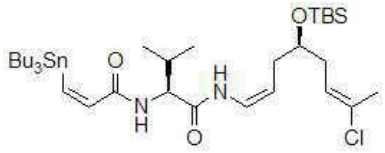


[0277]

[0278] 무수 DCM/DMF (10:1, 39.6 mL) 중의 아민 **20a** (918 mg, 2.27 mmol)의 용액에 무수 DCM 중의 (Z)-3-트리부틸스탄닐프로페노익산 (1028 mg, 2.84 mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에서 첨가하고, 이어서 0℃에서 냉각하였다. 디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (0.6 mL, 3.4 mmol), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸 (HOAt) (310 mg, 2.27 mmol), 및 N,N,N',N'-테트라메틸-O-(7-aza벤조트리아졸-1-일)우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (860 mg, 2.27 mmol)을 상기 용액에 첨가하고, 30분 후에 콜드 배쓰를 제거하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, 물에 붓고 DCM로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 20:1 내지 15:1)로 정제하여 오일로서 아미드 **21a** (1.11 g; 수율: 66%)을 얻었다.

[0279] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.63 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 6.97 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 6.75 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 6.72 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz), 6.50 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.56 (t, 1H, *J* = 6.6 Hz), 4.83 (q, 1H, *J* = 9.0 Hz), 4.41 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz) 3.76 (m, 1H), 2.17 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (m, 6H), 1.25 (m, 8H), 1.0 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (m, 13H), 0.06 (s, 6H).

[0280] 중간체 21b의 합성



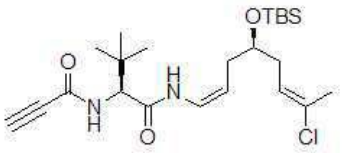
[0281]

[0282] 무수 DCM/DMF (10:1, 7.7 mL) 중의 아민 **20b** (170 mg, 0.437 mmol)의 용액에무수 DCM 중의 (Z)-3-트리부틸스탄닐프로페노익산 (197.2 mg, 0.546 mmol)의 용액을 N_2 분위기 하에서 첨가하고, 이어서 0℃에서 냉각하였다. DIPEA (0.11 mL, 0.655 mmol), HOAt (59.4 mg, 0.437 mmol) 및 HATU (166 mg, 0.437 mmol)을 상기 용액에 첨가하고, 30분 후 콜드 배쓰를 제거하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, 물에 붓고 DCM로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 20:1 내지 15:1)로 정제하여 백색 거품으로서 아미드 **21b** (250 mg, 수율: 78%)를 얻었다.

[0283] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.94 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 7.00 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 6.75 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 6.72 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz), 6.50 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.56 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.83 (q, 1H, *J* = 9.0 Hz), 4.41 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 3.76 (m, 1H), 2.17 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.45 (m, 7H), 1.25 (m, 8H), 0.88 (s, 9H), 0.84 (m, 19H), 0.06 (s, 6H).

[0284] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 169.2, 166.8, 153.8, 136.2, 131.1, 123.9, 122.6, 108.7, 71.6, 59.2, 36.5, 33.7, 31.4, 29.5, 27.6, 26.1, 21.3, 19.5, 18.5, 14.0, 11.8, -4.3, -4.4.

[0285] 중간체 22a의 합성

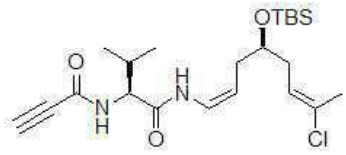
[0286] 

[0287] 무수 DCM/DMF 10:1 (4.2 mL) 중의 **20a** (120 mg, 0.30 mmol)과 프로피올산 (23 μL, 0.37 mmol)의 용액에, HATU (113 mg, 0.30 mmol), HOAt (40 mg, 0.30 mmol) 및 DIPEA (0.78 μL, 0.44 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 상기 반응을 0℃에서 30분 동안, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 조 생성물질인 혼합물을 NH_4Cl의 포화 수용액으로 처리하고 CH_2Cl_2으로 추출하였다. 합한 여과액을 H_2O로 세척하였다. 건조 후, 상기 용매를 감압 하에서 증발시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 혼합물)로 정제하여 순수한 화합물 **22a** (50 mg, 수율: 40%)을 얻었다.

[0288] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.20 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 6.83 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.72 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz), 5.55 (t, 1H, *J* = 6.9 Hz), 4.88 (q, 1H, *J* = 8.7 Hz), 4.58 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 3.75 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.17 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

[0289] ^{13}C NMR (CDC13, 75 MHz) δ: 167.5, 152.1, 131.0, 124.1, 122.3, 109.4, 77.1, 74.8, 71.7, 60.9, 36.5, 35.7, 33.8, 26.7, 26.1, 21.2, 18.3, -4.3, -4.4.

[0290] 중간체 22b의 합성

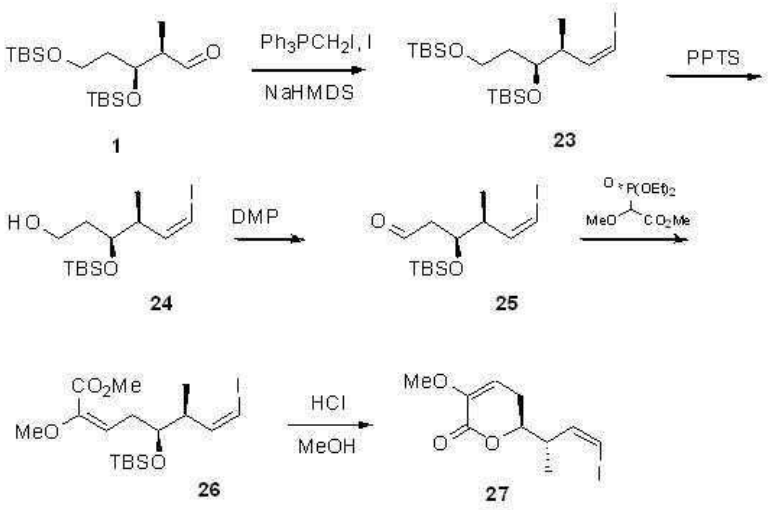
[0291] 

[0292] 무수 DCM/DMF 10:1 (8 mL) 중의 **20b** (200 mg, 0.51 mmol)와 프로피올산 (39 μL, 0.64 mmol)의 용액에 HATU (194 mg, 0.51 mmol), HOAt (69 mg, 0.51 mmol) 및 DIPEA (133 μL, 0.76 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 상기 반응을 0℃에서 30분 동안, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 조 생성물질인 혼합물을 NH_4Cl의 포화 수용액으로 처리하고 CH_2Cl_2으로 추출하였다. 합한 여과액을 H_2O로 세척하였다. 건조 후, 상기 용매를 감압 하에서 증발시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 혼합물)로 정제하여 순수한 화합물 **22b** (150 mg, 수율: 67%)를 얻었다.

[0293] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.02 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 6.75 (dd, 1H, *J* = 10.8, 9.0 Hz), 6.53 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 5.58 (dd, 1H, *J* = 9.0, 7.8 Hz), 4.87 (q, 1H, *J* = 7.8 Hz), 4.33 (dd, 1H, *J* = 8.7, 6.3 Hz), 3.84-3.76 (m, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.23-2.11 (m, 5H), 2.05-2.03 (m, 3H), 0.99 (d, 6H, *J* = 6.9 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

[0294] 실시예 3: 단편 27의 합성

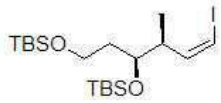
[0295] 개요 3은 단편 27의 합성의 일 실시예를 제공한다.



[0296]

[0297] 개요 3

[0298] 중간체 23의 합성

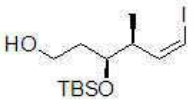


[0299]

[0300] 무수 THF (50 mL) 중의 요오드메틸 트리페닐포스포늄 요오드화물 (Gilbert Stork, KZ. *Tetrahedron letters* 1989, *30*(17), 2173) (6.6 g, 12.47 mmol)의 현탁액에 헥사메틸디살라잔 나트륨 (NaHMDS) (12.5 mL, 12.47 mmol)의 1M 용액을 0°C에서 첨가 깔대기를 통하여 10분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 5분 동안 더 교반한 후, 상기 용액을 -78°C까지 냉각하고 이어서 무수 THF (50 mL) 중에 용해된 알데하이드 **1** (1.80 g, 4.99 mmol)의 첨가에 뒤이어 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미디논 (DMPU) (3.02 mL, 24.95 mmol)을 캐뉼라를 통하여 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 교반하는 동안, 상기 온도를 -78°C로 유지시켰다. 헥산 (200 mL)을 첨가하고, 결과물인 슬러리를 Celite®로 여과하고, 추가 헥산 (200 mL)으로 세척하였다. 여과물을 증발시키고, 결과물인 오일을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 100:0 to 20:1)로 정제하여 1.64g (수율: 68%)의 요오드화물 **23**을 얻었다.

[0301] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6.18-6.09 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 2H), 0.96 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.89 (m, 18H), 0.04 (m, 12H).

[0302] 중간체 24의 합성

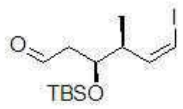


[0303]

[0304] EtOH (5.3 mL) 중의 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 (PPTS) (94.4 mg, 0.38 mmol) 용액에 요오드화물 **23** (520 mg, 1.07 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 25 시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 용매를 감압하에서 제거하고, 생성된 오일을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1)로 정제하여 380 mg (수율: 87%)의 알코올 **24**을 얻었다.

[0305] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6.20 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.08 (m, 1H), 3.87-3.72 (m, 3H), 2.69 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.90 (m, 9H), 0.09 (m, 6H)

[0306] 중간체 25의 합성

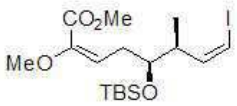


[0307]

[0308] 무수 DCM (10.3 mL) 중의 알코올 **24** (380 mg, 1.03 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디나네 (Dess-Martin periodinane) (870 mg, 2.05 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, $NaHCO_3$ (50 mL)의 포화 수용액을 첨가하고, 상기 유기층을 디캔팅 (decant)하고, 무수 $MgSO_4$로 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 1:1)로 정제하여 350 mg (수율: 93%)의 알데하이드 **25**를 얻었다.

[0309] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9.82 (t, 1H, J = 2.1 Hz), 6.26 (dd, 1H, J = 0.6, 7.5 Hz), 6.05 (dd, 1H, J = 1.5, 9.0 Hz), 4.14 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 1.01 (d, 3H, J = 6.6Hz), 0.87 (m, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

[0310] 중간체 26의 합성

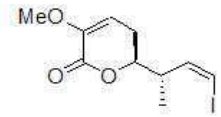


[0311]

[0312] 무수 THF (27 mL) 중의 디에틸(메톡시[메톡시카르보닐]메틸)포스포네이트 (362 mg, 1.42 mmol)와 18-크라운-6 (754 mg, 2.85 mmol)의 용액을 아르곤 분위기 하에서 -78°C에서 교반하고, 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 용액 (KHMDS) (2.85 mL, 1.42 mmol)의 0.5M을 적가하였다. 15분 후, 무수 THF (14mL) 중의 알데하이드 **25** (350 mg, 0.95 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하고, 90분 동안 -78°C에서 교반하였다. 이어서, 상기 반응을 포화 NH_4Cl 용액 (20 mL)으로 급냉시키고, 실온까지 예열하고, 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하였다. 상기 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4) 감압에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/Et_2O 20:1)로 정제하여 순수한 370 mg (86%)의 ***(E)*-26**을 얻었다.

[0313] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6.12 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 6.03 (m, 1H), 5.32 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 0.97 (d, 3H, J = 6.6Hz), 0.88 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[0314] 중간체 27의 합성



[0315]

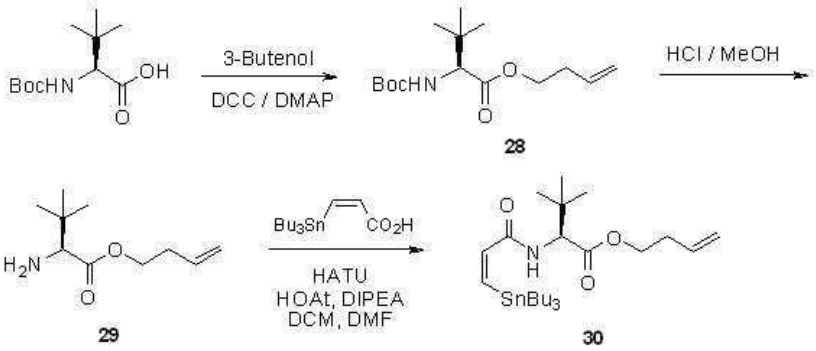
[0316] MeOH (3.15 mL) 중의 에스테르 **26** (95 mg, 0.21 mmol)의 용액에 HCl 37% (26 mL)을 실온에서 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 6 시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 $NaHCO_3$ (pH 7-8)의 포화 수용액으로 중화하고, 유기 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 결과물인 현탁액을 디클로로메탄 (4 x 20 mL)으로 추출하고, 건조하고 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 10:1 내지 2:1)로 여과하여 210 mg (수율: 84%)의 락톤 **27**을 얻었

다.

[0317] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 6.32 (dd, 1H, J = 0.6, 7.5 Hz), 6.08 (dd, 1H, J = 1.5, 9.3 Hz), 5.62 (dd, 1H, J = 3.0, 6.3 Hz), 4.28 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.13 (d, 3H, J = 6.6Hz).

[0318] 실시예 4: 단편 30의 합성

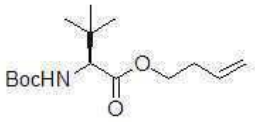
[0319] 개요 4는 단편 30의 합성의 일 실시예를 제공한다.



[0320]

[0321] 개요 4

[0322] 중간체 28의 합성

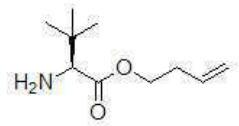


[0323]

[0324] 무수 DCM (13 mL)와 디시클로헥실카르보디이미드 (DCC) (295 mg, 1.43 mmol) 중의 L-Boc-3차-루신 (300 mg, 1.3 mmol)의 혼합물에 3-부텐올 (0.3 ml, 3.9 mmol) 과 디메틸아미노피리딘 (DMAP) (15.9 mg, 0.13 mmol)을 0 ℃, N_2하에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안, 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 상기 유기 용매를 감압 하에서 증발시키고, 결과물인 고체를 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 10:1)로 정제하여 에스테르 **28** (300 mg, 수율:81%)을 얻었다.

[0325] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 5.82-5.71 (m, 1H), 5.14-5.06 (m, 2H), 4.24-4.12 (m, 2H), 4.08 (d, 1H, J = 9.8 Hz), 2.41 (q, 2H, J = 6.7 Hz), 1.43 (s, 9H), 0.96 (s, 9H).

[0326] 중간체 29의 합성

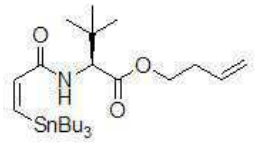


[0327]

[0328] HCl · MeOH 1M (3.6ml) 중의 에스테르 **28** (180 mg, 0.63mmol)의 용액을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 상기 유기 용매를 감압 하에서 증발시키고, 결과물인 고체를 DCM 중에 희석시키고, H_2O로 세척하고, 결과물인 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 상기 용매를 증발하여 116mg (수율: 100%)의 **29**를 얻었다.

[0329] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 5.85-5.72 (m, 1H), 5.15-5.06 (m, 2H), 4.16 (t, 2H, J = 6.7 Hz), 3.15 (s, 1H), 4.44-4.37 (m, 2H), 0.96 (s, 9H)

[0330] 중간체 30의 합성

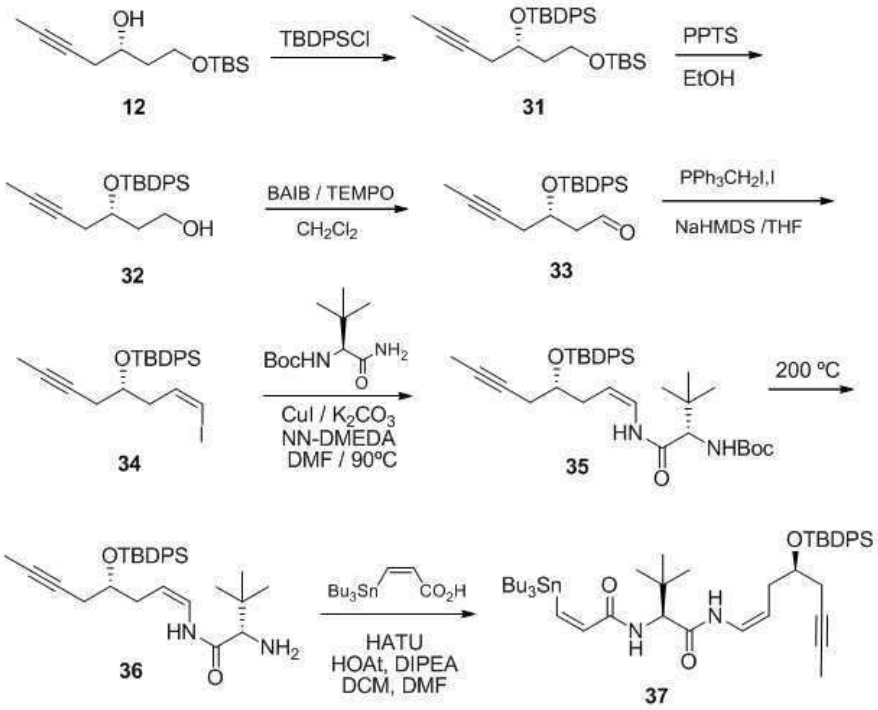
[0331] 

[0332] DIPEA (0.24ml, 1.4mmol), HOAt (123.3 mg, 0.9 mmol) 및 HATU (345 mg, 0.9 mmol)를 무수 DCM/DMF (10:1, 14 mL) 중의 **29** (168 mg, 0.9 mmol)의 용액과 (Z)-3-트리부틸스탄닐프로페노익산 (393mg, 1.2 mmol)에 0℃에서, 아르곤 하에서 첨가하였다. 2 시간 후, 콜드 배쓰를 제거하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하고, NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, 물에 따라 붓고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 15:1 내지 10:1)로 정제하여 **30** (340 mg; 수율: 72%)을 얻었다.

[0333] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.01 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 12.3Hz), 6.03 (d, 1H, J = 9.73 Hz), 5.84-5.69 (m, 1H), 5.14-5.05 (m, 2H), 4.60 (d, 1H, J = 9.76 Hz), 4.19-4.14 (m, 2H), 2.40 (q, 2H, J = 6.70 Hz), 1.48-1.40 (m, 6H), 1.31-1.19 (m, 6H), 0.96 (s, 9H), 0.93-0.83 (m, 15H)

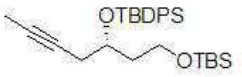
[0334] 실시예 5: 단편 37의 합성.

[0335] 개요 5는 단편 37의 합성을 제공한다.

[0336] 

[0337] 개요 5

[0338] 중간체 31의 합성



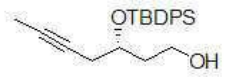
[0339]

[0340] DMF (14 mL) 중의 알코올 **12** (2.88 g, 11.9 mmol), 3차 부틸디페닐실릴 염화물 (4.39 mL, 16.89 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피리딘 (43.6 mg)의 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 상기 혼합물을 물로 희석하고, Et_2O로 추출하고, 유기상을 브라인으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (Hex/EtOAc, 95:1)는 무색 액체로서 실릴 에테르 **31** (5.3 g, 93%)를 제공한다.

[0341] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.70-7.66 (m, 4H), 7.40-7.34 (m, 6H), 3.99-3.95 (m, 1H),3.70-3.62 (m, 2H), 2.23-2.22 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.69 (t, 3H, J = 2.7 Hz), 1.05 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

[0342] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 136.1, 134.6, 129.7, 127.8, 77.8, 76.2, 69.9, 60.1, 39.6, 27.5, 27.2, 26.2, 19.6, 18.5, 3.7, -5.1.

[0343] 중간체 32의 합성

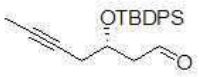


[0344]

[0345] PPTS (837.7 mg, 3.33 mmol)를 에탄올 (80 mL) 중의 **31** (4 g, 8.33 mmol)의 용액에 1회분 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 7 시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 농축시켰다. 잔류물을 DCM로 희석하고, $NaHCO_3$의 포화 수용액으로 세척하였다. 유기층을 추출하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (Hex/EtOAc, 95:1)는 무색의 오일로서 실릴 에테르 **32** (2.12 g, 수율: 69%)를 제공한다.

[0346] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.71-7.63 (m, 4H), 7.45-7.26 (m, 6H), 4,14-4.01 (m, 2H), 3.80-3.71 (m, 1H), 2.31-2.28 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.79 (t, 3H, *J* = 2.4 Hz), 1.07 (s, 9H).

[0347] 중간체 33의 합성

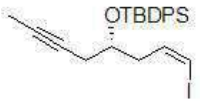


[0348]

[0349] (디아세톡시요오드)벤젠 (BAIB) (1.93 g, 6.00 mmol)를 무수 디클로로메탄 (27 mL) 중의 알코올 **32** (2.0 g, 5.46 mmol)와 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실(TEMPO) (85 mg, 0.55 mmol)의 용액에 첨가하였다. 상기 반응 혼합물은 알코올이 더 이상 검출되지 않을 때까지 (TLC) 실온에서 18 시간 동안 교반하였고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고 DCM (3 x 500 mL)으로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 20:1 내지 10:1)로 정제하여 무색의 오일로서 **33** (1.64 g; 수율: 82%)을 얻었다.

[0350] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 9.72 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 4H), 7.45-7.26 (m, 6H), 4.29 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.04 (s, 9H).

[0351] 중간체 34의 합성

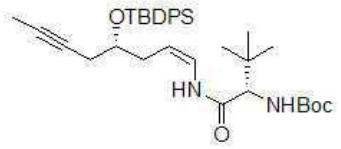


[0352]

[0353] 무수 THF (60 mL) 중의 요오드메틸트리페닐포스포늄 요오드화물 (3.14 g; 6.04 mmol)의 현탁액에 THF (6.0 mL) 중의 NaHMDS 1M 용액을 실온에서 천천히 첨가하였다. 2분 동안 교반한 후, 상기 노란색 혼합물을 -78℃까지 냉각시키고 무수 THF (35 mL) 중의 **33** (1.57 g, 4.31 mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 -78℃에서 2 시간 동안, 실온에서 5분 동안 교반하고, 헥산으로 희석하고, Celite®의 플러그를 통하여 여과하였다. 상기 플러그를 헥산으로 세척하고, 합한 여과액을 감압 하에서 증발시키고, 결과물인 오일을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 50:1)로 정제하여 노란색 오일로서 **34** (1.31 g, 수율: 62%)를 얻었다.

[0354] ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.70-7.66 (m, 4H), 7.44-7.34 (m, 6H), 6.27-6.24 (m, 2H), 3.99-3.95 (m, 1H), 2.47-2.41 (m, 2H), 2.27-2.23 (m, 2H), 1.71 (t, 3H, J = 2.7 Hz), 1.07 (s, 9H).

[0355] 중간체 35의 합성

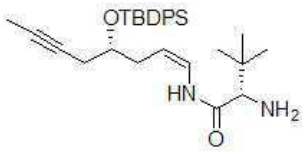


[0356]

[0357] 재개방형 슐렝크 튜브 (Schlenk tube)를 구리 (I) 요오드화물 (85.1 mg, 0.447 mmol), 포타슘 카보네이트 (0.618 g, 4.47 mmol) 및 Boc-*Val*-$CONH_2$ (문헌 [Pozdnev, V. F., *Tetrahedron Letters* 1995, *36*, 7115-7118]에 개시된 공정에 따라 제조) (0.514 g, 2.23 mmol)으로 충진시키고, 진공화하고, 아르곤으로 채웠다. *N*,*N*'-디메틸에틸렌디아민 (0.095 mL, 0.89 mmol), 비닐 요오드화물 **34** (0.727g, 1.49 mmol) 및 무수 DMF (11 mL)를 아르곤 하에서 첨가하였다. 상기 슐렝크 듀브를 밀봉하고, 18 시간 동안 90℃에서 가열하고 실온으로 냉각하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc으로 희석하고 물로 급냉시켰다. 유기층을 물로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 20:1 내지 15:1)로 정제하였다. 중간체 **35** (388 mg, 수율: 44%)를 오일로서 얻었다.

[0358] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.70-7.66 (m, 4H), 7.53 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 7.43-7.26 (m, 6H), 6.73 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 5.29 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.85-3.81 (m, 2H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.27-2.21 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 0.97 (s, 9H).

[0359] 중간체 36의 합성



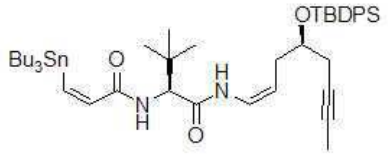
[0360]

[0361] 에틸렌글리콜 (17 mL) 중의 아미노 보호된 유도체 **35** (288 mg, 0.487 mmol)의 용액을 200℃에서 15분 동안 가열하였다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 실온에서 냉각하고, DCM으로 희석하고, 브라인으로 급냉시키고 물에 부었다. 용액이 pH 14에 도달할 때까지 3M NaOH를 몇 방울 첨가하고, DCM으로 완전히 추출하였다. 합한 유기상을

무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 노란색 오일로서 1차 아민 **36** (165 mg, 수율: 69 %)을 얻었고, 이는 추가의 정제없이 사용하였다.

[0362] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.46 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz), 7.71-7.63 (m, 4H), 7.45-7.26 (m, 6H), 6.76 (t, 1H, *J* = 10.2 Hz), 4.77 (q, 1H, *J* = 10.2 Hz), 3.89 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

[0363] 중간체 37의 합성



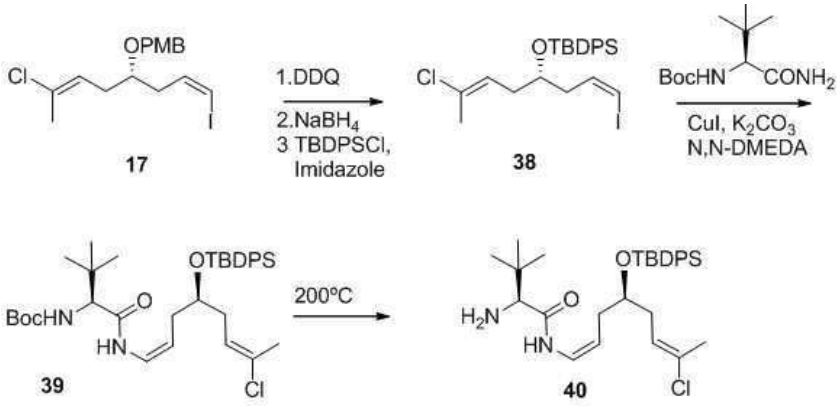
[0364]

[0365] 무수 DCM/DMF (4:1, 5 mL) 중의 아민 **36** (221 mg, 0.450 mmol)의 용액에 무수 DCM 중의 (Z)-3-트리부틸스탄닐 프로페노익산 (195 mg, 0.54 mmol)의 용액을 아르곤 분위기 하에서 첨가하고, 이어서 0℃에서 냉각하였다. 디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (0.094 mL, 0.54 mmol), HOAt (73.5 mg, 0.54 mmol) 및 HATU (205 mg, 0.54 mmol)을 상기 용액에 첨가하고, 30분 후에 콜드 배쓰를 제거하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, 물에 붓고 DCM로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 20:1 내지 15:1)로 정제하여 오일로서 아미드 **37** (288 mg, 수율: 77%)을 얻었다.

[0366] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.70-7.66 (m, 4H), 7.61 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 7.42-7.38 (m, 6H), 7.02 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 6.77-6-70 (m, 2H), 6.28 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 4.82 (q, 1H, *J* = 8.4Hz), 4.36 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 3.89-3-86 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 4H), 1.94 (s, 3H), 1.50-1.41 (m, 6H), 1.30-1-23 (m, 6H), 1.07 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.92-0.84 (m, 15H).

[0367] 실시예 6: 단편 40의 합성.

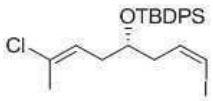
[0368] 개요 6은 단편 40의 합성을 제공한다.



[0369]

[0370] 개요 6

[0371] 중간체 38의 합성

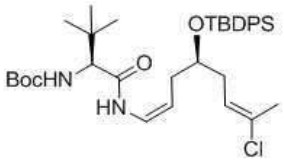
[0372] 

[0373] 2,3-디클로로-5,6-디시아노-*p*-벤조퀴논 (DDQ) (8.70 g, 38 mmol)을 Ar 분위기 하, 실온에서, 디클로로메탄-H_2O (20:1) (236 mL) 중의 **17** (12 g; 30 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1시간 30분 후 (TLC 헥산/EtOAc 4:1는 출발 물질을 나타내지 않았음), 상기 반응을 Et_2O (400 mL)에 부어 정지시키고, 수계 1M NaOH (3 x 200 mL)와 브라인 (200 mL)으로 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. *p*-메톡시벤즈알데하이드의 크로마토그래피 분리는 *p*-메톡시벤질 알코올의 감소로 가능하였다. 이런 방향으로, MeOH (236 mL) 중의 상기 얻어진 잔류물과 $NaBH_4$ (1.5 g, 38 mmol)의 용액을 Ar 분위기 하에서 1 시간 동안 유지시켰다. 이어서, 상기 반응 혼합물을 Et_2O (400 mL)에 부어 급냉시키고, 1 M HCl (200 mL) 및 브라인 (200 mL)으로 세척하였다. 상기 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 오일을 실리카 겔 (헥산/EtOAc, 10:1 내지 4:1) 상에서 정제하여 무색 오일로서 2차 알코올 (6 g, 수율: 73%)을 얻었다.

[0374] 무수 DMF (25 mL) 중의 2차 알코올 (6 g; 21 mmol)의 용액에, Ar 분위기와 실온에서, 3차 부틸디메틸실릴 염화물 (TBDPSCl) (7.6 mL, 29.3 mmol)과 DMAP (77 mg, 0.63 mmol)의 첨가에 뒤이어, 이미다졸 (3.3 g, 48.6 mmol)을 부분 첨가하였다. 상기 혼합물을 밤새 교반하고, 이 시점에서 조 생성물을 물 (30 mL)로 급냉시키고 Et_2O (3 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 물과 브라인으로 완전히 세척하였다. 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헥산 /EtOAc, 100:1 내지 30:1)로 무색 오일로서 **38** (9.6 g, 92%)을 얻었다.

[0375] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.67 (m, 4H), 7.45-7.37 (m, 6H), 6.25 (m, 2H), 5.51 (t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 3.89 (m, 1H), 2.30 (t, 2H, *J* = 5.5 Hz), 2.14 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz), 1.85 (s, 3H), 1.07 (s, 9H).

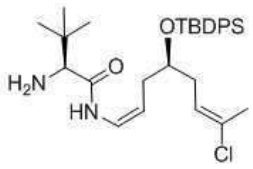
[0376] 중간체 39의 합성

[0377] 

[0378] 재개방형 슬렝크 튜브 (Schlenk tube)를 구리 (I) 요오드화물 (1.05 g, 5.54 mmol), 포타슘 카보네이트 (7.65 g, 55.4 mmol) 및 Boc-*tert*-LeuCONH$_2$ (문헌 [Pozdnev, V. F., *Tetrahedron Letters* 1995, *36*, 7115-7118]에 개시된 공정에 따라 제조) (6.8 g, 29.6 mmol)으로 충진시키고, 진공화하고, 아르곤으로 채웠다. *N,N'*-디메틸에틸렌디아민 (DMEDA) (1.18 mL, 11.1 mmol), 비닐 요오드화물 **38** (9.7 g, 18.5 mmol) 및 무수 DMF (92 mL)를 아르곤 하에서 첨가하였다. 상기 슬렝크 듀브를 밀봉하고, 18 시간 동안 90℃에서 가열하고 실온으로 냉각하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc으로 희석하고 물로 급냉시켰다. 유기층을 물로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/ EtOAc, 20:1 내지 15:1)로 정제하여 흰색 고체로서 화합물 **39** (5.8 g, 수율 51%)를 얻었다.

[0379] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.67 (m, 4H), 7.47-7.37 (m, 6H), 7.02 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 6.67 (t, 1H, *J* = 9.4 Hz), 5.51 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz), 5.23 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.72 (q, 1H, *J* = 8.1 Hz), 3.81 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 4H), 1.86 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 0.97 (s, 9H).

[0380] 화합물 40의 합성

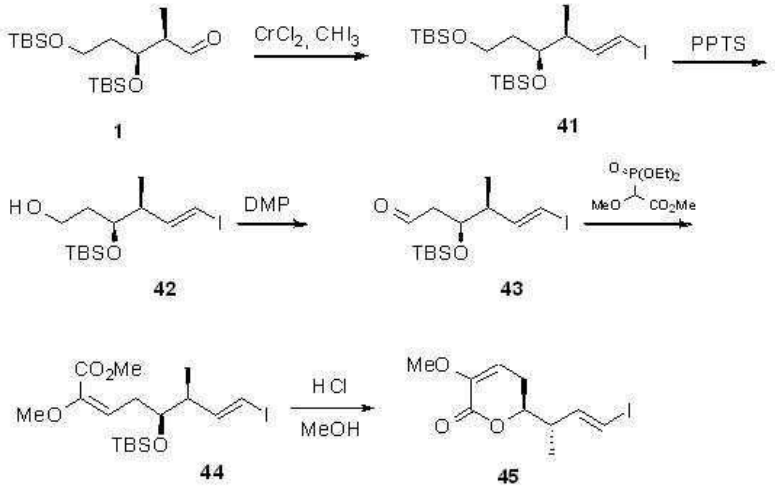
[0381] 

[0382] 에틸렌글리콜 (1400 mL) 중의 아미노 보호된 유도체 **39** (4.75 g, 7.6 mmol)의 용액을 15분 동안 200℃에서 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 브라인으로 급냉시키고, 물에 부었다. 상기 용액이 pH 14에 도달할 때까지 NaOH를 몇 방울 첨가하였고, 디클로로메탄으로 완전히 추출하였다. 합한 유기상을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과시키고감압 하에서 농축하여, 노란색 오일로서 1차 아민 **40** (3.8 g, 95% 수율)을 얻었고, 이는 추가의 정제없이 사용하였다.

[0383] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8.66 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 7.66 (m, 4H), 7.47-7.33 (m, 6H), 6.71 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 5.53 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 4.72 (q, 1H, J = 8.4 Hz), 3.83 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.22-2.05 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.99 (s, 9H).

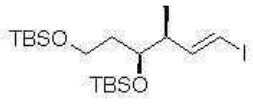
[0384] 실시예 7: 단편 45의 합성

[0385] 개요 7은 단편 45의 합성의 일 실시예를 제공한다.

[0386] 

[0387] 개요 7

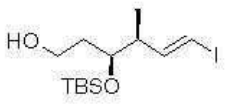
[0388] 중간체 41의 합성

[0389] 

[0390] 무수 THF (30 mL) 중의 무수 $CrCl_2$ (2.03 g, 16.55 mmol)의 용액에 0℃에서 무수 THF (10 mL) 중의 알데하이드 **1** (0.995 g, 2.76 mmol)과 요오드포름 (2.17 g, 5.52 mmol)의 용액을 첨가하였다. 23℃에서 4 시간 동안 교반한 후, 상기 혼합물을 Et_2O로 희석하고, Celite®로 완전히 여과하였다. 상기 여액을 실리카 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/디클로로메탄, 50:1 내지 5:1)로 정제하여 엷은 노란색 오일로서 비닐 요오드화물 **41** (0.79 g, 57% 수율)을 얻도록 농축시켰다.

[0391] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6.58 (dd, 1H, *J* = 14.5, 6.7 Hz), 5.98 (dd, 1H, *J* = 14.5, 1.3 Hz), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 1.62-1.53 (m, 2H), 0.96 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 0.89 (m, 18H), 0.04 (m, 12H).

[0392] 중간체 42의 합성

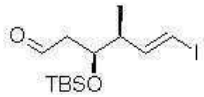


[0393]

[0394] EtOH (15 mL) 중의 요오드화물 **41** (786 mg, 1.58 mmol)의 용액에 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 (PPTS) (139 mg, 0.55 mmol) 을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 25 시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 용매를 감압 하에서 제거하고, 생성된 오일을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1)로 정제하여 무색의 오일로서 379.7 mg (63% 수율)의 알코올 **42**를 얻었다.

[0395] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6.56 (dd, 1H, *J* = 14.5, 6.7 Hz), 6.01 (dd, 1H, *J* = 14.5, 1.3 Hz), 3.78-3.3.69 (m, 3H), 2.45-2.39 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.00 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.90 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.07 (s, 3H).

[0396] **중간체 43의 합성**

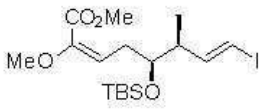


[0397]

[0398] 무수 DCM (10 mL) 중의 알코올 **42** (389 mg, 1.01 mmol)의 0℃ 용액에 데스-마틴 페리오디나네 (Dess-Martin periodinane) (644 mg, 1.52 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 1시간, 23℃에서 30분간 교반한 후, 상기 반응 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액으로 급냉시켰다. 상기 유기층을 디캔팅하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 20:1 내지 2:1)로 정제하여 무색의 오일로서 349.3 mg (90% 수율)의 알데하이드 **43**를 얻었다.

[0399] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9.77 (t, 1H, *J* = 2.1 Hz), 6.52 (dd, 1H, *J* = 14.7, 7.5 Hz), 6.05 (dd, 1H, *J* = 14.7, 1.2 Hz), 4.12-4.07 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.2.43-2.36 (m, 1H), 0.98 (d, 3H, *J* = 7.2 Hz), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

[0400] 중간체 44의 합성



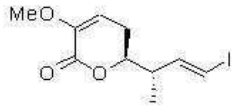
[0401]

[0402] -78°C, 아르곤 대기 하에서, 무수 THF (13 mL) 중의 디에틸(메톡시[메톡시카르보닐]메틸)포스포네이트 (348.4 mg, 1.37 mmol)와 18-크라운-6 (722.3 mg, 2.73 mmol)의 용액에 톨루엔 (2.74 mL, 1.37 mmol) 중의 0.5 M 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDS) 용액을 적가하였다. 15분 후, 무수 THF (9 mL) 중의 알데하이드 **43** (349.4 mg, 0.91 mmol)를 30분에 걸쳐 적가하고, -78°C에서 90분 동안 교반하였다. 이어서, 상기 반응을 NH_4Cl (20 mL)의 포화 수용액으로 급냉시키고, 실온까지 예열하고, 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하였다. 상기 유기

상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4) 감압 하에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 30:1 내지 5:1)로 정제하여 혼합물 E/Z (regioselectivity > 5:1, ^{1}H NMR로 검출)로서 410. mg (99% 수율)의 **44**을 얻었다.

[0403] (2*E*,7*E*)-**44** δ에 대한 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 6.51 (dd, 1H, *J* = 14.4, 7.8 Hz), 5.97 (dd, 1H, *J* = 14.4, 1.2 Hz), 5.29 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 3.82 (s, 3H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.65-2.61 (m, 2H), 2.39-2.21 (m, 1H), 1.00 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[0404] 중간체 45의 합성

[0405] 

[0406] 실온에서 MeOH (13.5 mL) 중의 에스테르 **44** (410.9 mg, 0.90 mmol)의 용액에 수계 HCl 37% (160 mL)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 6 시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액 (pH 7-8)으로 중화하고, 상기 유기 ㅇ용매를 감압 하에서 증발시켰다. 결과물인 현탁액을 디클로로메탄 (4 x 20 mL)으로 추출하고, 건조시키고, 증발시켰다. 조 생성물질을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 10:1 내지 2:1)로 정제하여 백색 고체로서 192 mg (69% 수율)의 락톤 **45** 을 얻었다.

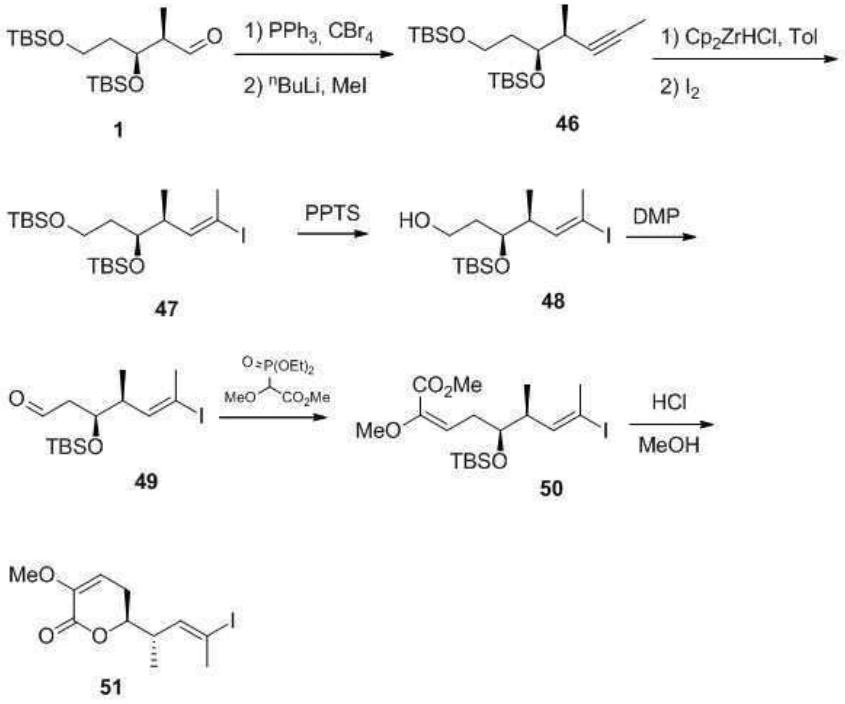
[0407] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 6.32 (dd, 1H, *J* = 14.7, 8.4 Hz), 6.21 (dd, 1H, *J* = 14.7, 1.2 Hz), 5.62 (dd, 1H, *J* = 6.6, 2.7 Hz), 4.27-4.19 (m, 1H),

[0408] 3.64 (s, 3H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.43-2.34 (m, 2H), 1.14 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz).

[0409] MS (ES) [m/z]= 331.1 $[M+Na]^+$.

[0410] 실시예 8: 단편 51의 합성

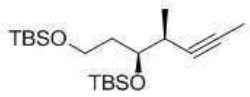
[0411] 개요 8은 단편 50의 합성의 일 실시예를 제공한다.



[0412]

[0413] 개요 8

[0414] 중간체 46의 합성

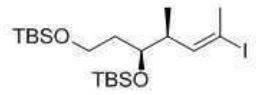


[0415]

[0416] 건조 디클로로메탄 (26 mL) 중의 4브롬화탄소 (8.74 g, 26.35 mmol)의 용액에 무수 DCM (50 mL) 중의 트리페닐포스핀의 용액을 0℃에서 적가하였다. 어두운 노란색 용액을 -78 ℃까지 냉각시키고 무수 DCM (13 mL) 중의 알데하이드 **1** (4.75 g, 13.2 mmol)를 빨리 첨가하였다. 결과 물인 혼합물을 -78℃ (30 분), 0℃ (10 분)에서 교반하였다. 상기 반응을 Et_2O로 희석하고, 이어서 브라인으로 세척하였다. 수상층을 Et_2O으로 추출하고, 유기층을 합하여 건조하고, 여과시키고, 감압 하에서 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/ 디클로로메탄 10:1)로 정제하여 무색의 오일로서 비닐 디브로마이드 4.37 g (66% 수율)을 얻었다. 무수 THF (80 mL) 중의 디브로모올레핀의 용액에 헥산 (7.03 mL) 중의 n-부틸리튬의 2.5 M 용액을 -78℃에서 적가하였다. 상기 반응을 -25℃까지 예열하고 1 시간 동안 교반하였다. 상기 반응을 -78℃까지 냉각시키고, 무수 THF (9 mL) 중의 메틸 요오드화물 (0.55 mL, 8.79 mmol)을 적가하였다. 결과물인 혼합물을 실온까지 승온시키고, 1 시간 동안 더 교반하였다. 반응을 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, 이어서 Et_2O로 희석하였다. 유기층을 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/ 디클로로메탄 from 50:1 to 5:1)로 정제하여 무색의 오일로서 2.77 mg (89% 수율)의 알킨 **46**을 얻었다.

[0417] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 3.74-3.66 (m, 3H), 2.49-2.46 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.08 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 0.89 (m, 18H), 0.07 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 6H).

[0418] 중간체 47의 합성

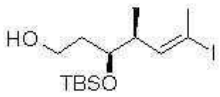


[0419]

[0420] 아르곤 하, 23℃에서, 무수 톨루엔 (7 mL) 중의 **46** (200 mg, 0.56 mmol)의 용액에 비스(시클로펜타디에닐)지르코늄(IV) 염화 수소화물 (432.3 mg, 1.68 mmol)을 첨가하고, 상기 반응을 1 시간 동안 50℃에서 교반하였다. 이 시간 동안, 상기 반응 용액은 오렌지색으로 변하였다. 상기 반응을 23℃까지 냉각시키고 요요드 (284.3 mg, 1.12 mmol)를 1회분 첨가하였다. 30분 동안 실온에서 교반을 계속하고, 상기 반응을 헥산으로 희석시키고, Celite®으로 여과시켰다. 상기 여과액을 농축하여 얻은 잔여물을 헥산/디클로로메탄 (10:1 내지 1:2)으로 용출한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 엷은 노란색 오일로서 비닐 요요드 **47** (140.4 mg, 49% 수율)을 제공하였다.

[0421] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 6.07 (dd, 1H, J = 9.9, 1.5 Hz), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.65-3.61 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.68-1.61 (m, 2H), 0.92 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.89 (m, 18H), 0.05 (m, 12H).

[0422] 중간체 48의 합성

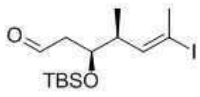


[0423]

[0424] EtOH (2 mL) 중의 요오드화물 **47** (140.4 mg, 0.27 mmol) 의 용액에 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 (PPTS) (24 mg, 0.09 mmol)을 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 25 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 상기 용매를 감압하에서 제거하고, 생성된 오일을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1)로 정제하여 무색 오일로서 90.3 mg (83% 수율)의 알코올 48을 얻었다.

[0425] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 6.01 (dd, 1H, J = 9.9, 1.5 Hz), 3.78-3.67 (m, 3H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 2H), 0.96 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

[0426] 중간체 49의 합성



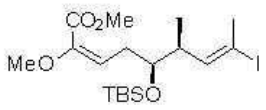
[0427]

[0428] 무수 DCM (2 mL) 중의 0℃의 알코올 **48** (87 mg, 0.22 mmol)의 용액에 데스-마틴 페리오디나네 (Dess-Martin periodinane) (140 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 그 후, 0℃에서 1시간, 23℃에서 30분간 교반하였다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액으로 급냉시켰다. 유기층을 기울여 따라버리고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 20:1 내지 2:1)로 정제하여 무색의 오일로서 76.6 mg (86% 수율)의 알데하이드 **49**를 얻었다.

[0429] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 9.79 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 5.98 (dd, 1H, J = 9.9, 1.5 Hz), 4.02-3.97 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 0.97 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

[0430] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 201.5, 143.5, 95.1, 71.3, 49.3, 41.9, 28.3, 26.0, 18.2, 15.8, -4.2, -4.4.

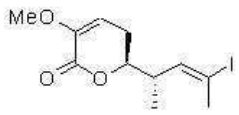
[0431] 중간체 50의 합성

[0432] 

[0433] 아르곤 분위기, -78℃에서 교반된 무수 THF (3 mL) 중의 디에틸(메톡시[메톡시카르보닐]메틸)포스포네이트 (73.7 mg, 0.29 mmol)와 18-크라운-6 (153.4 mg, 0.58 mmol)의 용액에 톨루엔 (0.58 mL, 0.29 mmol) 중의 0.5 M 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDS) 용액을 적가하였다. 15분 후, 알데하이드 49 (76.6 mg, 0.19 mmol)를 무수 THF (2 mL)에 10분에 걸쳐 적가하고, 90분 동안 -78℃에서 교반하였다. 이어서, 상기 반응을 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, 실온까지 예열하고, 후디클로로메탄으로 희석하였다. 상기 유기상을 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 30:1 내지 5:1)로 정제하여 무색의 오일 혼합물로서 혼합물 E/Z (regioselectivity > 2.5:1, ^1H NMR로 검출)로서의 89.0 mg (100% 수율)의 **50**을 얻었다.

[0434] (2*E*,7*E*)-**50** δ에 대한 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 6.28 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.33 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 0.96 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

[0435] 중간체 51의 합성

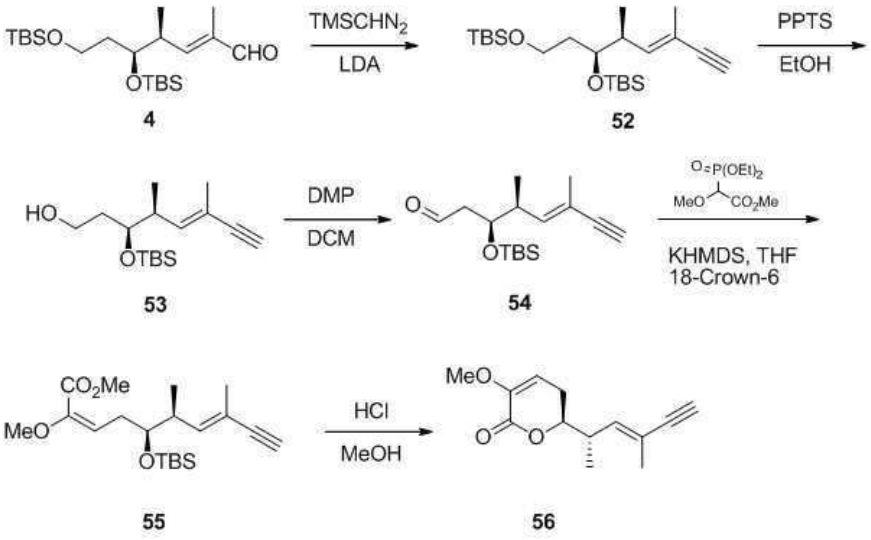
[0436] 

[0437] 실온에서, MeOH (3 mL) 중의 에스테르 **50** (90.8 mg, 0.19 mmol)의 용액에 수계 HCl 37% (34 mL)를 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 6 시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액 (pH 7-8)으로 중화하고, 유기 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 결과물인 현탁액을 디클로로메탄으로 추출하고, 건조시키고 증발하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 10:1 내지 2:1)으로 정제하여 백색 고체로서 34 mg (50% 수율)의 락톤 **51**을 얻었다.

[0438] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 5.99 (dd, 1H, *J* = 9.9, 1.2 Hz), 5.62 (dd, 1H, *J* = 5.1, 4.2 Hz), 4.19-4.11 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.42-2.37 (m, 2H), 1.11 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz).

[0439] 실시예 9: 단편 56의 합성

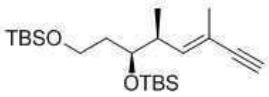
[0440] 개요 9는 단편 56의 합성의 일 실시예를 제공한다.



[0441]

[0442] 개요 9

[0443] 중간체 52의 합성



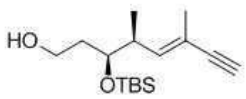
[0444]

[0445] 헵탄/THF/에틸벤젠 (8.96 mL, 16.13 mmol) 중의 리튬 디이소프로필아미드의 1.8 M의 용액을 무수 THF의 88 mL에 희석시켰다. -78℃까지 냉각한 후, 트리메틸실릴디아조메탄 (THF 중의 8.06 mL, 2M, 16.13 mmol)을 첨가하고, 결과물인 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 무수 THF (35 mL) 중의 **4** (4.377 g, 10.75 mmol)의 용액을 첨가하고, 1 시간 동안 78℃, 2 시간 동안 23℃에서 교반을 유지하였다. 상기 반응 혼합물을 얼음으로 냉각시킨 물에 첨가하고, Et_2O으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조 (무수 Na_2SO_4)하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 노란색 오일로서 2.38 g (55% 수율)의 **52**를 얻었다.

[0446] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 5.86 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 3.73-3.63 (m, 3H), 2.74 (s, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.70-1.63 (m, 2H), 0.93 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.88 (m, 18H), 0.04 (m, 12H).

[0447] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 143.3, 116.3, 87.1, 73.7, 72.8, 60.0, 38.6, 38.0, 26.1, 26.1, 18.5, 18.3, 17.4, 15.3, -4.2, -5.1.

[0448] 중간체 53의 합성



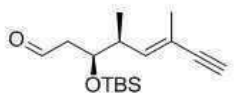
[0449]

[0450] EtOH (50 mL) 중의 **52** (2.05 g, 5.17 mmol)의 용액에 피리디늄 p-톨루엔술포네이트 (PPTS) (511.7 mg, 2.04 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 25 시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 용매를 감압 하에서 제거하고, 결과물인 오일을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1)으로 정제하여 무색 오일로서 1.055g (72% 수율)의

알코올 **53**을 얻었다.

[0451] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 5.76 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 3.73-3.63 (m, 3H), 2.79 (s, 1H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.24 (bs, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.70-1.60 (m, 2H), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.88 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.06 (s, 3H).

[0452] 중간체 54의 합성



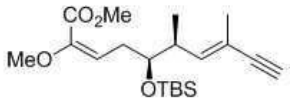
[0453]

[0454] 무수 DCM (5 mL) 중의 0℃의 알코올 **53**(140 mg, 0.48 mmol) 용액에, 데스-마틴 페리오디나네 (Dess-Martin periodinane) (308.5 mg, 0.73 mmol)을 첨가하였다. 0℃에서 30분, 23℃에서 60분 교반한 후, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액으로 급냉시켰다. 유기층을 디캔팅하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/ 디클로로메탄, 5:1 내지 1:1)로 정제하여 무색의 오일로서 100 mg (73% 수율)의 알데하이드 **54**를 얻었다.

[0455] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9.79 (t, 1H, *J* = 2.4 Hz), 5.72 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 4.02-3.96 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.64-2.53 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 0.98 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 0.87 (s, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

[0456] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 201.7, 141.2, 117.9, 86.6, 74.5, 71.8, 49.4, 39.7, 26.0, 18.2, 17.6, 16.2, -4.3, -4.4.

[0457] 중간체 55의 합성

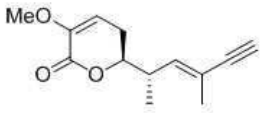


[0458]

[0459] 아르곤 분위기 하, -78℃에서 무수 THF (30 mL) 중의 디에틸(메톡시[메톡시카르보닐]메틸)포스포네이트 (768.6 mg, 3.02 mmol)와 18-크라운-6 (1.60 g, 6.06 mmol)의 용액에 톨루엔 (6.1 mL, 3.05 mmol) 중의 0.5 M 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDS) 용액을 적가하였다. 15분 후, 무수 THF (20 mL) 중의 알데하이드 **54** (578 mg, 2.02 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하고, -78℃에서 90분간 교반하였다. 이어서, 상기 반응을 NH_4Cl의 포화 수용액으로 실온에서 급냉시키고, 디클로로메탄으로 희석하였다. 상기 유기상을 건조 (무수 Na_2SO_4)하고, 감압 하에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 30:1 내지 5:1)로 정제하여 무색의 오일 혼합물 E/Z (regioselectivity > 4:1, ^{1}H NMR로 검출)로서 839.4 mg (>100% 수율)의 55를 얻었다.

[0460] (2*E*,7*E*)-**55** δ에 대한 ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 5.73 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 5.33 (dd, 1H, *J* = 7.8, 6.9 Hz), 3.80 (s, 3H), 3.61-3.57 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.73 (bs, 1H), 2.58-2.44 (m, 2H), 1.72 (bs, 3H), 0.95 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.85 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

[0461] 중간체 56의 합성



[0462]

[0463] 실온에서, MeOH (30 mL) 중의 에스테르 **55** (839.4 mg, 2.29 mmol)의 용액에 수계 HCl 37% (766 mL, 9.16 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 이어서, 상기 혼합물을 $NaHCO_3$의 포화 수용액 (pH 7-8)으로 중화시키고, 유기 용매를 감압 하에서 증발시켰다. 결과물인 현탁액을 디클로로메탄으로 추출하고, 건조시키고 증발하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 10:1 내지 1:3)로 정제하여 백색 고체로서 312.7 mg (62% 수율)의 락톤 **56**을 얻었다.

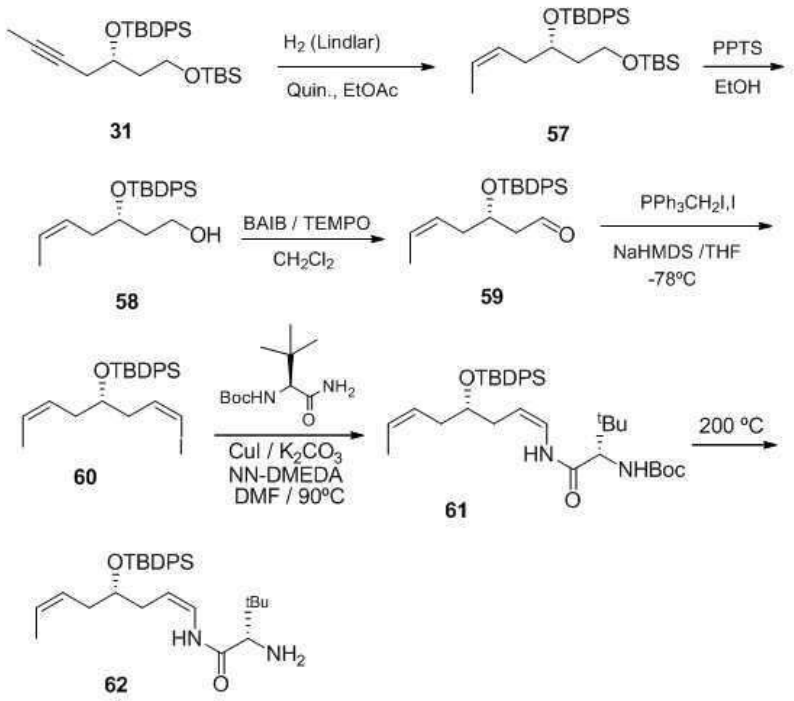
[0464] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 5.72 (dd, 1H, *J* = 10.2, 1.8 Hz), 5.60 (dd, 1H, *J* = 5.1, 4.2 Hz), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.85-2.2.77 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz).

[0465] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 161.3, 145.1, 138.6, 118.9, 108.0, 85.9, 81.3, 74.8, 55.4, 37.2, 26.2, 17.5, 16.2.

[0466] MS (ES) [m/z]= 243.2 $[M+Na]^+$.

[0467] 실시예 10: 단편 62의 합성

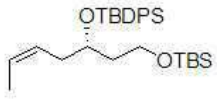
[0468] 개요 10은 단편 62의 합성의 일 실시예를 제공한다.



[0469]

[0470] 개요 10

[0471] 중간체 57의 합성

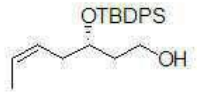
[0472] 

[0473] 에틸 아세테이트 중의 **31** (4.73 g, 9.85 mmol), 퀴놀린 (0.582 mL, 4.92 mmol) 및 Lindlar 촉매 (2.18 g)의 혼합물을 함유하는 플라스크를 비우고 H_2로 씻어냈다. H_2 (1 atm)하에서, 실온에서 상기 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하고, 이어서 셀라이트의 플러그를 통하여 여과하였다. 상기 플러그는 에틸 아세테이트로 세척하고, 합한 여과액을 0.1 % HCl로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 무색의 오일로서 중간체 **57** (4.27 g, 수율: 90%)을 얻었고, 이는 추가 공정없이 사용되었다.

[0474] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.70-7.67 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 5.48 (m, 1H), 5.36-5.27 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.71-3.55 (m, 2H), 2.16 (dd, 2H, *J* = 6.9, 6.3 Hz), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.41 (dd, 3H, *J* = 6.6, 1.2 Hz), 1.05 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), -0.02 (s, 6H).

[0475] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ :136.2, 134.8, 129.8, 127.8, 126.4, 125.8, 70.9, 60.4, 39.6, 34.8, 27.3, 26.2, 19.7, 18.5, 13.1, -5.1.

[0476] 중간체 58의 합성

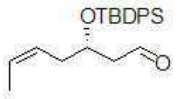
[0477] 

[0478] 에탄올 (80 mL) 중의 **57** (4 g, 8.33 mmol)의 용액에 PPTS (837.7 mg, 3.33 mmol)를 1회분 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 7 시간 동안 교반하고 농축하였다. 잔류물을 DCM에서 희석시키고 $NaHCO_3$의 포화 용액으로 세척하였다. 상기 유기층을 추출하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (Hex/EtOAc, 95:1)는 무색 오일로서 실릴 에테르 **58** (2.12 g, 수율: 69%)를 제공하였다.

[0479] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.73-7.69 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 5.44-5.38 (m, 1H), 5.21-5.17 (m, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.69-3.64 (m, 1H), 2.32-2.14 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.37 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.07 (s, 9H).

[0480] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 136.2, 134.1, 130.0, 127.8, 126.3, 125.9, 72.3, 60.1, 37.7, 34.3, 27.2, 19.5, 13.0.

[0481] 중간체 59의 합성

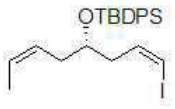
[0482] 

[0483] 25 mL의 DCM 중의 알코올 **58** (2.05 g, 5.56 mmol)와 TEMPO (86.87 mg, 0.56 mmol)의 용액에 BAIB (1.97 g, 6.11 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 알코올이 더 이상 검출되지 않을 때까지 (TLC), 16 내지 18 시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/DCM 5:1 내지 1:2)로 정제하여 무색의 오일로서 **59** (1.733 mg, 수율: 79%)을 얻었다.

[0484] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9.72 (t, 1H, J = 2.7 Hz), 7.74-7.67 (m, 4H), 7.48-7.37 (m, 6H), 5.56-5.45 (m, 1H), 5.32-5.23 (m, 1H), 4.29-4.20 (m, 1H), 2.51-2.48 (m, 2H), 2.31-2.27 (m, 2H), 1.43 (dd, 3H, J = 6.9, 1.5 Hz), 1.06 (s, 9H).

[0485] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 202.3, 136.1, 134.0, 130.1, 127.9, 127.4, 125.1, 69.4, 50.1, 35.1, 27.2, 19.5, 13.1.

[0486] 중간체 60의 합성

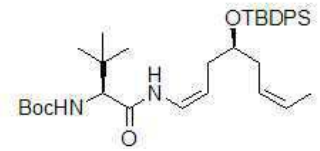
[0487] 

[0488] 무수 THF (60 mL) 중의 요오드메틸트리페닐포스포란 (3.32 g, 6.38 mmol)의 현탁액에 THF 중의 NaHMDS (6.38 mmol)의 1M 용액 6.83 mL을 실온에서 천천히 첨가하였다. 2분 동안 교반한 후, 상기 노란색 혼합물을 -78℃까지 냉각하고, 무수 THF (40 mL) 중의 **59** (1.67 g, 4.56 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90분 동안 -78℃에서, 이어서 5분 동안 실온에서 교반하고, 헥산으로 희석하고, 플러그 셀라이트/SiO_2을 통하여 여과하였다. 상기 플러그는 헥산/EtOAc (10:1 내지 5:1)으로 세척하여 무색 오일로서 화합물 **60** (2 g, 수율: 89%)을 얻었고, 이는 추가 공정 없이 사용되었다.

[0489] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.70-7.66 (m, 4H), 7.45-7.34 (m, 6H), 6.21-6.31 (m, 2H), 5.49-5.43 (m, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 2H), 2.24-2.04 (m, 2H), 1.43 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.06 (s, 9H).

[0490] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 138.2, 136.2, 134.3, 129.9, 127.8, 126.4, 126.0, 84.1, 71.9, 41.6, 34.5, 27.2, 19.6, 13.2.

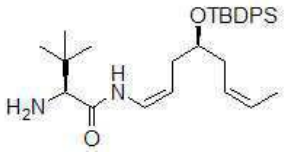
[0491] 중간체 61의 합성

[0492] 

[0493] 재개방형 슬렝크 튜브 (Schlenk tube)를 구리 (I) 요오드화물 (232.4 mg, 1.22 mmol), 포타슘 카보네이트 (1.688 g, 12.23 mmol) 및 Boc-*tert*-$LeuCONH_2$ (2.474 g, 6.12 mmol)으로 충진시키고, 진공화하고, 아르곤으로 채웠다. *N*,*N*'-디메틸에틸렌디아민 (0.26 mL, 2.45 mmol), 비닐 요오드화물 **60** (2 g, 4.08 mmol) 및 무수 DMF (35 mL)를 아르곤 하에서 첨가하였다. 상기 슬렝크 듀브를 밀봉하고, 18 시간 동안 90℃에서 가열하고 실온으로 냉각하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc으로 희석하고 물로 급냉시켰다. 유기층을 물로 세척하고 무수 Na_2SO_4로 건조시켰다. 용매를 감압 하에서 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/ EtOAc, 20:1 내지 15:1)로 정제하였다. 중간체 **61** (1.06 g, 수율: 44 %)을 오일로서 얻었다.

[0494] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.70-7.67 (m, 4H), 7.43-7.35 (m, 6H), 7.13 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 6.67 (dd, 1H, J = 10.2, 9.6 Hz), 5.56-5.45 (m, 1H), 5.36-5.28 (m, 2H), 4.86-4.78 (m, 2H), 3.88-3.77 (m, 1H), 2.26-2.04 (m, 4H), 1.44 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.43 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (s, 9H).

[0495] 중간체 62의 합성



[0496]

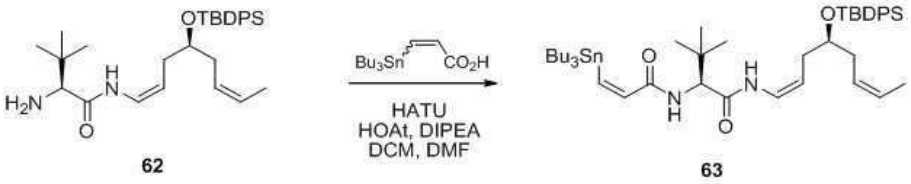
[0497] 에틸렌글리콜 (50 mL) 중의 아미노 보호된 유도체 **61** (847 mg, 1.43 mmol) 의 용액을 10~20분 동안 200℃에서 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 냉각시키고, DCM로 희석하고, 브라인으로 급냉시키고, 물에 부었다. 상기 용액이 pH 14에 도달할 때까지 3M NaOH를 몇 방울 첨가하였고, DCM으로 완전히 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과시키고 진공에서 농축하여 백색 거품으로서 1차 아민 **62** (435 mg, 62%)을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 10:1 내지 1:2)에 의한 정제 후 얻었다.

[0498] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.50 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 7.70-7.66 (m, 4H), 7.45-7.33 (m, 6H), 6.67 (dd, 1H, J = 11.1, 9.3 Hz), 5.48-5.40 (m, 1H), 5.36-5.28 (m, 1H), 4.79 (dd, 1H, J = 16.2, 7.5 Hz), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.22-2.14 (m, 4H), 1.43 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.05 (s, 9H), 0.97 (s, 9H).

[0499] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 171.0, 136.1, 134.5, 129.8, 127.8, 126.3, 126.2, 122.1, 107.6, 72.6, 64.4, 34.0, 34.4, 32.8, 27.2, 26.9, 19.6, 13.2.

[0500] 실시예 11: 단편 63의 합성

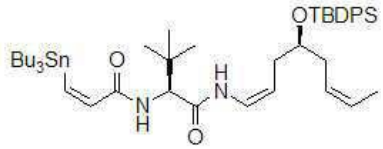
[0501] 개요 11은 단편 63의 합성의 일 실시예를 제공한다.



[0502]

[0503] 개요 11

[0504] 중간체 63의 합성



[0505]

[0506] 무수 DCM/DMF (4:1, 12.5 mL) 중의 아민 **62** (575 mg, 1.17 mmol)의 용액에 무수 DCM 중의 (Z)-3-트리부틸스탄닐프로페노익산 (505.6 mg, 1.4 mmol)을 아르곤 분위기 하에서 첨가하고, 이어서 0℃에서 냉각하였다. DIPEA (0.243 mL, 1.76mol), 7-하이드록시벤조트리azole (HOBt) (189.2 mg, 1.4 mmol) 및 HATU (532.28 mg, 1.4 mmol)을 상기 용액에 첨가하고, 30분 후 콜드 배쓰를 제거하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 실온에서 교반하고, NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, 물에 붓고 DCM로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 20:1 내지 15:1)로 정제하여 백색 거품으로서 아미드 **63** (780.4 mg; 수율: 77%)을 얻었다.

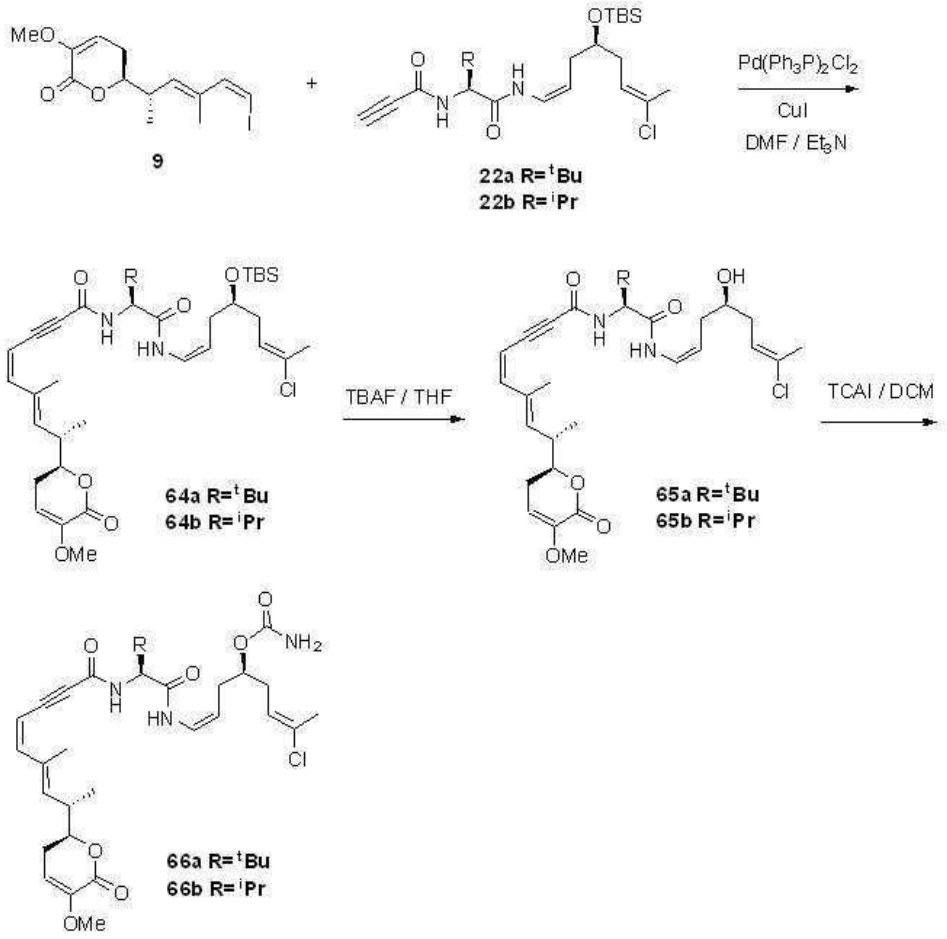
[0507] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.70-7.68 (m, 4H), 7.43-7.36 (m, 6H), 7.02 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 7.00 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.75 (d, 1H, J = 12.3 Hz), 6.66 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 6.26 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 5.57-

5.34 (m, 1H), 5.38-5.28 (m, 1H), 4.83 (dd, 1H, J = 16.5, 7.8 Hz), 4.31 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 3.89-3.82 (m, 1H), 2.26-2.02 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 6H), 1.43 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.33-1.20 (m, 6H), 1.06 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.95-0.83 (m, 15H).

[0508] ^{13}C-RMN ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168.0, 166.2, 153.8, 136.3, 136.1, 134.3, 130.0, 127.8, 126.7, 126.0, 121.6, 109.0, 72.6, 60.7, 35.7, 34.0, 32.7, 29.5, 27.7, 27.2, 26.7, 19.5, 14.0, 13.2, 11.8.

[0509] 실시예 12

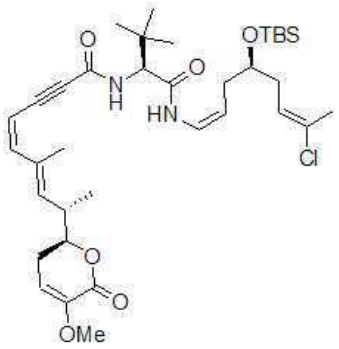
[0510] 개요 12는 본 발명의 몇 가지 화합물의 합성을 제공한다.



[0511]

[0512] 개요 12

[0513] 중간체 64a의 합성

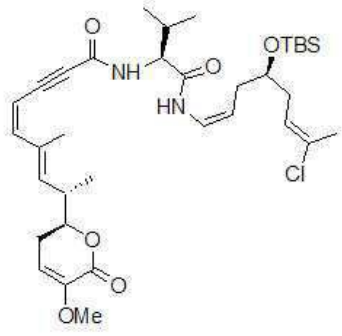


[0514]

[0515] N_2하, -20°C에서, DMF/Et_3N (0.25 ml와 0.05 ml) 중의 요오드 화합물 **9** (11 mg, 0.033 mmol)의 용액에 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (2.3 mg, 0.0033 mmol)와 CuI (1.9 mg, 0.01 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 화합물 **22a** (0.1 ml DMF 중의 15 mg, 0.03 mmol)를 상기 반응 혼합물에 첨가하고 -20°C에서 실온까지 3 시간 동안 교반하였다. 조 생성물질을 H_2O로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 혼합물)에 의한 정제로 순수한 화합물 **64a** (10 mg, 수율: 46%)을 얻었다.

[0516] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.75 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 6.70 (t, 1H, *J* = 10.2 Hz), 6.50 (d, 1H *J* = 9.3 Hz), 6.38 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 5.60 (m, 3H), 5.45 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.87 (q, 1H, *J* = 8.1 Hz), 4.37 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.21 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.02 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

[0517] 중간체 64b의 합성



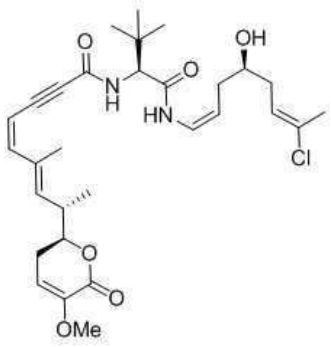
[0518]

[0519] 20°C에서 DMF/Et_3N (1 ml and 0.19 ml) 중의 **9** (40 mg, 0.113 mmol)의 용액에 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (7.9 mg, 0.113 mmol)와 CuI (6.5 mg, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 이어서, **22b** (0.4 ml DMF 중의 50 mg, 0.113 mmol)를 첨가하고, -20°C에서 실온까지 3 시간 동안 교반하였다. 조 생성물질을 H_2O로 급냉시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 여과하고, 감압 하에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 혼합물)에 의한 정제로 순수한 화합물 **64b** (40 mg, 수율: 54%)을 얻었다.

[0520] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.77 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 6.75 (t, 1H, *J* = 10.2 Hz), 6.41-6.36 (m, 2H), 5.64-5.56 (m, 3H), 5.46 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 4.86 (q, 1H, *J* = 8.1 Hz), 4.31 (dd, 1H, *J* = 8.4; 6.6

Hz), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.84-3.76 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.92-2.81 (m, 1H), 2.44-2.39 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 5H), 2.10 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.99 (dd, 6H, *J* = 9.3; 6.9 Hz), 0.89 (s, 9H), 0.0080 (s, 3H), 0.0064 (s, 3H).

[0521] 중간체 65a의 합성

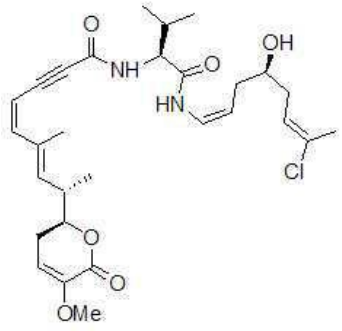


[0522]

[0523] N_2하, 실온에서, 무수 THF (0.5 mL) 중의 **64a** (15 mg, 0.022 mmol)의 용액에 THF (0.044 mL, 0.044 mmol) 중의 TBAF 1M을 첨가하였다. 상기 반응을 18 시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 내지 1:2)로 정제하여 알코올 **65a** (5 mg; 수율: 42 %)을 얻었다.

[0524] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8.78 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.77 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 6.57 (d, 1H *J* = 9.0 Hz), 6.38 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 5.60 (m, 3H), 5.45 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.90 (q, 1H, *J* = 8.7 Hz), 4.29 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 4.23 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.66 (bs, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.02 (s, 9H).

[0525] 중간체 65b의 합성



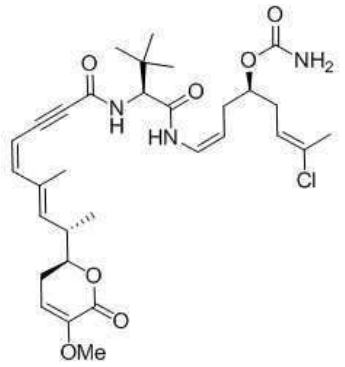
[0526]

[0527] N_2하, 실온에서, 무수 THF (0.9 mL) 중의 **64b** (40 mg, 0.06 mmol)의 용액에 THF (0.12 ml, 0.067 mmol) 중의 TBAF 1M를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 16 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고 CH_2Cl_2로 추출하였다. 합한 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4) 감압 하에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 혼합물)로 인한 정제로 순수한 **65b** (15 mg, 수율: 45%)를 얻었다.

[0528] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8.95 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 6.77 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.60 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 6.38 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz), 5.64-5.60 (m, 3H), 5.45 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.88 (q, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.34 (dd, 1H, *J* = 8.7; 7.2 Hz), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.11-2.04 (m, 5H), 1.57-1.45 (m, 6H), 1.28-1.23 (m, 3H), 1.15 (d, 6H, *J* = 6.6

Hz).

[0529] 중간체 66a의 합성



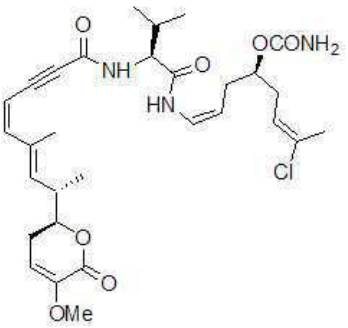
[0530]

[0531] 실온에서, 무수 DCM (0.45 mL) 중의 **65a** (3.5 mg, 0.0062 mmol)의 용액에 트리클로로아세틸 이소시아네이트 (TCAI) (1㎕, 0.0075 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 중립 (neutral) 산화알루미늄 (100 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 산화알루미늄의 패드로 침지시켰다. 생성물을 DCM/MeOH 50:1의 혼합물을 사용하여 세척하였다. 여과액을 진공 내에서 증발시켜서 조 생성물질을 얻었고, 이는 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 2:1 내지 1:2)로 정제하여 화합물 **66a** (2.5 mg, 수율: 70%)을 얻었다.

[0532] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 8.72 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 6.84 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 6.66 (d, 1H *J* = 10.0 Hz), 6.38 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 5.60 (m, 3H), 5.46 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 4.82 (q, 1H, *J* = 8.0 Hz), 4.42 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 6H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.05 (s, 9H).

[0533] MS (ES) (*m/z*) 604.2 $[M+1]^+$, 626.2 $(M+Na^+)$.

[0534] 중간체 66b의 합성



[0535]

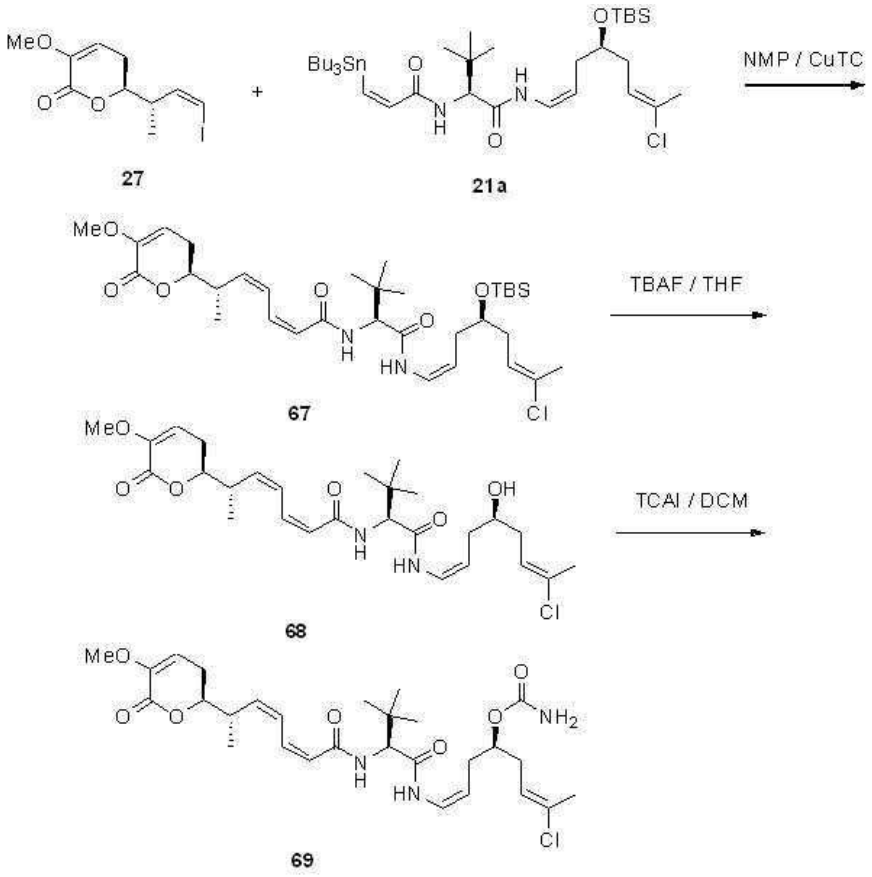
[0536] 실온에서, CH_2Cl_2 (4.2 ml) 중의 **65b** (32 mg, 0.06 mmol)의 용액에 트리클로로아세틸 이소시아네이트 (TCAI) (8.5 ㎕, 0.072 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 30분 동안 더 교반하면서 중성의 산화알루미늄 (450 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 /MeOH 1:1의 혼합물을 사용하여 알루미나로 여과하고, 감압하에서 여과액을 증발한 후, 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EOAct 혼합물)로 정제하여 순수한 **66b** (12 mg, 수율: 35%)을 얻었다.

[0537] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.90 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 6.84 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 6.74 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 6.38 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 5.64-5.58 (m, 3H), 5.45 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 5.38 (br s, 2H), 4.86-

4.78 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.51-2.39 (m, 2H), 2.37-2.30 (m, 5H), 2.18-2.04 (m, 6H), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.00-0.96 (m, 6H).

[0538] 실시예 13

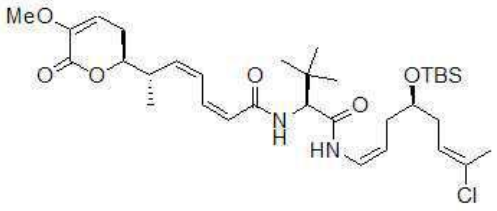
[0539] 개요 13은 본 발명의 몇 가시 화합물의 합성을 제공한다.



[0540]

[0541] 개요 13

[0542] 중간체 67의 합성



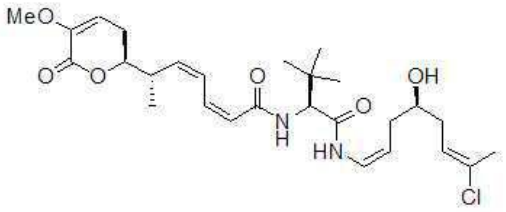
[0543]

[0544] 1-메틸-2-피롤리디논 (NMP) (1 mL) 중의 알킬렌스탄난 **21a** (50 mg, 0.07 mmol)와 요오드화물 **27** (24.8 mg, 0.08 mmol)의 용액에 0℃에서 구리 티오펜카르복실레이트 (Copper thiophenecarboxylate ;CuTC) (19.2 mg, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 반응을 45분 동안 0℃에서, 20분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 상기 조 생성물질 혼합물을 중성의 알루미나 플러그를 통하여 여과하고, EtOAc/Ether 50:50으로 세척하고, 합한 여과액을 HCl 0.5N (3x5 mL)으로 세척하였다. 유기 용액을 건조시키고 증발하여 조 생성물을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 10:1 내지 6:1)로 정제하여 오일로서 트리엔 **67** (19 mg, 수율: 44 %)을 얻었다.

[0545] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.73 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 7.41 (dd, 1H, *J* = 11.7, 11.1 Hz), 6.77-6.68 (m, 2H), 6.37 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 5.74 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.61-5.52 (m, 3H), 4.87-4.79 (m, 1H), 4.37

(d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.21-4.14 (m, 1H), 3.79-3.72(m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.03 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

[0546] 중간체 68의 합성

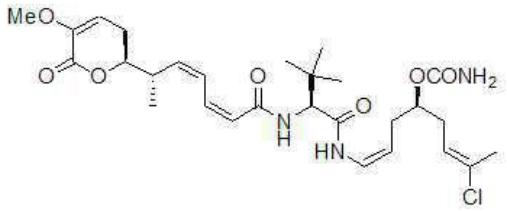


[0547]

[0548] N_2 하에서, 실온에서, 무수 THF (0.42 mL) 중의 **67** (18 mg, 0.03 mmol)의 용액에 THF (0.05 mL, 0.05 mmol) 중의 TBAF 1M을 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 내지 1:2)로 정제하여 오일로서 알코올 **68** (16 mg, 수율: 80 %)을 얻었다.

[0549] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.90 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 7.42 (dd, 1H, *J* = 11.7, 11.1 Hz), 6.78-6.69 (m, 2H), 6.59 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 5.75 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.64-5.53 (m, 3H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.37 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.03 (s, 9H).

[0550] 중간체 69의 합성



[0551]

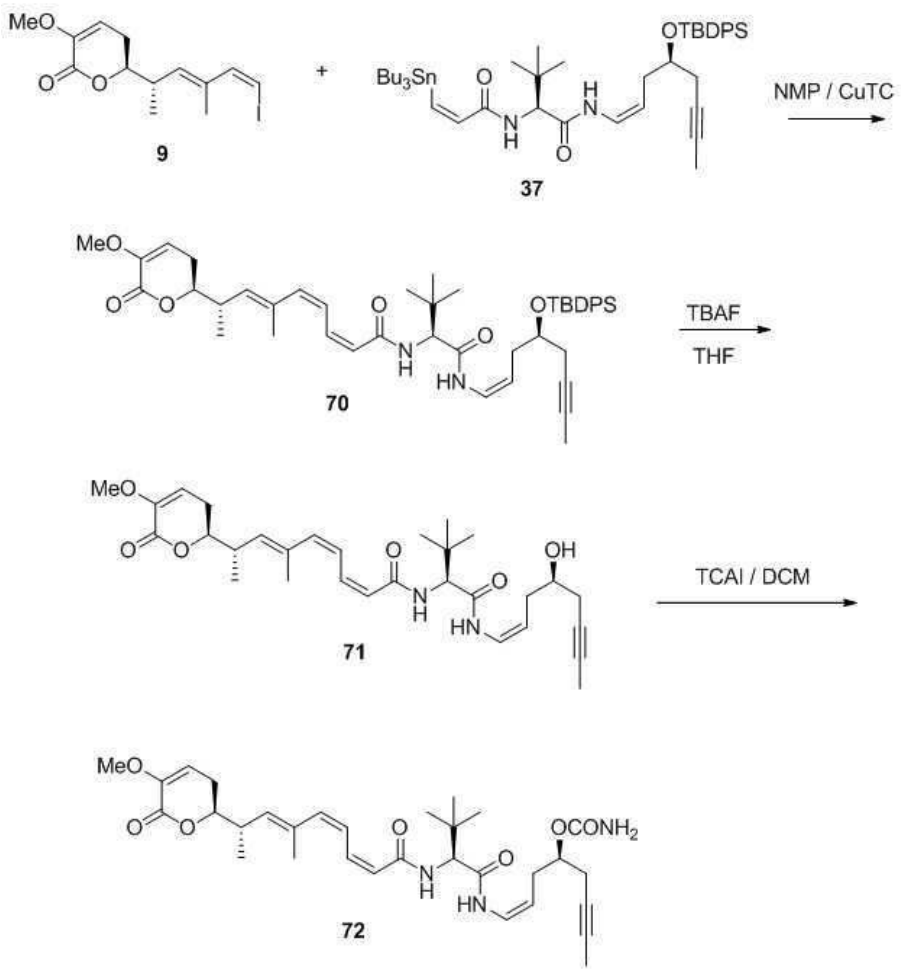
[0552] 실온에서, 무수 DCM (0.3 mL) 중의 **68** (15 mg, 0.02 mmol)의 용액에 트리클로로아세틸 이소시아네이트 (TCAI) (4.1 ㎕, 0.64 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 중성의 산화알루미늄 (450 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 산화알루미늄의 패드에 침지시켰다. 상기 산물을 DCM/MeOH 50:1의 혼합물을 사용하여 세척하였다. 여과액을 진공 내에서 증발시켜서 조 생성물을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 내지 2:1)로 정제하여 화합물 **69** (14 mg, 수율: 86%)를 얻었다.

[0553] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.89 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 7.45 (m, 1H), 6.87-6-71 (m, 2H), 6.53 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 5.75 (m, 2H), 5.60-5.57 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 4.40-4.37 (m, 2H), 4.19(dd, 1H, *J* = 9.3, 9.5 Hz), 3.66 (s, 3H), 3.06 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 5H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, *J* = 4.2 Hz), 1.04 (s, 9H).

[0554] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75.5 MHz) δ: 168.1, 165.9, 161.4, 157.7, 145.2, 138.3, 135.2, 132.0, 125.9, 124.5, 122.3, 121.8, 108.1, 105.2, 81.4, 75.1, 60.7, 55.4, 36.1, 35.0, 32.9, 30.8, 26.7, 26.3, 21.0, 17.0

[0555] 실시예 14

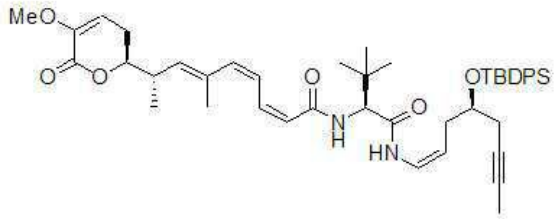
[0556] 개요 14는 본 발명의 몇 가지 화합물의 합성을 제공한다.



[0557]

[0558] 개요 14

[0559] 중간체 70의 합성



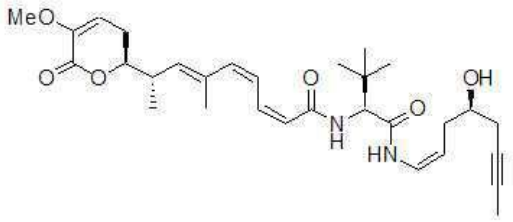
[0560]

[0561] 1-메틸-2-피롤리디논 (NMP) (1.1 mL) 중의 알케닐스탄난 **37** (94 mg, 0.112 mmol)과 **9** (47 mg, 0.135 mmol)의 용액에 0℃에서, 구리 티오펜카르복실레이트 (Copper thiophenecarboxylate ;CuTC) (32.2 mg, 0.168 mmol)를 첨가하였다. 반응을 45분 동안 0℃에서, 20분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 상기 조 생성물질 혼합물을 중성의 알루미나 플러그를 통하여 여과하고, EtOAc/Ether 50:50으로 세척하고, 합한 여과액을 HCl 0.5N (3x5 mL)으로 세척하였다. 유기 용액을 건조시키고 증발하여 조 생성물을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 2:1 내지 1:1)로 정제하여 오일로서 트리엔 **70** (81.4 mg, 수율: 79 %)을 얻었다.

[0562] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.74 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 7.66-7.64 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 6H), 7.22 (dd, 1H, *J* = 12.3, 11.4 Hz), 6.86 (dd, 1H, *J* = 11.7, 11.4 Hz), 6.70 (dd, 1H, *J* = 9.9, 9.3 Hz), 6.40 (d, 1H,

J = 9.3 Hz), 6.17 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.66 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.60 (dd, 1H, *J* = 5.4, 3.9 Hz), 5.26 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.3 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 3H), 2.28-2.20 (m, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.02 (s, 9H), 0.86 (s, 9H).

[0563] 중간체 71의 합성

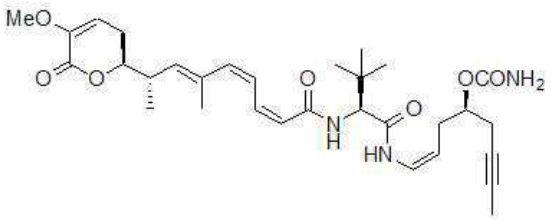


[0564]

[0565] N_2 하에서, 실온에서, 무수 THF (7.5 mL) 중의 **70** (77.2 mg, 0.106 mmol)의 용액에 THF (0.2 mL, 0.2 mmol) 중의 TBAF 1M을 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 1:2)로 정제하여 오일로서 알코올 **71** (25 mg, 수율: 44 %)을 얻었다.

[0566] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.79 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.28-7.22 (m, 1H), 6.85 (t, 1H, *J* = 11.7 Hz), 6.73 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.58 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 6.12 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.68-5.61 (m, 2H), 5.26 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 4.86 (q, 1H, *J* = 8.1 Hz), 4.38 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.10 (br s, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.41-2.14 (m, 6H), 1.82 (s, 6H), 1.14 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.02 (s, 9H).

[0567] 중간체 72의 합성



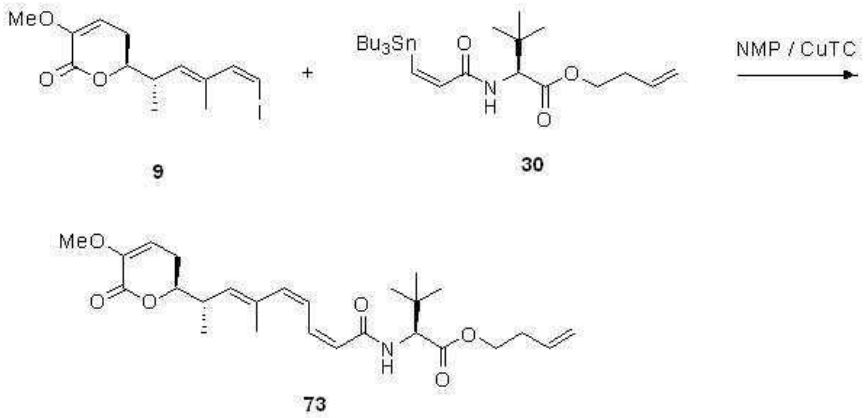
[0568]

[0569] 무수 DCM (3.1 mL) 중의 **71** (21.6 mg, 0.0443 mmol)의 용액에 트리클로로아세틸 이소시아네이트 (TCAI) (6.4㎕, 0.053 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 상기 반응을 0℃에서 30분간 교반하고, 이어서 중성의 산화알루미늄을 첨가하였다. 상기 혼합물을 5~30분간 교반하고, 이어서 산화알루미늄의 패드에 침지시켰다. DCM/MeOH 50:1의 혼합물을 사용하여 상기 생성물을 세척하였다. 여과액을 진공 내에서 증발시켜서 조 생성물을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 1:2)로 정제하였다. 화합물 **72** (19.1 mg, 수율: 76%)을 백색 고체로서 얻었다.

[0570] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 8.61 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz), 7.27 (t, 1H, *J* = 11.4 Hz), 6.92-6.78 (m, 2H), 6.52 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.15 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.69 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.62-5.61 (m, 1H), 5.45 (br s, 2H), 5.28 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 4.87-4.78 (m, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 4.42 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 4.25-4.20 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.44-2.17 (m, 6H), 1.81 (s, 6H), 1.16 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.04 (s, 9H).

[0571] 실시예 15

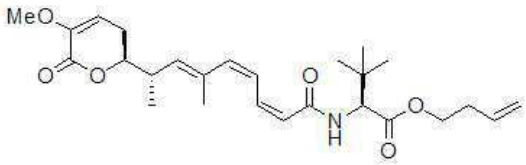
[0572] 개요 15는 화합물 73의 합성을 제공한다.



[0573]

[0574] 개요 15

[0575] 중간체 73의 합성



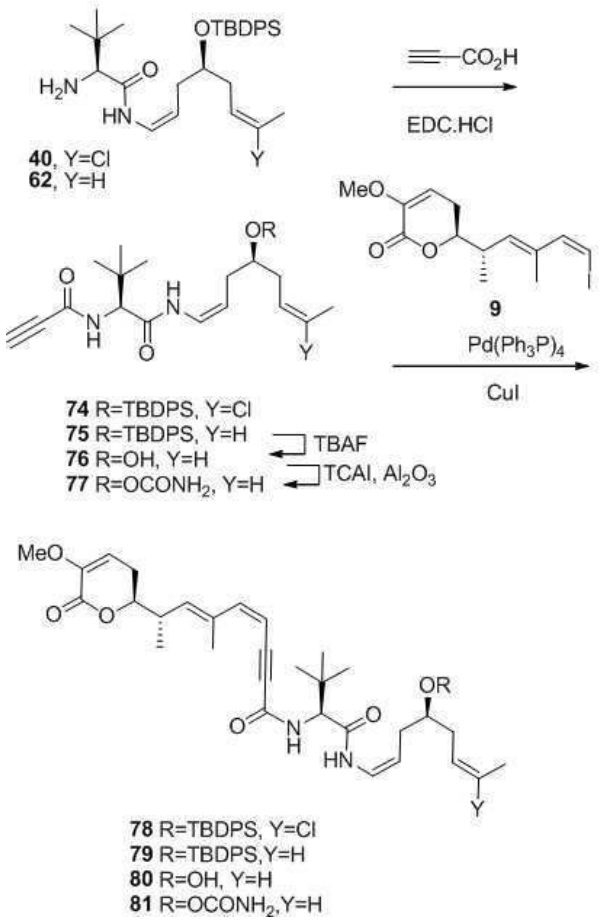
[0576]

[0577] NMP (0.8 ml) 중의 **30** (40mg, 0.076 mmol)과 **9** (31 mg, 0.09 mmol)의 용액에 0℃에서 구리 티오펜카르복실레이트`(CuTC, 22 mg, 0.11 mmol)를 첨가하였다. 반응을 45분 동안 0℃에서, 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 상기 조 생성물질 혼합물을 중성의 알루미나 플러그를 통하여 여과하고, EtOAc/Ether 50:50 (20 ml)으로 세척하고, 합한 여과액을 HCl 0.5N (3x10 mL)으로 세척하였다. 건조 후, 상기 용매를 감압 하에서 증발시키고, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산, 5:1 내지 2:1)로 정제하여 순수한 **73** (6 mg, 수율:17%)을 얻었다.

[0578] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.27 (t, 1H, J=11.46 Hz), 6.90 (t, 1H, *J* = 11.52Hz), 6.16 (d, 1H, *J* = 11.7), 6.03 (d, 1H, *J* = 9.55 Hz), 5.84-5.70 (m, 1H), 5.67-5.60 (m, 2H), 5.28 (d, 1H, *J* = 10.66 Hz), 5.14-5.06 (m, 2H), 4.53 (d, 1H, *J* = 9.41 Hz), 4.22-4.10 (m, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 4H), 1.84 (s, 3H), 1.16 (d, 3H, *J* = 6.65Hz), 0.99 (s, 9H).

[0579] 실시예 16

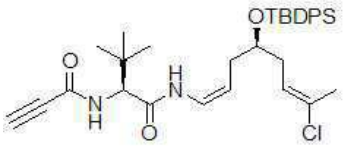
[0580] 개요 16은 본 발명의 몇 가지 화합물의 합성을 제공한다.



[0581]

[0582] 개요 16

[0583] 중간체 74의 합성

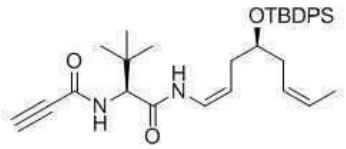


[0584]

[0585] 0℃에서, 무수 DCM (51 mL) 중의 **40** (2.7 g, 5.12 mmol)과 프로피올산 (0.41 mL, 6.66 mmol)의 용액에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'에틸카르보디이미드 염산염 EDC (1.23 g, 6.4 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응을 30분 동안 0℃에서, 2 시간 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 상기 조 생성물질 혼합물을 물로 급냉시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 여과액을 H_2O으로 세척하였다. 상기 용매를 건조하고 감압 하에서 증발시킨 후, 상기 조 생성물질을 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 혼합물)로 정제하여 백색 고체로서 순수한 화합물 **74** (2.25 g, 85 % 수율)을 얻었다.

[0586] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.66 (m, 4H), 7.47-7.36 (m, 6H), 6.96 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 6.62 (t, 1H, J = 8.9 Hz), 5.52 (t, 1H, J = 7.4 Hz), 4.79 (q, 1H, J = 8.6 Hz), 4.27 (d, 1H, J = 9.4 Hz), 3.83 (m, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.19-2.04 (m, 4H), 1.87 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.99 (s, 9H).

[0587] 중간체 75의 합성

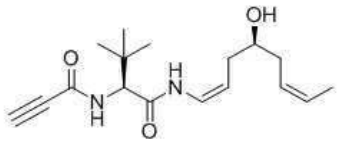


[0588]

[0589] 프로피올산 (45 μL, 0.726 mmol)의 용액, 무수 DCM (5.6 mL) 중의 아민 **62** (275 mg, 0.56 mmol)을 아르곤 하에서 0℃까지 냉각시키고, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 염산염, EDC (134 mg, 0.7 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 0℃에서 10분간, 이어서 23℃에서 3 시간 동안 교반하고, 물로 급냉시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 1:10 내지 3:1)로 정제하여 무색 거품 고체로서 **75** (260 mg, 85% 수율)를 얻었다.

[0590] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.69-7.67 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 7.08 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 6.67-6.61 (m, 2H), 5.53-5.45 (m, 1H), 5.35-5.26 (m, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.26 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 3.89-3.82 (m, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.26-2.05 (m, 4H), 1.44 (d, 3H, *J* = 7.8 Hz), 1.05 (s, 9H), 0.97 (s, 9H).

[0591] 중간체 76의 합성



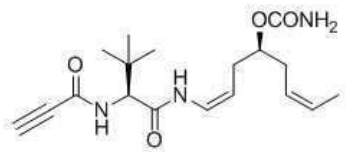
[0592]

[0593] 무수 THF (5 mL) 중의 **75** (244.3 mg, 0.45 mmol)의 용액에 N_2 하에서, 그리고 0℃에서, THF (0.54 mL, 0.54 mmol) 중의 TBAF 1M를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, NH_4Cl의 포화 수용액으로 냉각시키고 EtOAc으로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4으로 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1 내지 1:2)로 정제하여 엷은 노란색 오일로서 알코올 **76** (94.1 mg, 69% 수율)을 얻었다.

[0594] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9.02 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 7.09 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.74 (t, 1H, *J* = 9.9 Hz), 5.65-5.57 (m, 1H), 5.43-5.35 (m, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 4.44 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.87 (s, 1H), 2.32-2.12 (m, 4H), 1.61 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.02 (s, 9H).

[0595] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 167.7, 152.4, 127.7, 126.0, 123.5, 109.4, 77.3, 74.9, 72.1, 61.3, 35.4, 34.7, 33.2, 26.8, 13.3.

[0596] 중간체 77의 합성



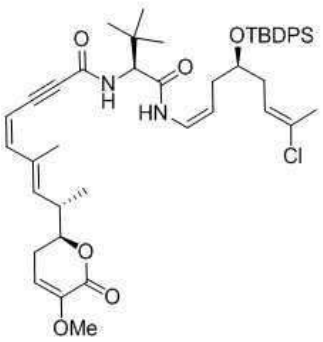
[0597]

[0598] 실온에서, 무수 DCM (1.6 mL) 중의 **76** (48.6 mg, 0.159 mmol)의 용액에 트리클로로아세틸 이소시아네이트

(TCAI) (23.0 ㎕, 0.19 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 30분간 교반하고, 이어서 중성의 산화알루미늄 (250 mg)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 60분간 교반하고, 이어서 산화알루미늄의 패드에 침지시켰다. 산물을 디클로로메탄 /MeOH 50:1의 혼합물을 사용하여 세척하였다. 여과액은 감압 하에서 증발시켜서 조 생성물을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 내지 1:100)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 **77** (43 mg, 77% 수율)을 얻었다.

[0599] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9.02 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 7.12 (bs, 1H), 7.04 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 6.98 (bs, 1H), 6.80 (t, 1H, J = 9.7 Hz), 5.63-5.53 (m, 1H), 5.42-5.33 (m, 1H), 4.86 (q, 1H, J = 8.3 Hz), 4.48-4.30 (m, 1H), 4.39 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 2.87 (s, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.61 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 1.00 (s, 9H).

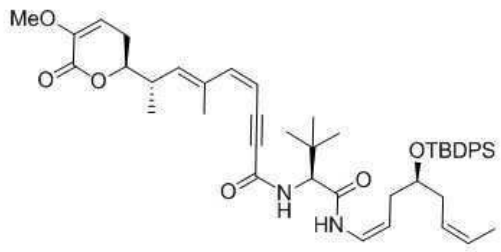
[0600] 중간체 78의 합성

[0601] 

[0602] N_2하에서, 실온에서,디이소프로필아민 (4.3 mL) 중의 요오드 화합물 **9** (300 mg, 0.86 mmol)의 용액에 $Pd(Ph_3P)_4$ (20 mg, 0.017 mmol)와 CuI (6.4 mg, 0.034 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 화합물 **74** (500 mg, 0.86 mmol)를 부분 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 생성물질을 H_2O로 급냉시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 내지 1:1)로 정제하여 노란색 고체로서 순수한 화합물 **78** (580 mg, 수율:85%)을 얻었다.

[0603] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.67 (m, 4H), 7.48-7.37 (m, 6H), 7.75 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 6.65 (t, 1H, J = 10.1 Hz), 6.46 (d, 1H J = 9.2 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 5.64-5.48 (m, 3H), 5.43 (d, 1H, J = 12.1 Hz), 4.78 (q, 1H, J = 7.7 Hz), 4.28 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 4.20 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.05 (s, 9H), 0.99 (s, 9H).

[0604] 중간체 79의 합성

[0605] 

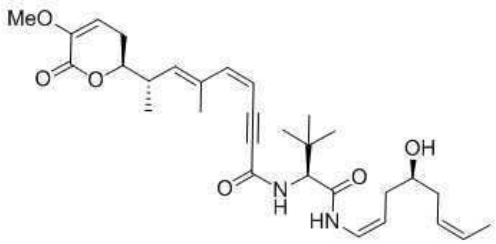
[0606] DIPA (1.6 ml) 중의 **9** (113 mg, 0.325 mmol)의 용액에, 23℃에서 $Pd(Ph_3P)_4$ (7 mg, 0.006 mmol)와 CuI (2.5 mg, 0.013 mmol)를 첨가하였다. 이어서, **75** (195 mg, 0.358 mmol)을 첨가하고, 상기 반응을 23℃에서 3 시간

동안 교반하였다. 상기 조 생성물질 혼합물을 H_2O으로 급냉시키고 EtOAc으로 추출하였다. 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 1:3 내지 1:1)로 정제하여 무색 거품 고체로서 순수한 **79** (180 mg, 70 % 수율)를 얻었다.

[0607] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.67-7.64 (m, 4H), 7.60 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 7.46-7.35 (m, 6H), 6.66 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.59 (dd, 1H, *J* = 9.9 Hz), 6.31 (d, 1H, *J* = 12.6 Hz), 5.62-5.54 (m, 2H), 5.42-5.37 (m, 1H), 5.32 (d, 1H, *J* =12.0 Hz), 5.30-5.23 (m, 1H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.42 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 4.23-4.15 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 4H), 2.06 (s, 3H), 1.39 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.03 (s, 9H), 0.96 (s, 9H).

[0608] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ:167.5, 161.7, 153.3, 148.2, 145.4, 138.2, 136.1, 135.7, 134.4, 129.9, 127.8, 127.8, 126.5, 126.1, 121.6, 109.5, 108.5, 103.1, 88.2, 85.1, 81.7, 72.6, 60.8, 55.6, 37.2, 35.6, 34.1, 32.6, 27.2, 26.7, 26.6, 19.5, 16.4, 15.5, 13.1. (One Csp^2 not located).

[0609] 중간체 80의 합성

[0610] 

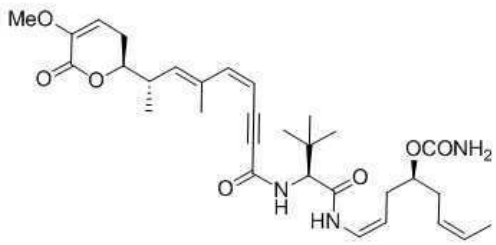
[0611] DIPA (0.6 ml) 중의 **9** (52 mg, 0.15 mmol)의 용액에, 23℃에서 $Pd(Ph_3P)_4$ (3.5 mg, 0.003 mmol)와 CuI (1.14 mg, 0.006 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 0.4 ml의 DIPA 중의 **76** (45.5 mg, 0.15 mmol)을 첨가하고, 상기 반응을 23℃에서 120분 동안 교반하였다. 상기 조 생성물질 혼합물을 H_2O으로 급냉시키고 EtOAc으로 추출하였다. 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 /MeOH 100:1 내지 20:1)로 정제하여 무색 오일로서 순수한 **80** (59.5 mg, 75% 수율)을 얻었다.

[0612] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.94 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 6.75 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.69 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 6.37 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 5.68-5.57 (m, 3H), 5.44 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 5.43-5.35 (m, 1H), 4.95-4.87 (m, 1H), 4.34 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.63 (bs, 1H), 2.43-2.38 (m, 2H), 2.32-2.11 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.62 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.14 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.01 (s, 9H).

[0613] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ: 167.5, 161.5, 153.2, 147.9, 145.1, 137.8, 135.4, 127.8, 125.5, 123.6, 109.0, 108.3, 103.0, 88.0, 84.7, 81.4, 72.0, 61.1, 55.4, 37.0, 35.2, 34.5, 32.8, 26.6, 26.4, 16.2, 15.3, 13.0.

[0614] MS (ES) [m/z]= 549.2 $[M+Na]^+$.

[0615] 중간체 81의 합성



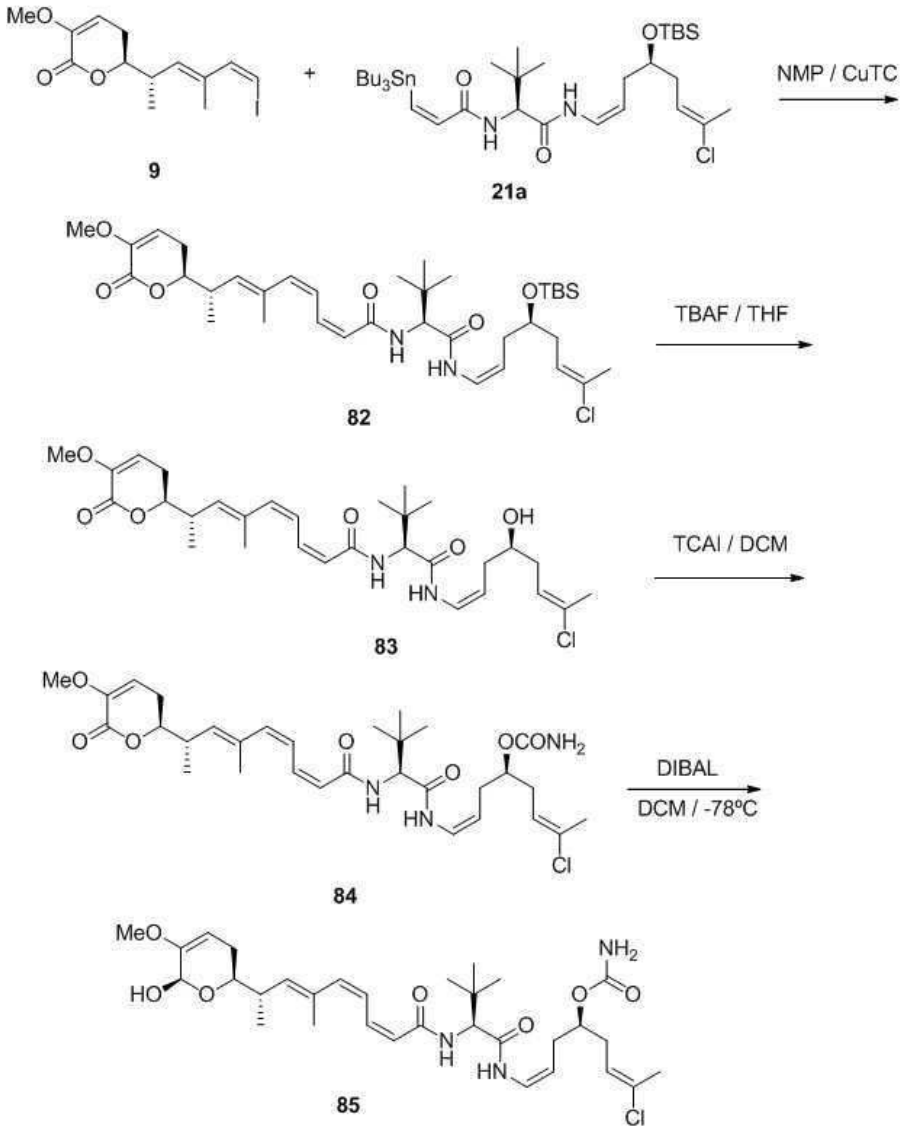
[0616]

[0617] DIPA (0.6 ml) 중의 **9** (43 mg, 0.123 mmol)의 용액에, 23℃에서 $Pd(Ph_3P)_4$ (2.8 mg, 0.0025 mmol)와 CuI (1.0 mg, 0.005 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 0.4 ml의 DIPA 중의 **77** (43 mg, 0.123 mmol)을 첨가하고, 상기 반응을 23℃에서 120분 동안 교반하였다. 상기 조 생성물질 혼합물을 H_2O으로 급냉시키고 EtOAc으로 추출하였다. 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄 /MeOH 100:1 내지 20:1)로 정제하여 무색 오일로서 순수한 **81** (38 mg, 54% 수율)을 얻었다.

[0618] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 9.00 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 6.81 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.73 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.38 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 5.63-5.56 (m, 5H), 5.45 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 5.43-5.36 (m, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.40 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.24-4.17 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.90-2.82 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 5H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.62 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.01 (s, 9H).

[0619] 실시예 17

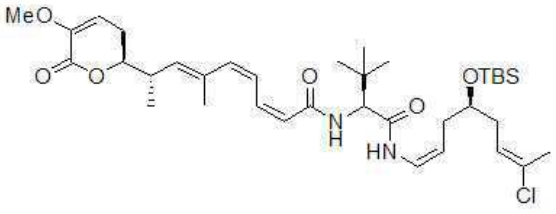
[0620] 개요 17은 본 발명의 몇 가지 화합물의 합성을 제공한다.



[0621]

[0622] 개요 17

[0623] 중간체 82의 합성



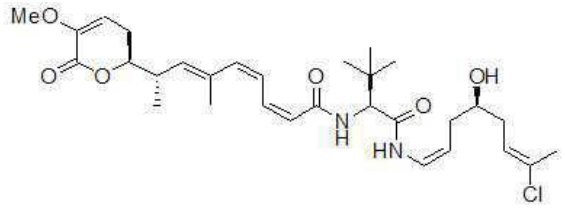
[0624]

[0625] 1-메틸-2-피롤리디논 (NMP) (14.7 mL) 중의 알케닐스탄난 **21a** (1.1 g, 1.47 mmol)와 **9** (0.62 g, 1.77 mmol)의 용액에 0℃에서, 구리 티오펜카르복실레이트 (CuTC) (422 mg, 2.2 mmol)를 첨가하였다. 반응을 45분 동안 0℃에서, 20분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 상기 조 생성물질 혼합물을 중성의 알루미나 플러그를 통하여 여과하고, EtOAc/Ether 50:50으로 세척하고, 합한 여과액을 HCl 0.5N (3x15 mL)으로 세척하였다. 유기 용액을 건조시키고 증발시켜 조 생성물을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 5:1 내지 1:1)로 정제하여 오일로서 트리엔 **82** (0.66 g, 수율: 66%)을 얻었다.

[0626] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.89 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 7.22 (dd, 1H, *J* = 12.3, 11.4 Hz), 6.86 (dd, 1H, *J* = 11.7, 11.4 Hz), 6.70 (dd, 1H, *J* = 9.9, 9.3 Hz), 6.35 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.13 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.66 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.60 (dd, 1H, *J* = 5.4, 3.9 Hz), 5.55 (br t, 1H, *J* = 7.8 Hz), 5.26 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.3 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.89-2.77 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.19-2.13 (m, 4H), 2.00 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.02 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.4 (s, 3H), 0.03 (s, 3H).

[0627] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168.5, 166.4, 161.8, 145.4, 140.3, 137.3, 134.4, 134.3, 131.0, 124.3, 124.1, 122.4, 121.2, 108.7, 108.4, 82.0, 71.6, 60.6, 55.6, 37.5, 36.5, 35.1, 33.8, 26.5, 26.0, 21.3, 18.3, 17.4, 16.9, -4.3, -4.4.

[0628] 중간체 83의 합성

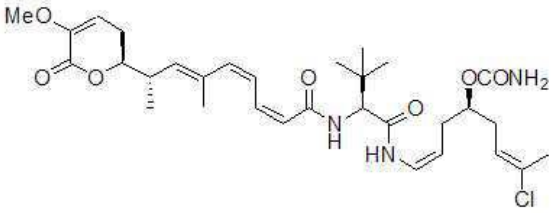


[0629]

[0630] N_2 하에서, 실온에서, 무수 THF (6 mL) 중의 **82** (275 mg, 0.41 mmol)의 용액에 THF (0.82 mL, 0.82 mmol) 중의 TBAF 1M을 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 내지 1:2)로 정제하여 백색 고체로서 알코올 **83** (175 mg; 수율: 76 %)을 얻었다.

[0631] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 9.00 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 7.25 (dd, 1H, *J* = 12.0, 11.4 Hz), 6.86 (dd, 1H, *J* = 11.7, 11.4 Hz), 6.72 (dd, 1H, *J* = 9.6, 8.7 Hz), 6.68 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 6.13 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 5.68 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.63-5.58 (m, 2H), 5.27 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 4.85-4.76 (m, 1H), 4.42 (d, 1H, *J* = 9.3Hz), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.70-3.69 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.48 (br s, 1H), 2.89-2.75 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.14 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.03 (s, 9H).

[0632] 중간체 84의 합성



[0633]

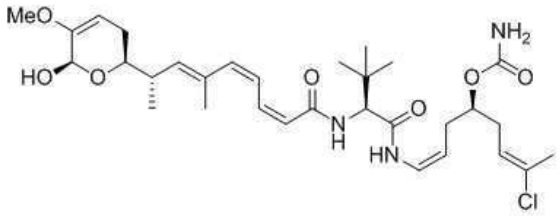
[0634] 무수 DCM (7.5 mL) 중의 **83** (300 mg, 0.53 mmol)의 용액에 트리클로로아세틸 이소시아네이트 (TCAI) (76㎕, 0.64 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 상기 반응을 0℃에서 30분간 교반하고, 이어서 중성의 산화알루미늄을 첨가하였다. 상기 혼합물을 5~30분간 교반하고, 이어서 산화알루미늄의 패드에 침지시켰다. DCM/MeOH 50:1의 혼합물을 사용하여 상기 생성물을 세척하였다. 여과액을 진공 내에서 증발시켜서 조 생성물을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 2:1 내지 1:2)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 **84** (0.26 g, 수율: 81%)을 얻었다.

[0635] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.78 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 7.30 (dd, 1H, *J* = 11.6, 11.6 Hz), 6.91 (dd, 1H,

J = 11.6, 11.6 Hz), 6.84 (br dd, 1H, *J* = 10.8, 9.7 Hz), 6.51 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 6.17 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz), 5.70 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz), 5.63 (dd, 1H, *J* = 6.5, 2.6 Hz), 5.61 (br t, 1H, *J* = 6.8 Hz), 5.29 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz), 4.80 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.41 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 4.24 (ddd, 1H, *J* = 11.5, 7.1, 4.1 Hz), 3.66 (s, 3H), 2.85 (ddq, 1H, *J* = 9.8, 7.1, 6.7 Hz), 2.46 (m, 1H), 2.45 (ddd, 1H, *J* = 17.3, 11.5, 2.6 Hz), 2.37 (ddd, 1H, *J* = 17.3, 6.5, 4.1 Hz), 2.33 (m, 2H), 2.09 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 8.4, 8.1 Hz), 2.06 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.7Hz), 1.04 (s, 9H).

[0636] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168.2, 166.3, 161.6, 157.2, 145.2, 140.2, 137.6, 134.1, 133.7, 132.0, 124.6, 124.5, 122.4, 120.7, 108.2, 105.0, 81.9, 74.9, 60.8, 55.4, 37.1, 34.7, 33.0, 30.7, 26.7, 26.1, 21.0, 17.1, 16.3.

[0637] 중간체 85의 합성

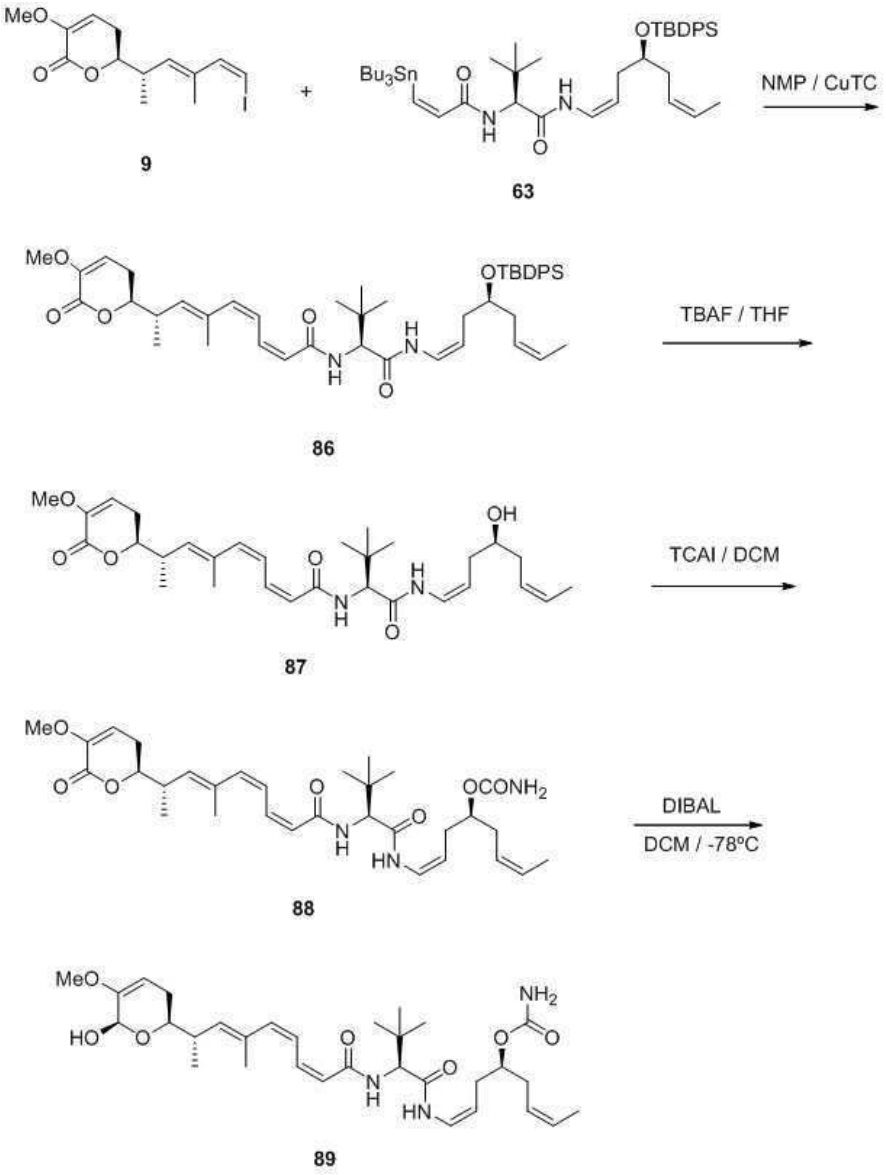
[0638] 

[0639] 아르곤 분위기 하에서, 무수 디클로로메탄 (0.3 mL) 중의 -78℃ 냉각된 화합물 **84** (10 mg, 0.016 mmol)의 용액에, 톨루엔 (0.02 mL, 0.02 mol) 중의 디이소부틸알루미늄 알루미늄 수소화물 (DIBAL) 1M을 첨가하고, 상기 혼합물을 -78℃에서 교반하였다. 2 시간 후, 상기 반응을 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, 디클로로메탄 (2 mL)으로 희석하였다. 이 혼합물을 0.5 시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 유기층을 기울여 따라버렸다. 수계 잔류물을 추가 디클로로메탄 (2 x 4 mL)으로 추출하고 합한 유기층을 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 상기 용매를 증발시켰다. 상기 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 2:1 내지 1:2)로 정제하여 무색 오일로서 화합물 **85** (5 mg, 50% 수율)를 얻었다.

[0640] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.57 (d, 1H, *J* = 10.9 Hz), 7.19 (t, 1H, *J* = 11.3 Hz), 6.92 (t, 1H, *J* = 11.4 Hz), 6.82 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.38 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 6.18 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz), 5.64 (d, 1H, *J* = 11.2 Hz), 5.60 (m, 1H), 5.35 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 5.27 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz), 4.81 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.40 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 3.85 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.21 (d, 1H, *J* = 3.1 Hz), 2.61 (m, 1H), 2.46-2.29 (m, 3H), 2.14-2.08 (m, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.08 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.05 (s, 9H).

[0641] 실시예 18

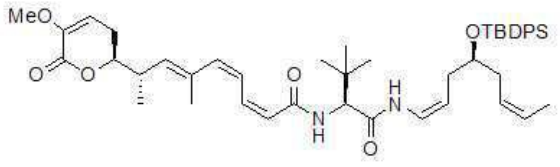
[0642] 개요 18은 본 발명의 몇 가지 화합물의 합성을 제공한다.



[0643]

[0644] 개요 18

[0645] 중간체 86의 합성



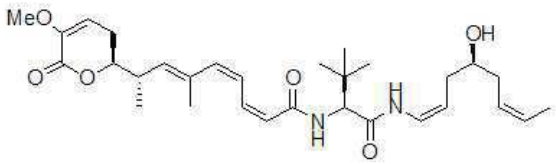
[0646]

[0647] NMP (9 mL) 중의 알케닐스탄난 **63** (780.4 mg, 0.904 mmol)과 **9** (377.4 mg, 1.085 mmol)의 용액에 0℃에서, 구리 티오펜카르복실레이트 (258.5 mg, 1.36 mmol)를 첨가하였다. 반응을 45분 동안 0℃에서, 20분 동안 실온에서 교반하였다. 이어서, 상기 조 생성물질 혼합물을 중성의 알루미나 플러그를 통하여 여과하고, EtOAc/Ether 50:50으로 세척하고, 합한 여과액을 HCl 0.5N (3 x 10 mL)으로 세척하였다. 유기 용액을 건조시키고 증발하여 조 생성물을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 5:1 내지 1:1)로 정제하여 오일로서 트리엔 **86** (459.7 mg, 수율: 66%)을 얻었다.

[0648] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.66-7.64 (m, 4H), 7.43-7.32 (m, 7H), 7.23 (t, 1H, *J* = 11.7 Hz), 6.85 (t, 1H, *J* = 11.7 Hz), 6.62 (dd, 1H, *J* = 10.5, 9.3 Hz), 6.41 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.11 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 5.66 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.60 (dd, 1H, *J* = 5.7, 5.1 Hz), 5.49-5.41 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 5.25 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 4.83-4.75 (m, 1H), 4.32 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.81 (s, 3H), 1.40 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.03 (s, 9H), 0.97 (s, 9H).

[0649] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168.3, 166.3, 161.8, 145.4, 140.2, 137.3, 136.1, 134.8, 134.4, 134.3, 129.9, 127.8, 126.4, 126.1, 124.4, 121.7, 121.2, 108.4, 109.1, 82.0, 72.6, 60.6, 55.6, 37.5, 35.2, 32.7, 31.1, 27.2, 26.8, 26.5, 19.5, 17.4, 16.9, 13.1.

[0650] 중간체 87의 합성



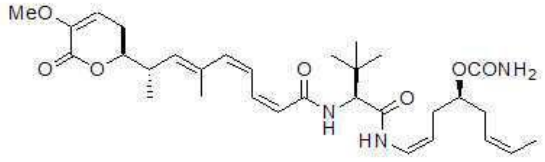
[0651]

[0652] N_2 하에서, 실온에서, 무수 THF (7.5 mL) 중의 **86** (586 mg, 0.76 mmol)의 용액에 THF (1.53 mL, 2 mmol) 중의 TBAF 1M을 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 내지 1:2)로 정제하여 백색 고체로서 알코올 **87** (320 mg, 수율: 80%)을 얻었다.

[0653] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.95 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 7.25 (t, 1H, *J* = 12.0 Hz), 6.85 (t, 1H, *J* = 11.7 Hz), 6.73 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.57 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz), 6.12 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.67 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.61 (dd, 1H, *J* = 5.4, 3.9 Hz), 5.63-5.58 (m, 1H), 5.44-5.35 (m, 1H), 5.26 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 4.86 (q, 1H, *J* = 8.1 Hz), 4.38 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96-2.92 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 2H), 2.28-2.14 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.61 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.14 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.02 (s, 9H).

[0654] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168.7, 166.6, 161.8, 145.4, 140.3, 137.5, 134.4, 134.3, 127.7, 126.0, 124.4, 123.7, 121.1, 108.9, 108.4, 82.0, 72.1, 60.9, 55.7, 37.6, 35.0, 34.8, 33.2, 26.9, 26.5, 17.4, 16.9, 13.3.

[0655] 중간체 88의 합성



[0656]

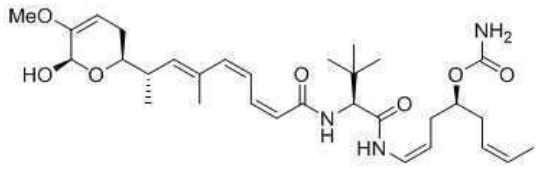
[0657] 무수 DCM (1 mL) 중의 **87** (56 mg, 0.105 mmol)의 용액에 트리클로로아세틸 이소시아네이트 (15 ㎕, 0.126 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 상기 반응을 0℃에서 30분간 교반하고, 이어서 중성의 산화알루미늄을 첨가하였다. 상기 혼합물을 5~30분간 교반하고, 이어서 산화알루미늄의 패드에 침지시켰다. DCM/MeOH 50:1의 혼합물을 사용하여 상기 생성물을 세척하였다. 여과액을 진공 내에서 증발시켜서 조 생성물을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 내지 1:2)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 **88** (57.6 mg, 수율: 96%)을 얻

었다.

[0658] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.69 (d, 1H, *J* = 10.4 Hz), 7.31 (dd, 1H, *J* = 11.6, 11.6 Hz), 6.90 (dd, 1H, *J* = 11.6, 11.6 Hz), 6.82 (ddd, 1H, *J* = 10.4, 9.1, 0.9 Hz), 6.53 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.15 (d, 1H, *J* = 11.6 Hz), 5.72 (br d, 1H, *J* = 11.6 Hz), 5.63 (dd, 1H, *J* = 6.6, 2.7 Hz), 5.60 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.29 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 4.82 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.44 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 4.25 (ddd, 1H, *J* = 11.3, 7.0, 4.0 Hz), 3.66 (s, 3H), 2.85 (ddq, 1H, *J* = 9.9, 7.0, 6.7 Hz), 2.46 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.12 (ddd, 1H, *J* = 14.1, 8.0, 8.0 Hz), 1.82 (s, 3H), 1.63 (dd, 3H, *J* = 6.8, 1.0 Hz), 1.15 (d, 3H, *J* = 6.7Hz), 1.04 (s, 9H).

[0659] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168.2, 166.3, 161.6, 157.6, 145.2, 140.2, 137.5, 134.1, 133.8, 127.1, 124.9, 124.4, 124.2, 120.8, 108.2, 105.8, 81.9, 75.6, 60.7, 55.4, 37.1, 34.8, 31.4, 30.9, 26.7, 26.1, 17.1, 16.4, 13.0.

[0660] 중간체 89의 합성

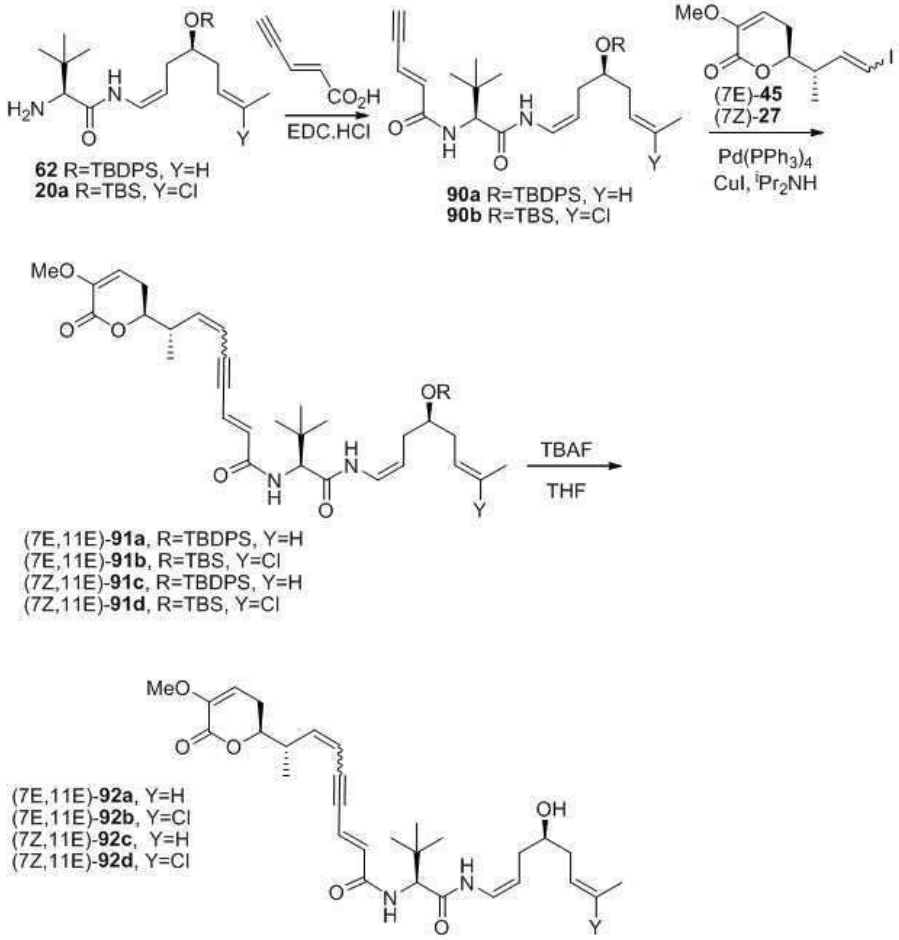
[0661] 

[0662] 아르곤 분위기 하에서, 무수 디클로로메탄 (0.5 mL) 중의 -78℃ 냉각된 화합물 **88** (15 mg, 0.0262 mmol)의 용액에, 톨루엔 (0.03 mL, 0.034 mol) 중의 디이소부틸알루미늄 알루미늄 수소화물 (DIBAL) 1M을 첨가하고, 상기 혼합물을 -78℃에서 교반하였다. 2 시간 후, 상기 반응을 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, 디클로로메탄 (2 mL)으로 희석하였다. 이 혼합물을 0.5 시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 유기층을 기울여 따라버렸다. 수계 잔류물을 추가 디클로로메탄 (2 x 4 mL)으로 추출하고 합한 유기층을 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 상기 용매를 증발시켜서 추가 정제 없이 화합물 **89** (12 mg, 80 % 수율)를 얻었다.

[0663] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ: 8.67 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz), 7.17 (m, 1H), 6.92 (t, 1H, *J* = 11.4 Hz), 6.81 (t, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.44 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 6.18 (d, 1H, *J* = 11.5 Hz), 5.65 (d, 1H, *J* = 11.4 Hz), 5.59 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.35 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 5.27 (s, 1H), 4.83 (q, 1H, *J* = 8.3 Hz), 4.80 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.40 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 3.85 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.27 (s, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.63 (d, 3H, *J* = 6.7 Hz), 1.08 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.04 (s, 9H).

[0664] 실시예 19

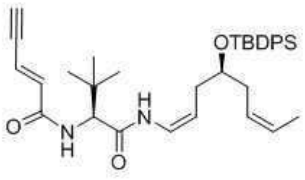
[0665] 개요 19는 본 발명의 몇 가지 화합물의 합성을 제공한다.



[0666]

[0667] 개요 19

[0668] 중간체 90a의 합성



[0669]

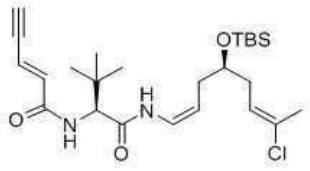
[0670] 무수 DCM (5 mL) 중의 (*E*)-펜트-2-엔-4-이노익산 (52 mg, 0.54 mmol), 아민 **62** (232 mg, 0.47 mmol)의 용액을 아르곤 하에서 0℃까지 냉각하고, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 염산염, EDC (100 mg, 0.52 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10분 동안 0℃에서, 이어서 90분 동안 23℃에서 교반하고, NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켜서 무색 거품 고체로서 **90a** (223 mg, 83 % 수율)을 얻었고, 이는 추가의 정제없이 사용되었다.

[0671] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.69-7.67 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 7.11 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 6.72-6.60 (m, 2H), 6.42 (d, 1H *J* = 8.1 Hz), 6.41 (d, 1H *J* = 15.6 Hz), 5.54-5.45 (m, 1H), 5.36-5.27 (m, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.30 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.25 (bs, 1H), 2.25-2.02 (m, 4H), 1.45 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz), 1.05 (s, 9H), 0.97 (s, 9H).

[0672] MS (ES) [m/z]= 593.3 $[M+Na]^+$.

[0673] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ: 167.7, 164.1, 135.8, 134.4, 134.1, 129.7, 129.7, 127.6, 127.6, 126.4, 125.8, 121.4, 121.1, 109.2, 84.6, 80.5, 72.3, 60.7, 35.3, 33.8, 32.4, 29.7, 27.0, 26.5, 19.3, 12.9.

[0674] 중간체 90b의 합성



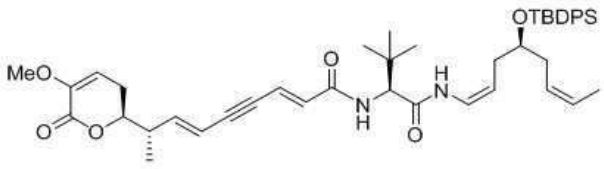
[0675]

[0676] 건조 디클로로메탄 /DMF (10:1, 3.3 mL) 중의 아민 **20a** (96.04 mg, 0.24 mmol)과 (*E*)-펜트-2-엔-4-이노익산 (27.4 mg, 0.28 mmol)의 용액에, 아르곤 분위기 하에서, 그리고 0℃에서 DIPEA (0.049 mL, 0.28 mmol), HOAt (38.11 mg, 0.28 mmol) 및 HATU (106.4 mg, 0.28mmol)를 상기 용액에 첨가하고, 30분 후에 콜드 배쓰를 제거하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, 물 내로 붓고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 20:1 내지 10:1)로 정제하여 백색 거품으로서 아미드 **90b** (81.9 mg, 71% 수율)을 얻었다.

[0677] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.91 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 6.74-6.63 (m, 3H), 6.48 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 5.58-5.53 (m, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.25 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 2.18-2.09 (m, 4H), 2.01 (s, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), 0.04 (s, 3H).

[0678] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168.3, 164.4, 134.7, 131.7, 133.9, 122.5, 121.3, 109.1, 84.8, 80.8, 71.6, 61.0, 36.5, 35.4, 33.8, 26.8, 26.0, 21.2, 18.3, -4.3, -4.4.

[0679] 중간체 91a의 합성



[0680]

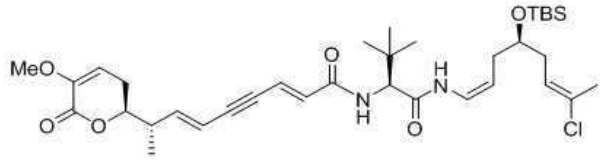
[0681] DIPA (1.6 ml) 중의 **45** (56.2 mg, 0.182 mmol)의 용액에, 23℃에서 $Pd(Ph_3P)_4$ (15.7 mg, 0.014 mmol)와 CuI (5.2 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 0.4 ml의 DIPA 중의 **90a** (114.6 mg, 0.200 mmol)를 첨가하고, 상기 반응을 23℃에서 90분 동안 교반하였다. 상기 조 생성물질 혼합물을 H_2O으로 급냉시키고 EtOAc으로 추출하였다. 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 1:4 내지 6:1)로 정제하여 무색 오일로서 순수한 **91a** (96 mg, 70% 수율)을 얻었다.

[0682] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.68-7.66 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 7.11 (d, 1H, *J* = 10.8 Hz), 6.81 (dd, 1H, *J* = 15.3, 2.1 Hz), 6.30 (dd, 1H, *J* = 10.2, 9.3 Hz), 6.32 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.25 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 6.15 6.32 (dd, 1H, *J* = 15.9, 8.4 Hz), 5.74 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 5.62 (dd, 1H, *J* = 6.3, 3.0 Hz), 5.54-5.46 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 4.84-4.82 (m, 1H), 4.30 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.43-2.36 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 4H), 1.43

(d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.04 (s, 9H), 0.96 (s, 9H).

[0683] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ: 167.7, 164.3, 161.3, 145.5, 145.2, 135.2, 134.1, 131.8, 129.8, 129.7, 127.6, 127.6, 126.4, 125.8, 122.2, 121.4, 111.3, 109.1, 108.0, 95.1, 86.7, 80.8, 72.3, 60.7, 55.4, 41.5, 35.2, 33.8, 32.4, 29.7, 27.0, 26.5, 25.9, 19.3, 15.5, 12.9.

[0684] 중간체 91b의 합성

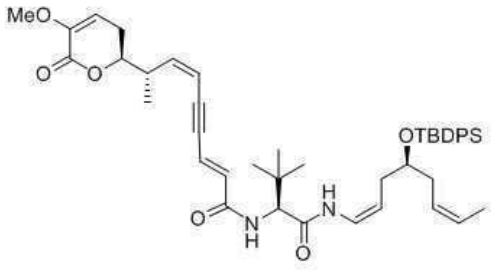


[0685]

[0686] DIPA (0.5 ml) 중의 **45** (30.2 mg, 0.098 mmol)의 용액에, 23℃에서 $Pd(Ph_3P)_4$ (8 mg, 0.007 mmol)와 CuI (3 mg, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 0.5 ml의 DIPA 중의 **90b** (47.6 mg, 0.098 mmol)를 첨가하고, 상기 반응을 23℃에서 90분 동안 교반하였다. 상기 조 생성물질 혼합물을 H_2O으로 급냉시키고 EtOAc으로 추출하였다. 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 1:4 내지 1:1)로 정제하여 무색 오일로서 순수한 **91b** (41.2 mg, 64 % 수율)를 얻었다.

[0687] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz) δ: 168.1, 164.6, 161.5, 145.7, 145.4, 132.1, 131.2, 123.9, 122.4, 111.5, 108.9, 108.2, 95.4, 86.9, 81.0, 71.7, 61.0, 55.7, 41.7, 36.5, 35.4, 33.8, 29.9, 26.8, 26.2, 26.1, 21.3, 18.3, 15.7, -4.3, -4.4.

[0688] 중간체 91c의 합성



[0689]

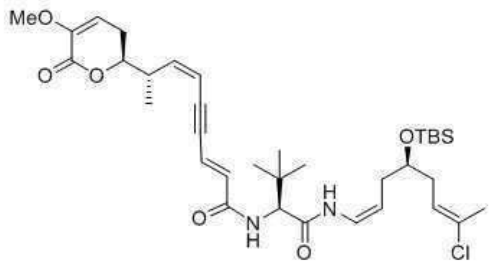
[0690] DIPA (1.6 ml) 중의 **27** (58 mg, 0.188 mmol)의 용액에, 23℃에서 $Pd(Ph_3P)_4$ (16.3 mg, 0.014 mmol)와 CuI (5.3 mg, 0.028 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 0.4 ml의 DIPA 중의 **90a** (118.2 mg, 0.207 mmol)를 첨가하고, 상기 반응을 23℃에서 90분 동안 교반하였다. 상기 조 생성물질 혼합물을 H_2O으로 급냉시키고 EtOAc으로 추출하였다. 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 1:4 내지 6:1)로 정제하여 무색 오일로서 순수한 **91c** (92 mg, 65 % 수율)을 얻었다.

[0691] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.68-7.66 (m, 4H), 7.46-7.35(m, 6H), 7.15 (d, 1H, J = 10.5 Hz), 6.85 (dd, 1H, J = 15.3, 2.1 Hz), 6.64 (dd, 1H, J = 10.5, 9.3 Hz), 6.39 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.30 (d, 1H, J = 15.3 Hz), 5.88 (t, 1H, J = 10.5 Hz), 5.71 (dd, 1H, J = 10.5, 2.1 Hz), 5.69-5.61 (m, 1H), 5.53-5.47 (m, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.88-4.80 (m, 1H), 4.31 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 4.28-4.19 (m, 1H), 3.87-3.82 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 4H), 1.43 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.18 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.05 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

[0692] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 167.9, 164.5, 161.7, 145.5, 145.4, 136.1, 134.3, 132.4, 130.0, 129.9,

127.9, 127.8, 126.7, 126.1, 122.2, 121.6, 110.7, 109.4, 108.4, 93.2, 91.8, 81.0, 72.6, 61.0, 55.6, 39.6, 35.4, 34.0, 32.7, 29.8, 27.2, 26.8, 23.5, 19.5, 15.8, 13.2.

[0693] 중간체 91d의 합성

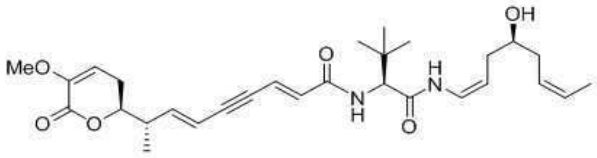


[0694]

[0695] DIPEA (4 ml) 중의 **27** (26.2 mg, 0.085 mmol)의 용액에, -20℃에서 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (6 mg, 0.0085 mmol)와 CuI (5mg, 0.025 mmol)를 첨가하였다. 이어서, **90b** (45 mg, 0.094 mmol)를 첨가하고, 상기 반응을 23℃에서 90분 동안 교반하였다. 상기 조 생성물질 혼합물을 H_2O으로 급냉시키고 EtOAc으로 추출하였다. 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 1:10 내지 2:1)로 정제하여 무색 오일로서 **91d** (44.5 mg, 79% 수율)을 얻었다.

[0696] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.75 (d, 1H, *J* = 11.1 Hz), 6.81 (dd, 1H, *J* = 15.6, 2.4 Hz), 6.68 (t, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.37 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.34 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz), 5.87 (t, 1H, *J* = 10.8 Hz), 5.70 (dd, 1H, *J* = 10.8, 2.4 Hz), 5.62-5.57 (m, 2H), 4.85 (q, 1H, *J* = 8.1 Hz), 4.41 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.56-2.46 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.26-2.13 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.17 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.03 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

[0697] 중간체 92a의 합성

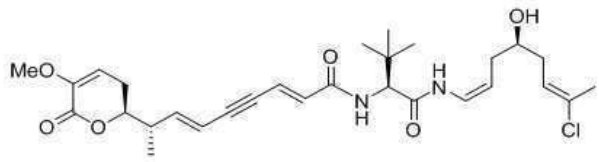


[0698]

[0699] 무수 THF (2 mL) 중의 **91a** (78.2 mg, 0.104 mmol)의 용액에, N_2하에서, 그리고 0℃에서, THF (0.2 mL, 0.208 mmol) 중의 TBAF 1M를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1 내지 1:2)로 정제하여 엷은 노란색 오일로서 알코올 **92a** (17.9 mg, 34 % 수율)를 얻었다.

[0700] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 8.89 (d, 1H, *J* = 10.0 Hz), 6.80 (dd, 1H, *J* = 15.0, 2.0 Hz), 6.75 (dd, 1H, *J* = 10.0, 9.0 Hz), 6.50 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 6.28 (d, 1H, *J* = 15.5 Hz), 6.14 (dd, 1H, *J* = 15.5, 8.0 Hz), 5.74 (dd, 1H, *J* = 16.0, 2.5 Hz), 5.68-65 (m, 1H), 5.63 (dd, 1H, *J* = 6.5, 2.5 Hz), 5.42-5.39 (m, 1H), 4.92-4.90 (m, 1H), 4.37 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.34-2.15 (m, 4H), 1.64 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz), 1.18 (d, 3H, *J* = 6.5 Hz), 1.01 (s, 9H).

[0701] 중간체 92b의 합성

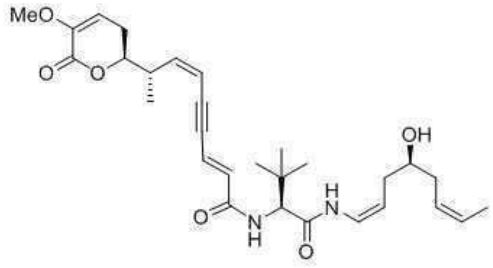


[0702]

[0703] 무수 THF (1 mL) 중의 **91b** (41.2 mg, 0.061 mmol)의 용액에, N_2하에서, 그리고 0℃에서, THF (0.12 mL, 0.122 mmol) 중의 TBAF 1M를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1 내지 1:2)로 정제하여 엷은 노란색 오일로서 알코올 **92b** (14.7 mg, 65 % 수율)를 얻었다.

[0704] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 8.85 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 6.84-6.73 (m, 2H), 6.61 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.27 (d, 1H, *J* = 15.6 Hz), 6.15 (dd, 1H, *J* = 15.9, 8.4 Hz), 5.75 (d, 1H, *J* = 15.9 Hz), 5.63-5.60 (m, 2H), 4.92-4.84 (m, 1H), 4.41 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.10 (bs, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.02 (s, 9H).

[0705] 중간체 92c의 합성

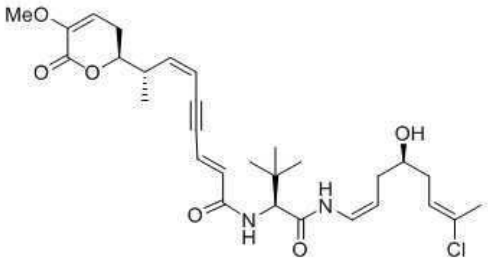


[0706]

[0707] 무수 THF (2 mL) 중의 **91c** (71.5 mg, 0.095 mmol)의 용액에, N_2하에서, 그리고 0℃에서, THF (0.19 mL, 0.19 mmol) 중의 TBAF 1M를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 4 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1 내지 1:2)로 정제하여 엷은 노란색 오일로서 알코올 **92c** (18.1 mg, 37% 수율)을 얻었다.

[0708] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8.94 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.83 (dd, 1H, *J* = 15.3, 2.1 Hz), 6.75 (t, 1H *J* = 9.6 Hz), 6.57 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 6.32 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 5.88 (d, 1H, *J* = 10.2 Hz), 5.74-5.70 (m, 1H), 5.67-5.62 m, 2H), 5.44-5.36 (m, 1H), 4.95-4.86 (m, 1H), 4.38 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.28-4.23 (m, 1H), 3.77-3.73 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.14-3.06 (m, 1H), 2.59-2.11 (m, 6H), 1.63 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.19 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.02 (s, 9H).

[0709] 중간체 92d의 합성



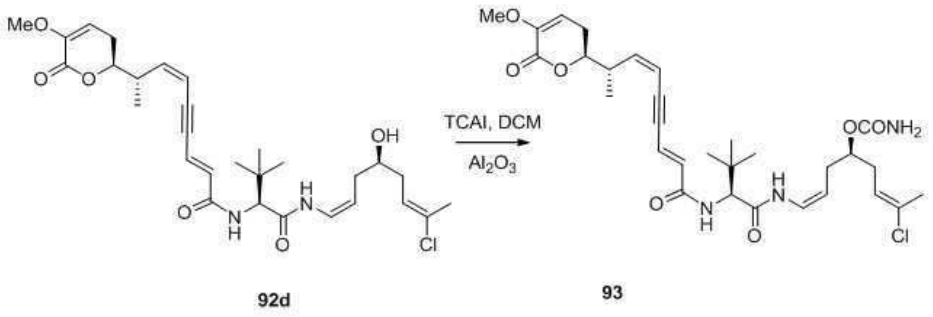
[0710]

[0711] 무수 THF (0.6 mL) 중의 **91d** (40 mg, 0.06 mmol)의 용액에, N_2하에서, 그리고 0℃에서, THF (0.12 mL, 0.12 mmol) 중의 TBAF 1M를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 18 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1 내지 1:2)로 정제하여 무색의 오일로서 알코올 **92d** (20 mg, 61 % 수율)을 얻었다.

[0712] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8.90 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 6.82 (dd, 1H, J = 15.6, 2.4 Hz), 6.74 (t, 1H, J = 9.6 Hz), 6.66 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 6.33 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 5.88 (t, 1H, J = 10.5 Hz), 5.71 (dd, 1H, J = 10.8, 2.4 Hz), 5.64-5.59 (m, 2H), 4.84 (q, 1H, J = 7.8 Hz), 4.40 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.13-3.06 (m, 2H), 2.58-2.47 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 1.02 (s, 9H).

[0713] 실시예 20

[0714] 개요 20은 본 발명에 따른 화합물의 합성을 제공한다.

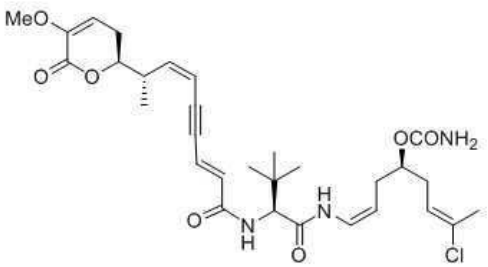


92d 93

[0715]

[0716] 개요 20

[0717] 화합물 93의 합성



[0718]

[0719] 무수 DCM (0.2 mL) 중의 **92d** (6.5 mg, 0.012 mmol)의 용액에, 23℃에서 트리클로로아세틸 이소시아네이트 (TCAI) (1.7 ㎕, 0.014 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 30분간 교반하고, 이어서 중성의 산화알루미늄 (120 mg)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 30분간 교반하고, 산화알루미늄의 패드에 침지시켰다. 디클로로메탄/MeOH 50:1 생성물을의 혼합물을 사용하여 상기 생성물을 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시켜서 조 생성물을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄 /MeOH 100:1 내지 40:1)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 **93** (3 mg, 42% 수율)을 얻었다.

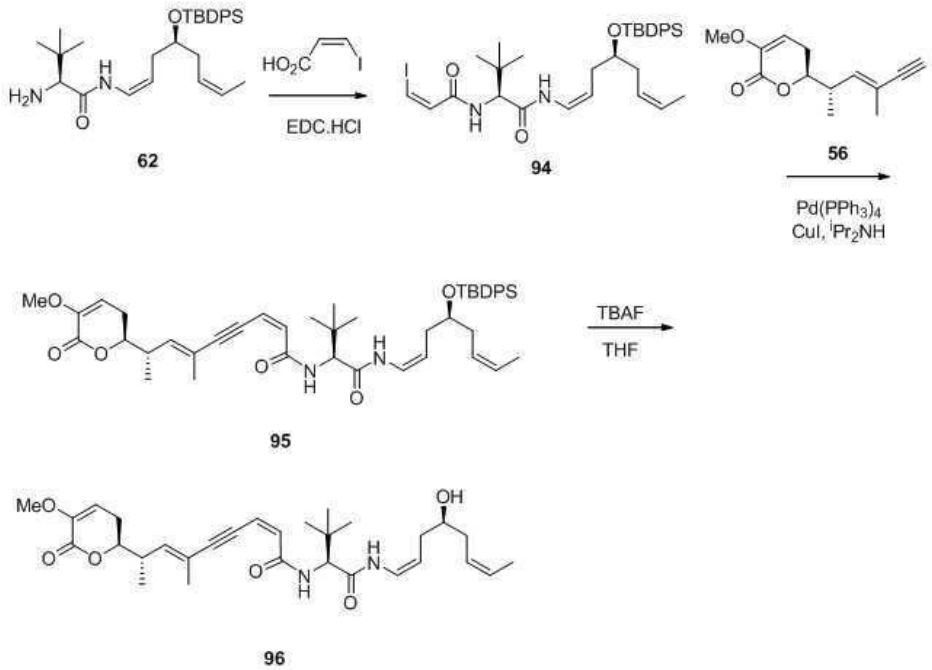
[0720] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8.83 (d, 1H, *J* = 10.5 Hz), 6.89-6.81 (m, 2H), 6.62 (d, 1H, *J* = 9.9 Hz), 6.32 (d, 1H, *J* = 15.3 Hz), 5.87 (t, 1H, *J* = 9.0 Hz), 5.73 (dd, 1H, *J* = 10.5, 2.4 Hz), 5.65-5.57 (m, 2H), 5.38 (bs, 2H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.48 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.40-4.33 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 3H), 2.35-2.30 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.20 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.03 (s, 9H).

[0721] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ : 167.9, 164.3, 161.4, 157.6, 145.1, 145.0 132.3, 132.0, 124.5, 122.3, 121.9, 110.6, 108.3, 104.9, 92.9, 91.7, 80.8, 75.1, 61.2, 55.5, 39.3, 35.0, 32.9, 30.9, 26.7, 26.4, 21.0, 15.9.

[0722] MS (ES) [m/z]= 590.2 $[M+H]^{+}$.

[0723] 실시예 21

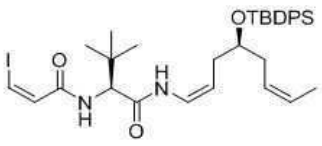
[0724] 개요 21은 본 발명의 몇 가지 화합물의 합성을 제공한다.



[0725]

[0726] 개요 21

[0727] 화합물 94의 합성



[0728]

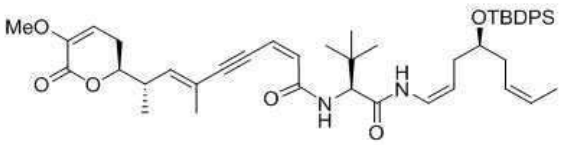
[0729] (*Z*)-요오드아크릴산 (365 mg, 1.84 mmol)의 용액 (문헌 [Takeuchi, R. Tanabe, K., Tanaka, S. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 1558-1561]에 개시된 바와 같이 제조, 무수 DCM (12 mL) 중의 아민 **62** (700 mg, 1.42 mmol)을, 아르곤 하에서 0℃까지 냉각하고, N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 염산염, EDC (340.8 mg, 1.78 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 10분 동안 0℃에서, 이어서 3 시간 동안 23℃에서 교반하고, NaCl의 포화 수용액으로 급냉시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 건조시키고 (무수 Na_2SO_4), 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 1:10 내지 1:1)로 정제하여 무색의 거품 고체로서 **94** (675 mg, 71 % 수율)를 얻었다.

[0730] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.69-7.66 (m, 4H), 7.44-7.36 (m, 6H), 7.24 (d, 1H, *J* = 9.6 Hz), 7.06 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 6.90 (d, 1H *J* = 9.0 Hz), 6.68-6.61 (m, 2H), 5.55-5.43 (m, 1H), 5.35-5.26 (m, 1H), 4.89-4.81 (m, 1H), 4.38 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 3.88-3.80 (m, 1H), 2.23-2.06 (m, 4H), 1.43 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.05 (s, 9H), 1.01 (s, 9H).

[0731] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ: 167.4, 164.3, 135.8, 134.1, 133.0, 129.7, 129.6, 127.6, 127.5, 126.4, 125.8, 121.4, 109.1, 88.3, 72.3, 60.4, 35.1, 33.8, 32.5, 27.0, 26.7, 19.3, 12.9.

[0732] MS (ES) [m/z]= 695.2 $[M+Na]^+$.

[0733] 화합물 95의 합성

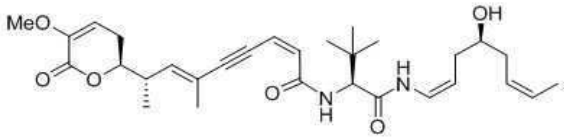
[0734] 

[0735] DIPA (5.5 ml) 중의 **94** (304.4 mg, 0.45 mmol)의 용액에, 23℃에서 $Pd(Ph_3P)_4$ (39.3 mg, 0.034 mmol)와 CuI (12.9 mg, 0.068 mmol)를 첨가하였다. 이어서, **56** (100 mg, 0.45 mmol)을 첨가하고, 상기 반응을 23℃에서 45분 동안 교반하였다. 상기 조 생성물질 혼합물을 H_2O으로 급냉시키고 EtOAc으로 추출하였다. 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc/헥산 1:4 내지 3:1)로 정제하여 무색 거품 고체로서 순수한 **95** (300 mg, 87 % 수율)를 얻었다.

[0736] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 7.82 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 7.68-7.65 (m, 4H), 7.46-7.29 (m, 7H), 6.62 (dd, 1H, *J* = 10.2, 9.3 Hz), 6.14 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 6.08 (dd, 1H, *J* = 10.5, 9.3 Hz), 6.05 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz), 5.60 (dd, 1H, *J* = 6.3, 3.0 Hz), 5.52-5.43 (m, 1H), 5.33-5.25 (m, 1H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.44 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.24-4.23 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.54-2.34 (m, 2H), 2.23-2.04 (m, 4H), 1.92 (s, 3H), 1.42 (d, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.13 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.04 (s, 9H), 0.99 (s, 9H).

[0737] ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) δ: 167.9, 164.6, 161.7, 145.5, 136.1, 134.3, 132.5, 129.9, 127.8, 126.7, 126.1, 121.7, 118.9, 116.4, 108.9, 108.4, 104.5, 98.8, 82.8, 81.6, 72.6, 60.9, 55.7, 38.0, 35.5, 34.0, 32.7, 27.2, 26.9, 26.5, 19.5, 17.3, 16.5, 13.1.

[0738] 화합물 96의 합성



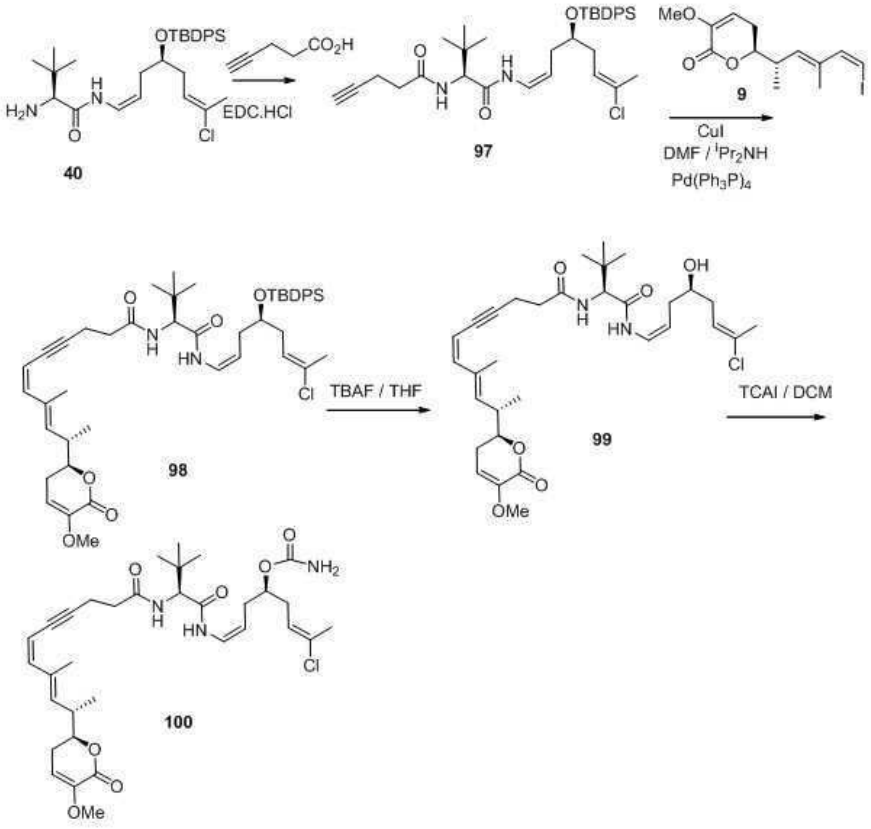
[0739]

[0740] N_2하에서, 0℃에서, THF (3.3 mL) 중의 **95** (250 mg, 0.326 mmol)의 용액에, THF (0.65 mL, 0.65 mmol) 중의 TBAF 1M를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 4:1 내지 1:3)로 정제하여 무색의 오일로서 알코올 **96** (150 mg, 87 % 수율)을 얻었다.

[0741] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ: 8.76 (d, 1H, J = 9.9 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 6.74 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 6.17 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 6.15-6.09 (m, 1H), 6.07 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 5.74-5.60 (m, 1H), 5.61 (dd, 1H, J = 6.3, 3.0 Hz), 5.44-5.37 (m, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.41 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.55-2.11 (m, 6H), 1.93 (s, 3H), 1.62 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.14 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.01 (s, 9H).

[0742] 실시예 22

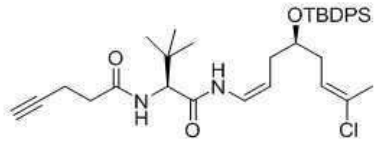
[0743] 개요 22는 본 발명의 몇 가지 화합물의 합성을 제공한다.



[0744]

[0745] 개요 22

[0746] 화합물 97의 합성

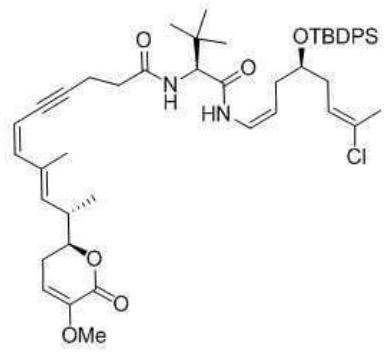


[0747]

[0748] **40** (200 mg, 0.38 mmol)의 용액과 무수 DCM (3.8 ml) 중의 4-펜티노익산 (48 mg, 0.49 mmol)에, 0℃에서 EDC (91 mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응을 0℃에서 30분, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 조 생성물질 혼합물을 물로 가수분해시키고, 디클로로메탄 (3 x 5 mL)으로 추출하였다. 상기 용매를 건조하고 감압 하에서 증발시킨 후, 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc, 6:1)로 정제하여 무색 오일로서 순수한 화합물 **97** (105 mg, 47% 수율)을 얻었다.

[0749] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.66 (m, 4H), 7.43 (m, 6H), 7.14 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 6.65 (t, 1H, J = 9.3 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 9.1 Hz), 5.52 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 4.75 (q, 1H, J = 7.6 Hz), 4.29 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 3.81 (m, 1H), 2.63-2.40 (m, 4H), 2.19-2.03 (m, 5H), 1.86 (s, 3H), 1.05 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

[0750] 화합물 98의 합성

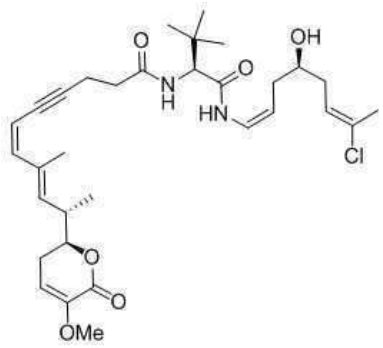


[0751]

[0752] N_2하에서, 실온에서, 디이소프로필아민 (0.75 mL) 중의 요오드 화합물 **9** (52 mg, 0.148 mmol)의 용액에 $Pd(Ph_3P)_4$ (2.3 mg, 0.002 mmol)와 CuI (1.0 mg, 0.005 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 화합물 **97** (90 mg, 0.148 mmol)를 부분 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 생성물질을 H_2O로 급냉시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 내지 1:2)로 정제하여 백색 고체로서 순수한 화합물 **98** (105 mg, 86% 수율)을 얻었다.

[0753] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.66 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 7.26 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 6.64 (t, 1H, J = 10.1 Hz), 6.42 (d, 1H J = 9.3 Hz), 6.06 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 5.61 (m, 1H), 5.48 (m, 2H), 5.35 (d, 1H, J = 11.8 Hz), 4.74 (q, 1H, J = 8.3 Hz), 4.28 (d, 1H, J = 9.2 Hz), 4.16 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.47-2.36 (m, 4H), 2.18-2.06 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.12 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 1.04 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

[0754] 화합물 99의 합성



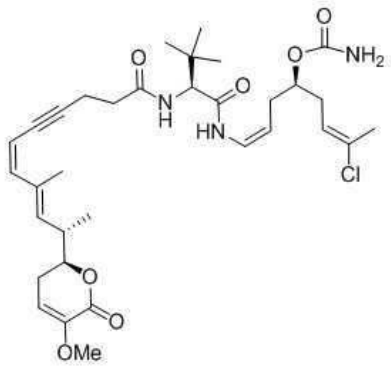
[0755]

[0756] N_2하에서, 실온에서, 무수 THF (1.5 mL) 중의 **98** (75 mg, 0.09 mmol)의 용액에 THF (0.18 mL, 0.18 mmol) 중의 TBAF 1M을 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 NH_4Cl의 포화 수용액으로 급냉시키고 EtOAc으로 추출하였다. 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축시켰다. 상기 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 내지 1:3)로 정제하여 백색 고체로서 알코올 **99** (35 mg, 67 % 수율)을 얻었다.

[0757] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8.92 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz), 6.74 (t, 1H, *J* = 9.5 Hz), 6.67 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 6.06 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 5.62 (m, 2H), 5.47 (d, 1H, *J* = 9.8 Hz), 5.34 (d, 1H, *J* = 11.9 Hz), 4.84 (q, 1H, *J* = 8.5 Hz), 4.32 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 4.18 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.20 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz), 2.82 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.49-2.36 (m, 4H), 2.24-2.14 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.00 (s, 9H).

[0758] ^{13}C NMR($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 171.3, 168.4, 161.7, 145.1, 142.1, 135.5, 134.4, 131.7, 123.6, 123.4, 108.4, 108.2, 106.1, 94.3, 81.8, 80.2, 71.4, 60.9, 36.7, 36.1, 35.3, 34.5, 33.0, 29.6, 26.5, 26.3, 21.0, 16.4, 16.1, 15.5.

[0759] 화합물 100의 합성



[0760]

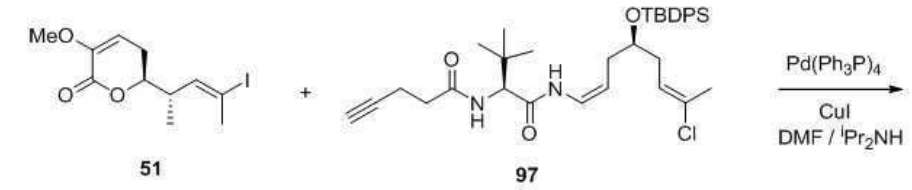
[0761] 무수 DCM (3.15 mL) 중의 **99** (30 mg, 0.05 mmol)의 용액에, 실온에서 트리클로로아세틸 이소시아네이트 (TCAI) (6 ㎕, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 상기 반응을 실온에서 30분간 교반하고, 이어서 중성의 산화알루미늄 (375 mg)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 이어서 산화알루미늄의 패드에 침지시켰다. 디클로로메탄/MeOH 50:1의 혼합물을 사용하여 상기 생성물을 세척하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시켜서 조 생성물을 생성하고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc)로 정제하여 백색 고체로서 화합물 **100** (26 mg, 82 % 수율)을 얻었다.

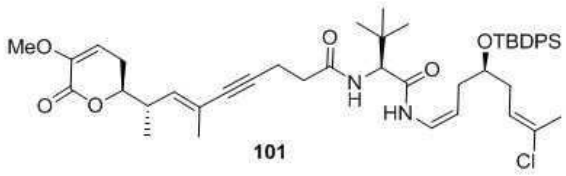
[0762] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8.87 (d, 1H, *J* = 10.7 Hz), 6.81 (t, 1H, *J* = 9.8 Hz), 6.62 (d, 1H, *J* = 9.5 Hz), 6.06 (d, 1H, *J* = 12.0 Hz), 5.75 (bs, 2H), 5.61 (m, 2H), 5.45 (d, 1H, *J* = 10.1 Hz), 5.35 (d, 1H, *J*

= 11.9 Hz), 4.80 (q, 1H, *J* = 8.4 Hz), 4.37 (m, 1H), 4.33 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz), 4.18 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.83 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.50-2.27 (m, 8H), 2.05 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 0.99 (s, 9H).

[0763] 실시예 23

[0764] 개요 23은 본 발명의 몇 가지 화합물의 합성을 제공한다.





[0765]

[0766] 개요 23

[0767] 화합물 101의 합성

[0768] N_2하에서, 실온에서, 디이소프로필아민 (1.1 mL) 중의 요오드 화합물 **51** (70 mg, 0.217 mmol)의 용액에 $Pd(Ph_3P)_4$ (5 mg, 0.004 mmol)와 CuI (1.7 mg, 0.008 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 화합물 **97** (132 mg, 0.217 mmol)를 부분 첨가하고, 상기 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 생성물질을 H_2O로 급냉시키고, EtOAc로 추출하였다. 상기 유기상을 건조하고 (무수 Na_2SO_4), 감압 하에서 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 내지 1:2)로 정제하여 백색 고체로서 순수한 화합물 **101** (80 mg, 50 % 수율)을 얻었다.

[0769] ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7.66 (m, 4H), 7.41 (m, 6H), 7.25 (d, 1H, *J* = 10.6 Hz), 6.65 (t, 1H, *J* = 10.1 Hz), 6.44 (d, 1H *J* = 9.3 Hz), 5.63- 5.48 (m, 3H), 4.78 (q, 1H, *J* = 8.3 Hz), 4.32 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz), 4.14 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.81 (m, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.46-2.33 (m, 4H), 2.18-2.05 (m, 4H), 2.02 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.12 (d, 3H, *J* = 6.6 Hz), 1.04 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

[0770] 실시예 24: 항암 활성의 검출을 위한 바이오어세이

[0771] 이러한 어세이들의 목적은 테스트되는 샘플들의 *시험관 내* 세포 분열 억제능 (종양 세포 성장이 지연 또는 저지하는 능력) 또는 세포 독성 (종양 세포를 사멸시키는 능력) 을 평가하기 위한 것이다.

[0772] **세포계 (Cell Lines)**

명칭	N° ATCC	종	조직	특성
A549	CCL-185	인간	폐	폐암 (NSCLC)
HT29	HTB-38	인간	결장	대장선암
MDA-MB-231	HTB-26	인간	유방	유방선암

[0773]

[0774] **SRB 컬러리메트릭 어세이를 이용한 세포 독성의 측정**

[0775] 설퍼로다민(sulforhodamine) B (SRB) 반응을 이용하는 컬러리메트릭(colorimetric) 유형의 에세이가, 세포 성장 및 생존 능력의 정량적 측정을 위하여 채택되어 왔다 (following the technique described by Philip Skehan et al. J. Natl. Cancer Inst. 1990, 82, 1107-1112).

[0776] 이러한 형태의 에세이는 직경 9 mm의 96 웰 세포 배양 마이크로플레이트를 사용한다 (Faircloth et al. Methods in cell science, 1988, 11(4), 201-205; Mosmann et al, Journal of Immunological. Methods, 1983, 65(1-2), 55-63). 이 연구에서 사용된 모든 세포주는 서로 다른 인간 암 유형들로부터 파생된 American Type Culture Collection (ATCC)으로부터 수득된다.

[0777] 세포들은 37℃, 5% CO_2 및 98% 습도에서, 10% 소 태아 혈청(FBS), 2mM L-글루타민, 100 U/mL 페니실린 및 100 U/mL 스트렙토마이신으로 보충된 Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)에서 유지된다. 실험 동안, 세포들은 트립신 세포들은 트립신을 이용하는 subconfluent한 배양액으로부터 수확되고, 계수 및 플레이팅 이전에 신선한 배지에 다시 현탁하였다.

[0778] 세포들을 96 웰 마이크로 타이트 플레이트 내의 150 μL의 분취량에 웰당 $5x10^3$개의 세포로 접종시키고, 무약물 배지 내에서 18 시간 동안 플레이트 표면에 접착되도록 하였다. 각 세포주의 하나의 대조군 (미처리) 플레이트는 (아래 기재한 바와 같이) 고정시키고, 시간 0 참조값으로 사용하였다. 그 후, 시험 시료들을 10 내지 0.00262 μg/mL 범위의10회의 연속 희석액으로 하여 50 μL의 분취량으로 배양액에 첨가하였다. 48 시간 노출 후, 상기 항암효과는 SRB 방법에 의해 측정되었다: 간단히, 세포들을 PBS로 2번 세척하고, 15분 동안 1% 글루탈알데히드 용액에 고정시키고, PBS로 2번 세척하고, 30분 동안 실온에서 0.4% SRB 용액으로 염색하였다. 이어서, 세포를 1% 아세트산으로 수 회 세척하고, 공기 전조시켰다. 이어서, SRB를 10mM 트리즈마 염기 용액 내에서 추출하였고, 흡광도는 490nm에서 자동 분광광도 플레이트 리더상에서 측정하였다. 생존 세포는 대조군 세포 성장의 백분율로 표시하였다. 테스트 되는 샘플의 최종 효과는 NCI 알고리즘의 첨가로 측정하였다 (Boyd MR and Paull KD. Drug Dev. Res. 1995, 34, 91-104).

[0779] 3중 배양액의 평균값 ± SD를 사용하여, 비선형의 회귀 분석을 사용하여 용량 반응 곡선을 자동적으로 산출했다. 3가지 참조 매개 변수는 자동 보간 (interpolation)에 따라 계산하였다: GI_{50} = 50% 성장 저해를 야기하는 농도, TGI = 전체 성장 저해 (세포 증식 억제 효과) 및 LC_{50} = 50%의 세포 치사 (세포 독성 효과)를 야기하는 농도.

[0780] 표 1은 본 발명의 화합물들의 생물학적 활성에 대한 데이터를 설명한다.

[0781]

세포 독성 효과 어세이-활성 데이터 (Molar)

표 1

		화합물 64a	화합물 65a	화합물 66a	화합물 64b	화합물 65b	화합물 66b	화합물 67	화합물 68	화합물 69	화합물 70
MDA-MB-231	GI_{50}	4.89E-06	3.56E-06	4.47E-08	1.33E-06	5.48E-07	2.71E-08	9.10E-07	7.84E-07	3.36E-07	1.70E-06
	TGI	>1.48E-05	9.98E-06	7.78E-07	>1.51E-05	>1.83E-05	3.73E-07	1.04E-06	1.49E-06	1.63E-06	2.48E-06
	LC_{50}	>1.48E-05	>1.78E-05	>1.66E-05	>1.51E-05	>1.83E-05	4.58E-06	1.21E-06	6.50E-06	8.13E-06	3.53E-06
A549	GI_{50}	4.44E-06	3.39E-06	3.31E-08	6.80E-07	3.11E-07	2.54E-08	1.57E-06	1.47E-06	2.30E-07	2.09E-06
	TGI	>1.48E-05	6.24E-06	3.97E-07	3.33E-06	1.81E-06	8.13E-08	2.82E-06	4.21E-06	>1.77E-05	2.61E-06
	LC_{50}	>1.48E-05	1.18E-05	>1.66E-05	>1.51E-05	>1.83E-05	>1.69E-05	4.86E-06	>1.91E-05	>1.77E-05	3.27E-06
HT29	GI_{50}	2.22E-06	1.78E-06	1.21E-08	4.23E-07	1.83E-07	2.20E-08	1.88E-06	4.59E-07	1.73E-07	1.96E-06
	TGI	4.29E-06	3.03E-06	5.13E-08	6.50E-07	4.94E-07	2.88E-08	2.35E-06	7.07E-07	4.24E-07	2.74E-06
	LC_{50}	>1.48E-05	7.31E-06	2.81E-06	2.42E-06	>1.83E-05	4.24E-08	3.14E-06	>1.91E-05	>1.77E-05	4.05E-06

표 1 (계속)

		화합물 71	화합물 72	화합물 78	화합물 79	화합물 80	화합물 81	화합물 85	화합물 89	화합물 96	화합물 98	화합물 99	화합물 100
MDA-MB-231	GI_{50}	2.09E-07	2.46E-10	>1.25E-5	>1.31E-5	1.52E-7	2.98E-6	1.02E-9	2.96E-10	1.31E-5	1.04E-7	2.72E-6	3.48E-7
	TGI	2.85E-06	1.93E-09	>1.25E-5	>1.31E-5	>1.90E-5	>1.76E-5	1.81E-9	>1.74E-9	>1.90E-5	1.81E-7	6.11E-6	>1.58E-5
	LC_{50}	>1.90E-05	>1.76E-07	>1.25E-5	>1.31E-5	>1.90E-5	>1.76E-5	>1.64E-8	>1.74E-9	>1.90E-5	>1.21E-5	1.32E-5	>1.58E-5
A549	GI_{50}	2.66E-07	1.76E-10	>1.25E-5	>1.31E-5	9.30E-8	2.28E-6	7.23E-10	1.38E-10	7.78E-6	1.11E-7	3.06E-6	3.95E-7
	TGI	1.84E-06	2.81E-09	>1.25E-5	>1.31E-5	3.04E-7	8.43E-6	1.64E-9	2.79E-10	>1.90E-5	4.95E-7	6.62E-6	2.21E-6
	LC_{50}	8.54E-06	>1.76E-07	>1.25E-5	>1.31E-5	>1.90E-5	>1.76E-5	>1.64E-8	8.19E-10	>1.90E-5	>1.21E-5	1.22E-5	>1.58E-5
HT29	GI_{50}	5.89E-08	5.79E-11	>1.25E-5	5.10E-6	4.94E-8	1.26E-6	3.45E-10	8.02E-11	5.89E-6	5.32E-8	9.00E-7	5.38E-8
	TGI	1.75E-07	1.25E-10	>1.25E-5	>1.31E-5	9.49E-8	2.98E-6	6.25E-10	1.27E-10	8.92E-6	7.01E-8	2.21E-6	3.01E-7
	LC_{50}	>1.90E-05	>1.76E-07	>1.25E-5	>1.31E-5	1.52E-7	>1.76E-5	1.97E-9	2.27E-10	>1.90E-5	1.69E-7	5.77E-6	7.59E-6