(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0153533
(43) 공개일자 2023년11월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 311/80 (2006.01) *A61K 31/366* (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01) *C07D 491/052* (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 311/80 (2013.01)
A61K 31/366 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7028804
(22) 출원일자(국제) 2022년01월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년08월24일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2022/000049
(87) 국제공개번호 WO 2022/162471
국제공개일자 2022년08월04일
(30) 우선권주장
63/142,333 2021년01월27일 미국(US)

(71) 출원인
반드리아 에스에이
스위스 로잔 바티멘트 이 이피에프엘 이노베이션 파크 (우: 1015)
(72) 발명자
린쉬, 크리스토퍼, 엘.
스위스 1110 모르주 뤼 드 로잔 60
안드레욱스, 페넬로페
스위스 1312 에클레펜스 라필레-드쒸 20
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

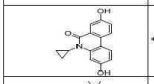
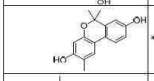
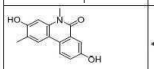
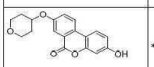
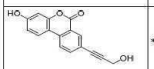
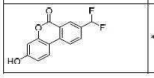
전체 청구항 수 : 총 164 항

(54) 발명의 명칭 **유로리틴 유도체 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

신경 및 미토콘드리아 질환을 치료하는 데 유용한 화합물, 조성물 및 방법이 개시된다.

대 표 도 - 도1a

구조	미토파지 (TOM20): 50μM에서의 효능(%), *****=≥200, ****=100-199,***=50-99,**=0-49, *=<0, -=테스트하지 않음	항염증 (IL-6 MSD): 50μM에서의 효능(%), ***=50-100,**=0-49, *=<0, -=테스트하지 않음	ATP 함량 (Cell-Titer Glo): 50μM에서의 효능(%), ***=25-100,**=0-24, *=<0, -=테스트하지 않음
	**	***	***
	**	***	***
	*****	***	***
	***	***	*
	*****	***	**
	**	**	**

(52) CPC특허분류
A61K 31/473 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
C07D 405/06 (2013.01)
C07D 405/12 (2013.01)
C07D 407/12 (2013.01)
C07D 491/052 (2013.01)
C07D 493/04 (2013.01)
C07D 498/04 (2013.01)
C07D 513/04 (2013.01)

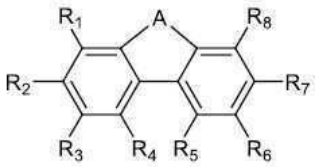
(72) 발명자
서튼, 조나단, 마크
영국 씨엠19 5티알 할로 스파이어 그린 센터 8-9 찰스 리버 디스커버리 리서치 서비스즈 유케이 리미티드
슈어드, 에일린, 엠.
영국 씨엠19 5티알 할로 스파이어 그린 센터 8-9 찰스 리버 디스커버리 리서치 서비스즈 유케이 리미티드
나이트, 제이미, 디.
영국 씨엠19 5티알 할로 스파이어 그린 센터 8-9 찰스 리버 디스커버리 리서치 서비스즈 유케이 리미티드
리니, 이안
영국 엔더블유1 1에이디 런던 에버숄트 스트리트 24 유스턴 하우스 4 플로어 씨4엑스 디스커버리 리미티드
세넨, 피터, 씨.
독일 80801 뮌헨 프란츠-요셉-슈트라베 7
오우모우히, 세드
프랑스 68270 비텐하임 뤼 오노레 드 발자크 2
보필스, 플로렌트
프랑스 68870 발텐하임 뤼 데스 에큐뢰이 28
페사드, 토마스 크리스티안
스위스 8700 퀴스나흐트 씨슈트라쎄 168

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(Ia)

식 중,

A는  이고;

X_1은 O 및 S로부터 선택되고;

Y_1은 O이고;

R_1, R_4, R_5 및 R_8은 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

R_3 및 R_6은 독립적으로 H, CN, OH, CF_3, 할로겐 및 알킬로부터 선택되고;

R_2 및 R_7 중 하나는 H, OH 또는 OAc이고, R_2 및 R_7 중 다른 하나는 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$이고;

각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

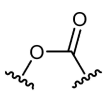
R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, C(O)-알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고;

각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

단, X_1 및 Y_1이 각각 O이고, R_2가 OH이며, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_7은 OBn이 아니고, X_1 및 Y_1이 각각 O이고, R_7이 OH이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_2는 $OCH_2C(O)NH_2$가 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서, A는  인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, R_2는 H인, 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R_2는 OH인, 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, R_2는 OAc인, 화합물.

청구항 6

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R_2는 할로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알킨일-R_9, OR_{10} 및 $C(O)NR_{11}R_{12}$로부터 선택되고;

R_9는 OH, 치환된 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R_{10}은 알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

R_{11}은 H이고, R_{12}는 알킬-헤테로사이클로알킬인, 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, R_7은 H인, 화합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, R_7은 OH인, 화합물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, R_7은 OAc인, 화합물.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R_7은 할로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알킨일-R_9, OR_{10} 및 $C(O)NR_{11}R_{12}$로부터 선택되고;

R_9는 OH, 치환된 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R_{10}은 알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

R_{11}은 H이고, R_{12}는 알킬-헤테로사이클로알킬인, 화합물.

청구항 11

제6항 또는 제10항에 있어서, 각각의 치환된 사이클로알킬은 독립적으로 OH, 할로겐 또는 하이드록시알킬로 치환된, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8은 각각 H인, 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 H가 아닌, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 H가 아닌, 화합물.

청구항 15

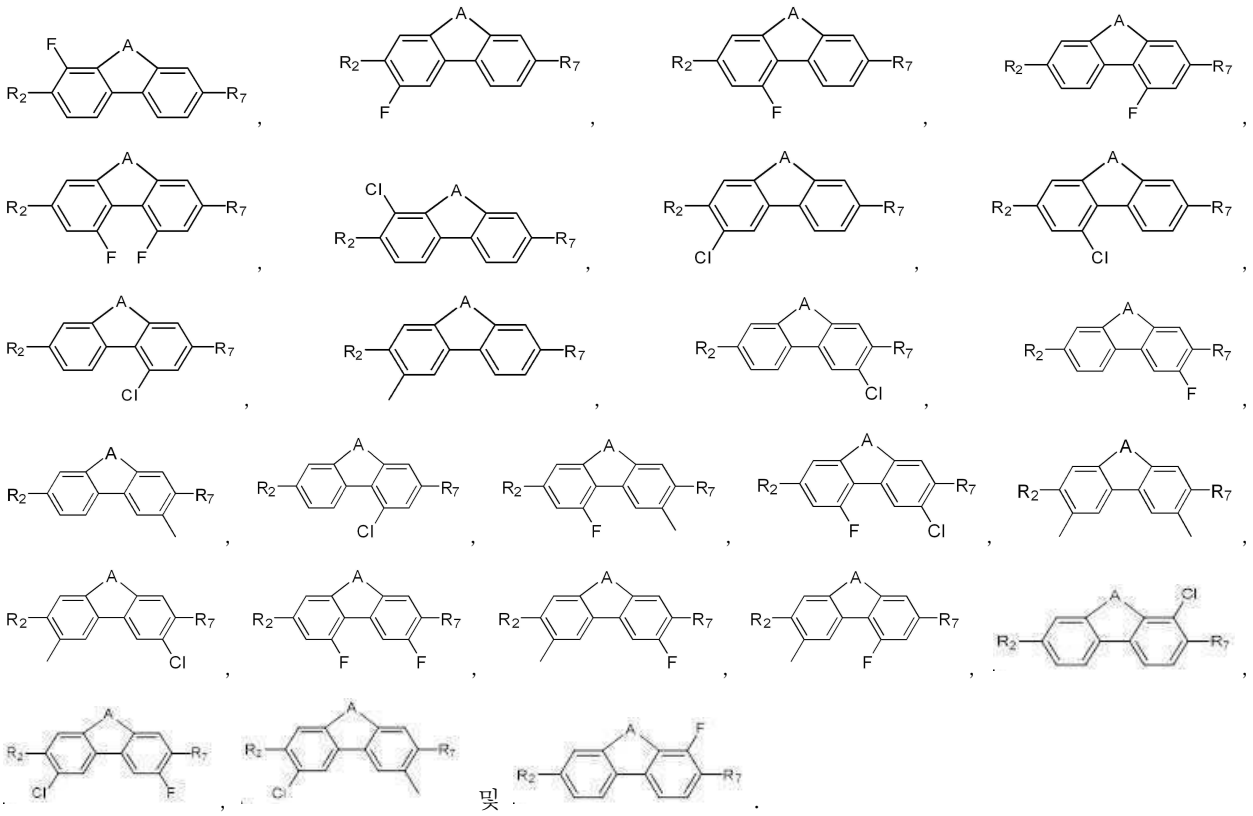
제13항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

청구항 16

제14항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 독립적으로 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

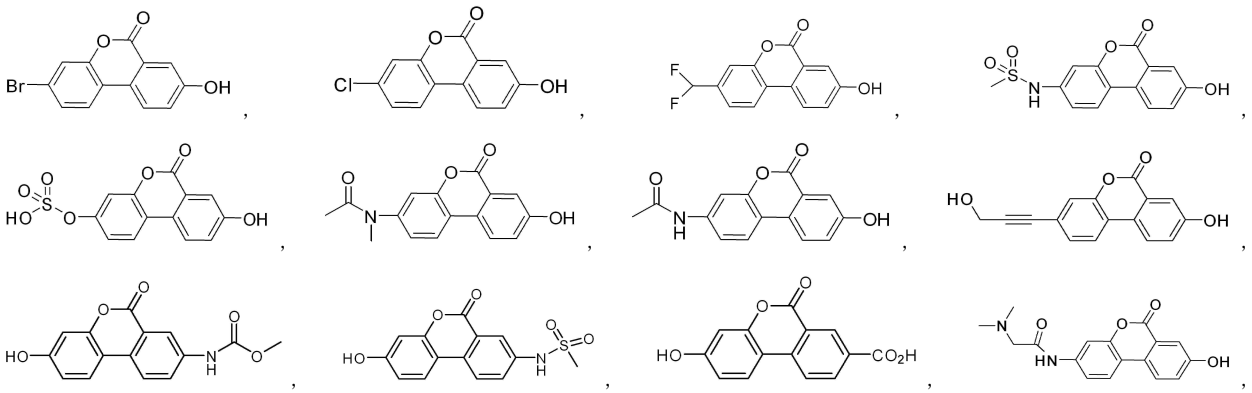
청구항 17

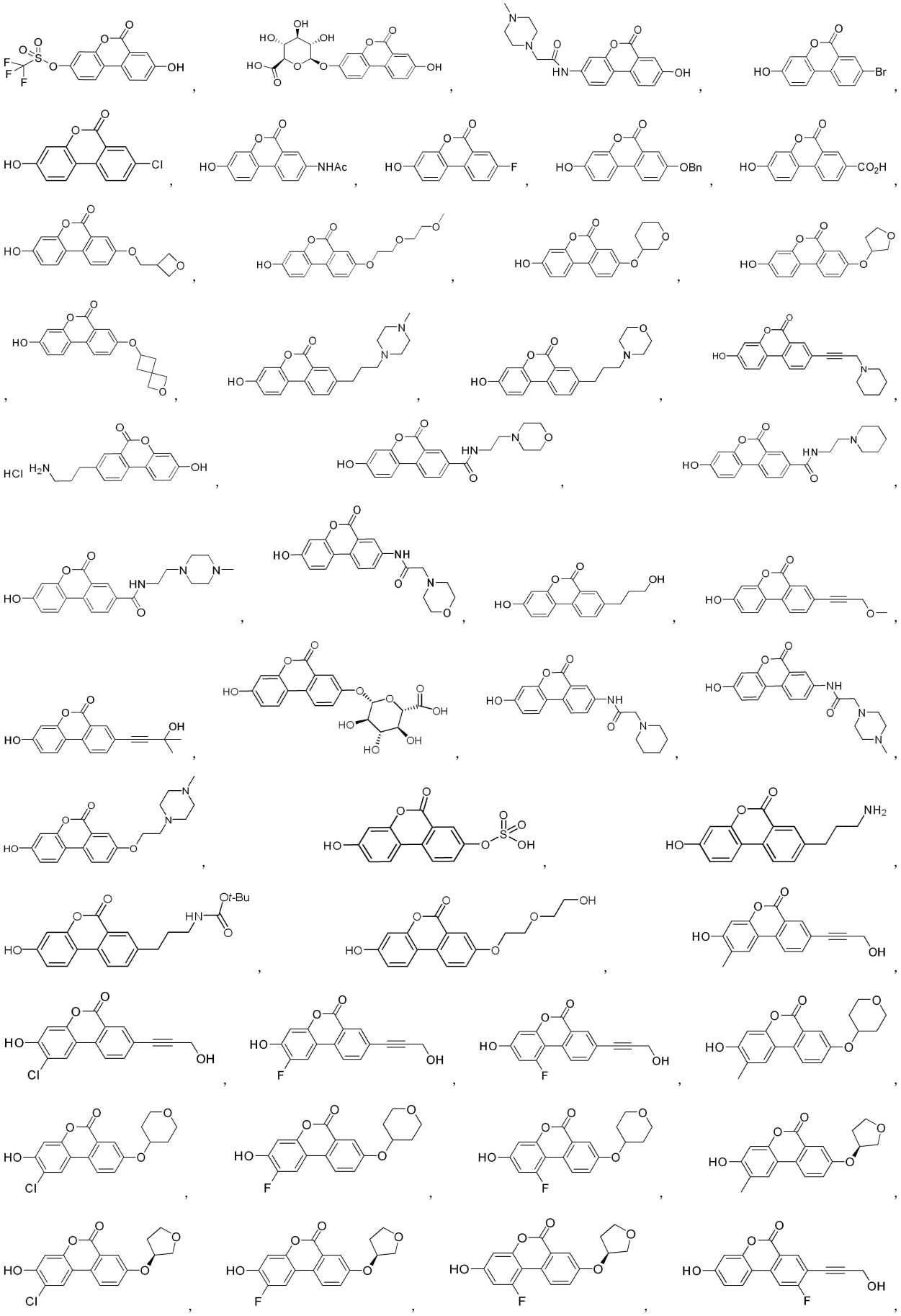
제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

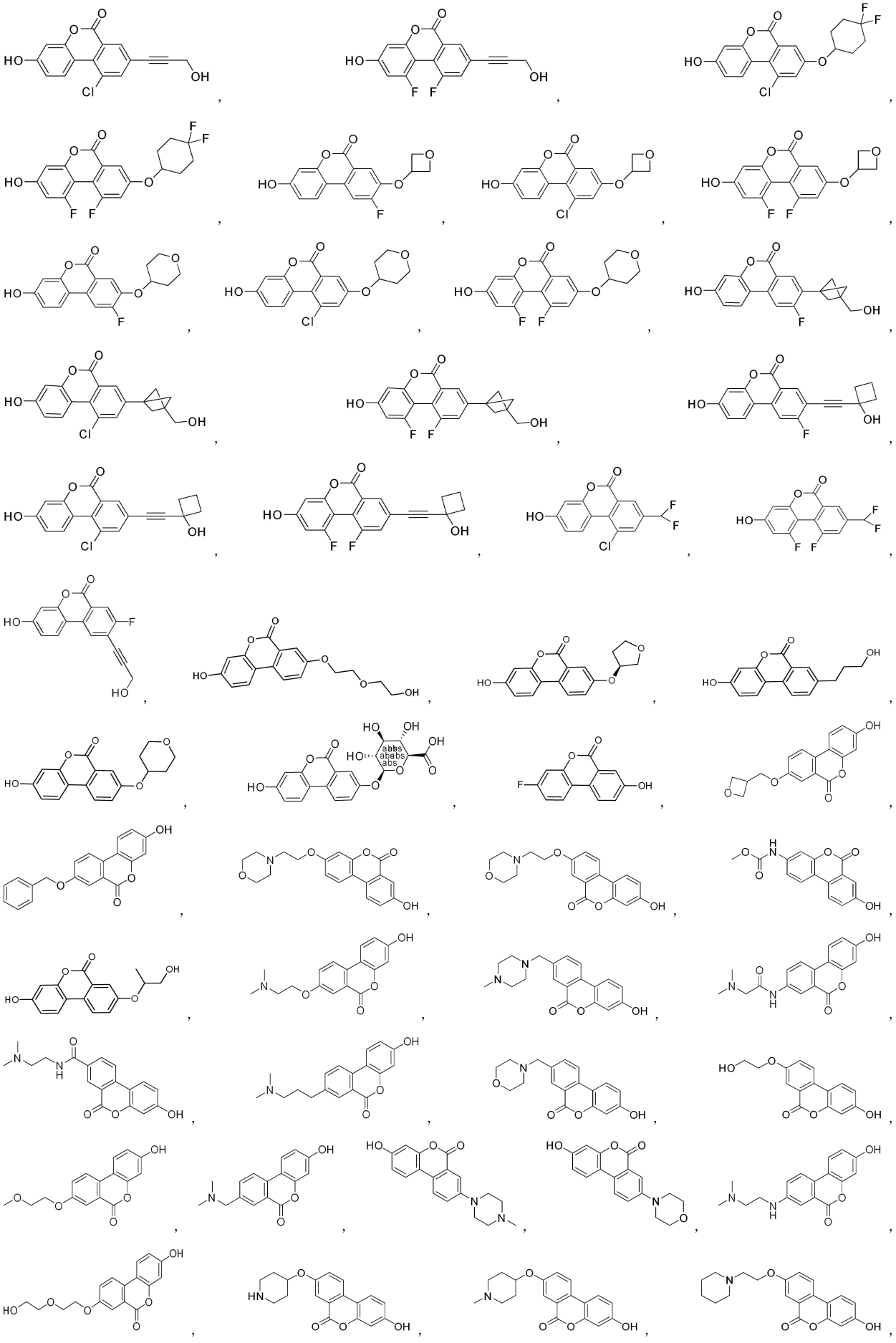


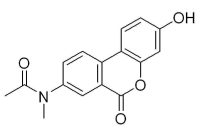
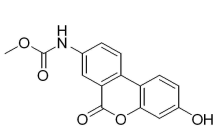
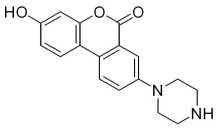
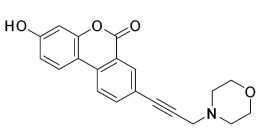
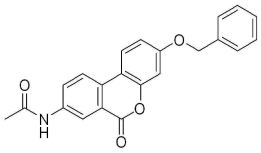
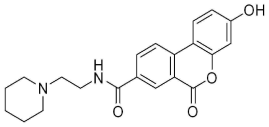
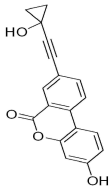
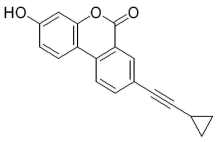
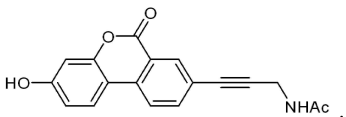
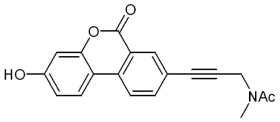
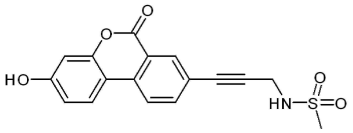
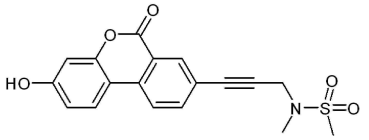
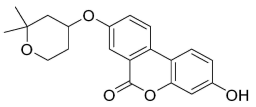
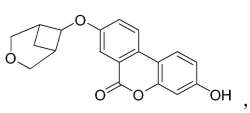
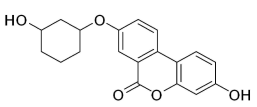
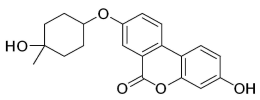
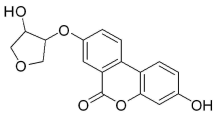
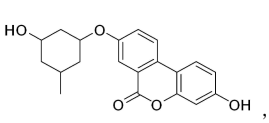
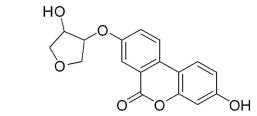
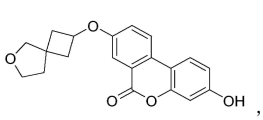
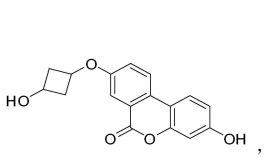
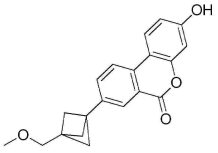
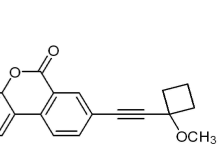
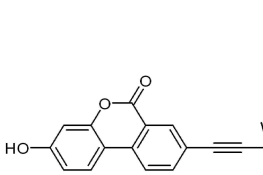
청구항 18

제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:



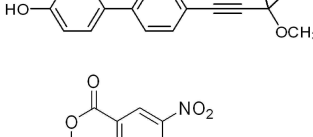
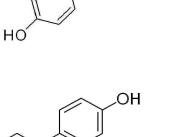
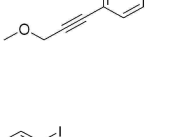
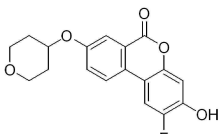





,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

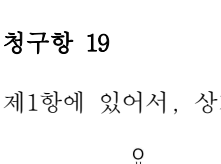
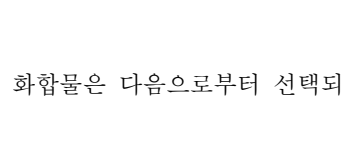
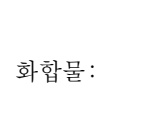
,

,

,

,

,

,

,

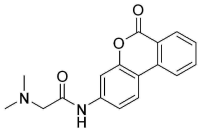
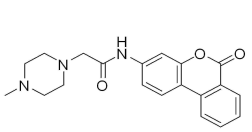
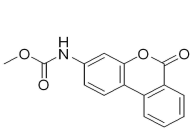
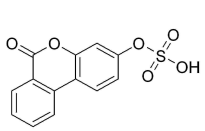
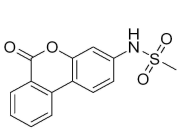
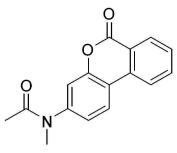
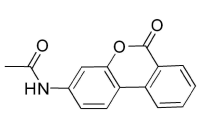
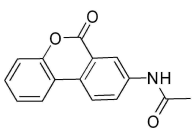
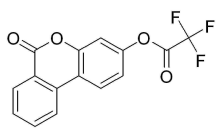
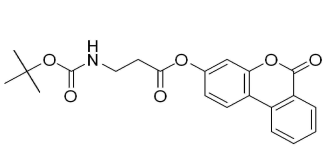
,

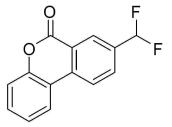
,

,

,

및

.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

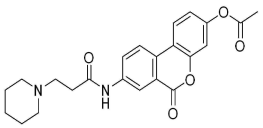
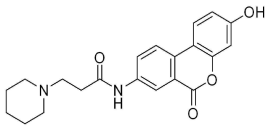
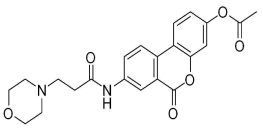
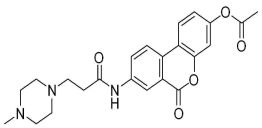
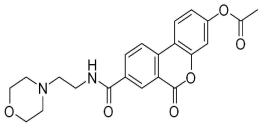
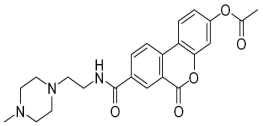
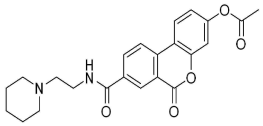

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.



및 .

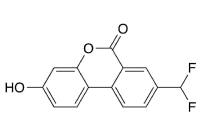
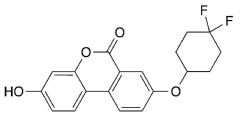
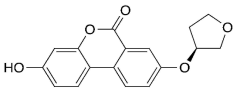
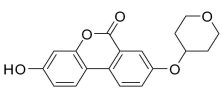
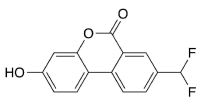
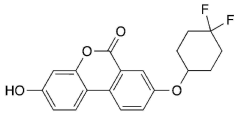
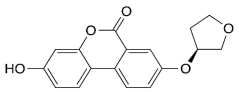
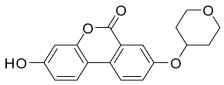
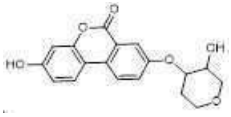
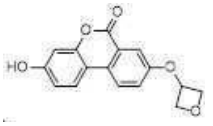
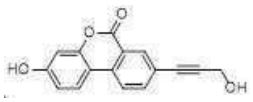
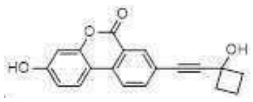
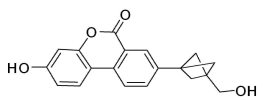
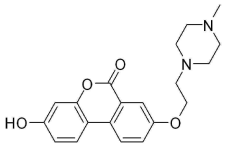
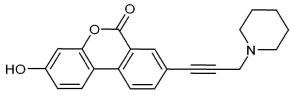
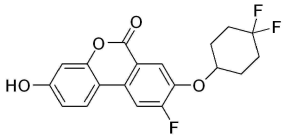
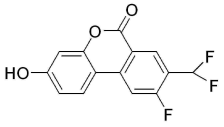
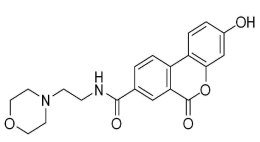
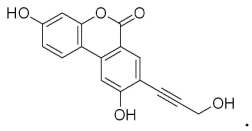
청구항 20

제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:


,

,

,

,

,

및

.

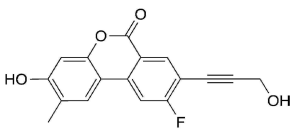
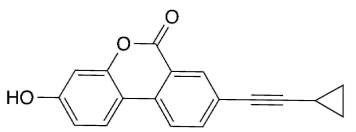
청구항 21

제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

.

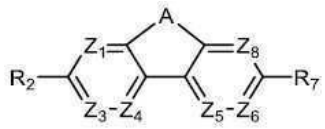
청구항 22

제1항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:


및

.

청구항 23

하기 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(Ib)

식 중,

A는  이고;

X_1은 O 및 S로부터 선택되고;

Y_1은 O이고;

Z_1은 N 및 C-R_1로부터 선택되고;

Z_3은 N 및 C-R_3으로부터 선택되고;

Z_4는 N 및 C-R_4로부터 선택되고;

Z_5는 N 및 C-R_5로부터 선택되고;

Z_6은 N 및 C-R_6으로부터 선택되고;

Z_8은 N 및 C-R_8로부터 선택되고;

R_1, R_4, R_5 및 R_8은 독립적으로 H, 할로겐 및 아미노알킬로부터 선택되고, 그리고

R_2, R_3, R_6 및 R_7은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되거나 또는 한 쌍의 R_1과 R_2, R_2와 R_3, R_6과 R_7 또는 R_7과 R_8은 이들이 결합된 고리와 함께 바이헤테로아릴을 형성하고;

각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고;

각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

단, X_1 및 Y_1이 O이면, Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 또는 Z_8 중 적어도 하나는 N이거나, 또는 R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 적어도 하나는 H 또는 OH가 아니고, 그리고

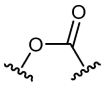
R_1 및 R_8은 둘 다 할로겐이 아니며, 그리고

X_1 및 Y_1이 O이고, R_2 및 R_7이 각각 OH이며, R_1, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_3은 Br이 아니다.

청구항 24

제23항에 있어서, 단, Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 또는 Z_8 중 적어도 하나는 N이거나 또는 R_1, R_3, R_4, R_5, R_7 및 R_8 중 적어도 2개는 H 또는 OH가 아닌, 화합물.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, A는  인, 화합물.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_7은 둘 다 OH이거나, 또는 R_2 및 R_7 중 하나는 OH이고 R_2 및 R_7 중 다른 하나는 H, 할로겐, NH_2 또는 알킬일-R_9인, 화합물.

청구항 27

제26항에 있어서, R_9는 OH인, 화합물.

청구항 28

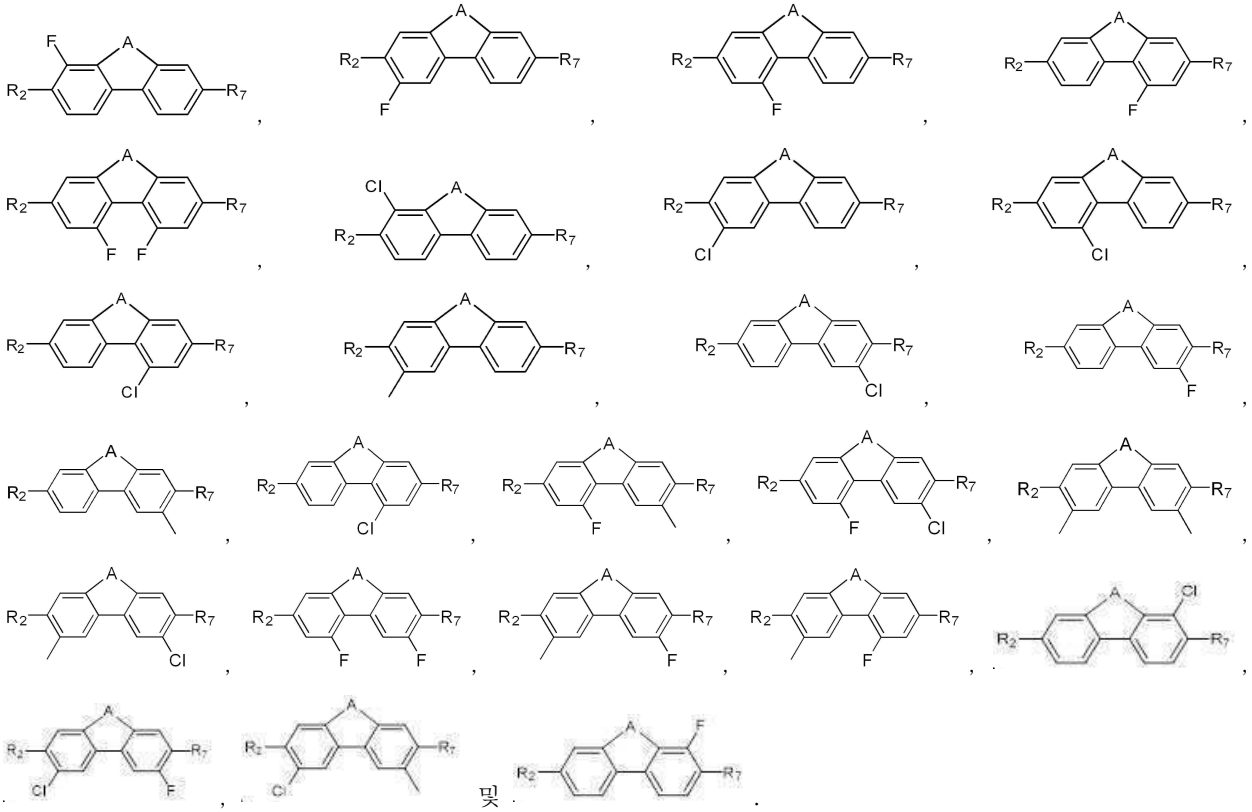
제23항 및 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, Z_1은 C-R_1이고; Z_3은 C-R_3이고; Z_4는 C-R_4이고; Z_5는 C-R_5이고; Z_6은 C-R_6이고; Z_8은 C-R_8이고; R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

청구항 29

제23항 및 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, Z_1은 C-R_1이고; Z_3은 C-R_3이고; Z_4는 C-R_4이고; Z_5는 C-R_5이고; Z_6은 C-R_6이고; Z_8은 C-R_8이고; R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

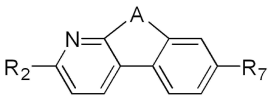
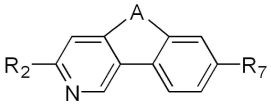
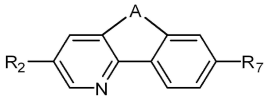
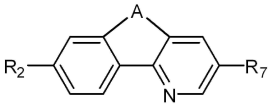
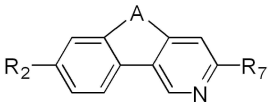
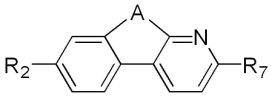


청구항 31

제23항 및 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 또는 Z_8 중 하나는 N인, 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:


,

,

,

,

및

.

청구항 33

제23항 및 제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

R_1과 R_2는 이들이 결합된 고리와 함께 비치환 또는 치환 바이헤테로아릴을 형성하거나,

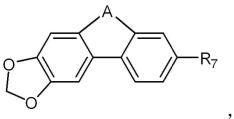
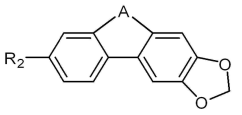
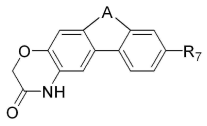
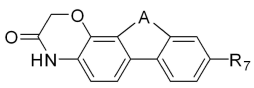
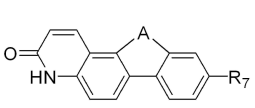
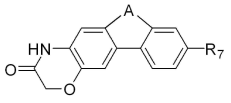
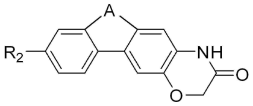
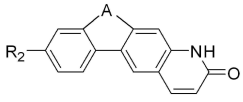
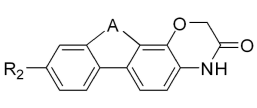
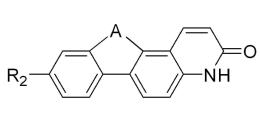
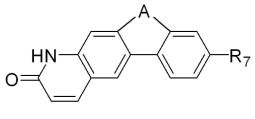
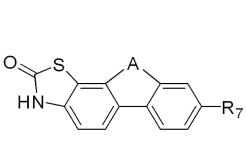
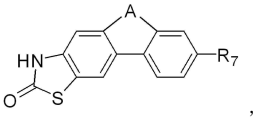
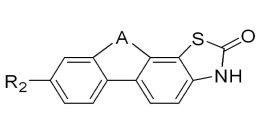
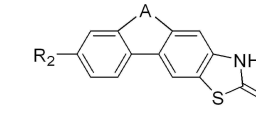
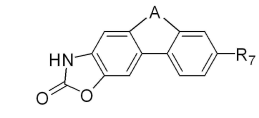
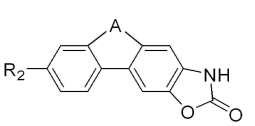
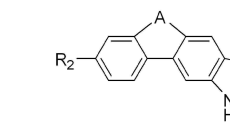
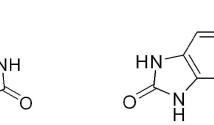
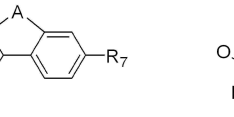
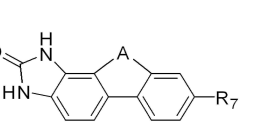
R_2와 R_3은 이들이 결합된 고리와 함께 비치환 또는 치환 바이헤테로아릴을 형성하거나,

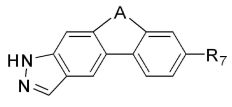
R_6과 R_7은 이들이 결합된 고리와 함께 비치환 또는 치환 바이헤테로아릴을 형성하거나, 또는

R_7과 R_8은 이들이 결합된 고리와 함께 비치환 또는 치환 바이헤테로아릴을 형성하는, 화합물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

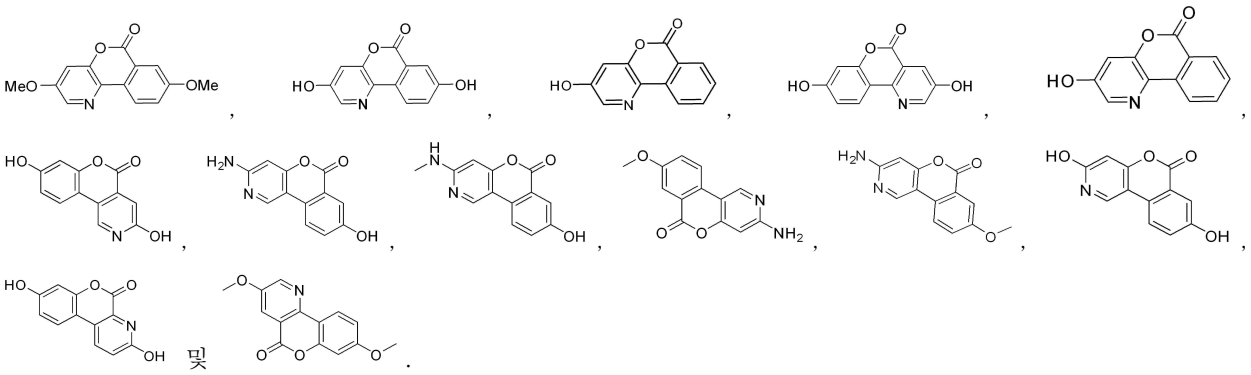

및 .

청구항 35

제34항에 있어서, R_2는 H이거나 또는 OH이고; R_7은 H이거나 또는 OH인, 화합물.

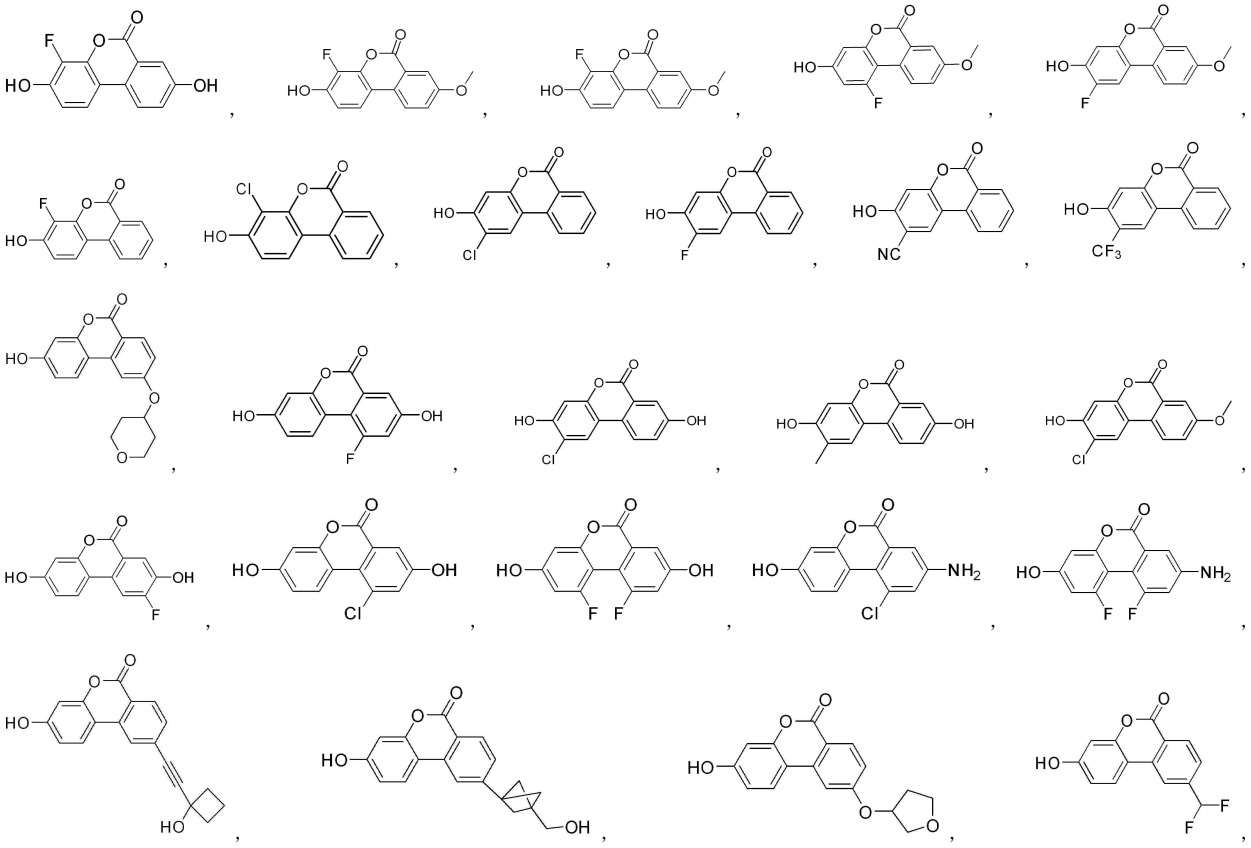
청구항 36

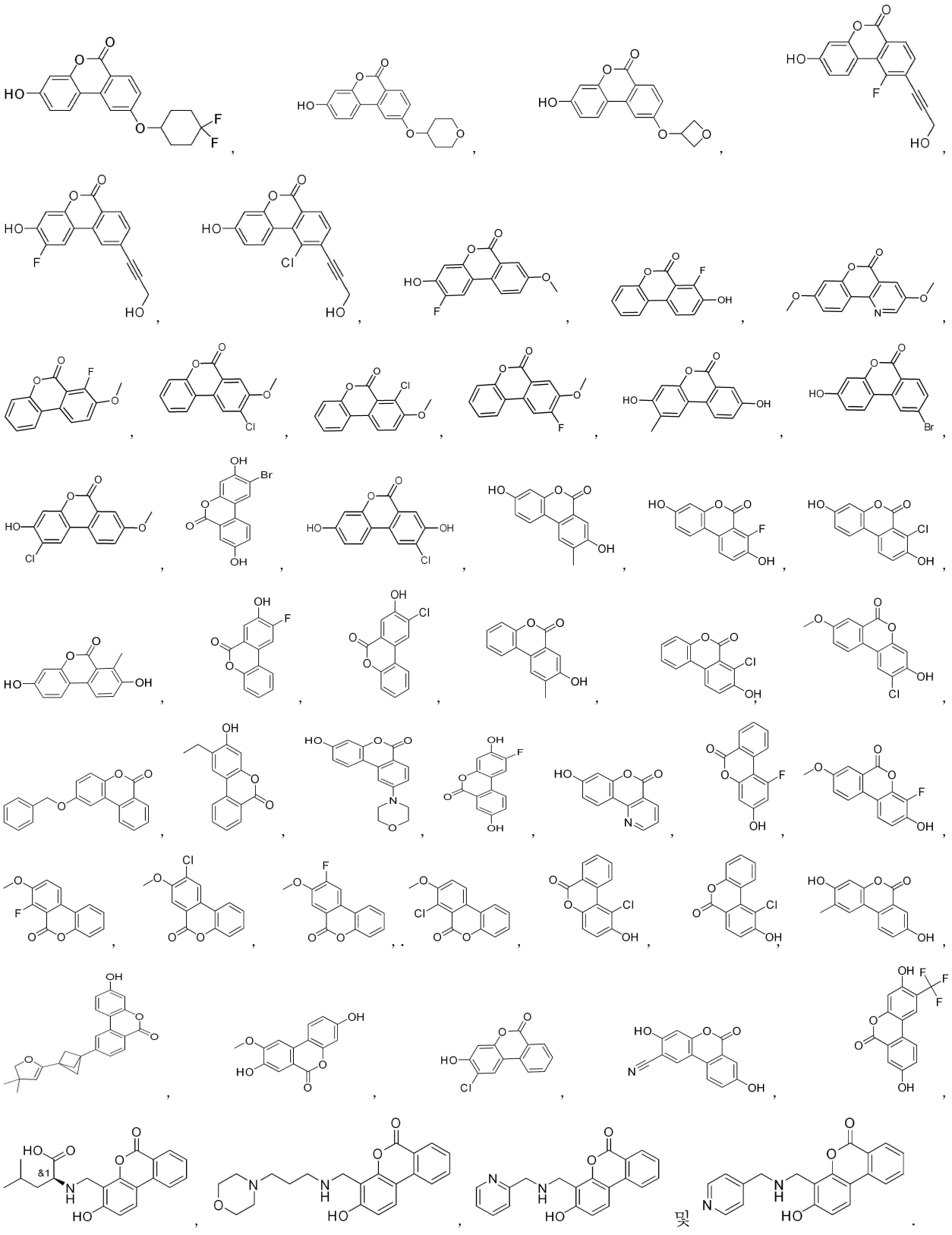
제23항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:


및 .

청구항 37

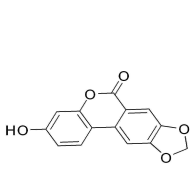
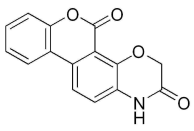
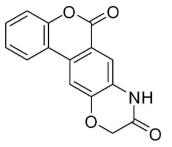
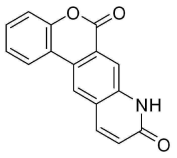
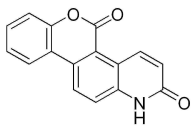
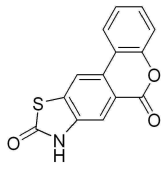
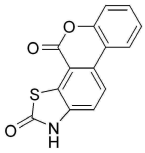
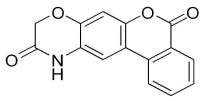
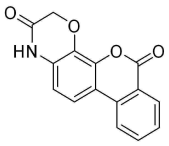
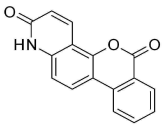
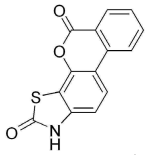
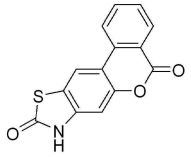
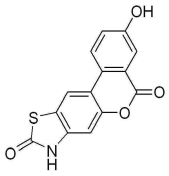
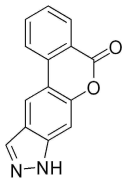
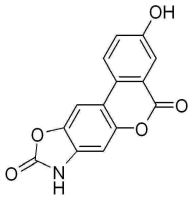
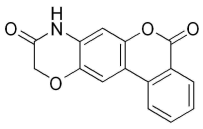
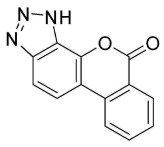
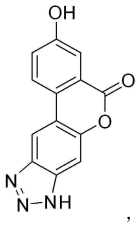
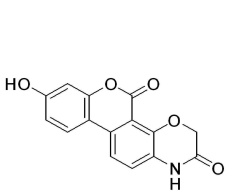
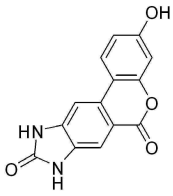
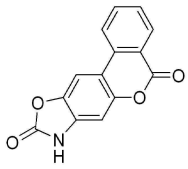
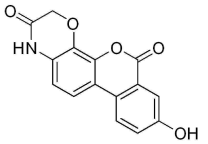
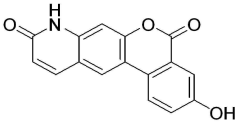
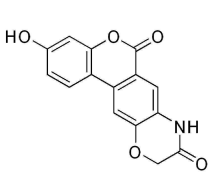
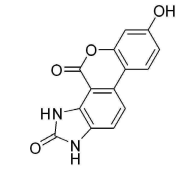
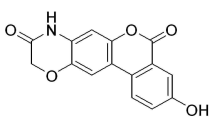
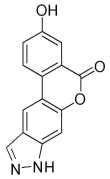
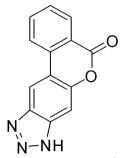
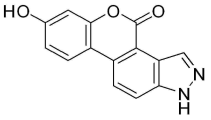
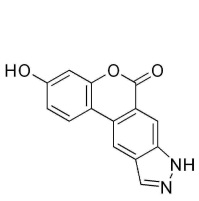
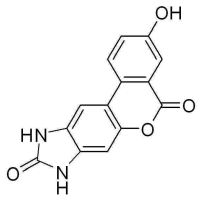
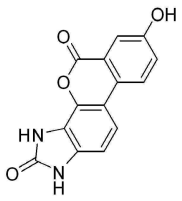
제23항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:





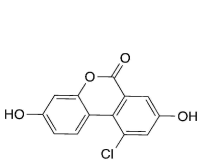
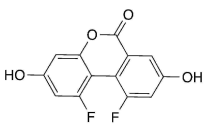
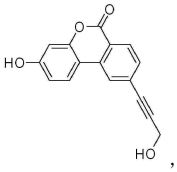
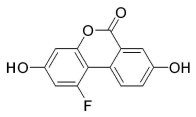
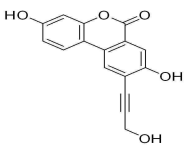
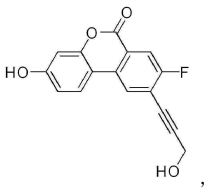
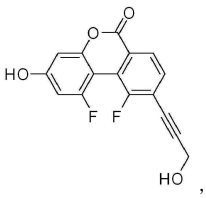
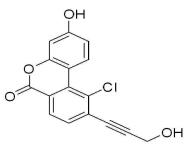
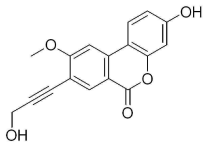
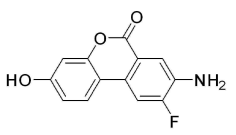
청구항 38

제23항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

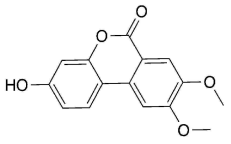

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

.

청구항 39

제23항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

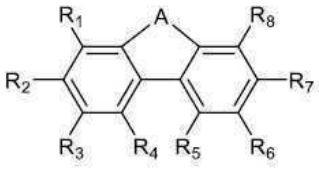

,

,

,

,

,

,

,

,

및

.

청구항 40

제23항에 있어서, 상기 화합물은  인, 화합물.

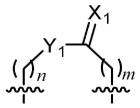
청구항 41

하기 화학식 (Ic)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(Ic)

식 중,

A는  이고;

n 및 *m* 중 하나는 0이고; *n* 및 *m* 중 다른 하나는 1이고;

X_1 및 Y_1은 각각 O이고;

R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고;

R_4 및 R_5는 독립적으로 H, 할로겐 및 알킬로부터 선택되고;

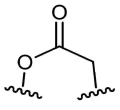
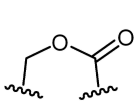
각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고; 그리고

각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

청구항 42

제41항에 있어서, A는  및  로부터 선택되는, 화합물.

청구항 43

제41항 또는 제42항에 있어서, R_2 및 R_7은 각각 OH인, 화합물.

청구항 44

제41항 또는 제42항에 있어서, R_2 및 R_7은 각각 O-알킬인, 화합물.

청구항 45

제41항 또는 제42항에 있어서, R_2는 OH이고; R_7은 H 또는 O-알킬인, 화합물.

청구항 46

제41항 또는 제42항에 있어서, R_2는 H 또는 O-알킬이고; R_7은 OH인, 화합물.

청구항 47

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8은 각각 H인, 화합물.

청구항 48

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 H가 아닌, 화합물.

청구항 49

제43항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 H가 아닌, 화합물.

청구항 50

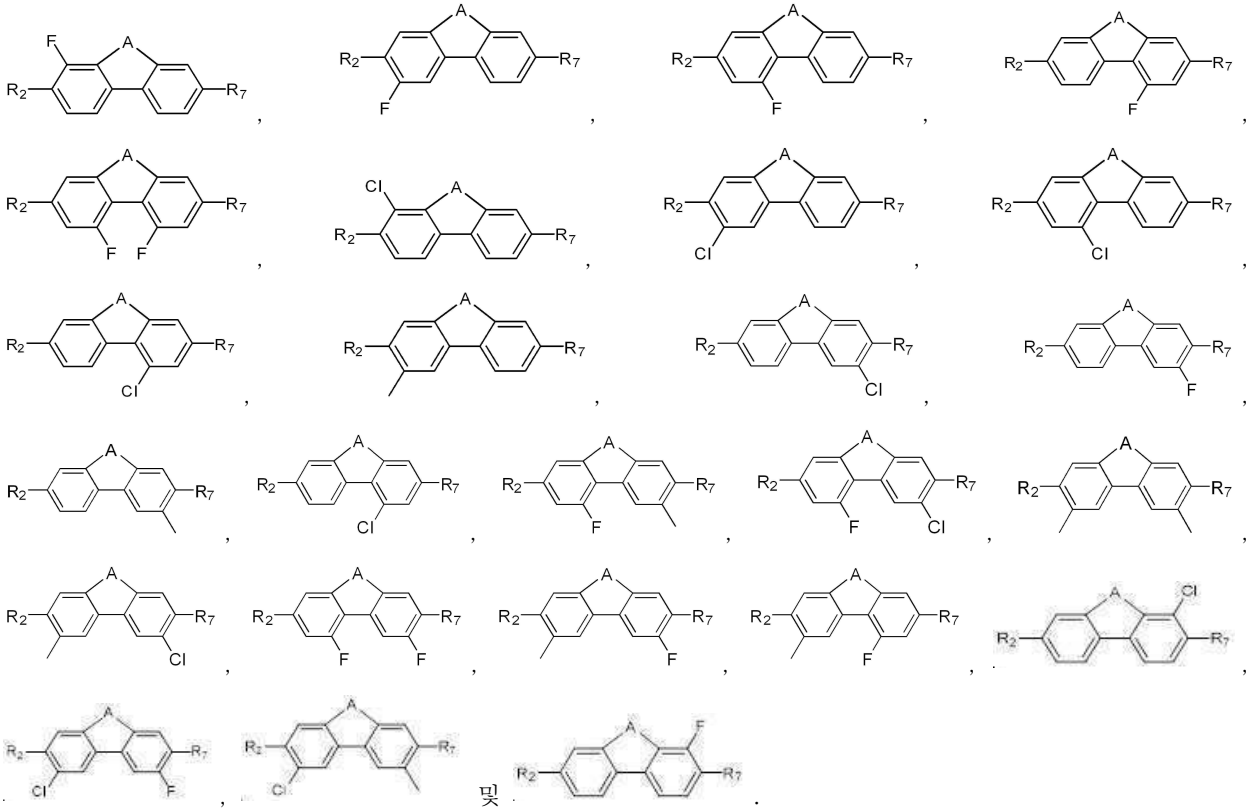
제48항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

청구항 51

제49항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

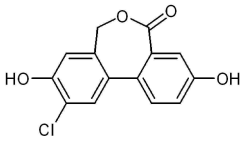
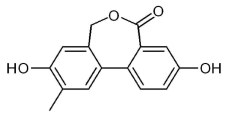
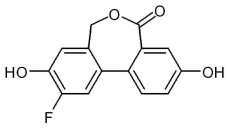
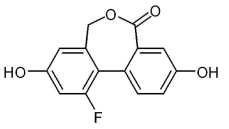
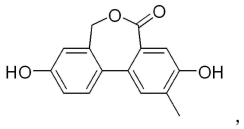
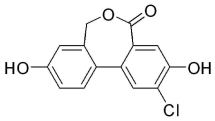
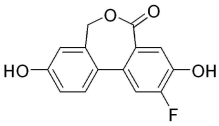
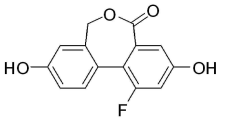
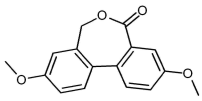
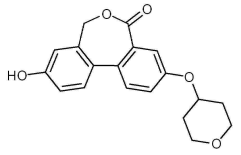
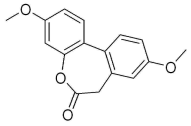
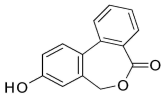
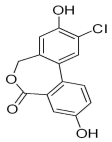
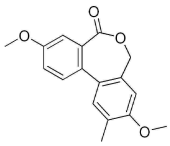
청구항 52

제50항 또는 제51항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:



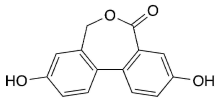
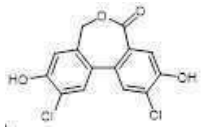
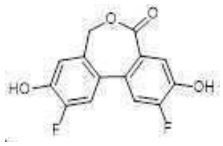
청구항 53

제41항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

.

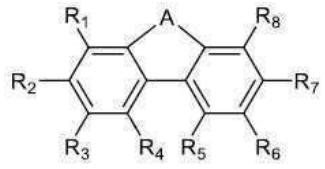
청구항 54

제41항에 있어서, 상기 화합물은


,

및

인, 화합물.

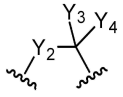
청구항 55

하기 화학식 (Id)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(Id)

식 중,

A는  이고;

Y_2는 O이고;

Y_3 및 Y_4는 독립적으로 H, 할로겐 및 알킬로부터 선택되거나; 또는 이들이 결합된 탄소와 함께 결합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R_1, R_4, R_5 및 R_8은 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

R_2, R_3, R_6 및 R_7은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고;

각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알

킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

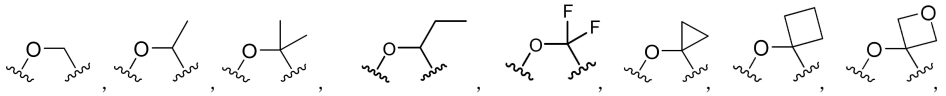
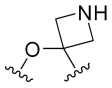
R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고;

각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

단, Y_2가 O이고, R_2 및 R_7이 각각 OH이며, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, X_3 및 X_4는 둘 다 할로겐이 아니다.

청구항 56

제55항에 있어서, A는  ,  및  로부터 선택되는, 화합물.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, R_2 및 R_7은 각각 OH인, 화합물.

청구항 58

제55항 또는 제56항에 있어서, R_2 및 R_7 중 하나는 OH이고, R_2 및 R_7 중 다른 하나는 O-알킬인, 화합물.

청구항 59

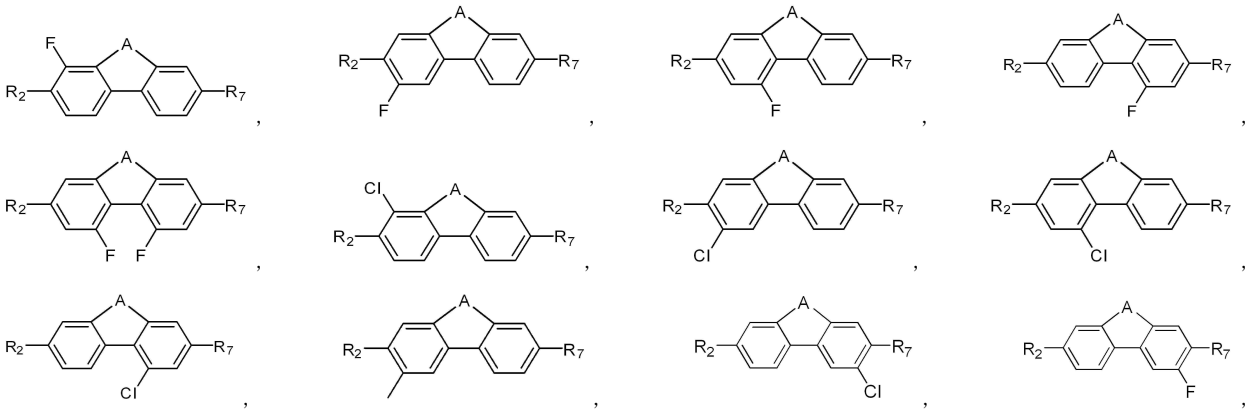
제57항 또는 제58항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

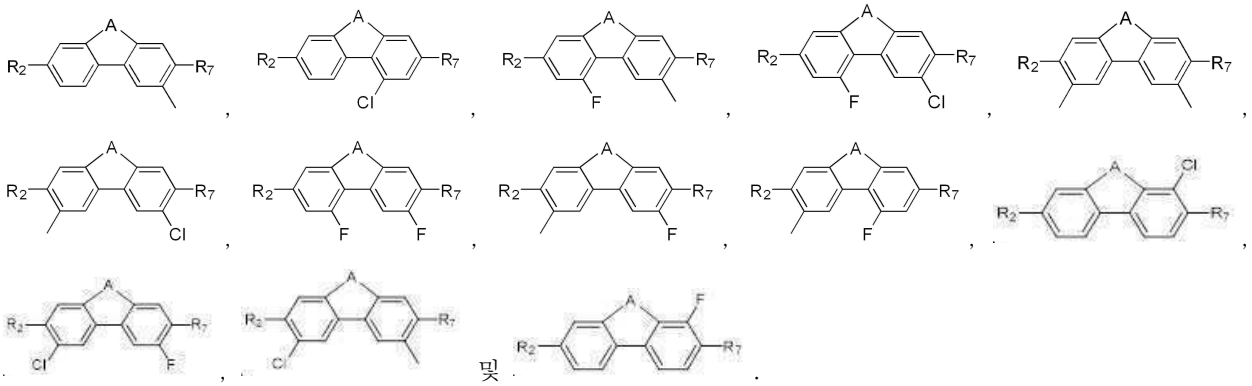
청구항 60

제57항 또는 제58항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

청구항 61

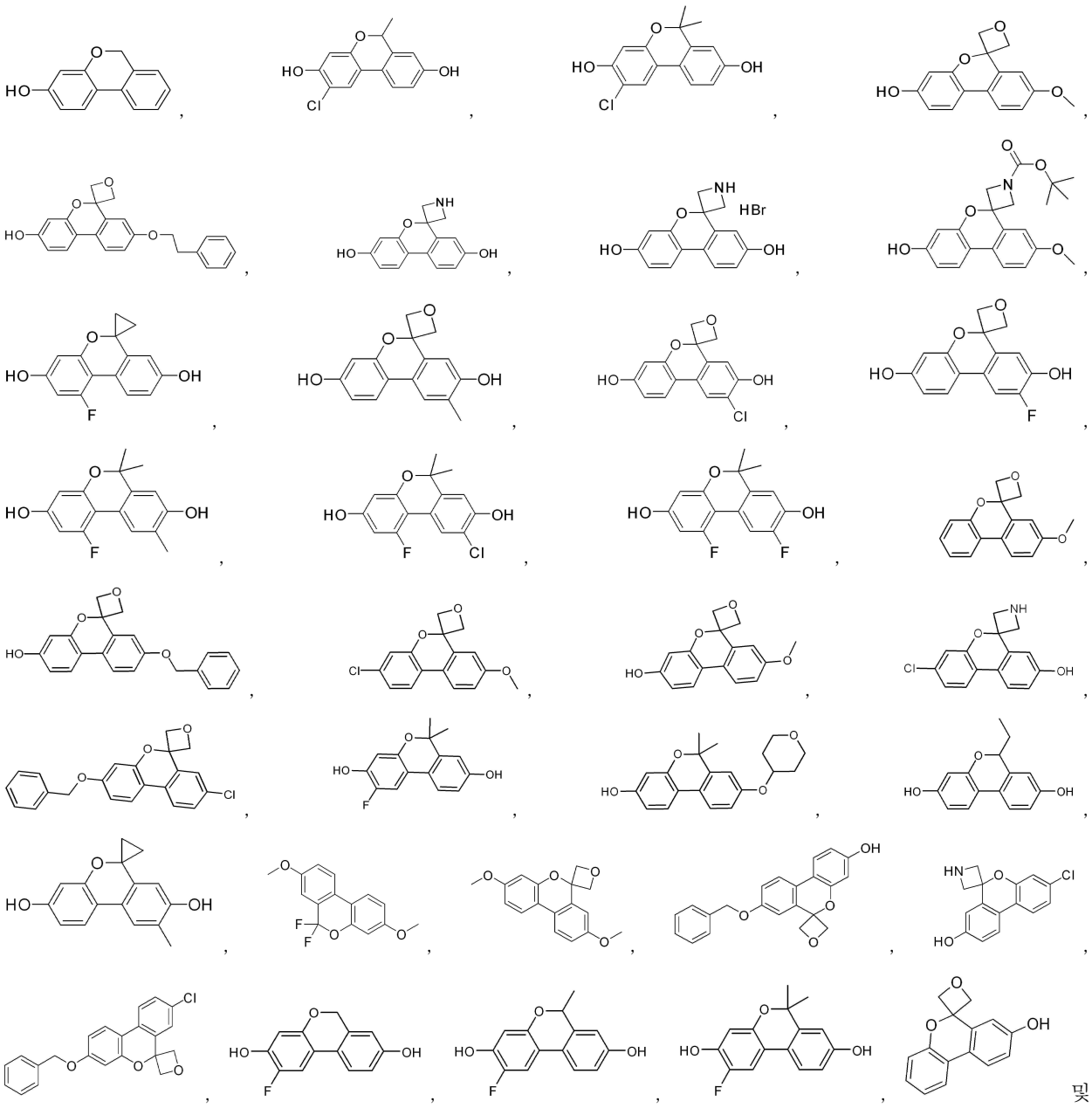
제59항 또는 제60항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:



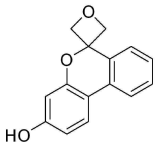


청구항 62

제55항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:



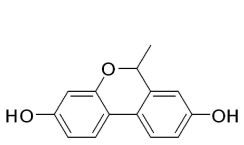
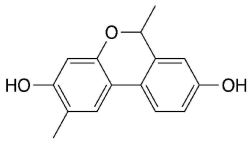
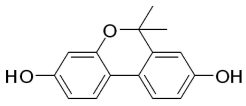
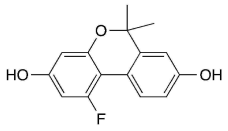
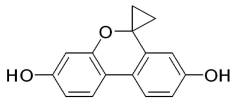
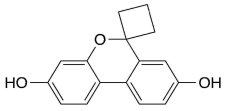
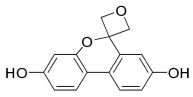
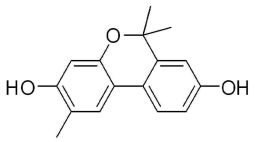
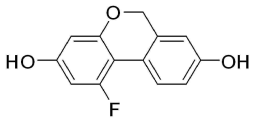
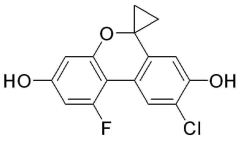
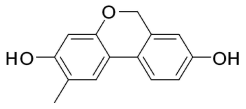
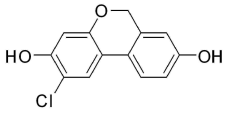
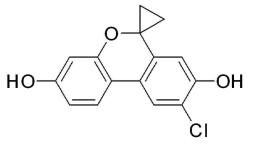
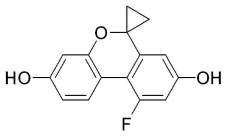
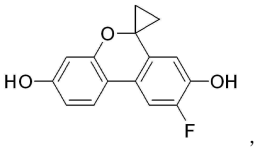
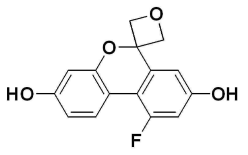
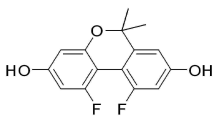
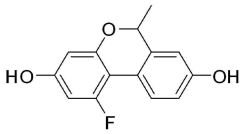
및



.

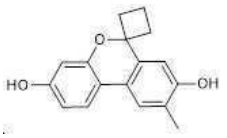
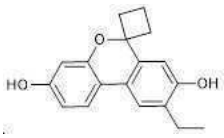
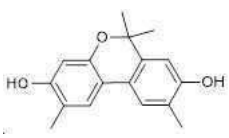
청구항 63

제55항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

.

청구항 64

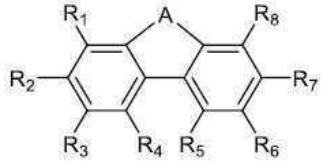
제55항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:


,

,

및

.

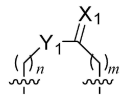
청구항 65

하기 화학식 (Ie)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(Ie)

식 중,

A는  이고;

n 및 *m*은 둘 다 0이거나; 또는 *n* 및 *m* 중 하나는 0이고 *n* 및 *m* 중 다른 하나는 1이고;

X_1은 O이고;

Y_1은 NH, N-CH_3, N-*t*-Bu, N-사이클로알킬 및 N-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고;

R_4 및 R_5는 독립적으로 H, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

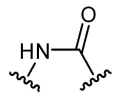
각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

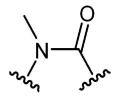
R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고; 그리고

각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되되;

단, R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8 중 2개 이하는 OH 또는 OCH_3이고,

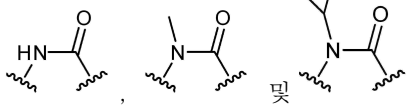
A가  이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_2 및 R_7은 둘 다 OH, 둘 다 OCH_3 또는 둘 다 OR_{10}이 아니고, 그리고

A가  이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_2 및 R_7은 둘 다 OR_{10}이 아니다.

청구항 66

제65항에 있어서, *n* 및 *m*은 둘 다 0인, 화합물.

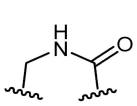
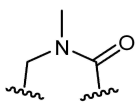
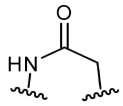
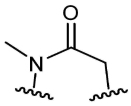
청구항 67

제66항에 있어서, A는  로부터 선택되는, 화합물.

청구항 68

제65항에 있어서, *n* 및 *m* 중 하나는 0이고, *n* 및 *m* 중 다른 하나는 1인, 화합물.

청구항 69

제68항에 있어서, A는  ,  ,  및  로부터 선택되는, 화합물.

청구항 70

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_7은 각각 OH인, 화합물.

청구항 71

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_7 중 하나는 OH이고, R_2 및 R_7 중 다른 하나는 OH가 아닌, 화합물.

청구항 72

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_7은 각각 O-알킬인, 화합물.

청구항 73

제65항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 OH이고 R_7은 O-알킬이거나; 또는 R_2는 O-알킬이고 R_7은 OH인, 화합물.

청구항 74

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8은 각각 H인, 화합물.

청구항 75

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 H가 아닌, 화합물.

청구항 76

제65항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 H가 아닌, 화합물.

청구항 77

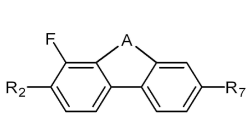
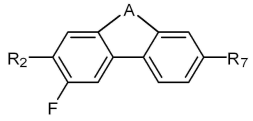
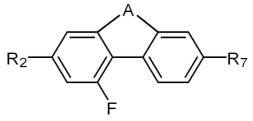
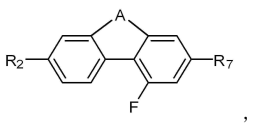
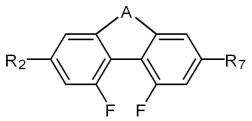
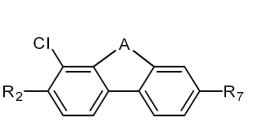
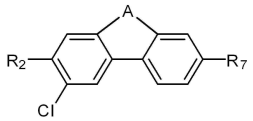
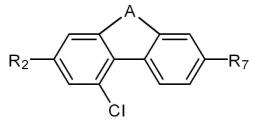
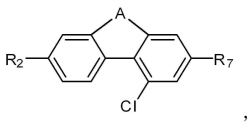
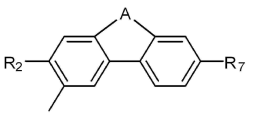
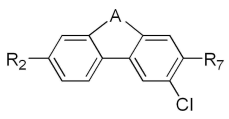
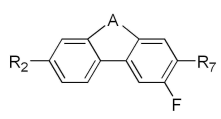
제75항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

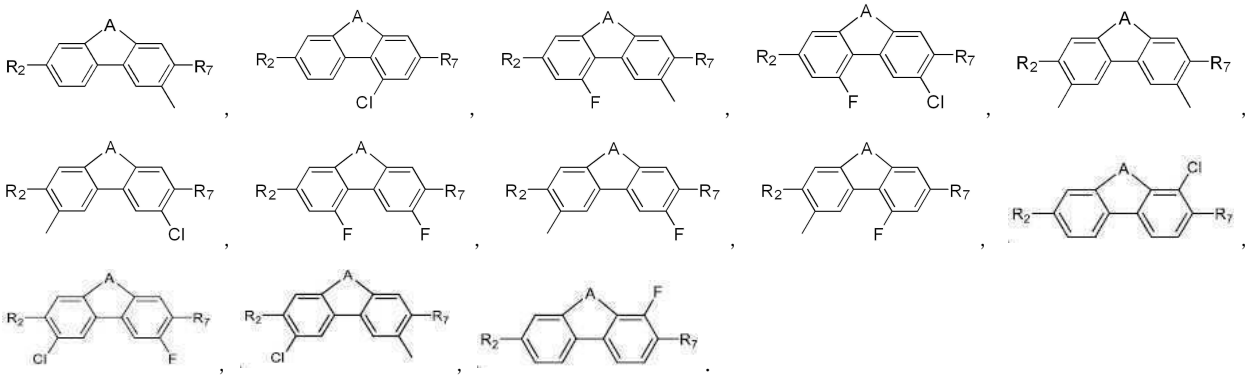
청구항 78

제75항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

청구항 79

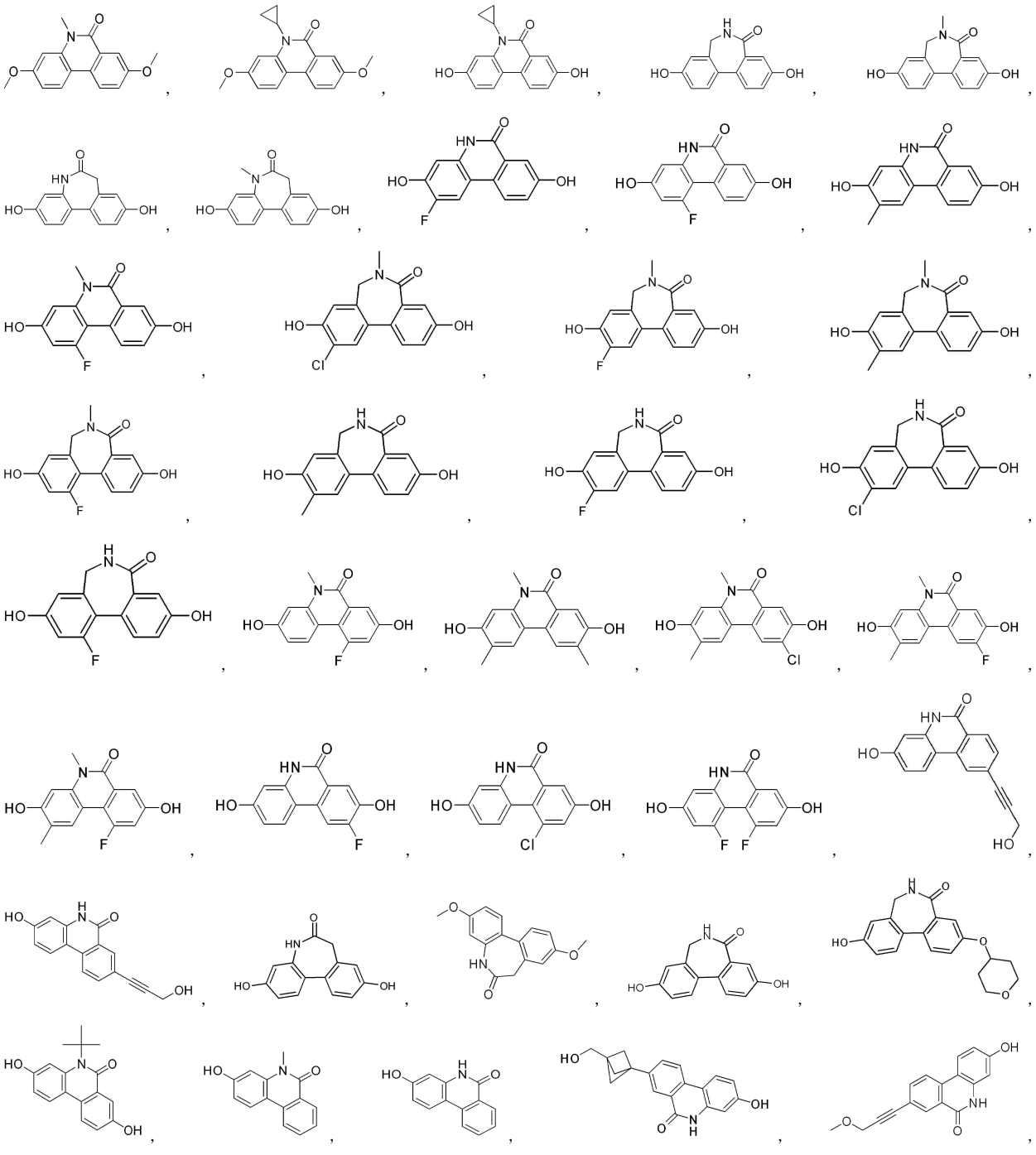
제77항 또는 제78항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

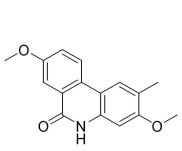
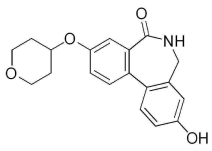
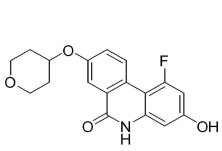
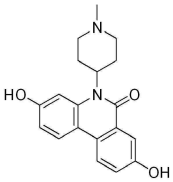
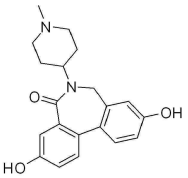
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,
 ,  ,  ,  ,



청구항 80

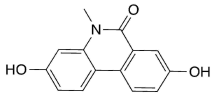
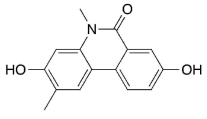
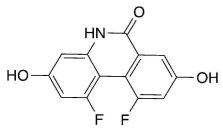
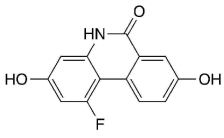
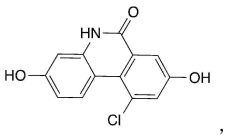
제65항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

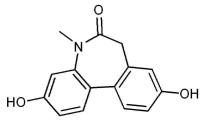
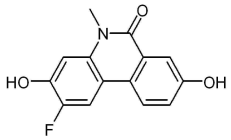
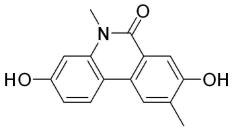
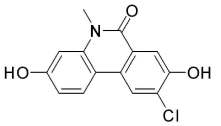
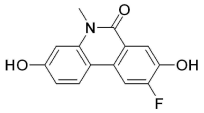


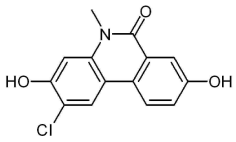
 ,  ,  ,  및  .

청구항 81

제65항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

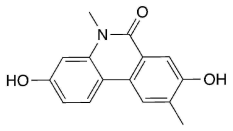
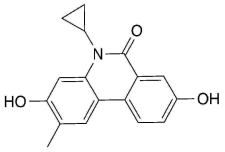
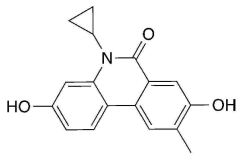
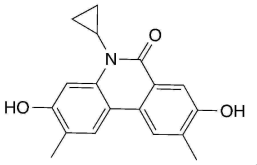
 ,  ,  ,  ,  ,

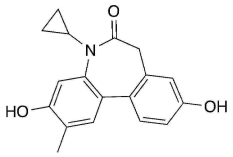
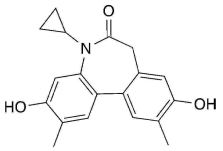
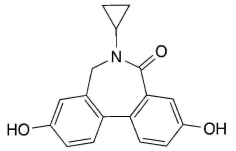
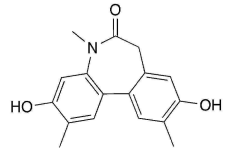
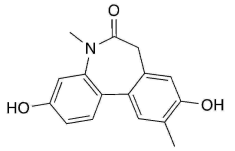
 ,  ,  ,  ,  및

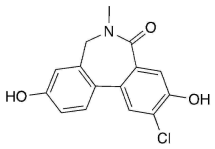
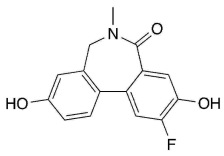
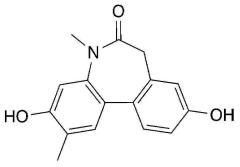
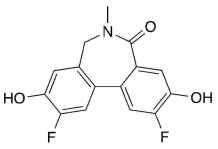
 .

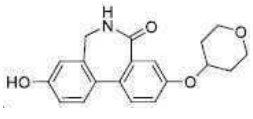
청구항 82

제65항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

 ,  ,  ,  ,

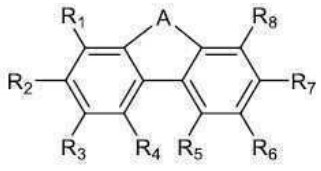
 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  및

 .

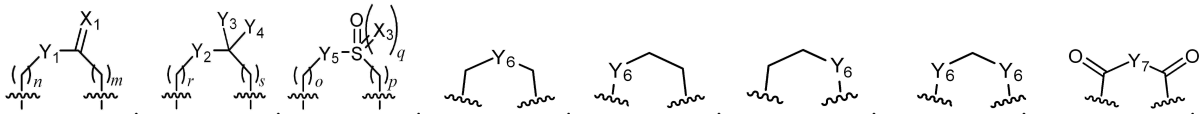
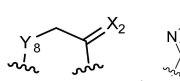
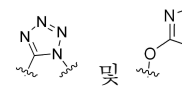
청구항 83

하기 화학식 (If)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(If)

식 중,

A는  ,  ,  , 및  로부터 선택되고;

n 및 m은 둘 다 0이거나; 또는 n 및 m 중 하나는 0이고 n 및 m 중 다른 하나는 1이고;

o 및 p는 둘 다 0이거나; 또는 o 및 p 중 하나는 0이고 o 및 p 중 다른 하나는 1이고;

q는 0 또는 1이고;

r 및 s는 둘 다 0이거나; 또는 r 및 s 중 하나는 0이고 r 및 s 중 다른 하나는 1이고;

X_1 및 X_2는 각각 O이고;

X_3은 O 또는 N(알킬)이고;

Y_1은 S이고;

Y_2는 O, CH_2, NH, N-알킬, S, S(O) 및 SO_2로부터 선택되고;

Y_3 및 Y_4는 독립적으로 H, 할로겐, OH 및 알킬로부터 선택되거나 또는 이들이 결합된 탄소와 함께 결합하여 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬을 형성하고;

Y_5는 CH_2, NH, N-알킬, N-아르알킬, N-사이클로알킬 및 N-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

각각의 Y_6은 독립적으로 O, S, S(O), SO_2, NH, N-알킬, N-알킬아릴 및 N-사이클로알킬로부터 선택되고;

Y_7은 O, NH 및 N-알킬로부터 선택되고;

Y_8은 O 및 S로부터 선택되고;

R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알케닐-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고,

R_4 및 R_5는 독립적으로 H, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

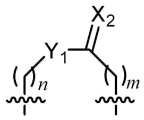
R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알케닐, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고;

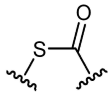
각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

단, Y_2가 CH_2인 경우, Y_3 또는 Y_4 중 하나는 H가 아니거나, 또는 Y_3 또는 Y_4는 이들이 결합된 탄소와 함께 결합하여 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, Y_2가 O이면, r 및 s 중 하나는 0이고 r 및 s 중 다른 하나는 1이다.

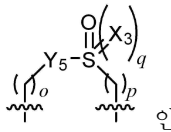
청구항 84

제83항에 있어서, A는  이고; n 및 m은 둘 다 0인, 화합물.

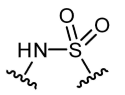
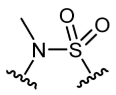
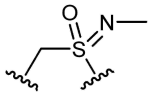
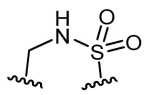
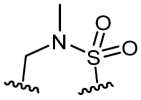
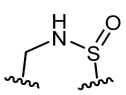
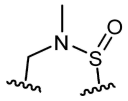
청구항 85

제84항에 있어서, A는  인, 화합물.

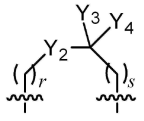
청구항 86

제83항에 있어서, A는  인, 화합물.

청구항 87

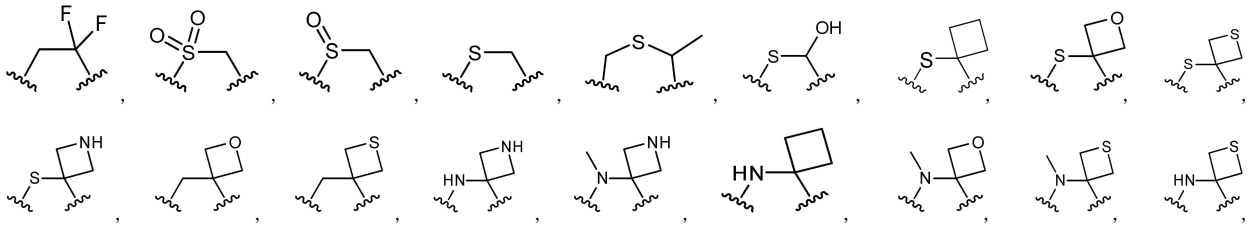
제86항에 있어서, A는  ,  ,  ,  ,  ,  및  로부터 선택되는, 화합물.

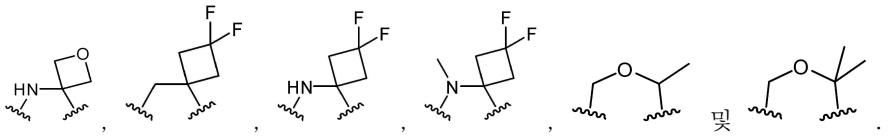
청구항 88

제83항에 있어서, A는  인, 화합물.

청구항 89

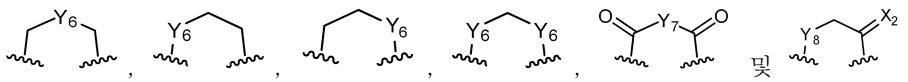
제88항에 있어서, A는 다음으로부터 선택되는, 화합물:





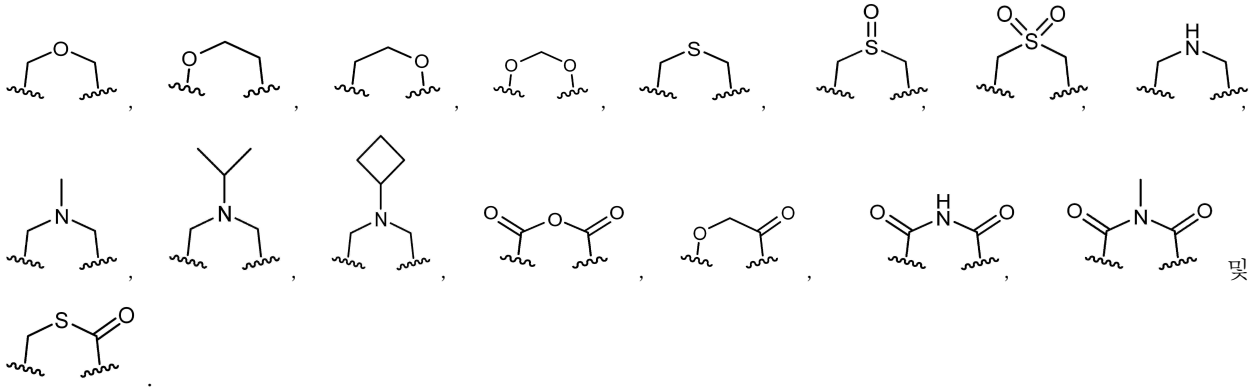
청구항 90

제83항에 있어서, A는 다음으로부터 선택되는, 화합물:



청구항 91

제90항에 있어서, A는 다음으로부터 선택되는, 화합물:



청구항 92

제83항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_7은 각각 OH인, 화합물, 화합물.

청구항 93

제83항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_7 중 하나는 OH이고, R_2 및 R_7 중 다른 하나는 OH가 아닌, 화합물.

청구항 94

제83항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_7은 각각 O-알킬인, 화합물.

청구항 95

제83항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 OH이고 R_7은 O-알킬이거나; 또는 R_2는 O-알킬이고 R_7은 OH인, 화합물.

청구항 96

제83항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8은 각각 H인, 화합물.

청구항 97

제83항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 H가 아닌, 화합물.

청구항 98

제83항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 H가 아닌, 화합물.

청구항 99

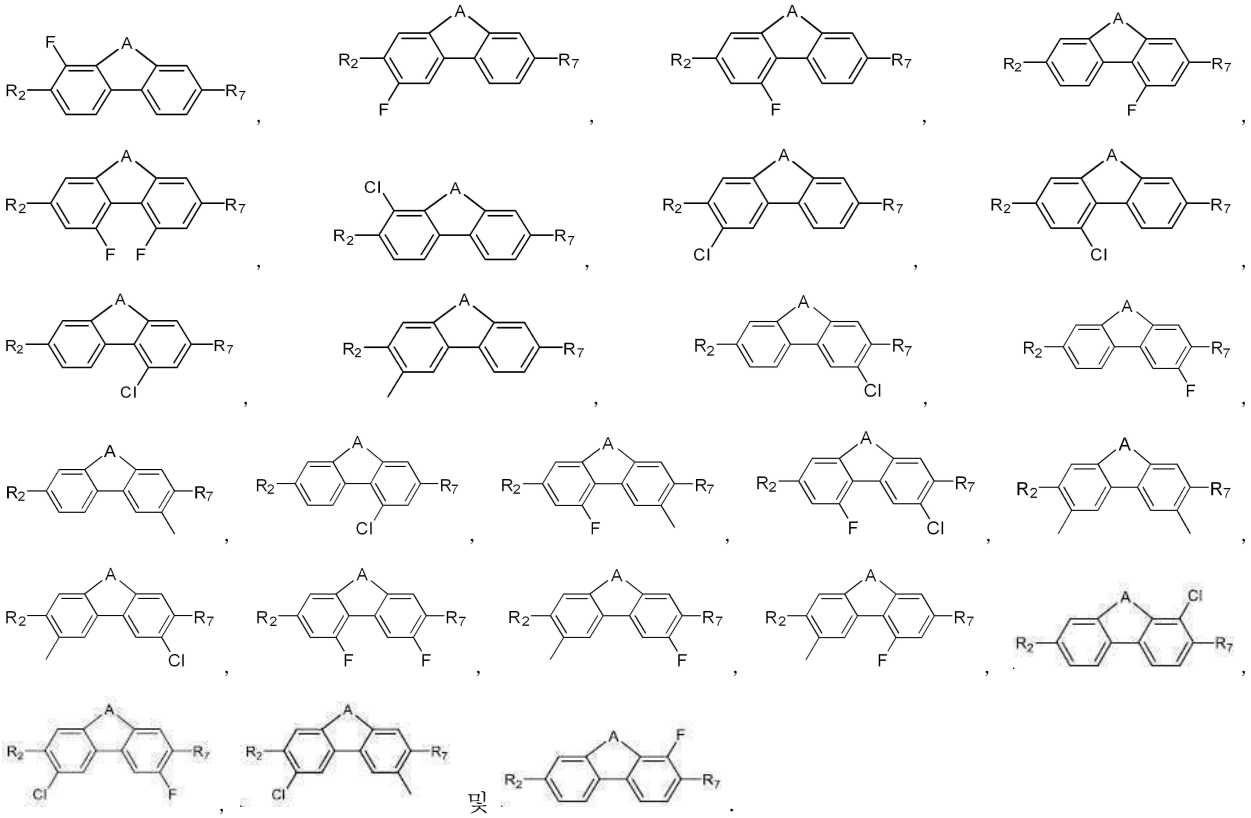
제97항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

청구항 100

제98항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

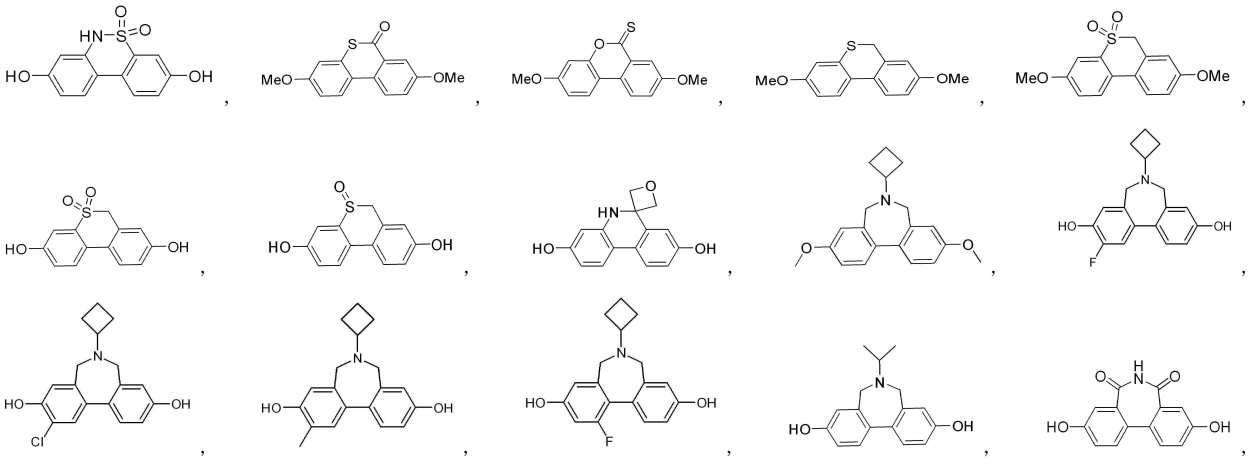
청구항 101

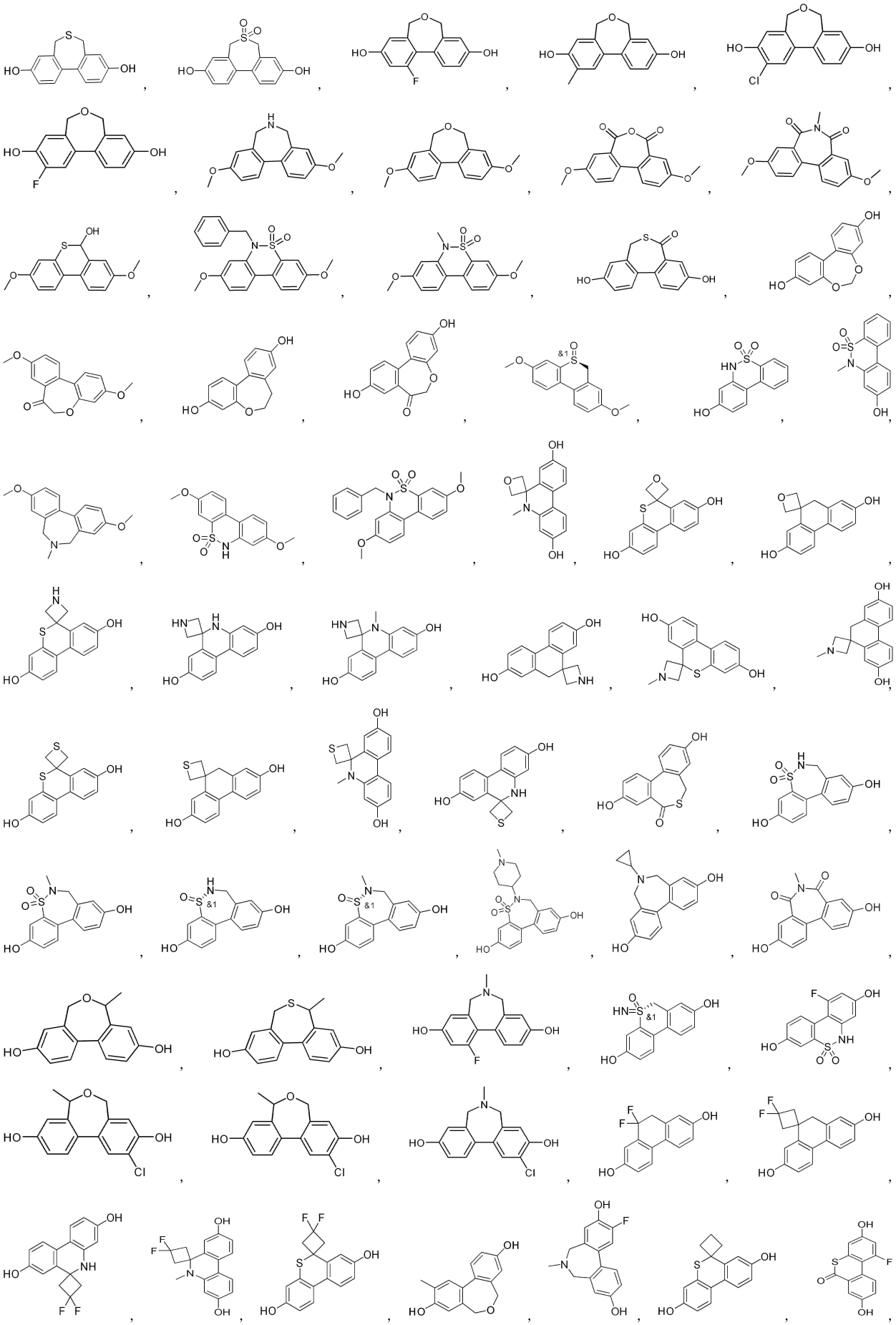
제99항 또는 제100항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

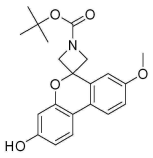
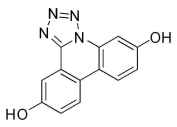
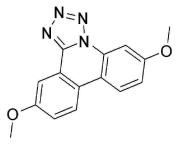
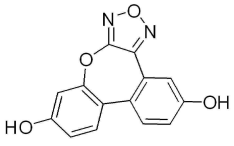


청구항 102

제83항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

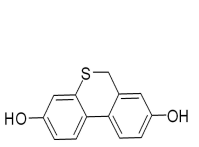
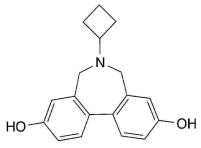
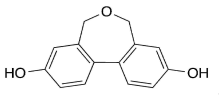
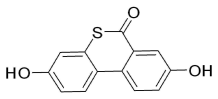
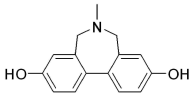
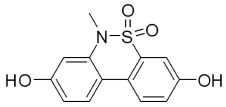




 ,  ,  및  .

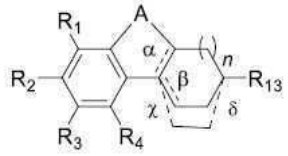
청구항 103

제83항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

 ,  ,  ,  ,  및  .

청구항 104

하기 화학식 (Ig)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(Ig)

식 중,

α 및 β, χ 및 δ는 존재하거나 또는 존재하지 않는 결합이고, 단, α가 존재하면 β는 존재하지 않고, β가 존재하면 α가 존재하지 않고, α 및 β 중 하나가 존재하면 χ 및 δ는 각각 존재하지 않고;

*n*은 0 또는 1이고;

A는  및  로부터 선택되고; X_1은 O이고;

Y_1은 NH, N-알킬, N-사이클로알킬 및 O로부터 선택되고;

R_1, R_2 및 R_3은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알케닐-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고,

R_4는 H, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알케닐, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고;

각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

R_{13}은 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2 및 NHAc로부터 선택된다.

청구항 105

제104항에 있어서, X_1 및 Y_1은 각각 O인, 화합물.

청구항 106

제104항에 있어서, X_1은 O이고, Y_1은 $N(CH_3)$인, 화합물.

청구항 107

제104항 또는 제105항에 있어서, α가 존재하는, 화합물.

청구항 108

제104항 또는 제105항에 있어서, β가 존재하는, 화합물.

청구항 109

제104항 또는 제105항에 있어서, α 및 β가 각각 존재하지 않는, 화합물.

청구항 110

제105항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, *n*은 0인, 화합물.

청구항 111

제105항 내지 제108항 중 어느 한 항에 있어서, *n*은 1인, 화합물.

청구항 112

제105항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, R_{13}은 OH인, 화합물.

청구항 113

제112항에 있어서, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 각각 H인, 화합물.

청구항 114

제112항에 있어서, R_2는 OH인, 화합물.

청구항 115

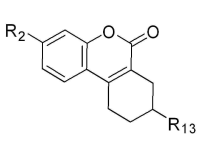
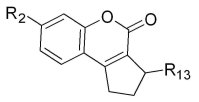
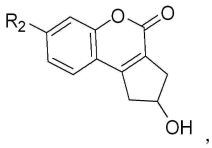
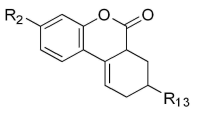
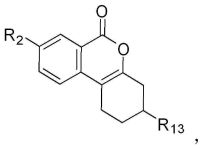
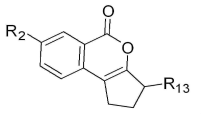
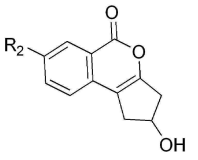
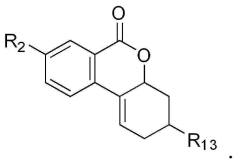
제114항에 있어서, R_1, R_3 및 R_4 중 하나는 H가 아닌, 화합물.

청구항 116

제114항에 있어서, R_1, R_3 및 R_4 중 하나는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

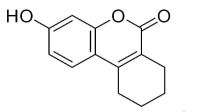
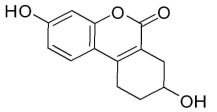
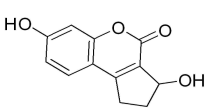
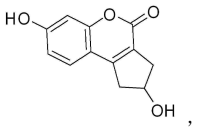
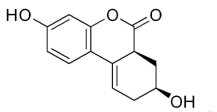
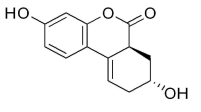
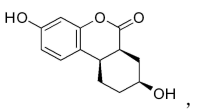
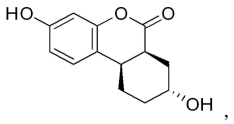
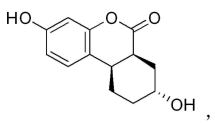
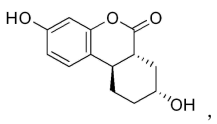
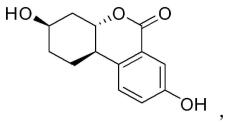
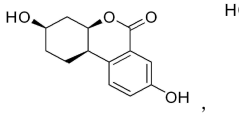
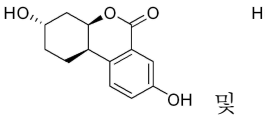
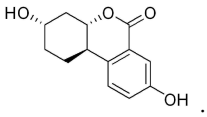
청구항 117

제105항 내지 제116항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

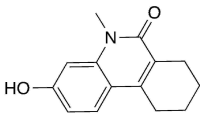
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  및  .

청구항 118

제104항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및  .

청구항 119

제104항에 있어서, 상기 화합물은  인, 화합물.

청구항 120

제104항에 있어서, *n*은 1인, 화합물.

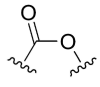
청구항 121

제120항에 있어서, α 및 β는 각각 존재하지 않고, χ 및 δ는 각각 존재하는, 화합물.

청구항 122

제120항 또는 제121항에 있어서, A는  인, 화합물.

청구항 123

제120항 또는 제121항에 있어서, A는  인, 화합물.

청구항 124

제120항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, R_{13}은 OH인, 화합물.

청구항 125

제124항에 있어서, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 각각 H인, 화합물.

청구항 126

제124항에 있어서, R_2는 OH인, 화합물.

청구항 127

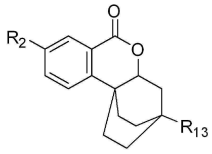
제126항에 있어서, R_1, R_3 및 R_4 중 하나는 H가 아닌, 화합물.

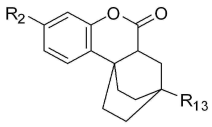
청구항 128

제126항에 있어서, R_1, R_3 및 R_4 중 하나는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

청구항 129

제104항에 있어서, 상기 화합물은

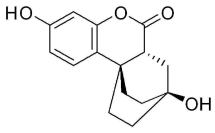


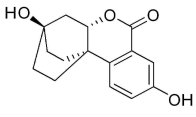
및


로부터 선택되는, 화합물.

청구항 130

제104항에 있어서, 상기 화합물은

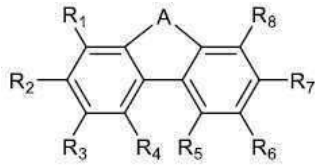


및


로부터 선택되는, 화합물.

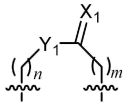
청구항 131

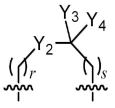
하기 화학식 (Ih)의 화합물:



(Ih)

식 중,

A는 

또는 

로부터 선택되고;

n 및 m은 둘 다 0이거나; 또는 n 및 m 중 하나는 0이고 n 및 m 중 다른 하나는 1이고;

r 및 s는 둘 다 0이거나; 또는 r 및 s 중 하나는 0이고 r 및 s 중 다른 하나는 1이고;

X_1은 O이고;

Y_1은 O, NH, N-알킬 및 N-사이클로알킬로부터 선택되고;

Y_2는 O이고;

Y_3 및 Y_4는 독립적으로 H, 할로겐 및 알킬로부터 선택되거나 또는 이들이 결합된 탄소와 함께 결합하여 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬을 형성하고;

R_1, R_4, R_5 및 R_8은 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

R_3 및 R_6은 독립적으로 H, CN, OH, CF_3, 할로겐 및 알킬로부터 선택되고;

R_2 및 R_7 중 하나는 NH_2, $NHCH_3$ 및 $N(CH_3)_2$로부터 선택되고, R_2 및 R_7 중 다른 하나는 H, 할로겐, OCH_3, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알케닐-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고;

각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

R_{10}은 H, C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알케닐, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고;

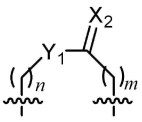
각각의 R_{12}는 알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

단, A가  이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이며, R_7이 NH_2이면, R_2는 OH가 아니다.

청구항 132

제131항에 있어서, Y_1은 O, NH 및 N-알킬로부터 선택되는, 화합물.

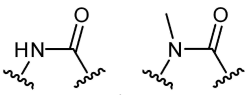
청구항 133

제131항 또는 제132항에 있어서, A는  이고; n 및 m은 둘 다 0인, 화합물.

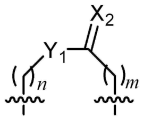
청구항 134

제131항 또는 제132항에 있어서, A는  인, 화합물.

청구항 135

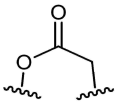
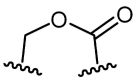
제131항 또는 제132항에 있어서, A는  인, 화합물.

청구항 136

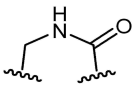
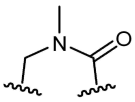
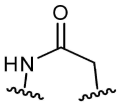
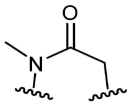
제131항 또는 제132항에 있어서, A는  이고; n 또는 m 중 하나는 0이고 n 또는 m 중 다른 하나는 1

인, 화합물.

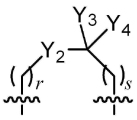
청구항 137

제136항에 있어서, A는  및  인, 화합물.

청구항 138

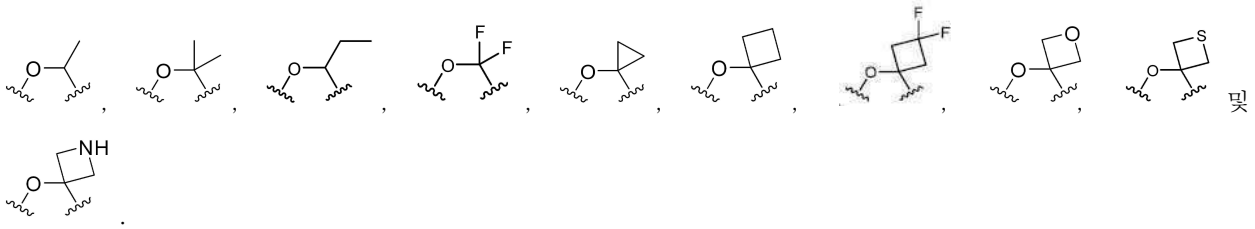
제136항에 있어서, A는  ,  ,  및  로부터 선택되는, 화합물.

청구항 139

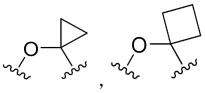
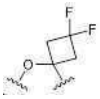
제131항에 있어서, A는  이고; *r* 및 *s*는 둘 다 0인, 화합물.

청구항 140

제139항에 있어서, A는 다음으로부터 선택되는, 화합물:



청구항 141

제140항에 있어서, A는  및  로부터 선택되는, 화합물.

청구항 142

제131항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 NH_2, $NHCH_3$ 및 $N(CH_3)_2$로부터 선택되는, 화합물.

청구항 143

제131항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서, R_7은 H, OH, 할로겐, O-알킬 및 할로알킬로부터 선택되는, 화합물.

청구항 144

제131항 내지 제141항 중 어느 한 항에 있어서,

R_7은 알킨일-R_9 및 OR_{10}로부터 선택되고;

R_9는 OH이고; 그리고

R_{10}은 알킬-헤테로사이클로알킬인, 화합물.

청구항 145

제131항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8은 각각 H인, 화합물.

청구항 146

제131항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 H가 아닌, 화합물.

청구항 147

제131항 내지 제144항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 H가 아닌, 화합물.

청구항 148

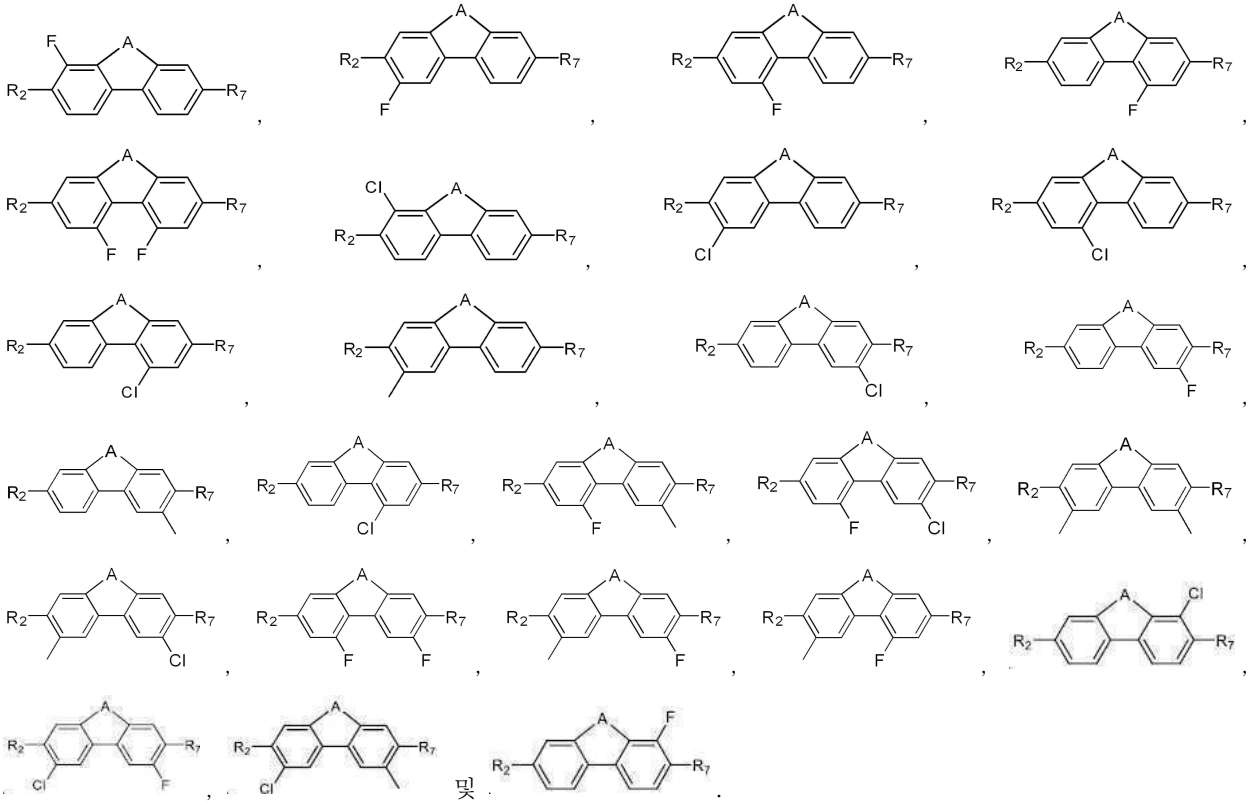
제146항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

청구항 149

제146항에 있어서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 독립적으로 알킬 또는 할로겐인, 화합물.

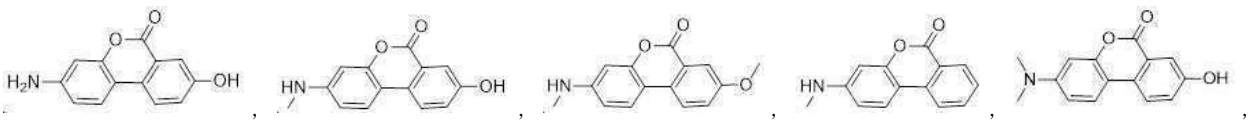
청구항 150

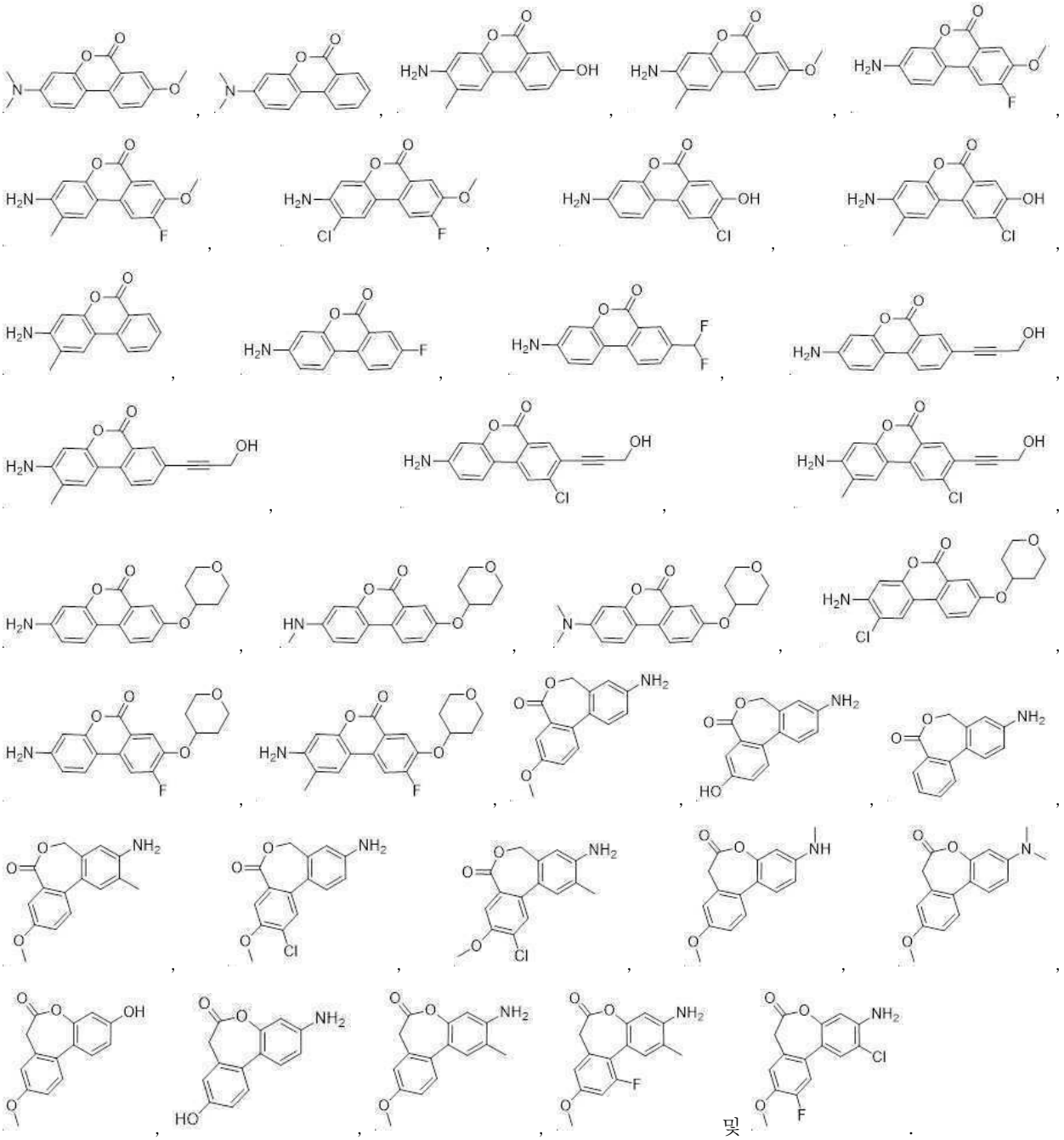
제147항 또는 제148항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:



청구항 151

제131항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

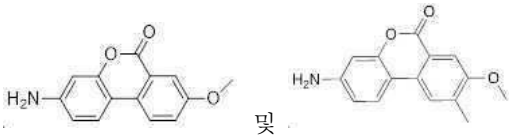




및

청구항 152

제131항에 있어서, 상기 화합물은

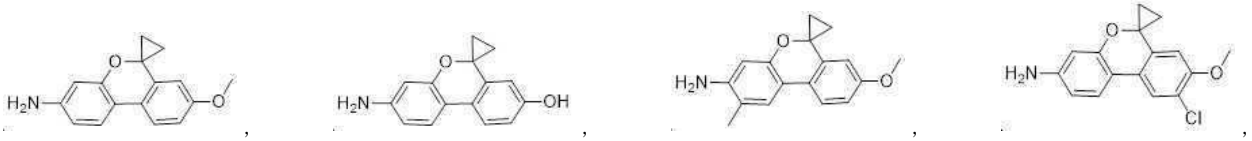


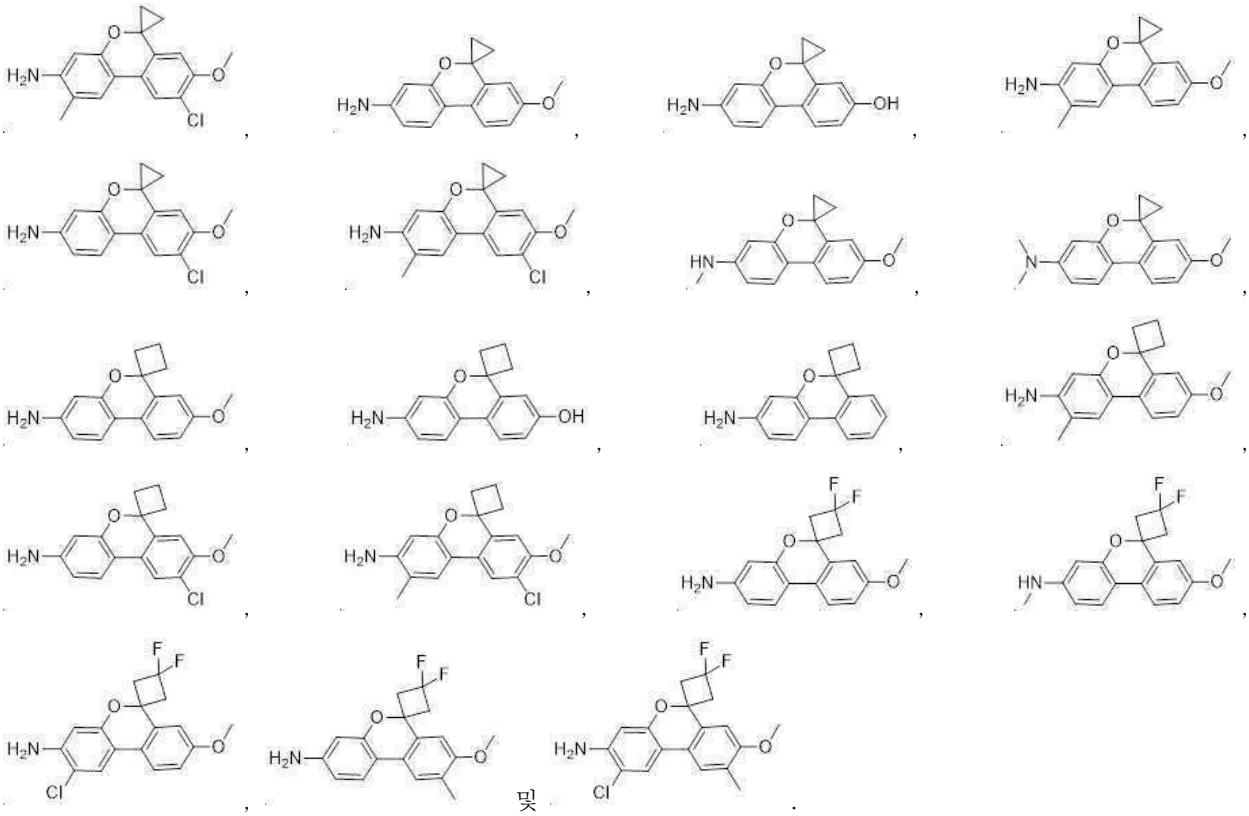
및

인, 화합물.

청구항 153

제131항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:

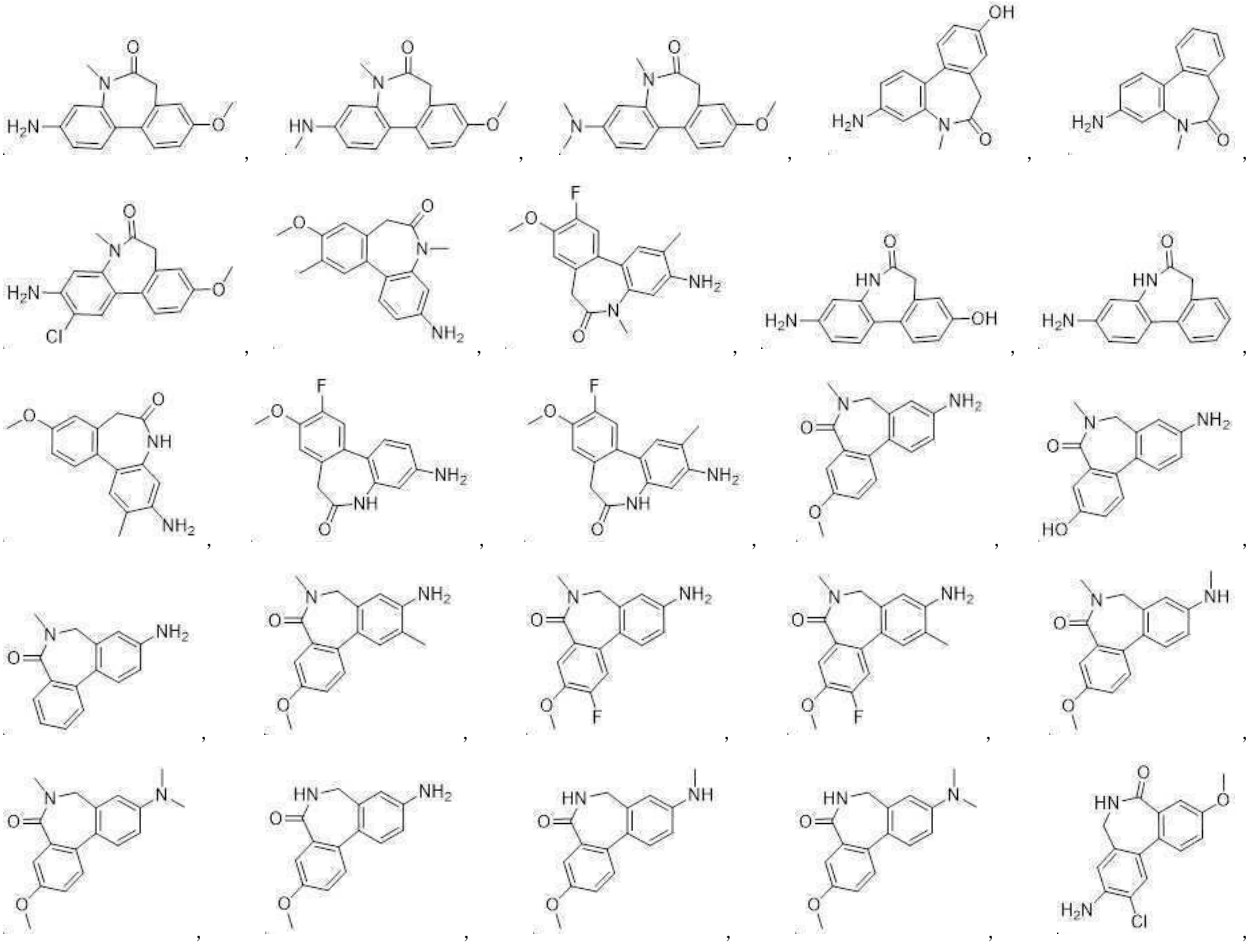


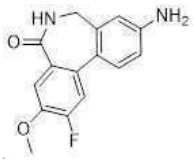
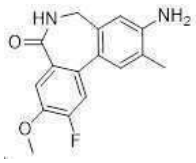


및

청구항 154

제131항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 화합물:



또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 155

약제학적 조성물로서, 제1항 내지 제154항 중 어느 한 항의 화합물; 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 156

신경 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경 질환을 치료하는 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제154항 중 어느 한 항의 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 157

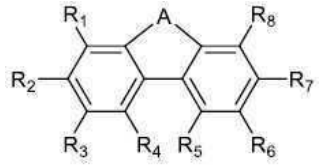
미토콘드리아 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 미토콘드리아 질환을 치료하는 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제154항 중 어느 한 항의 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 158

페롭토시스(ferroptosis)의 저해를 필요로 하는 대상체에서 페롭토시스를 저해하는 방법으로서, 유효량의 제1항 내지 제154항 중 어느 한 항의 화합물을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

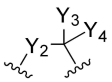
청구항 159

신경 질환의 치료, 미토콘드리아 질환의 치료 또는 페롭토시스의 저해를 필요로 하는 대상체에서 신경 질환을 치료하거나, 미토콘드리아 질환을 치료하거나 또는 페롭토시스를 저해하는 방법으로서, 유효량의 하기 화학식 (Ii)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법:



(Ii)

식 중,

A는  및  로부터 선택되고;

X_1은 O이고;

Y_1은 O 및 NH로부터 선택되고;

Y_2는 O이고;

Y_3 및 Y_4는 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고,

R_4 및 R_5는 독립적으로 H, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

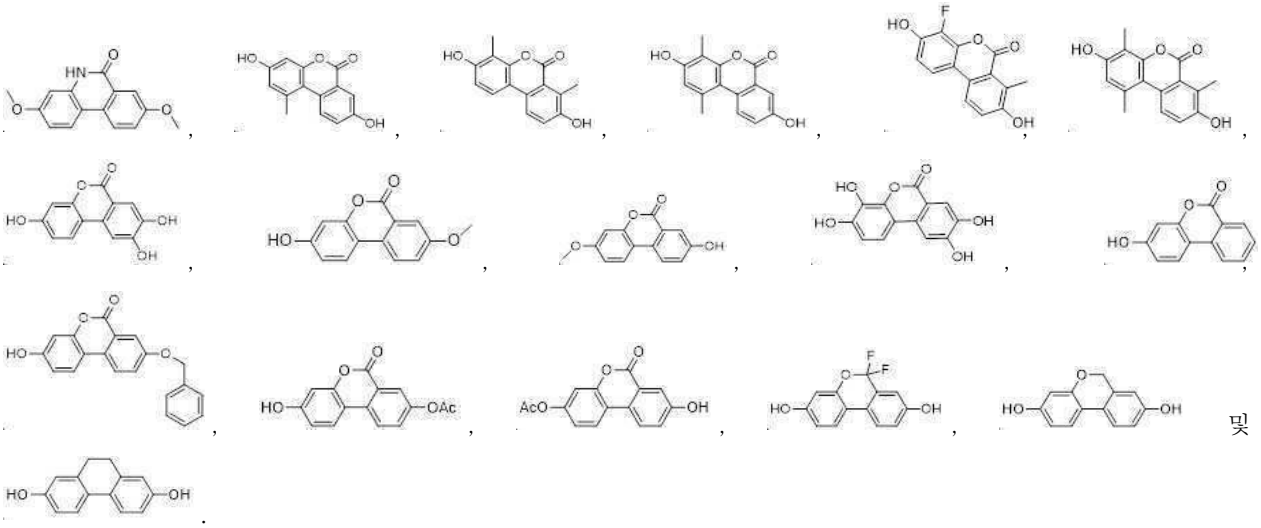
R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고; 그리고

R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

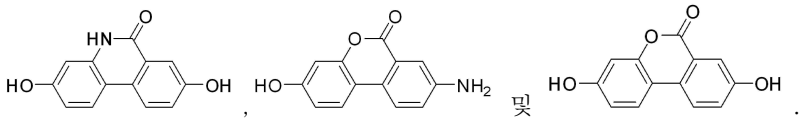
청구항 160

제159항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 방법:



청구항 161

제159항에 있어서, 상기 화합물은 다음으로부터 선택되는, 방법:



청구항 162

제159항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 신경 질환이 상기 대상체에서 치료되는, 방법.

청구항 163

제159항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 미토콘드리아 질환이 상기 대상체에서 치료되는, 방법.

청구항 164

제159항 내지 제161항 중 어느 한 항에 있어서, 페롭토시스가 상기 대상체에서 저해되는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2021년 1월 27일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/142,333호의 우선권을 주장하며, 이 기초출원의 내용은 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

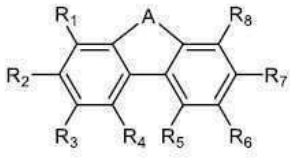
배 경 기 술

[0002] 우롤리틴은 여러 건강 상태의 개선에 강력한 영향을 미치며, 시험관내 및 생체내에서 생물학적으로 매우 활성이 높은 것으로 나타났다. 우롤리틴은 비만, 기억력 감퇴, 대사율 감소, 대사 증후군, 진성 당뇨병, 심혈관 질환, 고지혈증, 신경퇴행성 질환, 인지 장애, 기분 장애, 스트레스, 불안 장애, 지방간 질환(예를 들어, NAFLD 또는 NASH)을 포함하는 부적절한 미토콘드리아 활성과 관련된 병태를 포함하는 다양한 병태, 및 간 기능의 개선 및 체중 관리를 위한 치료제로 제안되었다. 특히, 우롤리틴은 근육 기능의 향상에 유익한 효과가 있는 것으로 나타났다.

발명의 내용

[0003] 본 발명의 일 양태는 신경 및 미토콘드리아 질환을 치료하는 데 유용한 화합물, 조성물 및 방법을 제공한다.

[0004] 따라서, 하기 화학식 (Ia)의 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:



(Ia)

[0005]

[0006] 식 중,

[0007] A는  이고;

[0008] X_1은 O 및 S로부터 선택되고;

[0009] Y_1는 O이고;

[0010] R_1, R_4, R_5 및 R_8는 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0011] R_3 및 R_6은 독립적으로 H, CN, OH, CF_3, 할로겐 및 알킬로부터 선택되고;

[0012] R_2 및 R_7 중 하나는 H, OH 또는 OAc이고, R_2 및 R_7 중 다른 하나는 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$이고;

[0013] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

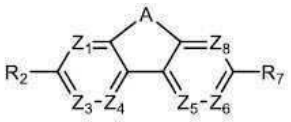
[0014] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, C(O)-알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0015] 각각의 R_{11}은 H 및 알킬로부터 선택되고;

[0016] 각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0017] 단, X_1 및 Y_1이 각각 O이고, R_2가 OH이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8가 각각 H이면, R_7은 OBn이 아니고, X_1 및 Y_1이 각각 O이고, R_7이 OH이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_2는 $OCH_2C(O)NH_2$가 아니다.

[0018] 또한, 하기 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:

[0019] 

(Ib)

[0020] 식 중,

[0021] A는  이고;

[0022] X_1은 O 및 S로부터 선택되고;

[0023] Y_1은 O이고;

[0024] Z_1은 N 및 C-R_1로부터 선택되고;

[0025] Z_3은 N 및 C-R_3으로부터 선택되고;

[0026] Z_4는 N 및 C-R_4로부터 선택되고;

[0027] Z_5는 N 및 C-R_5로부터 선택되고;

[0028] Z_6은 N 및 C-R_6으로부터 선택되고;

[0029] Z_8은 N 및 C-R_8로부터 선택되고;

[0030] R_1, R_4, R_5 및 R_8은 독립적으로 H, 할로겐 및 아미노알킬로부터 선택되고, 그리고

[0031] R_2, R_3, R_6 및 R_7은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알케닐-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되거나,

[0032] 또는 한 쌍의 R_1과 R_2, R_2와 R_3, R_6과 R_7 또는 R_7과 R_8은 이들이 결합된 고리와 함께 바이헤테로아릴을 형성하고;

[0033] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0034] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알케닐, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0035] 각각의 R_{11}은 H 및 알킬로부터 선택되고;

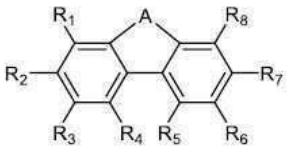
[0036] 각각의 R_{12}는 알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0037] 단, X_1 및 Y_1이 O이면, Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 또는 Z_8 중 적어도 하나는 N이거나, 또는

[0038] R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 적어도 하나는 H 또는 OH가 아니고, R_1 및 R_8은 둘 다 할로겐이 아니며, X_1 및 Y_1이 O

이고, R_2 및 R_7이 각각 OH이고, R_1, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_3은 Br이 아니다.

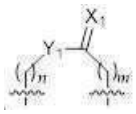
[0039] 또한, 하기 화학식 (Ic)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:



(Ic)

[0040]

[0041] 식 중,

[0042] A는  이고;

[0043] n 및 m 중 하나는 0이고; n 및m 중 다른 하나는 1이고;

[0044] X_1 및 Y_1은 각각 O이고;

[0045] R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고;

[0046] R_4 및 R_5는 독립적으로 H, 할로겐 및 알킬로부터 선택되고;

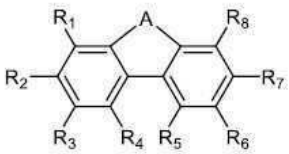
[0047] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0048] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0049] R_{11}은 H 및 알킬로부터 선택되고; 그리고

[0050] R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

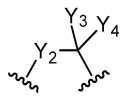
[0051] 또한, 하기 화학식 (Id)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:



(Id)

[0052]

[0053] 식 중,

[0054] A는  이고;

[0055] Y_2는 O이고;

[0056] Y_3 및 Y_4는 독립적으로 H, 할로겐 및 알킬로부터 선택되거나; 또는 이들이 결합된 탄소와 함께 결합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0057] R_1, R_4, R_5 및 R_8은 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0058] R_2, R_3, R_6 및 R_7은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고;

[0059] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

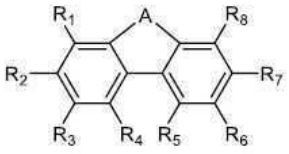
[0060] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0061] 각각의 R_{11}은 H 및 알킬로부터 선택되고;

[0062] 각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0063] 단, Y_2가 O이고, R_2 및 R_7이 각각 OH이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, X_3 및 X_4는 둘 다 할로겐이 아니다.

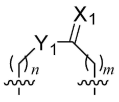
[0064] 또한, 하기 화학식 (Ie)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:



(Ie)

[0065]

[0066] 식 중,

[0067] A는  이고;

[0068] n 및 m은 둘 다 0이거나; 또는 n 및 m 중 하나는 0이고 n 및 m 중 다른 하나는 1이고;

[0069] X_1은 O이고;

[0070] Y_1은 NH, $N-CH_3$, N-t-Bu, N-사이클로알킬 및 N-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0071] R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고;

[0072] R_4 및 R_5는 독립적으로 H, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0073] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

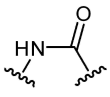
[0074] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알

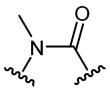
킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0075] 각각의 R_{11}은 H 및 알킬로부터 선택되고;

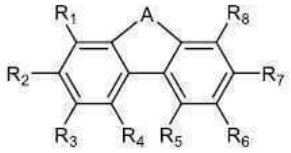
[0076] 각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되되;

[0077] 단, R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8 중 2개 이하는 OH 또는 OCH_3이고,

[0078] A가  이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_2 및 R_7은 둘 다 OH, 둘 다 OCH_3 또는 둘 다 OR_{10}가 아니고, 그리고

[0079] A가  이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_2 및 R_7은 둘 다 OR_{10} 이 아니다.

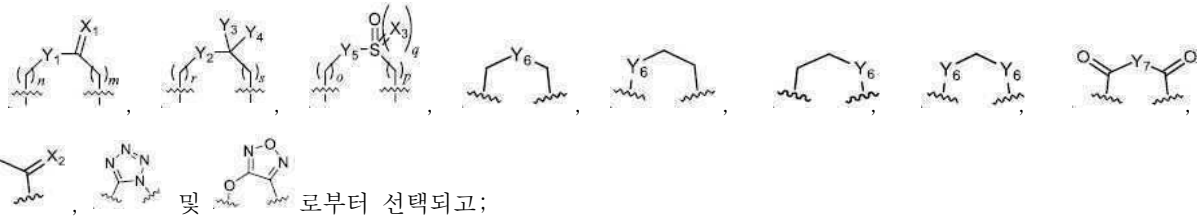
[0080] 또한, 하기 화학식 (If)의 화합물이 본 명세서에 제공된다:



(If)

[0081]

[0082] 식 중,

[0083] A는  , 및 로부터 선택되고;

[0084] n 및 m은 둘 다 0이거나; 또는 n 및 m 중 하나는 0이고 n 및 m 중 다른 하나는 1이고;

[0085] o 및 p는 둘 다 0이거나; 또는 o 및 p 중 하나는 0이고 o 및 p 중 다른 하나는 1이고;

[0086] q는 0 또는 1이고;

[0087] r 및 s는 둘 다 0이거나; 또는 r 및 s 중 하나는 0이고 r 및 s 중 다른 하나는 1이고;

[0088] X_1 및 X_2는 각각 O이고;

[0089] X_3은 O 또는 N(알킬)이고;

[0090] Y_1은 S이고;

[0091] Y_2는 O, CH_2, NH, N-알킬, S, S(O) 및 SO_2로부터 선택되고;

[0092] Y_3 및 Y_4는 독립적으로 H, 할로겐, OH 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 이들이 결합된 탄소와 함께 결합하여 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬을 형성하고;

[0093] Y_5는 CH_2, NH, N-알킬, N-아르알킬, N-사이클로알킬 및 N-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0094] 각각의 Y_6은 독립적으로 O, S, S(O), SO_2, NH, N-알킬, N-알킬아릴 및 N-사이클로알킬로부터 선택되고;

[0095] Y_7은 O, NH 및 N-알킬로부터 선택되고;

[0096] Y_8은 O 및 S로부터 선택되고;

[0097] R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고,

[0098] R_4 및 R_5는 독립적으로 H, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

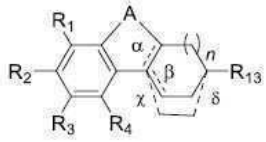
[0099] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0100] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0101] 각각의 R_{11}은 H 및 알킬로부터 선택되고;

[0102] 각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되되; 단, Y_2가 CH_2인 경우, Y_3 또는 Y_4 중 하나는 H가 아니거나 또는 Y_3 또는 Y_4는 이들이 결합된 탄소와 함께 결합하여 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, Y_2가 O이면, r 및 s 중 하나는 0이고 r 및 s 중 나머지는 1이다.

[0103] 또한, 하기 화학식 (Ig)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본 명세서에 제공된다:

[0104] 

(Ig)

[0105] 식 중,

[0106] α 및 β, χ 및 δ는 존재하거나 또는 존재하지 않는 결합이되, 단, α가 존재하면 β는 존재하지 않고, β가 존재하면 α는 존재하지 않으며, α 및 β 중 하나가 존재하면 χ 및 δ는 각각 존재하지 않고;

[0107] n은 0 또는 1이고;

[0108] A는 

및 

로부터 선택되고;

[0109] X_1은 O이고;

[0110] Y_1은 NH, N-알킬, N-사이클로알킬 및 O로부터 선택되고; R_1, R_2 및 R_3은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고,

[0111] R_4는 H, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0112] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알

킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

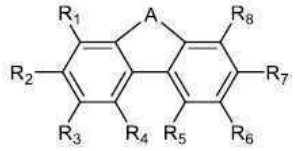
[0113] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0114] 각각의 R_{11}은 H 및 알킬로부터 선택되고;

[0115] 각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0116] R_{13}은 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2 및 NHAc로부터 선택된다.

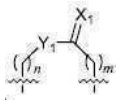
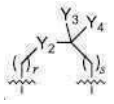
[0117] 또한, 하기 화학식 (Ih)의 화합물이 본 명세서에 제공된다:



(Ih)

[0118]

[0119] 식 중,

[0120] A는  또는  로부터 선택되고;

[0121] n 및 m은 둘 다 0이거나; 또는 n 및 m 중 하나는 0이고 n 및 m 중 다른 하나는 1이고;

[0122] r 및 s는 둘 다 0이거나; 또는 r 및 s 중 하나는 0이고 r 및 s 중 다른 하나는 1이고;

[0123] X_1은 O이고;

[0124] Y_1은 O, NH, N-알킬 및 N-사이클로알킬로부터 선택되고;

[0125] Y_2는 O이고;

[0126] Y_3 및 Y_4는 독립적으로 H, 할로겐 및 알킬로부터 선택되거나, 또는 이들이 결합된 탄소와 함께 결합하여 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬을 형성하고;

[0127] R_1, R_4, R_5 및 R_8은 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0128] R_3 및 R_6은 독립적으로 H, CN, OH, CF_3, 할로겐 및 알킬로부터 선택되고;

[0129] R_2 및 R_7 중 하나는 NH_2, $NHCH_3$ 및 $N(CH_3)_2$이고, R_2 및 R_7 중 다른 하나는 H, 할로겐, OCH_3, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고;

[0130] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

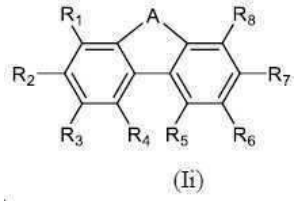
[0131] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0132] 각각의 R_{11}은 H 및 알킬로부터 선택되고;

[0133] 각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

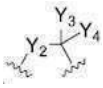
[0134] 단, A가  이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이며, R_7이 NH_2이면, R_2는 OH가 아니다.

[0135] 본 발명의 또 다른 양태는 신경 질환 또는 미토콘드리아 질환을 치료하는 방법에 관한 것으로, 유효량의 하기 화학식 (Ii)의 화합물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:

[0136] 

(Ii)

[0137] 식 중,

[0138] A는  및  로부터 선택되고;

[0139] X_1은 O이고;

[0140] Y_1은 O 및 NH로부터 선택되고;

[0141] Y_2는 O이고;

[0142] Y_3 및 Y_4는 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0143] R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고,

[0144] R_4 및 R_5는 독립적으로 H, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0145] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0146] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0147] R_{11}은 H 및 알킬로부터 선택되고; 그리고

[0148] R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0149] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 등가인 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 테스트에 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 물질이 하기에 기재된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌은 전체가 참조에 의해 원용된다. 상충하는 경우, 정의를 포함한 본 명세서가 우선한다. 또한, 물질, 방법 및 실시예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다.

[0150] 본 발명의 다른 특징, 목적 및 장점은 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0151] **도 1**: 본 발명의 예시적인 화합물에 대한 항염증 검정(항염증(IL-6 MSD): 50 μM에서의 효능(%): RAW 대식세포에서 IL-6 방출 저해에 대한 1차 스크리닝에서의 점수. 0% = DMSO; 100% = IL-6 검출되지 않음); 미토파지(mitophagy) 검정(미토파지 (TOM20): 50 μM에서의 효능(%): C2C12 근아세포에서 미토파지 유도에 대한 1차 스크리닝에서의 점수. 0% = DMSO; 100% = 우롤리틴 A); 및 세포 효능 검정(ATP 함량(Cell-Titer Glo): 50 μM에서의 효능(%): C2C12 근아세포에서 ATP 함량에 대한 1차 스크리닝에서의 점수. 세포 분열 및 세포 사멸에 대한 마커. 0% = DMSO; 100% = 살아남은 세포 없음) 데이터를 요약한 표.

도 2: 본 발명의 예시적인 화합물에 대한 용해도 검정(동적 용해도: C(μM): 물에서 측정된 동적 용해도); 및 약동학적 검정(HLM: CLint(㎕/분/mg 단백질): 인간 간 마이크로솜에서 측정된 고유 청소율. I 단계 대사를 나타냄; MLM: CLint (㎕/분/mg 단백질): 마우스 간 마이크로솜에서 측정된 고유 청소율. I 단계 대사를 나타냄; 간세포: CLint(㎕/분/1Mil 세포): 인간의 온전한 간세포에서 측정된 고유 청소율. I 및 II 단계 대사를 나타냄) 데이터를 요약한 표.

도 3: 본 발명의 예시적인 화합물에 대한 호흡 검정(근관(myotube) 호흡: 최대 효능(%): C2C12 근관에서 기초 호흡에 대한 2차 스크리닝에서의 점수. 0% = DMSO; 100% = 우롤리틴 A; 근관 호흡: 최대 효능 농도(μM): C2C12 근관에서 최대 효능이 관찰된 농도; 근관 호흡: C2C12 근관에서 독성의 징후) 데이터를 요약한 표.

도 4: 본 발명의 예시적인 화합물에 대한 추가적인 항염증 검정(항염증(IL-6 MSD): 50 μM에서의 효능(%): RAW 대식세포에서 IL-6 방출 저해에 대한 1차 스크리닝에서의 점수. 0% = DMSO; 100% = IL-6 검출되지 않음); 미토파지 검정(미토파지 (TOM20): 50 μM에서의 효능(%): C2C12 근아세포에서 미토파지 유도에 대한 1차 스크리닝에서의 점수. 0% = DMSO; 100% = 우롤리틴 A), 최대 효능% 및 최대 효능 농도); 세포 효능 검정(ATP 함량(Cell-Titer Glo): 50 μM에서의 효능(%): C2C12 근아세포에서 ATP 함량에 대한 1차 스크리닝에서의 점수. 세포 분열 및 세포 사멸의 마커. 0% = DMSO; 100% = 살아남은 세포 없음) 데이터를 요약한 표.

도 5: 추가적인 용해도 검정(동적 용해도: C(μM): 물에서 측정된 동적 용해도) 데이터를 요약한 표.

도 6: 본 발명의 예시적인 화합물에 대한 추가적인 호흡 검정(근관 호흡: 최대 효능(%): C2C12 근관에서 기초 호흡에 대한 2차 스크리닝에서의 점수. 0% = DMSO; 100% = 우롤리틴 A; 근관 호흡: 최대 효능 농도(μM): C2C12 근관에서 최대 효능이 관찰된 농도; 근관 호흡: C2C12 근관에서 독성의 징후) 데이터를 요약한 표.

도 7: 본 발명의 예시적인 화합물에 대해 마우스에서 Cmax(ng/g 조직)에 의해 측정된 근육, 뇌 조직 및 폐 침투를 요약한 표.

도 8: 본 발명의 예시적인 화합물의 선택된 화합물의 항-페롭토시스(anti-ferroptotic) 활성: 항-페롭토시스 활성. 최대 효능 퍼센트(%), 최대 효능 퍼센트의 농도(μM)를 요약한 표.

도 9: 본 발명의 예시적인 화합물에 대해 마우스에서 측정된 용해도 검정(동적 용해도: C(μM): 물에서 측정된 동적 용해도) 및 생체내 생체이용률을 요약한 표.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0152] 정의

[0153] 편의상, 본 발명을 더 설명하기 전에, 명세서, 실시예 및 첨부된 청구범위에 사용된 특정 용어를 여기에 모아두었다. 이들 정의는 본 개시내용의 나머지 부분에 비추어 읽어야 하며 당업자에 의해 이해되어야 한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0154] 본 발명을 더 쉽게 이해하기 위해, 소정의 용어 및 어구가 아래 및 명세서 전반에 걸쳐 정의된다.

[0155] 단수 관사는 본 명세서에서 관사의 문법적 대상 중 하나 또는 하나 초과(즉, 적어도 하나)를 지칭하기 위해 사용된다. 예로서, "요소" 하나의 요소 또는 하나 초과의 요소를 의미한다.

[0156] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 어구 "및/또는"은 그렇게 결합된 요소, 즉, 어떤 경우에는 결합적으로 존재하고 다른 경우에는 분리적으로 존재하는 요소의 "둘 중 하나 또는 둘 다"를 의미하는 것으로 이해되어야 한

다. "및/또는"으로 열거된 여러 요소는 동일한 방식으로, 즉, 그렇게 결합된 요소 중 "하나 이상"으로 해석되어야 한다. "및/또는" 절에 의해 구체적으로 식별된 요소 이외의 다른 요소가 선택적으로 존재할 수 있으며, 이는 이러한 구체적으로 식별된 요소와 관련이 있는지 여부에 관계가 없다. 따라서, 비제한적인 예로서, "포함하는"과 같은 개방형 언어와 함께 사용될 때 "A 및/또는 B"에 대한 언급은 일 실시형태에서, A만(선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 또 다른 실시형태에서, B만(선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 실시형태에서, A 및 B 모두(선택적으로 다른 요소를 포함함); 등을 지칭할 수 있다.

[0157] 본 명세서 및 청구범위에서 사용된 바와 같이, "또는"은 위에서 정의된 바와 같은 "및/또는"과 동일한 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 목록에서 항목을 분리할 때, "또는" 또는 "및/또는"은 포괄적으로 해석되어야 하며, 즉, 요소의 수 또는 목록 및 선택적으로 목록에 없는 추가적인 항목 중 적어도 하나를 포함하지만 하나 초과를 포함하는 것으로 해석된다. "하나만" 또는 "정확히 하나"와 같이 명백히 반대되는 용어 또는 청구범위에서 사용될 때, "~로 이루어지는"이라는 용어만이 요소의 수 또는 목록의 정확히 하나의 요소를 포함하는 것을 지칭할 것이다. 일반적으로, 봉 명세서에서 사용되는 용어 "또는"은 "둘 중 하나", "~ 중 하나", "~ 중 오직 하나" 또는 "~ 중 정확히 하나"와 같은 배타적 용어가 선행하는 경우에만 배타적 대안(즉, "하나 또는 다른 하나")을 나타내는 것으로 해석되어야 한다. 청구범위에서 사용될 때 "~로 본질적으로 이루어지는"은 특허법 분야에서 사용되는 일반적인 의미를 가질 것이다.

[0158] 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 어구 "적어도 하나"는 하나 이상의 요소의 목록과 관련하여 요소의 목록에 있는 임의의 하나 이상의 요소로부터 선택된 적어도 하나의 요소를 의미하는 것으로 이해되어야 하지만, 반드시 요소의 목록 내에 구체적으로 열거된 각 요소 및 모든 요소 중 적어도 하나를 포함할 필요는 없으며 요소의 목록에 있는 요소의 임의의 조합을 배제하지 않는다. 이 정의는 또한 "적어도 하나"라는 어구가 언급하는 요소의 목록 내에서 구체적으로 식별된 요소와 관련이 있는지 여부에 관계없이 요소가 선택적으로 존재할 수 있음을 허용한다. 따라서, 비제한적인 예로서, "A 및 B 중 적어도 하나"(또는, 동등하게 "A 또는 B 중 적어도 하나" 또는 동등하게 "A 및/또는 B 중 적어도 하나")는 일 실시형태에서, 선택적으로 B 없이 하나 초과의 A를 포함하는 적어도 하나(및 선택적으로 B 이외의 요소를 포함함); 또 다른 실시형태에서, 선택적으로 A 없이 하나 초과의 B를 포함하는 적어도 하나(및 선택적으로 A 이외의 요소를 포함함); 또 다른 실시형태에서, 선택적으로 하나 초과의 A를 포함하는 적어도 하나 및 선택적으로 하나 초과의 B를 포함하는 적어도 하나(및 선택적으로 다른 요소를 포함함); 등을 지칭할 수 있다.

[0159] 또한, 명백히 반대로 나타내지 않는 한, 하나 초과의 단계 또는 동작을 포함하는 본 명세서에 청구된 임의의 방법에서, 방법의 단계 또는 동작의 순서는 반드시 방법의 단계 또는 동작이 인용된 순서로 제한되지 않는다는 것을 이해하여야 한다.

[0160] 청구범위뿐만 아니라 상기 명세서에서, "포함하는(comprising)", "포함하는(including)", "보유하는(carrying)", "가지고 있는(having)", "함유하는(containing)", "수반하는(involving)", "보유하는(holding)", "약 로 구성된(composed of)" 등과 같은 모든 접속구는 개방형, 즉, 포함하지만 이에 제한되지 않는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "약 로 이루어지는" 및 "약 로 본질적으로 이루어지는"이라는 접속구만 미국 특허청 특허 심사 절차 매뉴얼 부문 2111.03에 명시된 바와 같이 각각 폐쇄형 또는 반폐쇄형 접속구이다.

[0161] 본 발명의 조성물에 함유된 소정의 화합물은 특히 기하학적 또는 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 또한, 본 발명의 중합체는 또한 광학적으로 활성일 수 있다. 본 발명은 본 발명의 범위 내에 속하는 것으로서 시스- 및 트랜스-이성질체, *R*- 및 *S*-거울상이성질체, 부분입체이성질체, (d)-이성질체, (l)-이성질체, 이들의 라세미 혼합물 및 이들의 기타 혼합물을 포함하는 이러한 모든 화합물을 상정한다. 추가적인 비대칭 탄소 원자는 알킬기와 같은 치환기에 존재할 수 있다. 이러한 모든 이성질체뿐만 아니라 이들의 혼합물은 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

[0162] "기하학적 이성질체"는 탄소-탄소 이중 결합, 사이클로알킬 고리 또는 브리지된 이환식 시스템과 관련하여 치환기 원자의 배향이 다른 이성질체를 의미한다. 탄소-탄소 이중 결합의 각 면에 있는 원자(H 제외)는 E(치환기가 탄소-탄소 이중 결합의 반대쪽에 있음) 또는 Z(치환기가 동일한 쪽에 있음) 배열일 수 있다. "R", "S", "S*", "R*", "E", "Z", "시스" 및 "트랜스"는 코어 분자에 대한 배열을 나타낸다. 개시된 소정의 화합물은 "회전장애이성질체(atropisomeric)" 형태 또는 "회전장애이성질체(atropisomer)"로 존재할 수 있다. 회전장애이성질체는 회전에 대한 입체 변형 장벽이 이형태체(conformer)의 단리를 허용하기에 충분히 높은 단일 결합에 대한 회전 방해로 인해 생성되는 입체이성질체이다. 본 발명의 화합물은 이성질체-특이적 합성에 의해 개별 이성질체로서 제조되거나 또는 이성질체의 혼합물로부터 분해될 수 있다. 종래의 분해 기법은 광학적으로 활성인 산을 사용하

여 이성질체 쌍의 각각 이성질체의 유리 염기의 염을 형성하는 것(이후 유리 염기의 분별 결정화 및 재생), 광학적으로 활성인 아민을 사용하여 이성질체 쌍의 각각 이성질체의 산 형태의 염을 형성하는 것(이후 유리 산의 분별 결정화 및 재생), 광학적으로 순수한 산, 아민 또는 알코올을 사용하여 이성질체 쌍의 각각 이성질체의 에스터 또는 아마이드를 형성하는 것(이후 크로마토그래피 분리 및 카이랄 보조제의 제거) 또는 잘 알려진 다양한 크로마토그래피 방법을 사용하여 출발 물질 또는 최종 생성물의 이성질체 혼합물을 분해하는 것을 포함한다.

[0163] 예를 들어, 본 발명의 화합물의 특정 거울상이성질체가 요구되는 경우, 이는 비대칭 합성에 의해 또는 카이랄 보조제를 사용한 유도체화에 의해 제조될 수 있으며, 여기서 생성된 부분입체이성질체 혼합물은 분리되고, 순수한 목적하는 거울상이성질체를 얻기 위해 보조기가 절단된다. 대안적으로, 분자가 아미노와 같은 염기성 작용기 또는 카복실과 같은 산성 작용기를 포함하는 경우, 부분입체이성질체 염은 적절한 광학적으로-활성인 산 또는 염기로 형성되고, 이어서, 당업계에 잘 알려진 분별 결정화 또는 크로마토그래피 수단에 의해 형성된 부분입체이성질체의 분해 및 순수한 거울상이성질체의 후속적인 회수가 뒤따른다.

[0164] 몰 분율에 의한 순도 퍼센트는 거울상이성질체(또는 부분입체이성질체)의 몰 비 또는 거울상이성질체(또는 부분입체이성질체)의 몰에 이의 광학 이성질체의 몰을 더한 비이다. 개시된 화합물의 입체화학이 구조에 의해 명명되거나 또는 묘사되는 경우, 명명되거나 또는 묘사된 입체이성질체는 다른 입체이성질체에 비해 몰 분율로 적어도 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 99% 또는 약 99.9% 순수하다. 단일 거울상이성질체가 구조에 의해 명명되거나 또는 묘사되는 경우, 묘사되거나 또는 명명된 거울상이성질체는 몰 분율로 적어도 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 99% 또는 약 99.9% 순수하다. 단일 부분입체이성질체가 구조에 의해 명명되거나 묘사되는 경우, 묘사되거나 또는 명명된 부분입체이성질체는 몰 분율로 적어도 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 약 99% 또는 약 99.9% 순수하다.

[0165] 개시된 화합물이 입체화학을 나타내지 않고 구조에 의해 명명되거나 묘사되고 화합물이 적어도 하나의 카이랄 중심을 갖는 경우, 명칭 또는 구조는 상응하는 광학 이성질체가 없는 화합물의 거울상이성질체, 화합물의 라세미 혼합물 또는 이의 상응하는 광학 이성질체에 비해 하나의 거울상이성질체가 풍부한 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 개시된 화합물이 입체화학을 나타내지 않고 구조에 의해 명명되거나 묘사되고 2개 이상의 카이랄 중심을 갖는 경우, 명칭 또는 구조는 다른 부분입체이성질체가 없는 부분입체이성질체, 다른 부분입체이성질체 쌍이 없는 다수의 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 쌍의 혼합물, 하나의 부분입체이성질체가 다른 부분입체이성질체(들)에 비해 풍부한 부분입체이성질체의 혼합물 또는 하나 이상의 부분입체이성질체가 다른 부분입체이성질체에 비해 풍부한 부분입체이성질체의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명은 이러한 모든 형태를 포함한다.

[0166] 본 명세서에 묘사된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재에서만 다른 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체하거나 또는 탄소를 ^{13}C-풍부 또는 ^{14}C-풍부 탄소로 대체하여 생성된 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0167] 본 명세서에서 사용되는 용어 "프로드러그"는 생리학적 조건하에서 치료학적 활성제로 전환되는 화합물을 포함한다. 프로드러그를 만드는 일반적인 방법은 목적하는 분자를 나타내기 위해 생리학적 조건하에 가수분해되는 선택된 모이어티를 포함시키는 것이다. 다른 실시형태에서, 프로드러그는 숙주 동물의 효소적 활성에 의해 전환된다.

[0168] 본 명세서에서 사용되는 어구 "약제학적으로 허용 가능한 부형제" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 대상 화학물질을 신체의 한 기관 또는 부분에서 신체의 또 다른 기관 또는 부분으로 운반하거나 또는 수송하는 데 관여하는 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질과 같은 약제학적으로 허용 가능한 물질, 조성물 또는 비히클을 의미한다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분과 상용성이 있고, 환자에게 해롭지 않으며 및 실질적으로 비발열원성이라는 점에서 "허용 가능"해야 한다. 약제학적으로 허용 가능한 담체의 역할을 할 수 있는 물질의 몇 가지 예는 다음을 포함한다: (1) 당, 예컨대, 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대, 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대, 소듐 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말화된 트래거캔트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대, 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예컨대, 땅콩유, 면실유, 홍화유, 참깨유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; (10) 글리콜, 예컨대, 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대, 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스터, 예컨대, 에틸 올리에이트 및 에틸 라우레이트; (13) 아가; (14) 완충제, 예컨대, 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; (15) 알긴산; (16) 무-발열원수; (17) 등장성 식염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알코올; (20) 포스페이트 완충 용액; 및 (21) 약제학적 제형에 사용되는 기타 무독성

상용성 물질. 소정의 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 비발열원성이며, 즉, 환자에게 투여될 때 상당한 온도 상승을 유발하지 않는다.

[0169] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 화합물(들)의 상대적으로 무독성, 무기 및 유기 산 부가염을 지칭한다. 이들 염은 화합물(들)의 최종 단리 및 정제 동안 제자리에서(in situ) 제조되거나 또는 유리 염기 형태의 정제된 화합물(들)을 적합한 유기산 또는 무기산과 개별적으로 반응시키고 이렇게 형성된 염을 단리함으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염은 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, 아세테이트, 발러레이트, 올리에이트, 팔미테이트, 스테아레이트, 라우레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 토실레이트, 시트레이트, 말리에이트, 퓨마레이트, 석시네이트, 타트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토바이오네이트 및 라우릴설포네이트 염 등을 포함한다(예를 들어, 문헌 [Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci*. 66:1-19] 참조).

[0170] 다른 경우에, 본 발명의 방법에 유용한 화합물은 하나 이상의 산성 작용기를 포함할 수 있으며, 따라서, 약제학적으로 허용 가능한 염기와 약제학적으로 허용 가능한 염을 형성할 수 있다. 이러한 경우에, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 화합물(들)의 상대적으로 무독성인 무기 및 유기 염기 부가염을 지칭한다. 이들 염은 마찬가지로 화합물(들)의 최종 단리 및 정제 동안 제자리에서 제조될 수 있거나 또는 유리 산 형태의 정제된 화합물(들)을 약제학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트와 같은 적합한 염기, 암모니아 또는 약제학적으로 허용 가능한 유기 1차, 2차 또는 3차 아민과 개별적으로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 리튬, 소듐, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 및 알루미늄 염 등을 포함한다. 염기 부가염의 형성에 유용한 대표적인 유기 아민은 에틸아민, 다이에틸아민, 에틸렌다이아민, 에탄올아민, 다이에탄올아민, 피페라진 등을 포함한다(예를 들어, 상기 문헌[Berge et al.] 참조).

[0171] 용어 "약제학적으로 허용 가능한 공결정"은 소분자와 형식적인 이온 상호작용을 형성하지 않는 고체 공형성체(coformer)를 지칭한다.

[0172] 치료에 사용하는 것과 관련하여 화합물의 "치료학적 유효량"(또는 "유효량")은 목적하는 투여 양생법의 일부로서 (포유동물, 바람직하게는 인간에게) 투여될 때, 예를 들어, 임의의 의학적 치료에 적용할 수 있는 합리적인 이익/위험 비로 치료될 장애 또는 병태에 대한 임상적으로 허용 가능한 표준 또는 미용 목적에 따라 증상을 완화시키거나, 병태를 개선하거나 질환 병태의 발병을 늦추는 제제에서 화합물의 양을 지칭한다.

[0173] 용어 "예방적 또는 치료적" 치료는 당해 분야에서 인식되고, 대상 조성물 중 하나 이상의 숙주에 대한 투여를 포함한다. 원치 않는 병태(예를 들어, 숙주 동물의 질환 또는 다른 원치 않는 상태)의 임상적 징후 이전에 투여되는 경우, 치료는 예방적인 반면(즉, 이는 원치 않는 병태가 발생하지 않도록 숙주를 보호함), 원치 않는 병태의 징후 후 투여되는 경우, 치료는 치료적이다(즉, 이는 기존의 원치 않는 병태 또는 이의 부작용을 감소, 개선 또는 안정화하기 위한 것임).

[0174] 용어 "환자" 또는 "대상체"는 특정 치료를 필요로 하는 포유동물을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 환자는 영장류, 개, 고양이 또는 말이다. 소정의 실시형태에서, 환자는 인간이다.

[0175] 지방족 사슬은 아래 정의된 알킬, 알켄일 및 알킨일의 부류를 포함한다. 직선형 지방족 사슬은 비분지형 탄소 사슬 모이어티로 제한된다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "지방족기"는 직쇄, 분지쇄 또는 환식 지방족 탄화수소기를 지칭하며, 알킬기, 알켄일기 또는 알킨일기와 같은 포화 및 불포화 지방족기를 포함한다.

[0176] "알킬"은 명시된 탄소 원자의 수 또는 명시되지 않은 경우 최대 30개의 탄소 원자를 갖는 완전히 포화된 환식 또는 비환식, 분지형 또는 비분지형 탄소 사슬 모이어티를 지칭한다. 예를 들어, 1개 내지 8개의 탄소 원자의 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 뷰틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸과 같은 모이어티 및 이들 모이어티의 위치 이성질체인 모이어티를 지칭한다. 10개 내지 30개의 탄소 원자의 알킬은 데실, 운데실, 도데실, 트라이데실, 테트라데실, 펜타데실, 헥사데실, 헵타데실, 옥타데실, 노나데실, 에이코실, 헨에이코실, 도코실, 트라이코실 및 테트라코실을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 직쇄 또는 분지형 사슬 알킬은 이의 백본에 30개 이하의 탄소 원자(예를 들어, 직쇄의 경우 C_1-C_{30}, 분지쇄의 경우 C_3-C_{30}), 보다 바람직하게는 20개 이하를 갖는다. 알킬기는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0177] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로알킬"은 탄소 원자 대신에 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 원자를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 알킬 모이어티를 지칭한다.

[0178] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로알킬"은 적어도 하나의 할로겐으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를

지칭한다.

[0179] 본 명세서에서 사용되는 용어 "하이드록시알킬"은 적어도 하나의 하이드록실로 치환된 상기 정의된 바와 같은 알킬기를 지칭한다.

[0180] 본 명세서에서 사용되는 용어 "알킬렌"은 명시된 수의 탄소, 예를 들어, 2개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 알킬기를 지칭하며, 이는 가장 긴 탄소 사슬에서 나머지 화합물에 대한 2개의 부착 지점을 포함한다. 알킬렌기의 비제한적인 예는 메틸렌-(CH_2)-, 에틸렌-(CH_2CH_2)-, n-프로필렌-($CH_2CH_2CH_2$)-, 아이소프로필렌-($CH_2CH(CH_3)$)- 등을 포함한다. 알킬렌기는 환식 또는 비환식, 분지형 또는 비분지형 탄소 사슬 모이어티일 수 있으며, 선택적으로 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0181] "사이클로알킬"은 각각 3개 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 단환식 또는 이환식 또는 브리지된 또는 스피로환식 또는 다환식 포화 탄소환식 고리를 의미한다. 바람직한 사이클로알킬은 이들의 고리 구조에 3개 내지 10개의 탄소 원자를 갖고, 보다 바람직하게는 고리 구조에 3개 내지 6개의 탄소를 갖는다. 사이클로알킬기는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0182] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로사이클로알킬"은 적어도 하나의 할로겐으로 치환된 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬기를 지칭한다.

[0183] "사이클로헤테로알킬" 또는 "헤테로사이클로알킬"은 탄소 원자 대신에 하나 이상의 산소, 황, 질소, 인 또는 규소 원자를 포함하는 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬 모이어티를 지칭한다. 바람직한 사이클로헤테로알킬은 고리 구조에 4개 내지 8개의 탄소 원자 및 헤테로원자를 갖고, 보다 바람직하게는 고리 구조에 4개 내지 6개의 탄소 및 헤테로원자를 갖는다. 사이클로헤테로알킬 또는 헤테로사이클로알킬기는 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0184] 탄소의 수가 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 "저급 알킬"은 위에서 정의된 바와 같은 알킬기를 의미하지만, 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소프로필, n-뷰틸, 아이소뷰틸, sec-뷰틸 및 tert-뷰틸과 같이 백본 구조에 1개 내지 10개의 탄소, 보다 바람직하게는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 마찬가지로, "저급 알켄일" 및 "저급 알킨일"은 유사한 사슬 길이를 갖는다. 출원 전반에 걸쳐, 바람직한 알킬기는 저급 알킬이다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 알킬로 지정된 치환기는 저급 알킬이다.

[0185] "알켄일"은 명시된 탄소 원자의 수 또는 탄소 원자의 수에 대한 제한이 명시되지 않은 경우 최대 26개의 탄소 원자를 갖고; 모이어티에 하나 이상의 이중 결합을 갖는 임의의 환식 또는 비환식, 분지형 또는 비분지형 불포화 탄소 사슬 모이어티를 지칭한다. 6개 내지 26개의 탄소 원자의 알켄일은 다양한 이성질체 형태의 헥센일, 헵텐일, 옥텐일, 노넨일, 데센일, 운데센일, 도덴일, 트라이데센일, 테트라데센일, 펜타데센일, 헥사데센일, 헵타데센일, 옥타데센일, 노나데센일, 에이코센일, 헨에이코소엔일, 도코센일, 트라이코센일 및 테트라코센일로 예시되며, 여기서 불포화 결합(들)은 모이어티의 어느 곳에든 위치할 수 있고, 이중 결합(들)에 대해 (Z) 또는 (E) 배열을 가질 수 있다.

[0186] "알킨일"은 알켄일 범위의 하이드로카르빌 모이어티를 지칭하지만, 모이어티에 하나 이상의 삼중 결합을 갖는다.

[0187] 본 명세서에 사용되는 용어 "아릴"은 고리의 각 원자가 탄소(즉, 탄소환식 아릴)이거나 또는 하나 이상의 원자가 헤테로원자(즉, 헤테로아릴)인 3-원 내지 12-원 치환 또는 비치환된 단일-고리 방향족기를 포함한다. 바람직하게는, 아릴기는 5-원 내지 12-원 고리, 보다 바람직하게는 6-원 내지 10-원 고리를 포함한다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접 고리에 공통인 2개 이상의 환식 고리를 갖는 다환식 고리 시스템을 포함하되, 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 예를 들어, 다른 환식 고리는 사이클로알킬, 사이클로알켄일, 사이클로알킨일, 아릴, 헤테로아릴 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 탄소환식 아릴기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 페놀, 아닐린 등을 포함한다. 헤테로아릴기는 치환 또는 비치환된 방향족 3-원 내지 12-원 고리 구조, 보다 바람직하게는 5-원 내지 12-원 고리, 보다 바람직하게는 5-원 내지 10-원 고리를 포함하며, 여기서 고리 구조는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴기는, 예를 들어, 피롤, 퓨란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 트라이아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진 및 피리미딘 등을 포함한다. 아릴 및 헤테로아릴은 단환식, 이환식 또는 다환식일 수 있다.

[0188] 본 명세서에서 사용되는 용어 "할로", "할라이드" 또는 "할로겐"은 할로겐을 의미하고, 예를 들어, 방사성 및 비방사성 형태 모두의 플루오로, 클로로, 브로모, 아이오도 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 바람직한

실시형태에서, 할로는 플루오로, 클로로 및 브로모로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0189] 용어 "헤테로사이클릴" 또는 "헤테로환식기"는 3-원 내지 12-원 고리 구조, 보다 바람직하게는 5-원 내지 12-원 고리, 보다 바람직하게는 5-원 내지 10-원 고리를 지칭하며, 여기서 고리 구조는 1개 내지 4개의 헤테로원자를 포함한다. 헤테로사이클은 단환식, 이환식, 스피로환식 또는 다환식일 수 있다. 헤테로사이클릴기, 예를 들어, 티오펜, 티안트렌, 퓨란, 피란, 아이소벤조퓨란, 크로멘, 잔텐, 페녹사티인, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 아이소티아졸, 아이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 인돌리진, 아이소인돌, 인돌, 인다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 아이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 프테리딘, 카바졸, 카볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 피리미딘, 페난트롤린, 페나진, 페나르사진, 페노티아진, 퓨라잔, 페녹사진, 피롤리딘, 옥솔레인, 티올레인, 옥사졸, 피페리딘, 피페라진, 모폴린, 락톤, 락탐, 예컨대, 아제티디논 및 피롤리디논, 설탐, 설톤 등을 포함한다. 헤테로환식 고리는 하나 이상의 위치에서, 예를 들어, 할로겐, 알킬, 아르알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 하이드록실, 아미노, 나이트로, 설피드릴, 이미노, 아미도, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 카보닐, 카복실, 실릴, 설파모일, 설핀일, 에터, 알킬티오, 설폰일, 케톤, 알데하이드, 에스터, 헤테로사이클릴, 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티, $-CF_3$, -CN 등과 같은 위에 기재된 바와 같은 이러한 치환기로 치환될 수 있다.

[0190] 용어 "치환된"은 백본의 하나 이상의 탄소에서 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "약 로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따르며 치환은, 예를 들어, 재배열, 고리화, 제거 등과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는 안정적인 화합물을 생성한다는 암시적 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "치환"은 유기 화합물의 모든 허용 가능한 치환기를 포함하는 것으로 상정된다. 넓은 양태에서, 허용 가능한 치환기는 유기 화합물의 비환식 및 환식, 분지형 및 비분지형, 탄소환식 및 헤테로환식, 방향족 및 비방향족 치환기를 포함한다. 허용 가능한 치환기는 하나 이상일 수 있고, 적절한 유기 화합물에 대해 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해, 질소와 같은 헤테로원자는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자가를 만족시키는 본 명세서에 기재된 유기 화합물의 임의의 허용 가능한 치환기를 가질 수 있다. 치환기는 본 명세서에 기재된 임의의 치환기, 예를 들어, 할로겐, 하이드록실, 카보닐(예컨대, 카복실, 알콕시카보닐, 폼일 또는 아실), 티오카보닐(예컨대, 티오에스터, 티오아세테이트 또는 티오폼에이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 사이아노, 나이트로, 아지도, 설피드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 설폰일, 헤테로사이클릴, 아르알킬 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 치환된 알킬 상의 치환기는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로겐, 카보닐, 사이아노 또는 하이드록실로부터 선택된다. 보다 바람직한 실시형태에서, 치환된 알킬 상의 치환기는 플루오로, 카보닐, 사이아노 또는 하이드록실로부터 선택된다. 치환기는 적절한 경우 그 자체로 치환될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. "비치환"으로 구체적으로 언급되지 않는 한, 본 명세서의 화학적 모이어티에 대한 언급은 치환된 변형체를 포함하는 것으로 이해된다. 예를 들어, "아릴" 기 또는 모이어티에 대한 언급은 암시적으로 둘 다 치환 및 비치환된 변형체를 모두 포함한다.

[0191] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 예를 들어, 알킬, m, n 등의 각 표현의 정의는 그것이 임의의 구조에서 두 번 이상 나타날 때 동일한 구조의 다른 곳에서의 정의와 독립적인 것으로 의도된다.

[0192] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "소분자"는 분자량이 약 3,000달톤 미만인 작은 유기 또는 무기 분자를 지칭한다. 일반적으로, 본 발명에 유용한 소분자는 3,000달톤(Da) 미만의 분자량을 갖는다. 소분자는, 예를 들어, 적어도 약 100Da 내지 약 3,000Da(예를 들어, between 약 100Da 내지 약 3,000Da, 약 100Da 내지 약 2500Da, 약 100Da 내지 약 2,000Da, 약 100Da 내지 약 1,750Da, 약 100Da 내지 약 1,500Da, 약 100Da 내지 약 1,250Da, 약 100Da 내지 약 1,000Da, 약 100Da 내지 약 750Da, 약 100Da 내지 약 500Da, 약 200Da 내지 약 1500, 약 500Da 내지 약 1000, 약 300Da 내지 약 1000Da 또는 약 100Da 내지 약 250Da)일 수 있다.

[0193] 일부 실시형태에서, "소분자"는 전형적으로 약 1000 미만의 분자량을 갖는 유기, 무기 또는 유기금속 화합물을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 소분자는 크기가 대략 1㎚인 유기 화합물이다. 일부 실시형태에서, 본 발명의 소분자 약물은 분자량이 약 1000 미만인 올리고펩타이드 및 다른 생체분자를 포함한다.

[0194] "유효량"은 유익하거나 또는 목적하는 결과를 가져오기에 충분한 양이다. 예를 들어, 치료적 양은 목적하는 치료적 효과를 달성하는 양이다. 이러한 양은 질환 또는 질환 증상의 발병을 예방하는 데 필요한 양인 예방적 유효량과 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 유효량은 1회 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있다. 조성물의 치료학적 유효량은 선택된 조성물에 따라 다르다. 조성물은 격일 1회를 포함하여 1일 1회 이상 내지 1주

1회 이상 투여될 수 있다. 당업자라면 질환 또는 장애의 중증도, 이전 치료, 대상체의 전반적인 건강 및/또는 연령 및 존재하는 기타 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 소정의 인자가 대상체를 효과적으로 치료하는 데 필요한 투여량 및 시간에 영향을 미칠 수 있음을 인식할 것이다. 또한, 본 명세서에 기재된 치료학적 유효량의 조성물을 사용한 대상체의 치료는 단일 치료 또는 일련의 치료를 포함할 수 있다.

[0195] 용어 "줄이다(decrease)", "감소시키다(reduce)", "감소된(reduced)", "감소", "감소시키다(decrease)" 및 "저해하다(inhibit)"는 모두 일반적으로 참조에 비해 통계적으로 유의한 양만큼의 감소를 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용된다. 그러나, 의심의 여지를 없애기 위해, "감소시키다(reduce)", "감소" 또는 "줄이다(decrease)" 또는 "저해하다(inhibit)"는 전형적으로 참조 수준과 비교하여 적어도 10%의 감소를 의미하며, 예를 들어, 참조 수준과 비교하여 주어진 항목 또는 매개변수의 완전한 부재 또는 주어진 치료의 부재와 비교하여 10% 내지 99%의 임의의 감소를 포함하여, 예를 들어, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 적어도 약 98%, 적어도 약 99%의 감소를 포함할 수 있다.

[0196] 용어 "증가된", "증가하다" 또는 "향상시키다" 또는 "활성화하다"는 모두 통계적으로 유의한 양만큼의 증가를 의미하는 것으로 본 명세서에서 사용되며; 의심의 여지를 없애기 위해, 용어 "증가된", "증가하다" 또는 "향상시키다" 또는 "활성화하다"는 참조 수준과 비교하여 적어도 10%의 증가, 예를 들어, 참조 수준과 비교하여 100%의 증가 또는 10% 내지 100%의 임의의 증가 또는 참조 수준과 비교하여 적어도 약 2-배 또는 적어도 약 3-배 또는 적어도 약 4-배 또는 적어도 약 5-배 또는 적어도 약 10-배 증가 또는 2-배 내지 10-배 이상의 임의의 증가를 포함하여 적어도 약 20% 또는 적어도 약 30% 또는 적어도 약 40% 또는 적어도 약 50% 또는 적어도 약 60% 또는 적어도 약 70% 또는 적어도 약 80% 또는 적어도 약 90%의 증가를 의미한다.

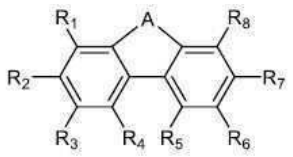
[0197] 본 명세서에서 사용되는 용어 "조절하다"는 상향 조절 및 하향 조절, 예를 들어, 반응을 향상시키거나 또는 저해하는 것을 포함한다.

[0198] 본 명세서에 정의된 "방사성 약제"는 적어도 하나의 방사선-방출 방사성 동위원소를 포함하는 약제를 지칭한다. 방사성 약제는 다양한 질환의 진단 및/또는 치료를 위해 핵 의학에서 일상적으로 사용된다. 방사성 표지된 약제, 예를 들어, 방사성 표지된 항체는 방사선 공급원으로서 작용하는 방사성 동위원소(radioisotope: RI)를 함유한다. 본 명세서에서 상정되는 바와 같이, 용어 "방사성 동위원소"는 금속성 및 비금속성 방사성 동위원소를 포함한다. 방사성 동위원소는 방사성 표지된 약제의 의학적 적용에 기초하여 선택된다. 방사성 동위원소가 금속성 방사성 동위원소인 경우, 금속성 방사성 동위원소를 분자의 나머지 부분에 결합시키기 위해 전형적으로 킬레이터가 사용된다. 방사성 동위원소가 비금속성 방사성 동위원소인 경우, 비금속성 방사성 동위원소는 전형적으로 분자의 나머지 부분에 직접 연결되거나 또는 링커를 통해 연결된다.

[0199] 본 발명의 목적을 위해, 화학 원소는 문헌[Handbook of Chemistry and Physics, 67th Ed., 1986-87, inside cover]의 원소 주기율표, CAS 버전에 따라 식별된다.

[0200] *본 발명의 화합물*

[0201] 일 실시형태에서, 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(Ia)

[0202]

[0203] 식 중,

[0204] A는  이고;

[0205] X_1은 O 및 S로부터 선택되고;

[0206] Y_1은 O이고;

[0207] R_1, R_4, R_5 및 R_8은 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0208] R_3 및 R_6은 독립적으로 H, CN, OH, CF_3, 할로겐 및 알킬로부터 선택되고;

[0209] R_2 및 R_7 중 하나는 H, OH 또는 OAc이고, R_2 및 R_7 중 다른 하나는 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$이고;

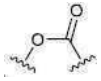
[0210] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0211] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, C(O)-알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0212] 각각의 R_{11}은 H 및 알킬로부터 선택되고;

[0213] 각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0214] 단, X_1 및 Y_1이 각각 O이고, R_2가 OH이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_7은 OBn이 아니고, X_1 및 Y_1이 각각 O이고, R_7이 OH이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_2는 $OCH_2C(O)NH_2$가 아니다.

[0215] 일부 실시형태에서, A가  인 화합물.

[0216] 일부 실시형태에서, R_2는 H이다. 다른 실시형태에서, R_2는 OH이다. 다른 실시형태에서, R_2는 OAc이다.

[0217] 일부 실시형태에서, R_2는 할로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알킨일-R_9, OR_{10} 및 $C(O)NR_{11}R_{12}$로부터 선택되고; R_9는 OH, 치환된 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; R_{10}은 알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; R_{11}은 H이고, R_{12}는 알킬-헤테로사이클로알킬인 화합물.

[0218] 일부 실시형태에서, R_7은 H이다. 다른 실시형태에서, R_7은 OH이다. 다른 실시형태에서, R_7은 OAc이다.

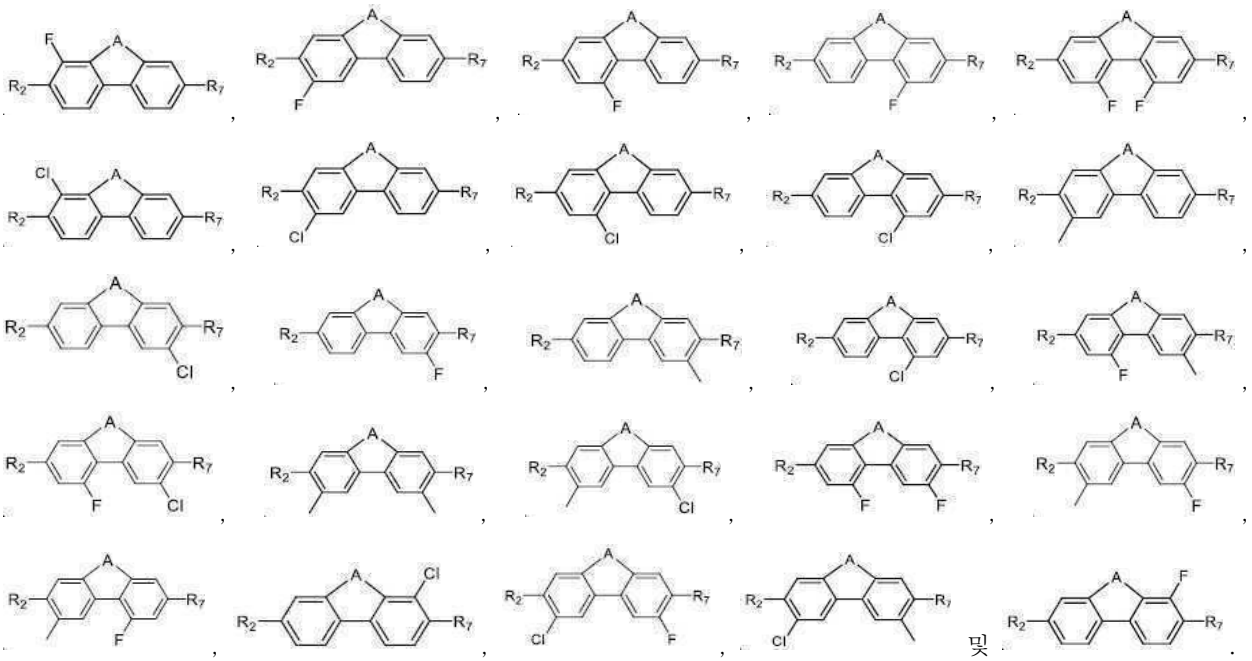
[0219] 일부 실시형태에서, R_7은 할로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알킨일-R_9, OR_{10} 및 $C(O)NR_{11}R_{12}$로부터 선택되고; R_9는 OH, 치환된 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; R_{10}은 알킬, 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; R_{11}은 H이고, R_{12}는 알킬-헤테로사이클로알킬인 화합물.

[0220] 일부 실시형태에서, 각각의 치환된 사이클로알킬은 독립적으로 OH, 할로겐 또는 하이드록시알킬로 치환된다.

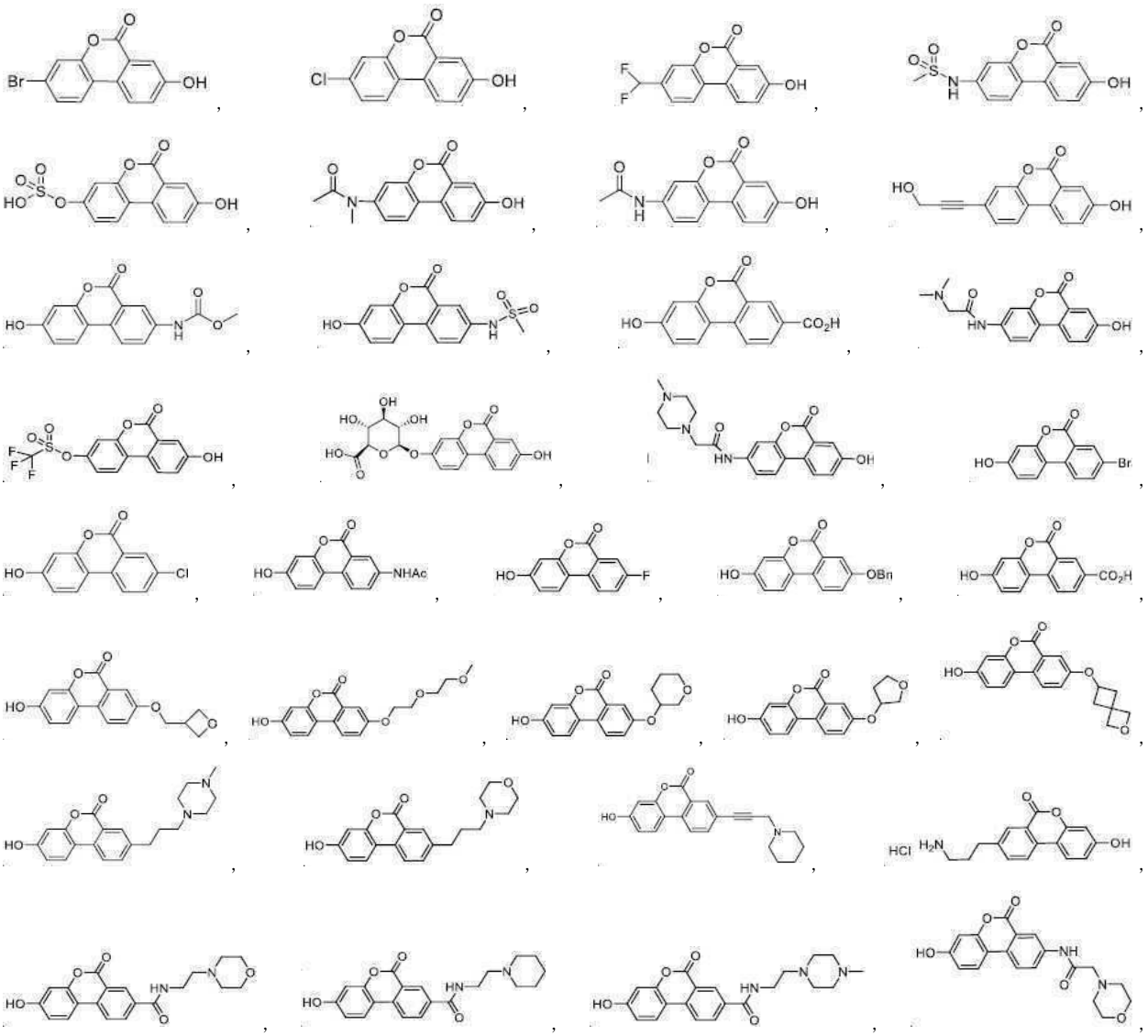
[0221] 일부 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8은 각각 H이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 H가 아니다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 H가 아니다.

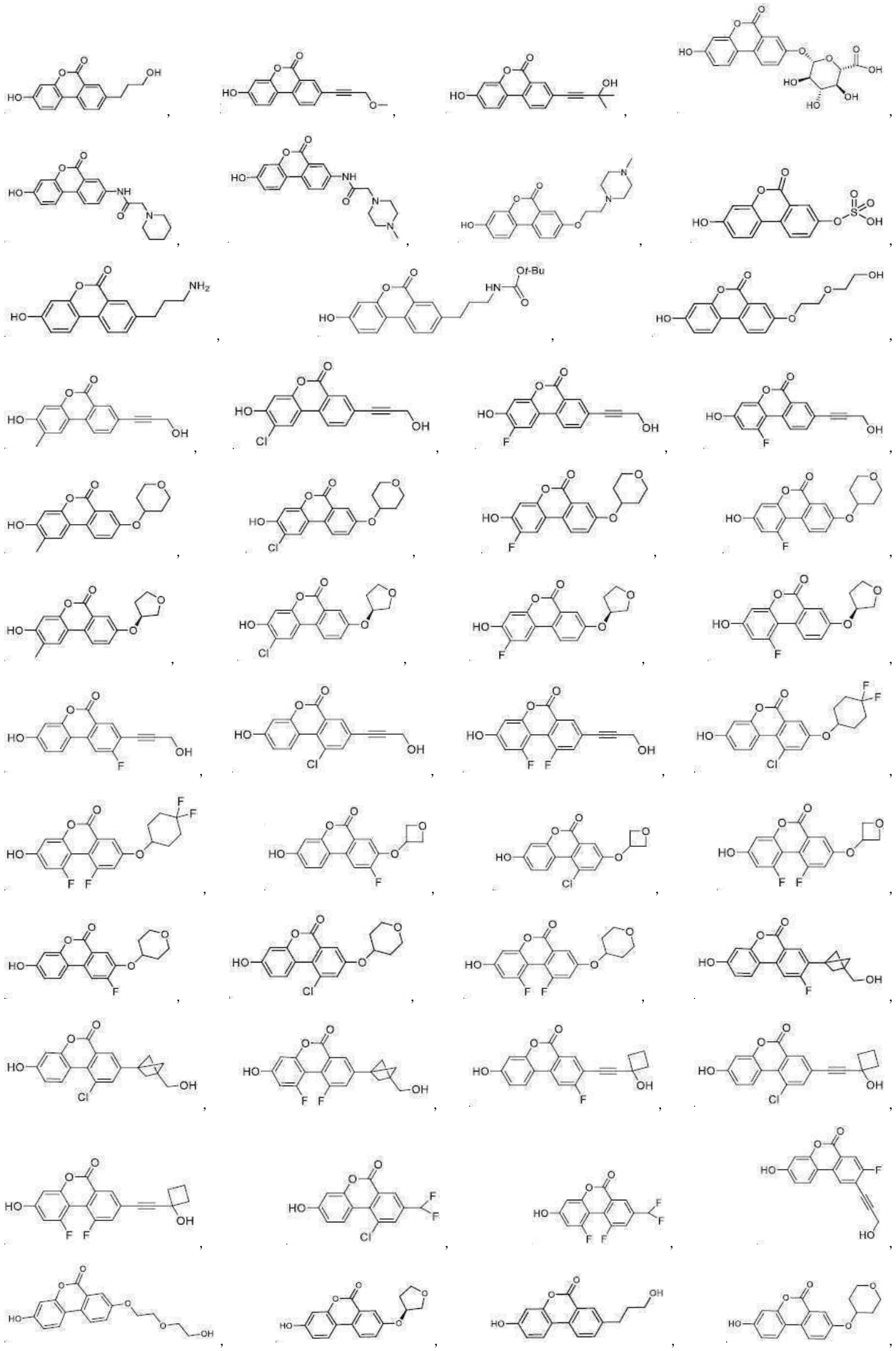
[0222] 일부 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 독립적으로 알킬 또는 할로겐이다.

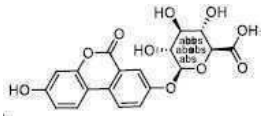
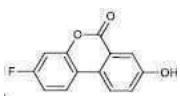
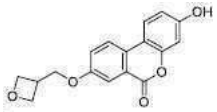
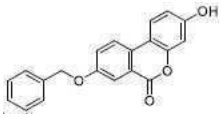
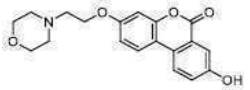
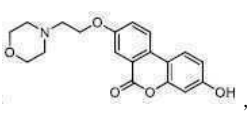
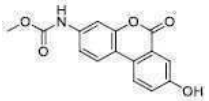
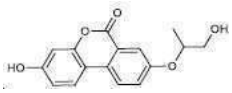
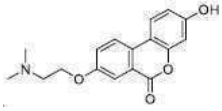
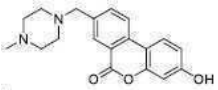
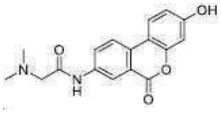
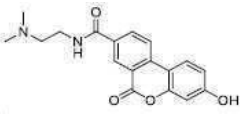
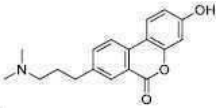
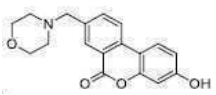
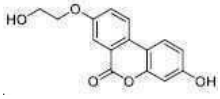
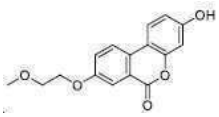
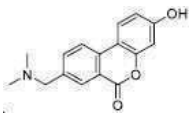
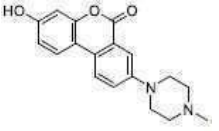
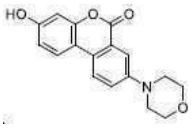
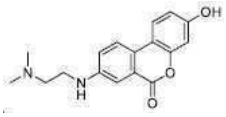
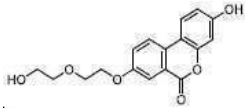
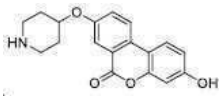
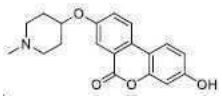
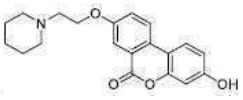
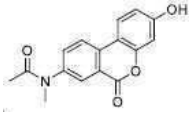
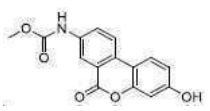
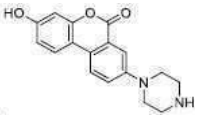
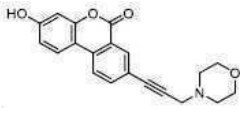
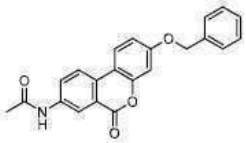
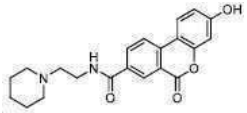
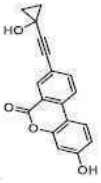
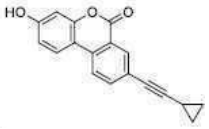
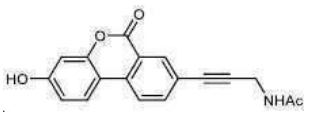
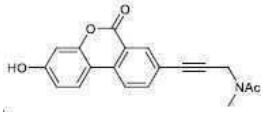
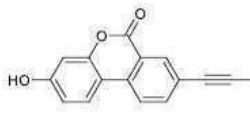
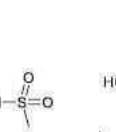
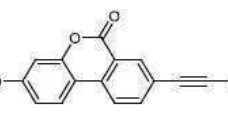
[0223] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0224] 
및

[0225] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0226] 



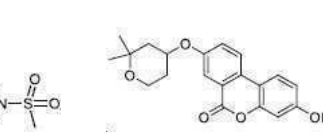
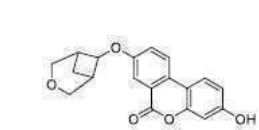
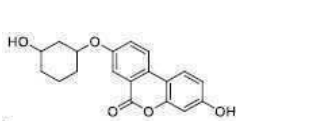
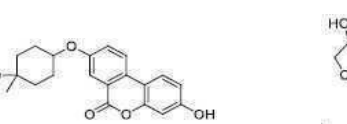
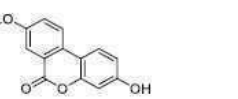
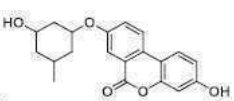
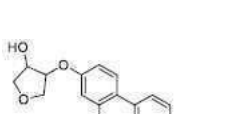
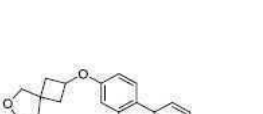
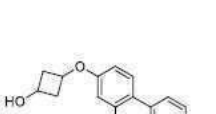
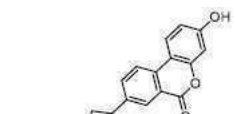

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

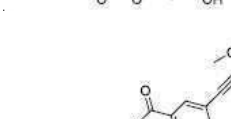
,

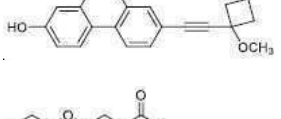
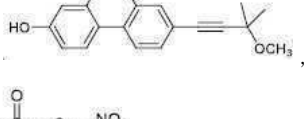
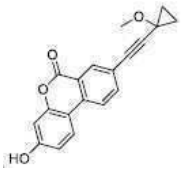
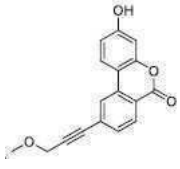
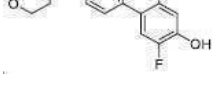
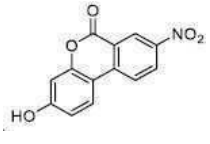
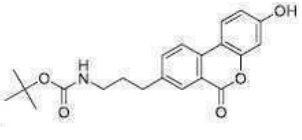
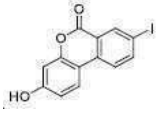
,

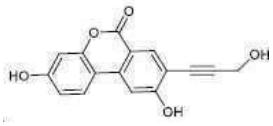
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

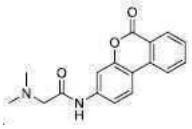
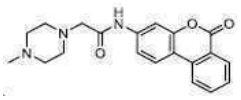
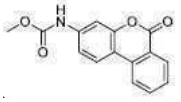
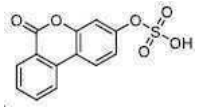
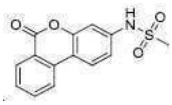
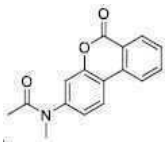
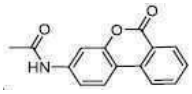
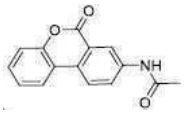
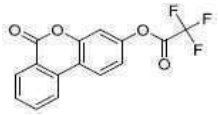
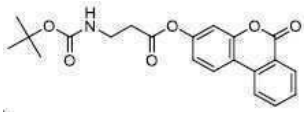
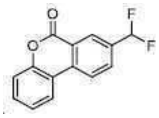
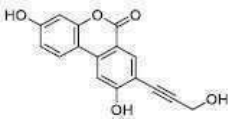
,

,

,

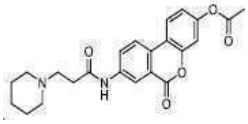
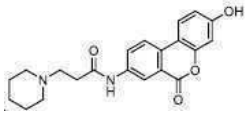
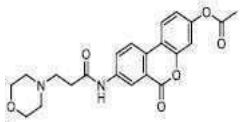
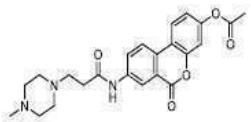
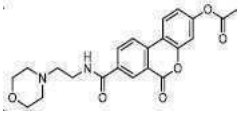
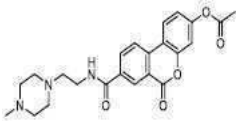
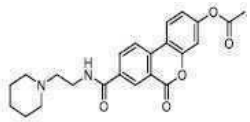
,

,

,

,

,

,

,

,

,
및



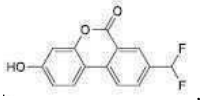
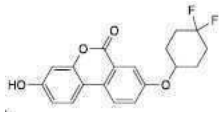
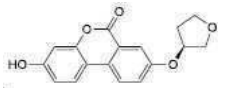
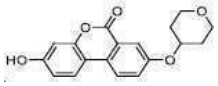
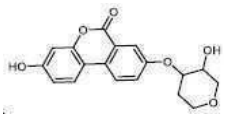
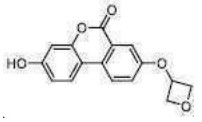
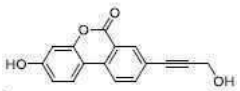
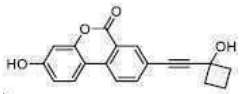
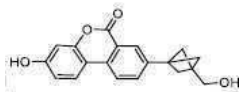
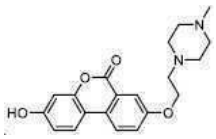
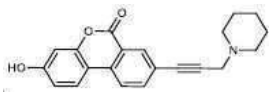
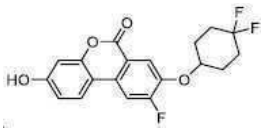
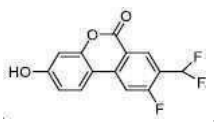
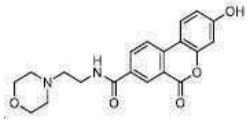
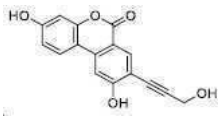
[0227] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0228]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및  .

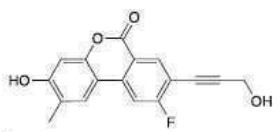
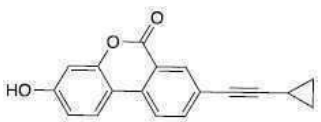
[0229] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0230]  ,  ,  ,  ,  ,  및  .

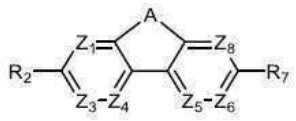
[0231] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0232]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및  .

[0233] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0234]  및  .

[0235] 일 실시형태에서, 하기 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(Ib)

[0236]

[0237] 식 중,

[0238] A는  이고;

[0239] X_1은 O 및 S로부터 선택되고;

[0240] Y_1은 O이고;

[0241] Z_1은 N 및 C-R_1로부터 선택되고;

[0242] Z_3은 N 및 C-R_3으로부터 선택되고;

[0243] Z_4는 N 및 C-R_4로부터 선택되고;

[0244] Z_5는 N 및 C-R_5로부터 선택되고;

[0245] Z_6은 N 및 C-R_6으로부터 선택되고;

[0246] Z_8은 N 및 C-R_8로부터 선택되고;

[0247] R_1, R_4, R_5 및 R_8은 독립적으로 H, 할로겐 및 아미노알킬로부터 선택되고, 그리고

[0248] R_2, R_3, R_6 및 R_7은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알케닐-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되거나,

[0249] 또는 한 쌍의 R_1과 R_2, R_2와 R_3, R_6과 R_7 또는 R_7과 R_8은 이들이 결합된 고리와 함께 바이헤테로아릴을 형성하고;

[0250] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

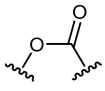
[0251] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알케닐, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0252] 각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고;

[0253] 각각의 R_{12}는 알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0254] 단, X_1 및 Y_1이 O이면, Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 또는 Z_8 중 적어도 하나는 N이거나, 또는 R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 적어도 하나는 H 또는 OH가 아니고, R_1 및 R_8은 둘 다 할로겐이 아니며, X_1 및 Y_1이 O이고, R_2 및 R_7이 각각 OH이고, R_1, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_3은 Br이 아니다.

[0255] 일부 실시형태에서, Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 또는 Z_8 중 적어도 하나가 N이거나 또는 R_1, R_3, R_4, R_5, R_7 및 R_8 중 적어도 2개가 H 또는 OH가 아닌 화합물.

[0256] 일부 실시형태에서, A는  이다.

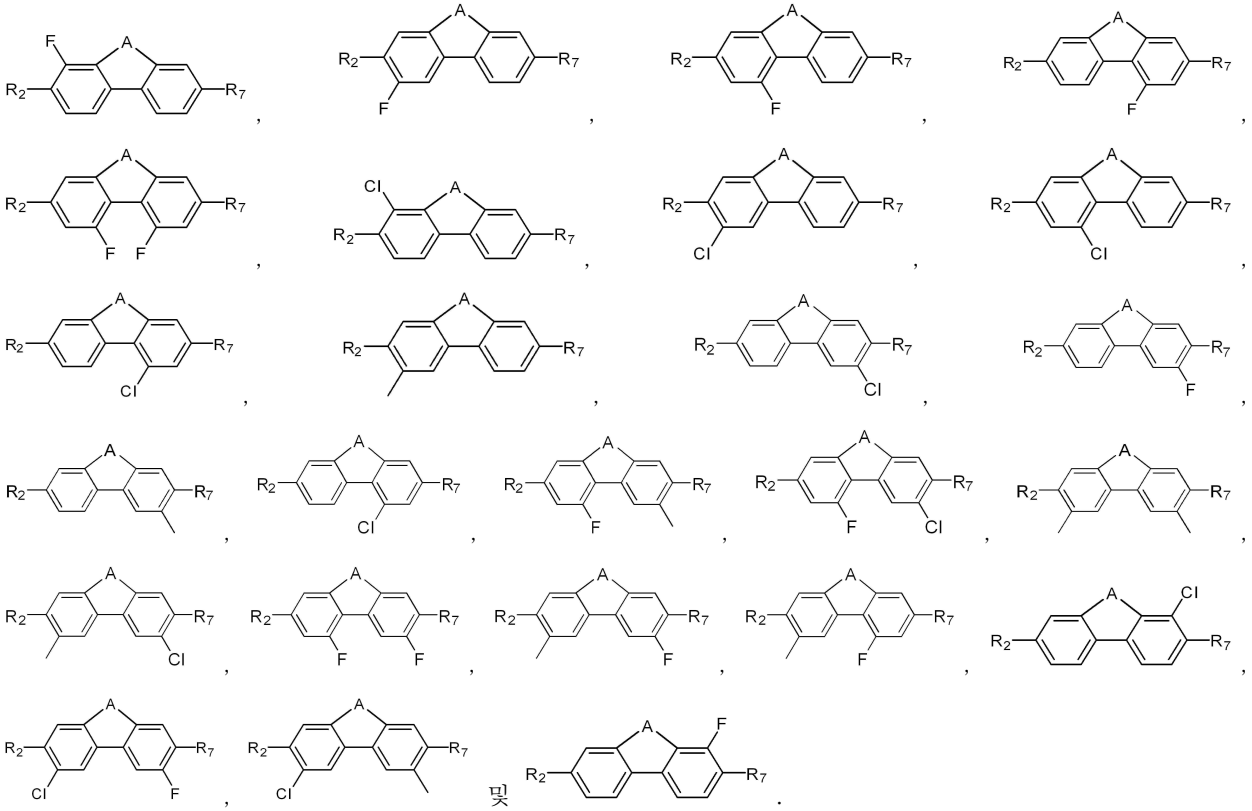
[0257] 일부 실시형태에서, R_2 및 R_7은 둘 다 OH이거나, 또는 R_2 및 R_7 중 하나는 OH이고, R_2 및 R_7 중 다른 하나는 H, 할로겐, NH_2 또는 알킨일-R_9이다.

[0258] 일부 실시형태에서, R_9는 OH이다.

[0259] 일부 실시형태에서, Z_1은 C-R_1이고; Z_3은 C-R_3이고; Z_4는 C-R_4이고; Z_5는 C-R_5이고; Z_6은 C-R_6이고; Z_8은 C-R_8이고; R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐이다.

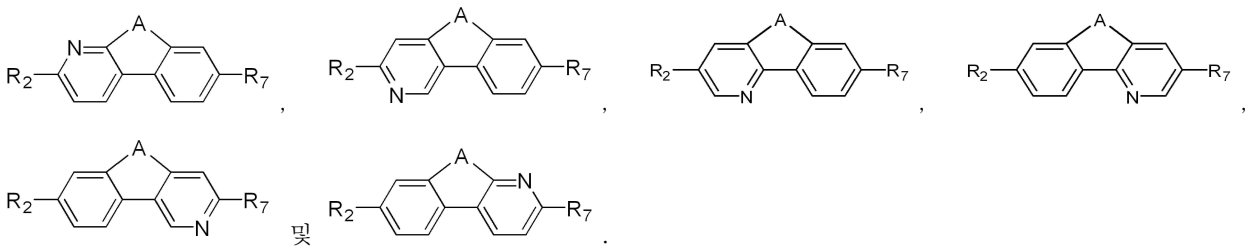
[0260] 일부 실시형태에서, Z_1은 C-R_1이고; Z_3은 C-R_3이고; Z_4는 C-R_4이고; Z_5는 C-R_5이고; Z_6은 C-R_6이고; Z_8은 C-R_8이고; R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 알킬 또는 할로겐이다.

[0261] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0262] 

[0263] 일부 실시형태에서, Z_1, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6 또는 Z_8 중 하나는 N이다.

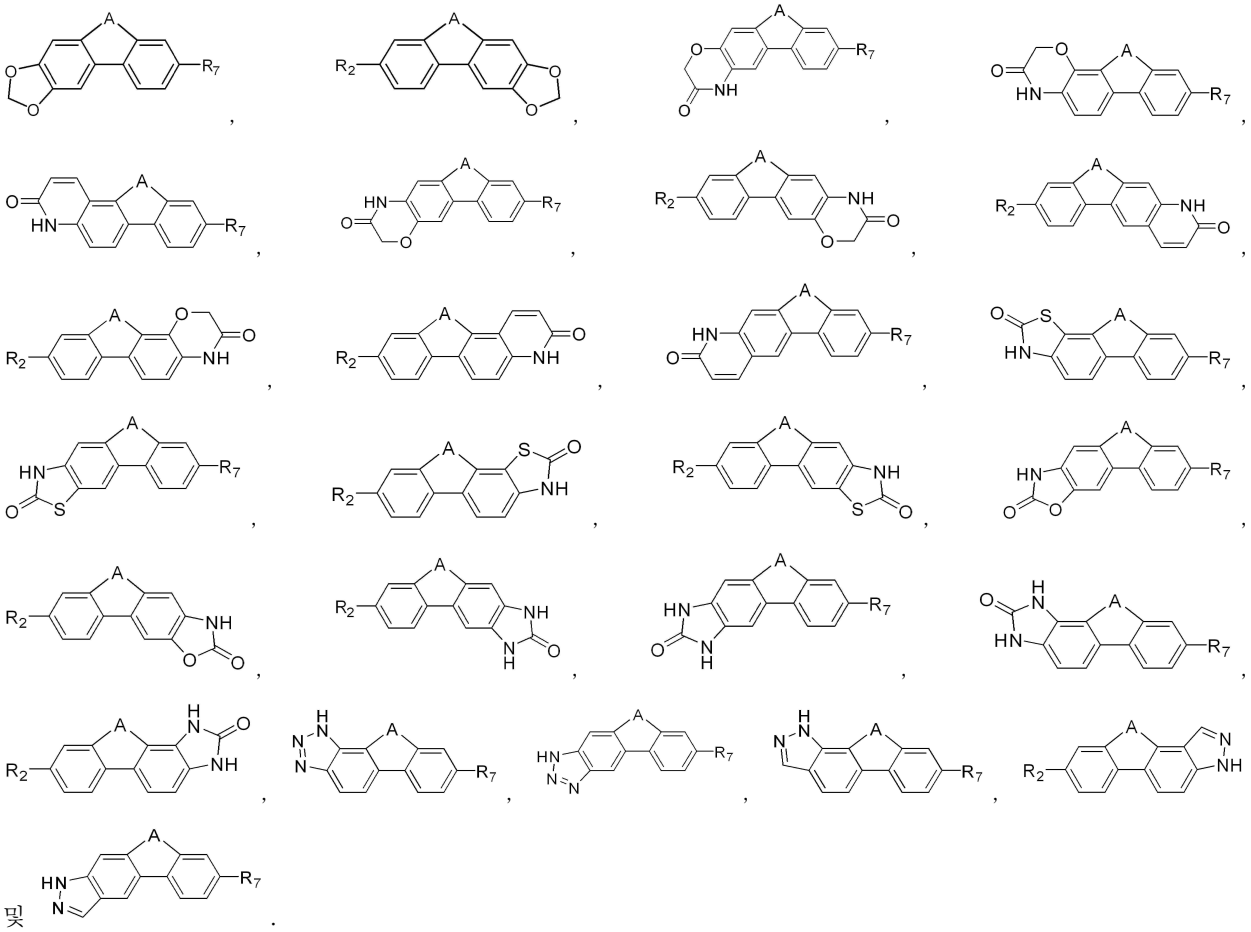
[0264] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0265] 

[0266] 일부 실시형태에서, R_1과 R_2는 이들이 결합된 고리와 함께 비치환 또는 치환 바이헤테로아릴을 형성한다. 다른 실시형태에서, R_2와 R_3은 이들이 결합된 고리와 함께 비치환 또는 치환 바이헤테로아릴을 형성한다. 다른 실시형

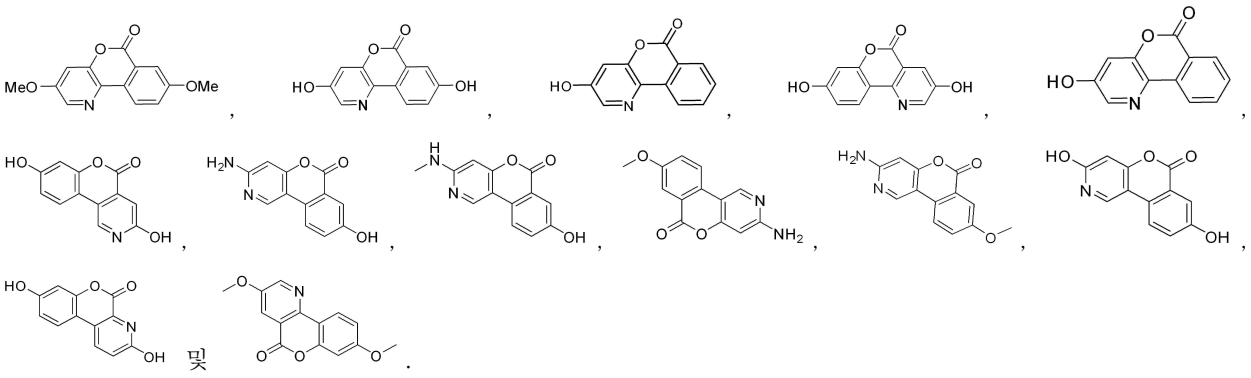
태에서, R_6과 R_7은 이들이 결합된 고리와 함께 비치환 또는 치환 바이헤테로아릴을 형성한다. 다른 실시형태에서, R_7과 R_8은 이들이 결합된 고리와 함께 비치환 또는 치환 바이헤테로아릴을 형성한다.

[0267] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

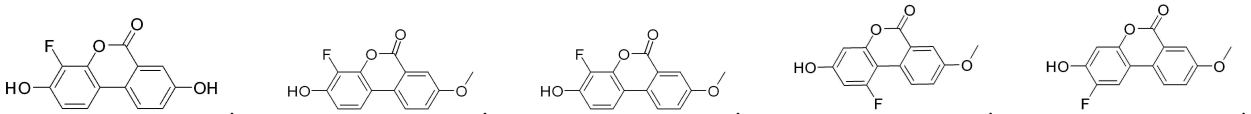
[0268] 

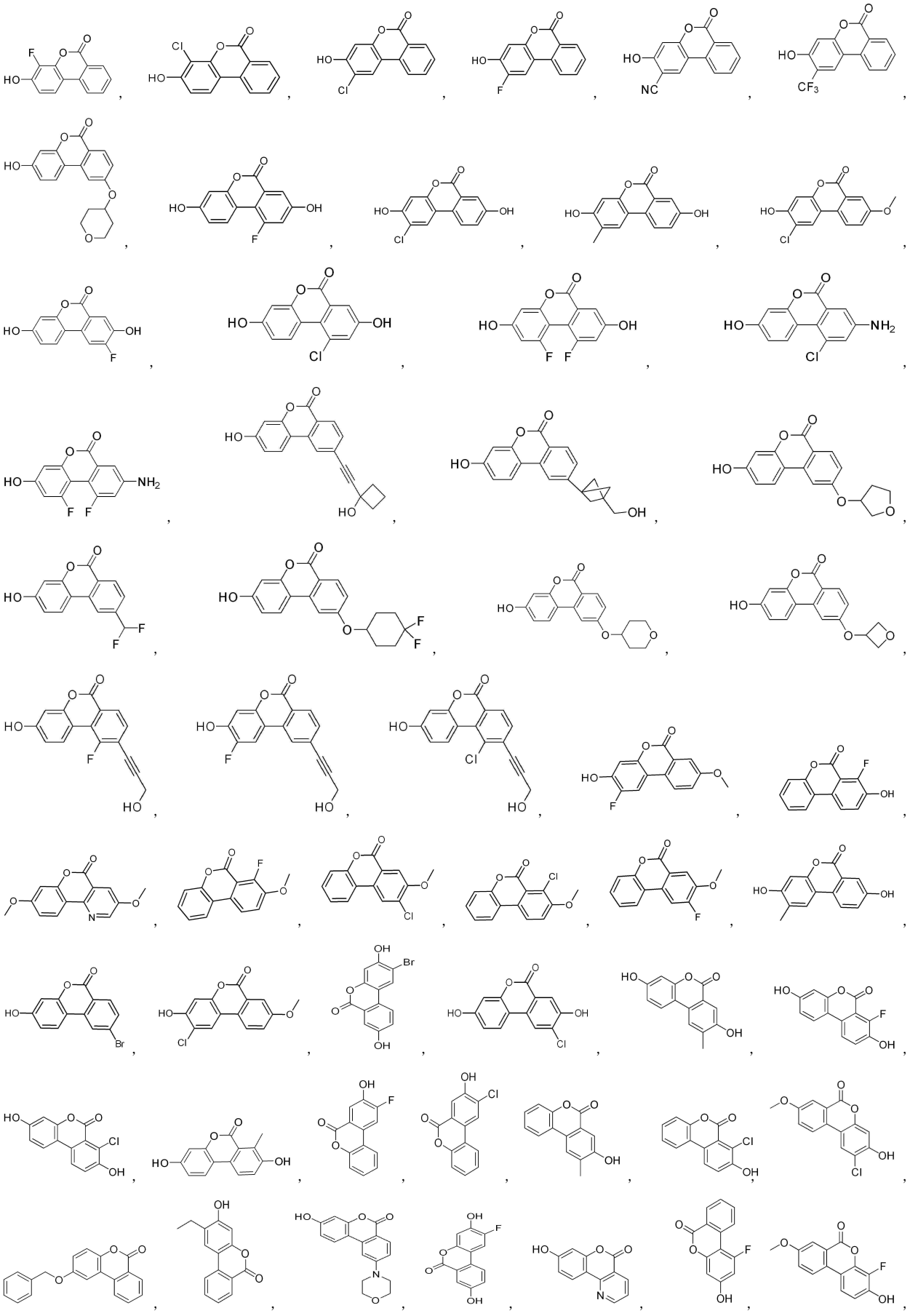
[0269] 일부 실시형태에서, R_2는 H 또는 OH이고; R_7은 H 또는 OH이다.

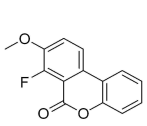
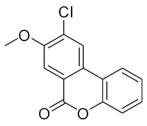
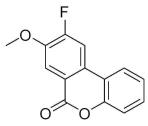
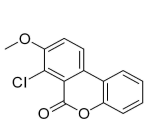
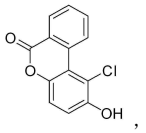
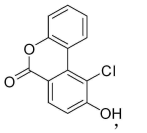
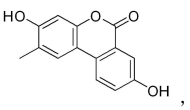
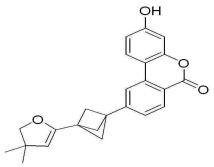
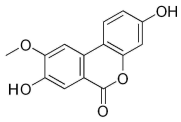
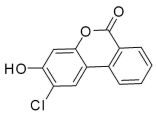
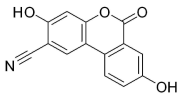
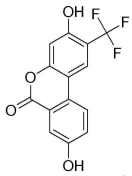
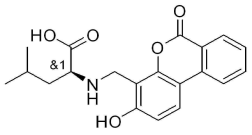
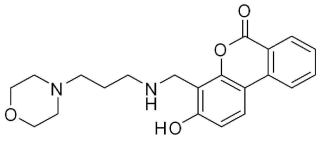
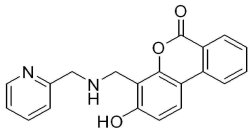
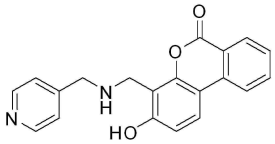
[0270] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0271] 

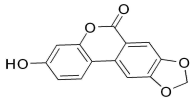
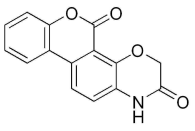
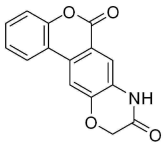
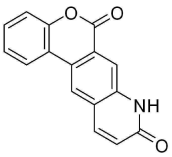
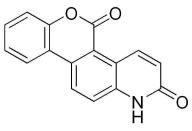
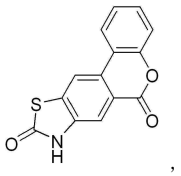
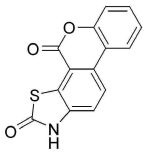
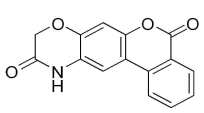
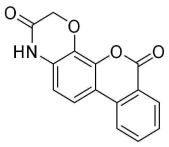
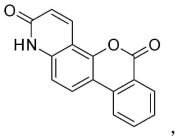
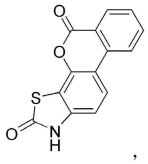
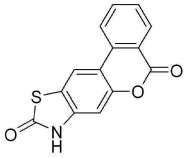
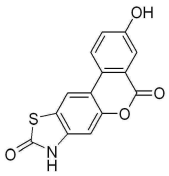
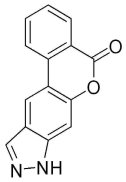
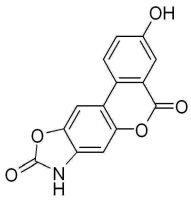
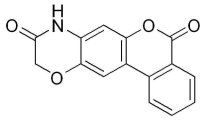
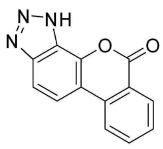
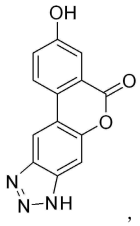
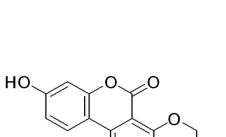
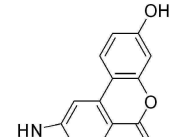
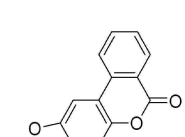
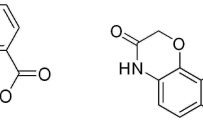
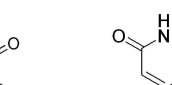
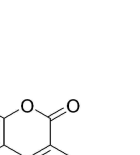
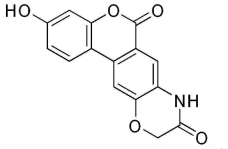
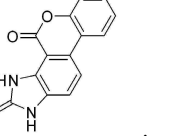
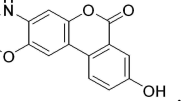
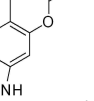
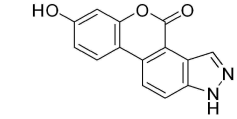
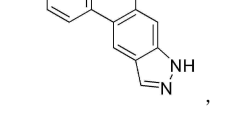
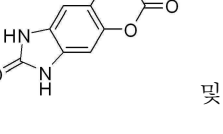
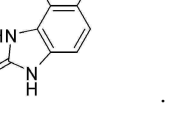
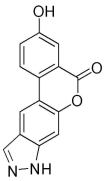
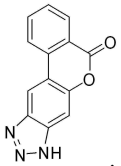
[0272] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0273] 

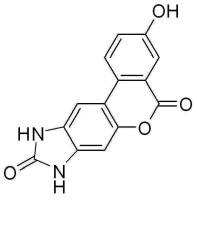
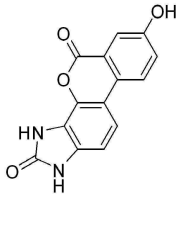



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

.

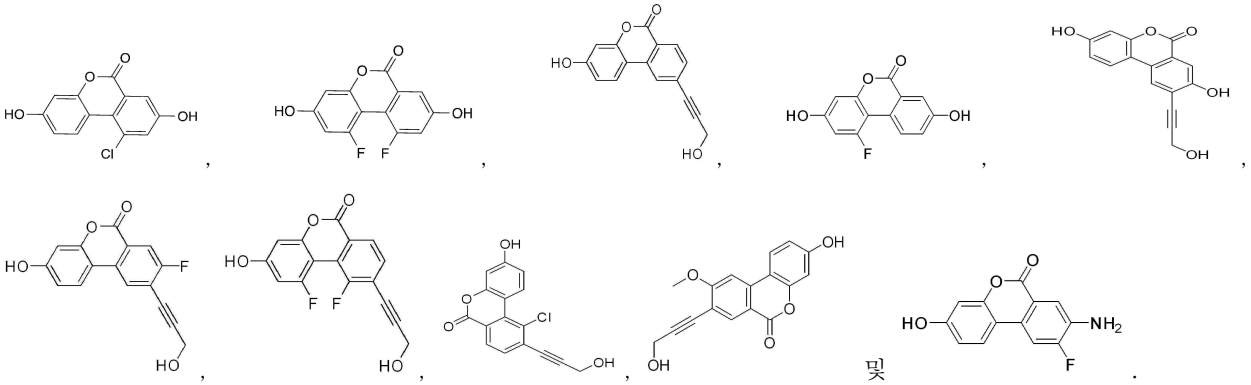
[0274] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

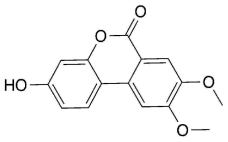
[0275]

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

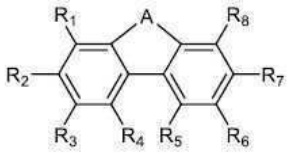
,

및

.

[0276] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0277] 

[0278] 일부 실시형태에서, 화합물은  이다.

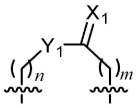
[0279] 일 실시형태에서, 하기 화학식 (Ic)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(Ic)

[0280]

[0281] 식 중,

[0282] A는  이고;

[0283] n 및 m 중 하나는 0이고; 및 n 및 m 중 다른 하나는 1이고;

[0284] X_1 및 Y_1은 각각 O이고;

[0285] R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고;

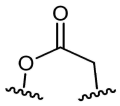
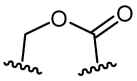
[0286] R_4 및 R_5는 독립적으로 H, 할로겐 및 알킬로부터 선택되고;

[0287] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0288] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0289] 각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고; 그리고

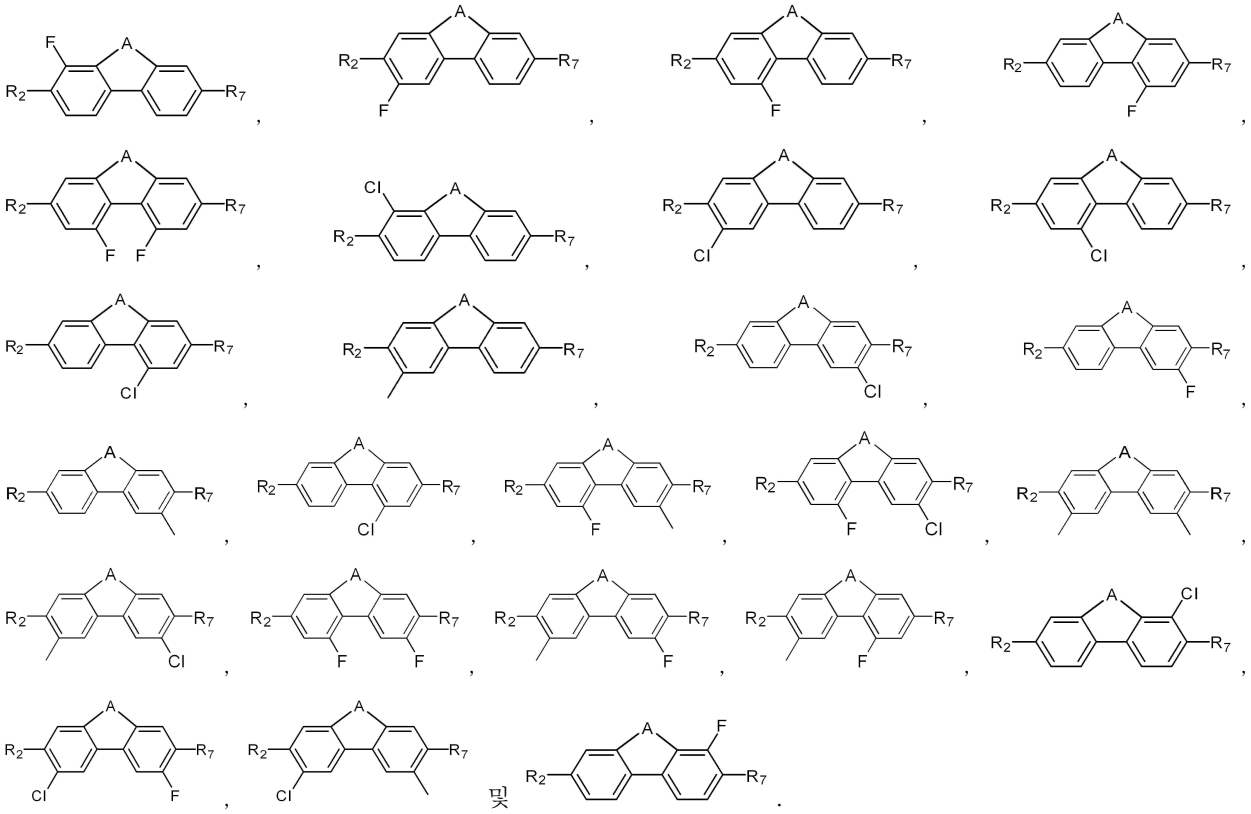
[0290] 각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0291] 일부 실시형태에서, A는  및  로부터 선택된다.

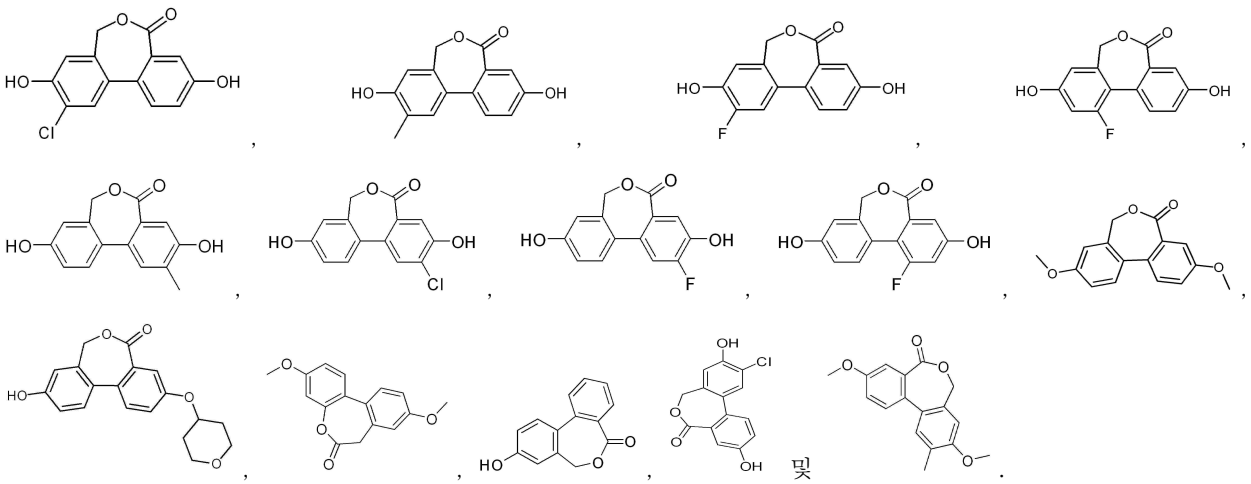
[0292] 일부 실시형태에서, R_2 및 R_7은 각각 OH이다. 다른 실시형태에서, R_2 및 R_7은 각각 O-알킬이다. 다른 실시형태에서, R_2는 OH이고; 및 R_7은 H 또는 O-알킬이다. 다른 실시형태에서, R_2는 H 또는 O-알킬이고; R_7은 OH이다.

[0293] 일부 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8은 각각 H이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 H가 아니다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 H가 아니다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8은 알킬 또는 할로겐이다.

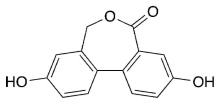
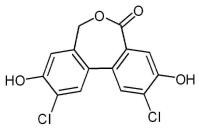
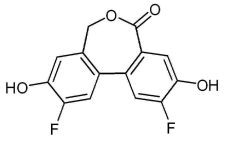
[0294] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0295] 

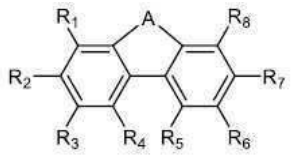
[0296] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0297] 

[0298] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

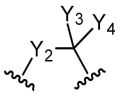
[0299]  ,  및  .

[0300] 일 실시형태에서, 하기 화학식 (Id)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[0301] 

(Id)

[0302] 식 중,

[0303] A는  이고;

[0304] Y_2는 O이고;

[0305] Y_3 및 Y_4는 독립적으로 H, 할로겐 및 알킬로부터 선택되거나; 또는 이들이 결합된 탄소와 함께 결합되어 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0306] R_1, R_4, R_5 및 R_8은 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0307] R_2, R_3, R_6 및 R_7은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알케닐-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고;

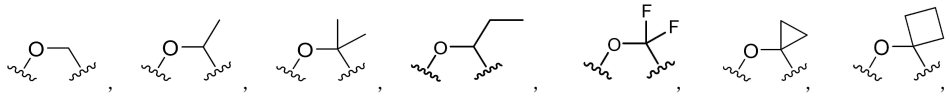
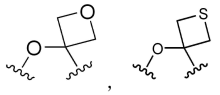
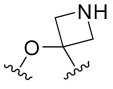
[0308] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0309] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알케닐, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0310] 각각의 R_{11}은 H 및 알킬로부터 선택되고;

[0311] 각각의 R_{12}는 알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

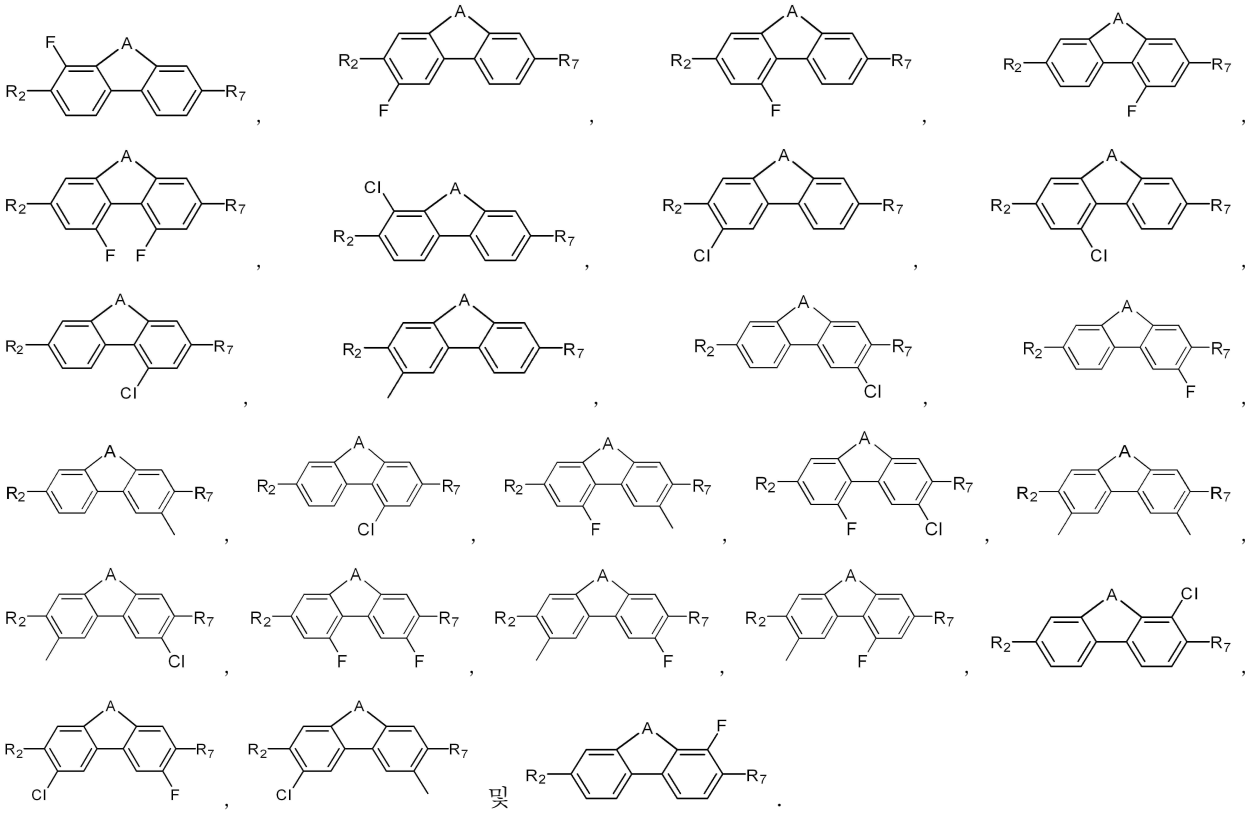
[0312] 단, Y_2가 O이고, R_2 및 R_7이 각각 OH이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, X_3 및 X_4는 둘 다 할로겐이 아니다.

[0313] 일부 실시형태에서, A는  ,  및  및 으로부터 선택된다.

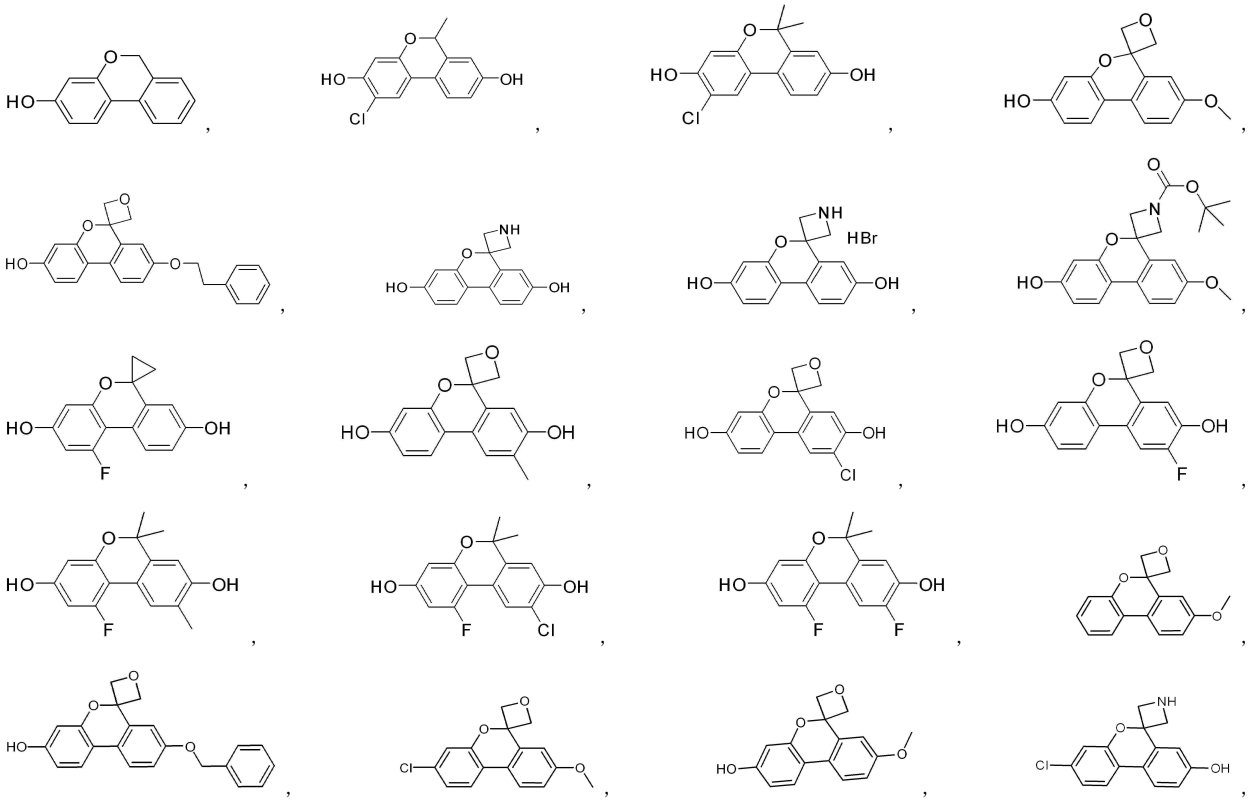
[0314] 일부 실시형태에서, R_2 및 R_7은 각각 OH이다. 다른 실시형태에서, R_2 및 R_7 중 하나는 OH이고, R_2 및 R_7 중 다른

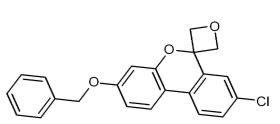
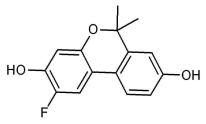
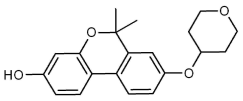
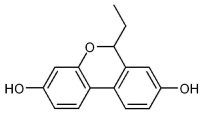
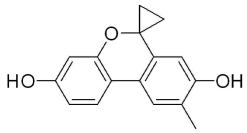
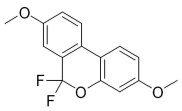
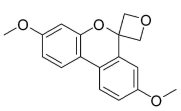
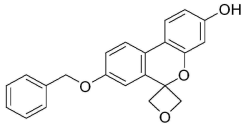
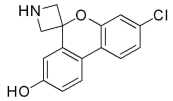
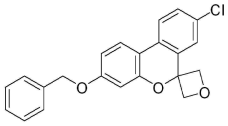
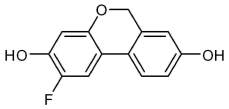
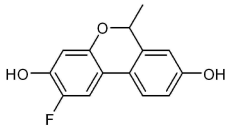
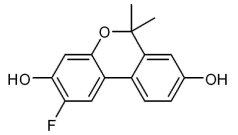
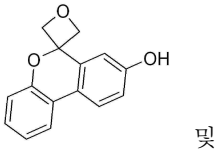
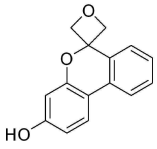
하나는 O-알킬이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 알킬 또는 할로겐이다.

[0315] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

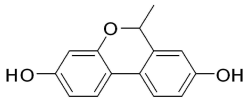
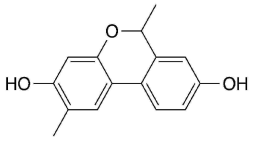
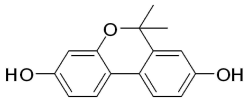
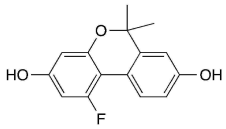
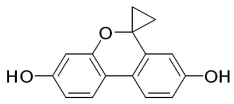
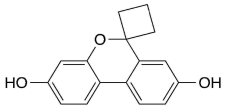
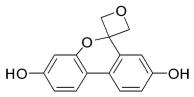
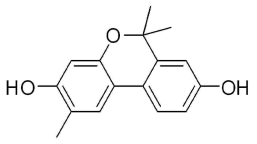
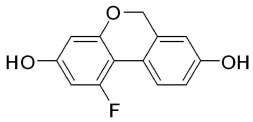
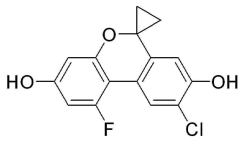
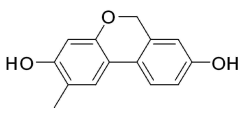
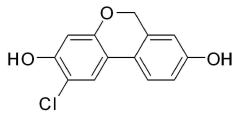
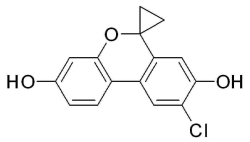
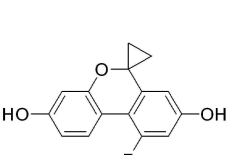
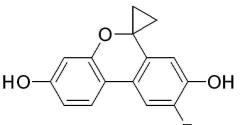
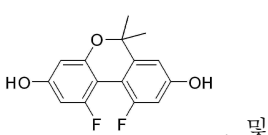
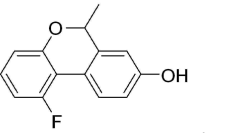
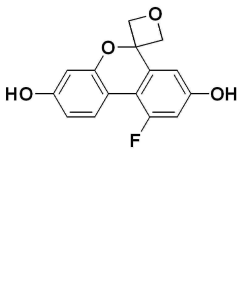
[0316] 

[0317] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

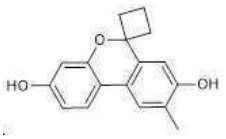
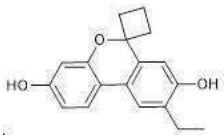
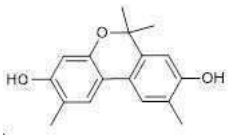
[0318] 

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  .

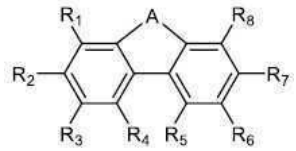
[0319] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0320]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  , ,  , , 및 .

[0321] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0322]  ,  ,  , 및  .

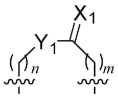
[0323] 일 실시형태에서, 하기 화학식 (Ie)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(Ie)

[0324]

[0325] 식 중,

[0326] A는  이고;

[0327] n 및 m은 둘 다 0이거나; 또는 n 및 m 중 하나는 0이고 n 및 m 중 다른 하나는 1이고;

[0328] X_1은 O이고;

[0329] Y_1은 NH, N-CH_3, N-t-Bu, N-사이클로알킬 및 N-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0330] R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고;

[0331] R_4 및 R_5는 독립적으로 H, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

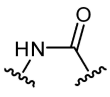
[0332] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

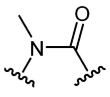
[0333] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0334] 각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고; 그리고

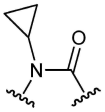
[0335] 각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되되;

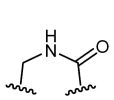
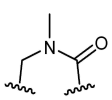
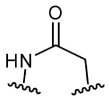
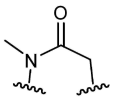
[0336] 단, R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8 중 2개 이하는 OH 또는 OCH_3이고,

[0337] A가  이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_2 및 R_7은 둘 다 OH, 둘 다 OCH_3 또는 둘 다 OR_{10}이 아니고, 그리고

[0338] A가  이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이면, R_2 및 R_7은 둘 다 OR_{10}이 아니다.

[0339] 일부 실시형태에서, n 및 m은 둘 다 0이다. 다른 실시형태에서, n 및 m 중 하나는 0이고, n 및 m 중 다른 하나는 1이다.

[0340] 일부 실시형태에서, A는  ,  및  로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, A는

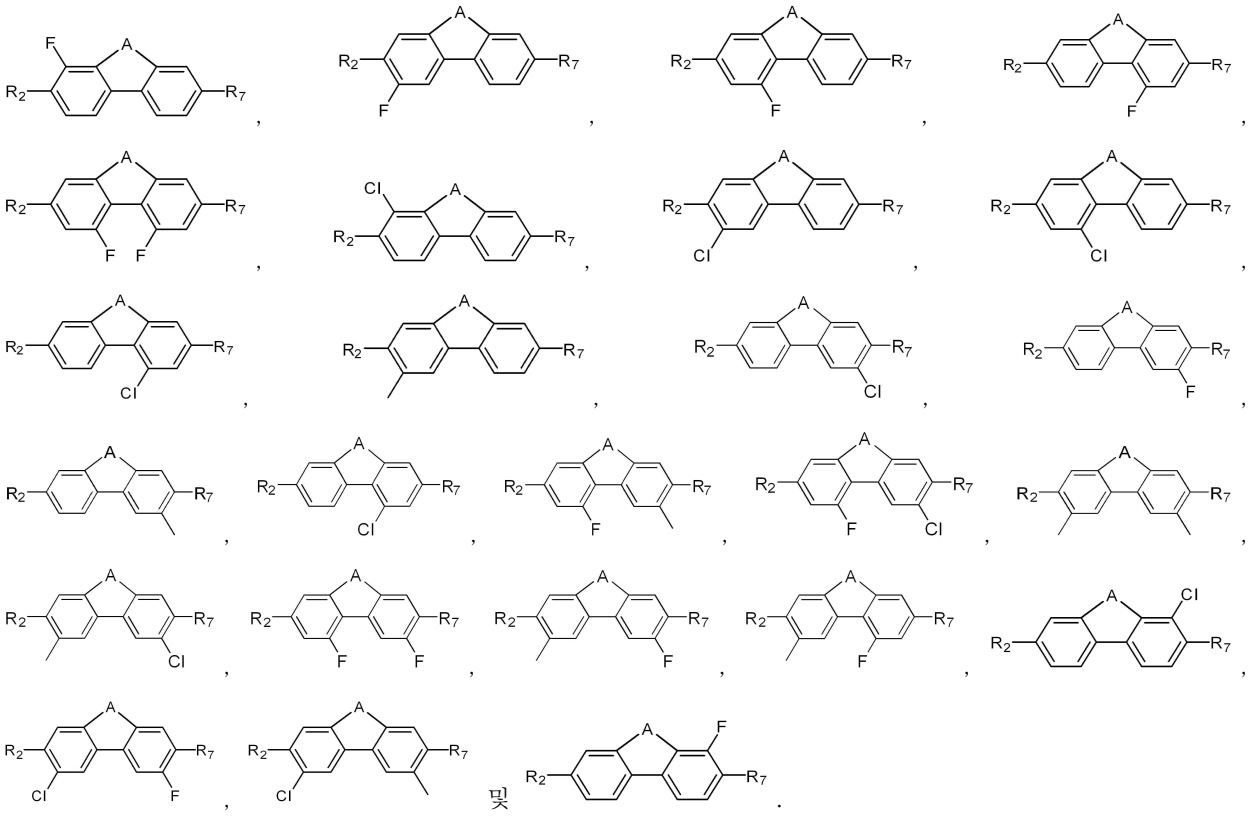
 ,  ,  및  로부터 선택된다.

[0341] 일부 실시형태에서, R_2 및 R_7은 각각 OH이다.

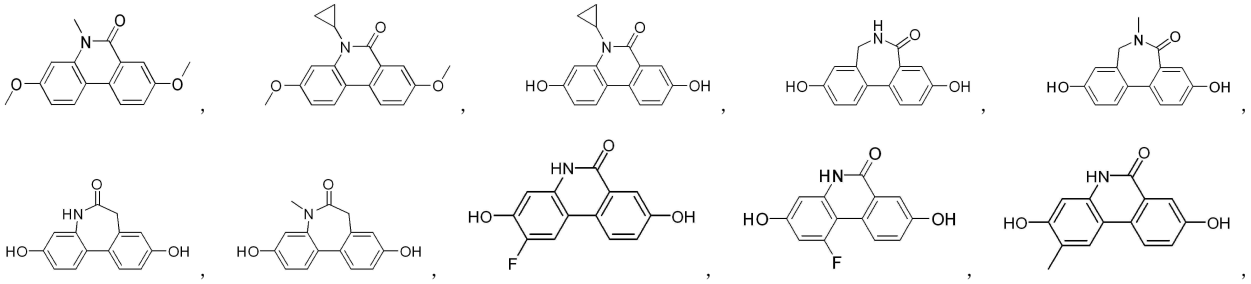
[0342] 일부 실시형태에서, R_2 및 R_7 중 하나는 OH이고, R_2 및 R_7 중 다른 하나는 OH가 아니다. 다른 실시형태에서, R_2 및 R_7은 각각 O-알킬이다. 다른 실시형태에서, R_2는 OH이고, R_7은 O-알킬이거나; 또는 R_2는 O-알킬이고 R_7은 OH이다.

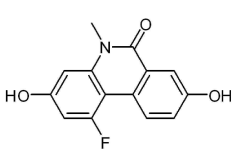
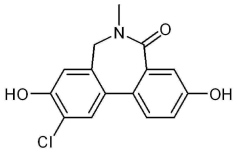
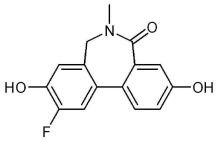
[0343] 일부 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8은 각각 H이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 H가 아니다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개가 H가 아닌 화합물. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 알킬 또는 할로겐이다.

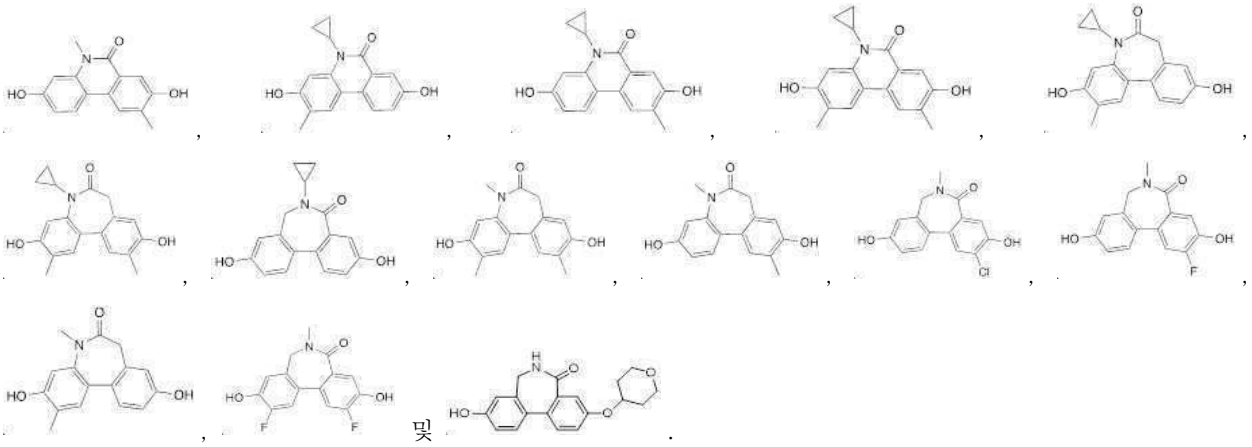
[0344] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0345] 

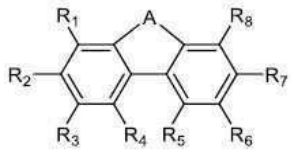
[0346] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0347] 


,

,

,

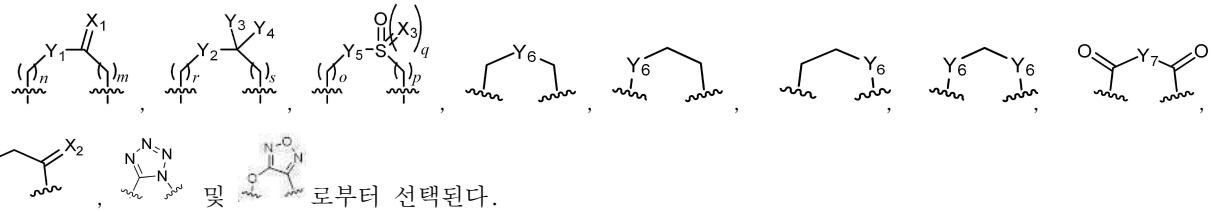
[0351] 

[0352] 일 실시형태에서, 하기 화학식 (If)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[0353] 

(If)

[0354] 식 중,

[0355] A는 

[0356] n 및 m은 둘 다 0이거나; 또는 n 및 m 중 하나는 0이고 n 및 m 중 다른 하나는 1이고;

[0357] o 및 p는 둘 다 0이거나; 또는 o 및 p 중 하나는 0이고 o 및 p 중 다른 하나는 1이고;

[0358] q는 0 또는 1이고;

[0359] r 및 s는 둘 다 0이거나; 또는 r 및 s 중 하나는 0이고 r 및 s 중 다른 하나는 1이고;

[0360] X_1 및 X_2는 각각 O이고;

[0361] X_3은 O 또는 N(알킬)이고;

[0362] Y_1은 S이고;

[0363] Y_2는 O, CH_2, NH, N-알킬, S, S(O) 및 SO_2로부터 선택되고;

[0364] Y_3 및 Y_4는 독립적으로 H, 할로겐, OH 및 알킬로부터 선택되거나 또는 이들이 결합된 탄소와 함께 결합하여 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬을 형성하고;

[0365] Y_5는 CH_2, NH, N-알킬, N-아르알킬, N-사이클로알킬 및 N-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0366] 각각의 Y_6은 독립적으로 O, S, S(O), SO_2, NH, N-알킬, N-알킬아릴 및 N-사이클로알킬로부터 선택되고;

[0367] Y_7은 O, NH 및 N-알킬로부터 선택되고;

[0368] Y_8은 O 및 S로부터 선택되고;

[0369] R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고,

[0370] R_4 및 R_5는 독립적으로 H, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0371] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

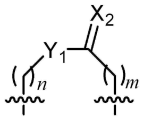
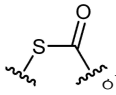
[0372] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

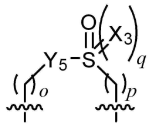
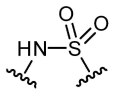
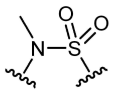
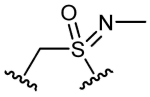
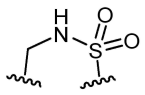
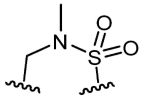
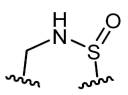
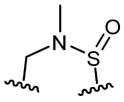
[0373] 각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고;

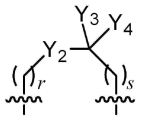
[0374] 각각의 R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0375] 단, Y_2가 CH_2인 경우, Y_3 또는 Y_4 중 하나는 H가 아니거나, 또는 Y_3 또는 Y_4는 이들이 결합된 탄소와 함께 결합하여 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 그리고

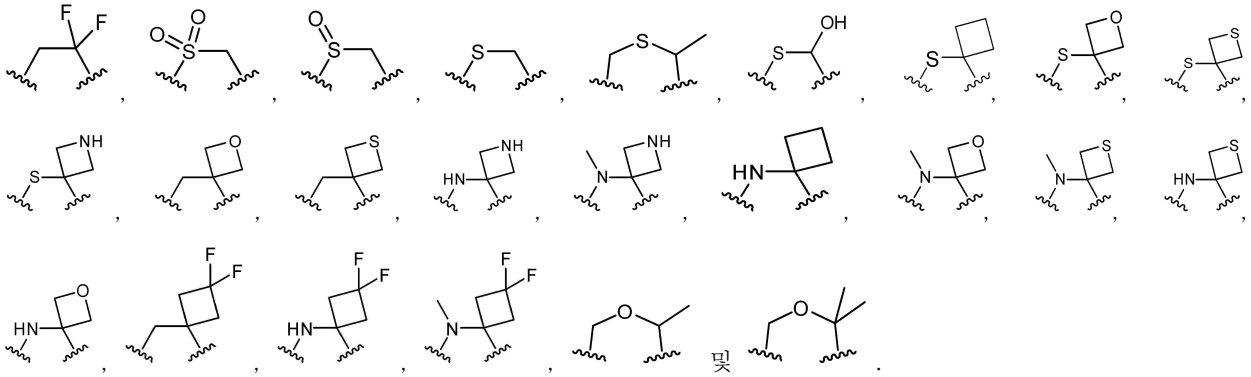
[0376] Y_2가 O이면, r 및 s 중 하나는 0이고 r 및 s 중 다른 하나는 1이다.

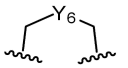
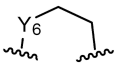
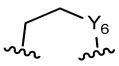
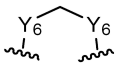
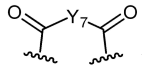
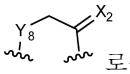
[0377] 일부 실시형태에서, A는  이고; n 및 m은 둘 다 0이다. 다른 실시형태에서, A는  이다.

[0378] 일부 실시형태에서, A는  이다. 다른 실시형태에서, A는  ,  ,  ,  ,  ,  및  로부터 선택된다.

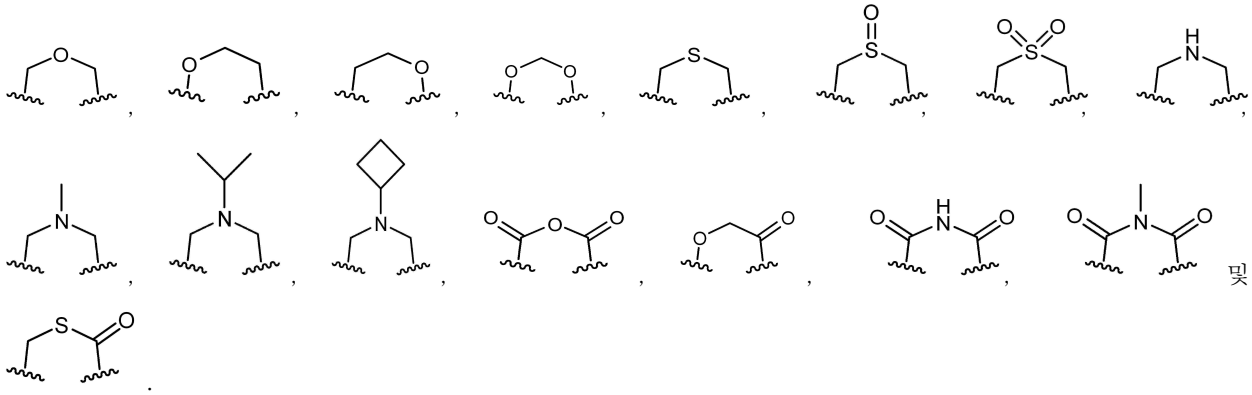
[0379] 일부 실시형태에서, A는  이다.

[0380] 다른 실시형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

[0381] 

[0382] 일부 실시형태에서, A는  ,  ,  ,  ,  및  로부터 선택된다.

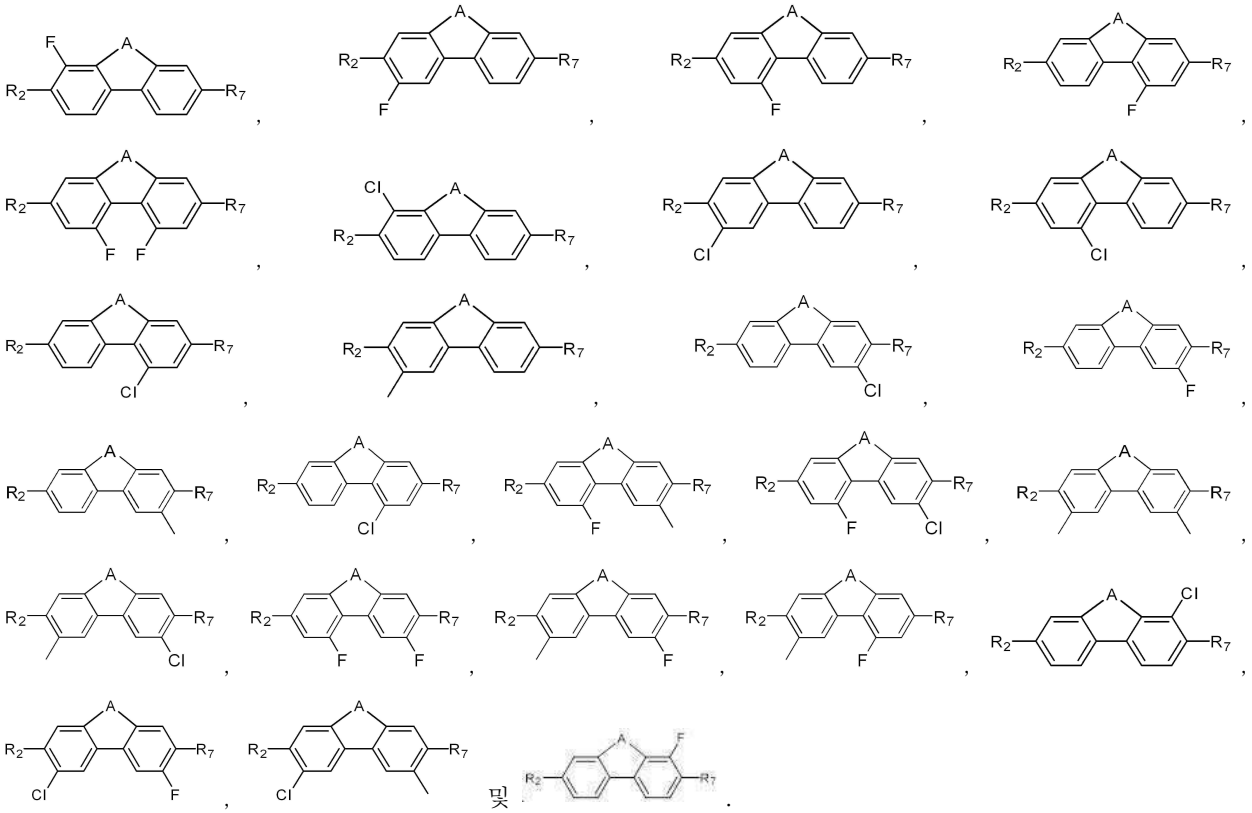
[0383] 다른 실시형태에서, A는 다음으로부터 선택된다:

[0384] 

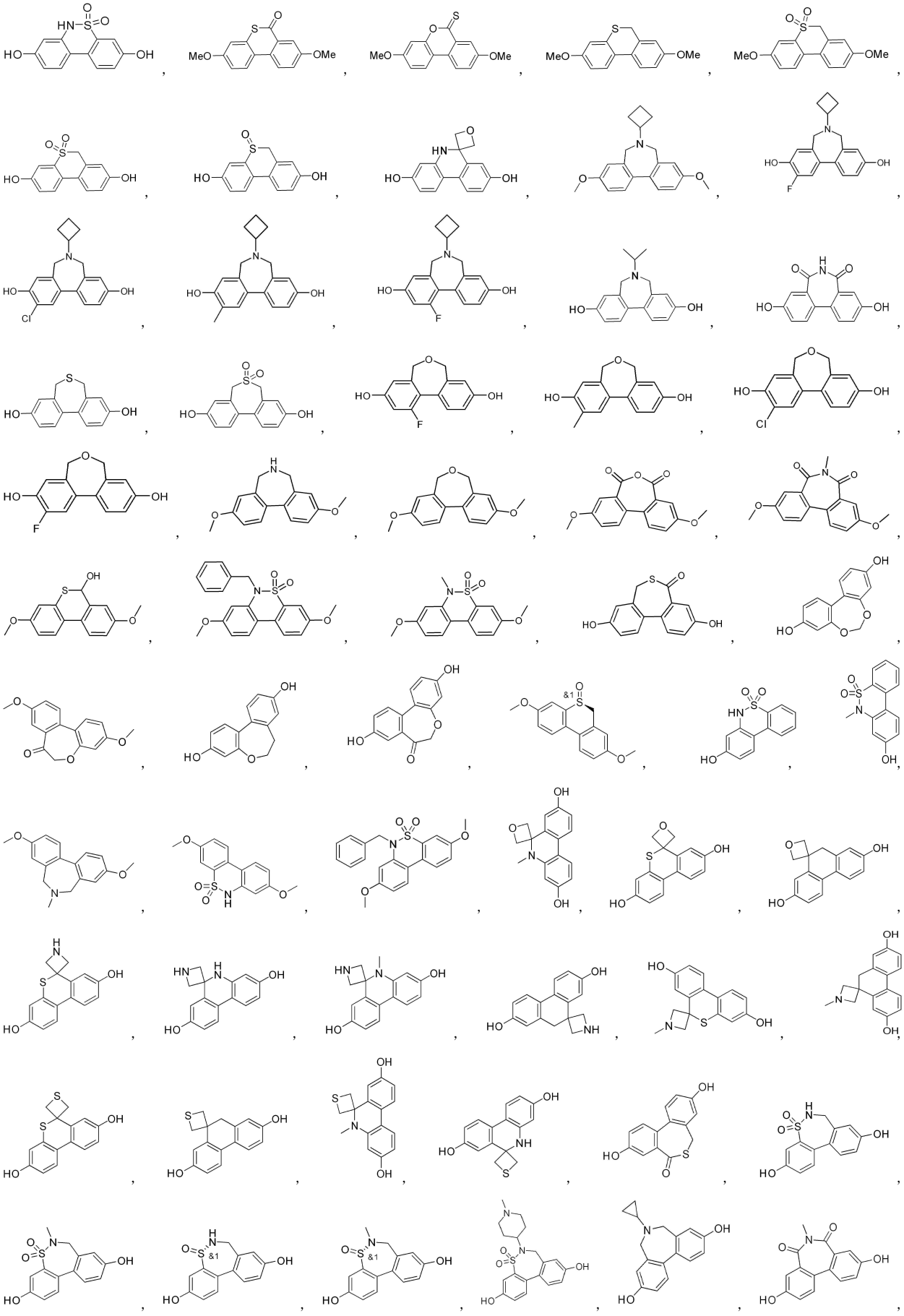
[0385] 일부 실시형태에서, R_2 및 R_7은 각각 OH이다. 다른 실시형태에서, R_2 및 R_7 중 하나는 OH이고, R_2 및 R_7 중 다른 하나는 OH가 아니다. 다른 실시형태에서, R_2 및 R_7은 각각 O-알킬이다. 다른 실시형태에서, R_2는 OH이고 R_7은 O-알킬이거나; 또는 R_2는 O-알킬이고 R_7은 OH이다.

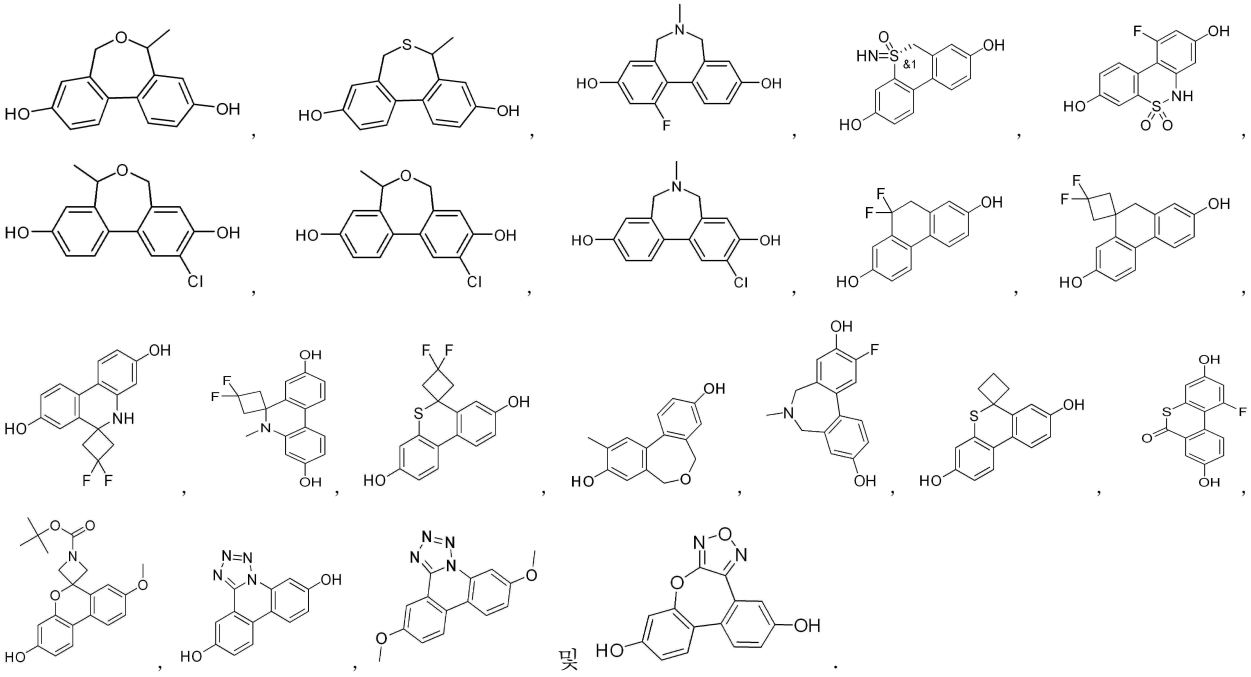
[0386] 일부 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8은 각각 H이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 H가 아니다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 H가 아니다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 알킬 또는 할로겐이다.

[0387] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

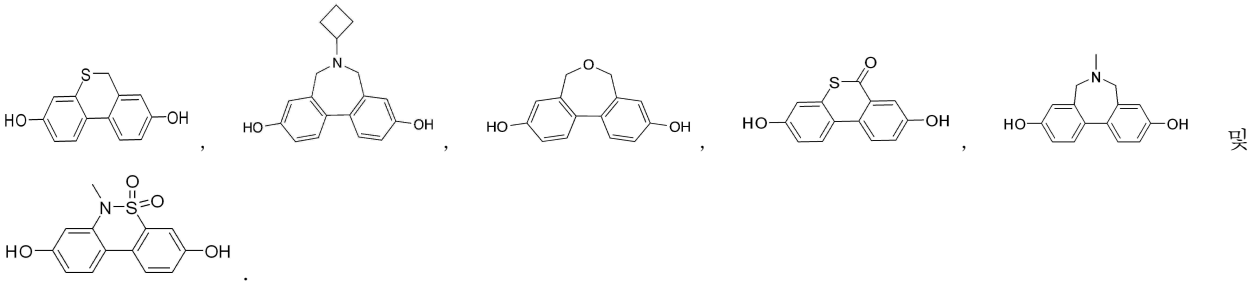
[0388] 

[0389] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

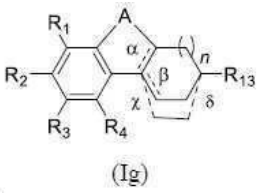
[0390] 



[0391] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0392] 

[0393] 일 실시형태에서, 하기 화학식 (Ig)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(Ig)

[0394]

[0395] 식 중,

[0396] α 및 β, χ 및 δ는 존재하거나 또는 존재하지 않는 결합이되, 단, α가 존재하면 β는 존재하지 않고, β가 존재하면 α가 존재하지 않고, α 및 β 중 하나가 존재하면 χ 및 δ는 각각 존재하지 않고;

[0397] *n*은 0 또는 1이고;

[0398] A는  및  로부터 선택되고;

[0399] X_1은 O이고;

[0400] Y_1은 NH, N-알킬, N-사이클로알킬 및 O로부터 선택되고;

[0401] R_1, R_2 및 R_3은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알케닐-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10},

$NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고,

[0402] R_4는 H, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0403] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

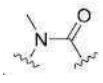
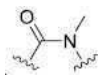
[0404] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

[0405] 각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고;

[0406] 각각의 R_{12}는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0407] R_{13}은 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2 및 NHAc로부터 선택된다.

[0408] 일부 실시형태에서, A는  이다. 다른 실시형태에서, A는  이다.

[0409] 일부 실시형태에서, A는  이다. 다른 실시형태에서, A는  이다.

[0410] 일부 실시형태에서, X_1 및 Y_1은 각각 O이다.

[0411] 일부 실시형태에서, X_1은 O이고, Y_1은 $N(CH_3)$이다.

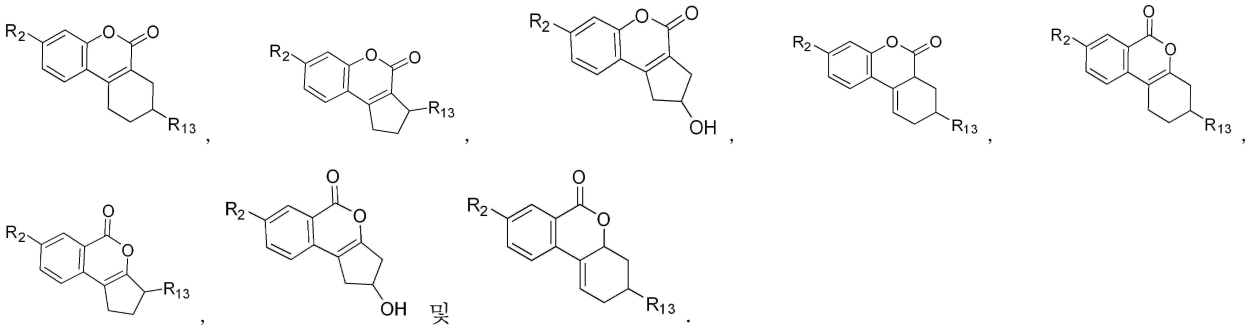
[0412] 일부 실시형태에서, α가 존재한다. 다른 실시형태에서, β가 존재한다. 다른 실시형태에서, α 및 β는 각각 존재하지 않는다.

[0413] 일부 실시형태에서, *n*은 0이다. 다른 실시형태에서, *n*은 1이다.

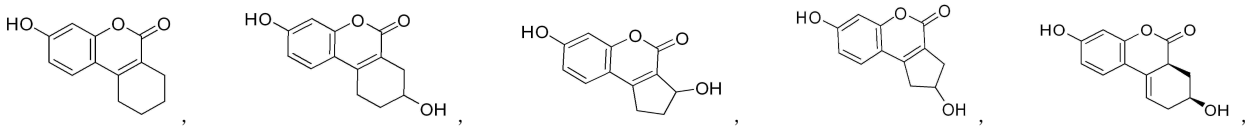
[0414] 일부 실시형태에서, R_{13}은 OH이다.

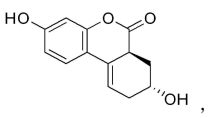
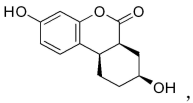
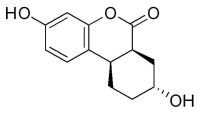
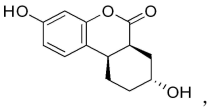
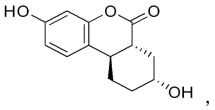
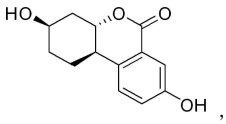
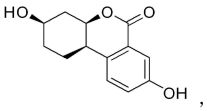
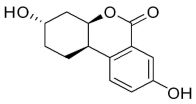
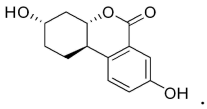
[0415] 일부 실시형태에서, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 각각 H이다. 다른 실시형태에서, R_2는 OH이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3 및 R_4 중 하나는 H가 아니다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3 및 R_4 중 하나는 알킬 또는 할로겐이다.

[0416] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

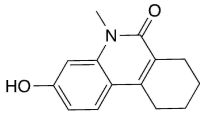
[0417] 

[0418] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0419] 


,

,

,

,

,

,

,

및

.

[0420] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0421] 
.

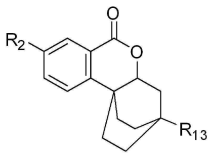
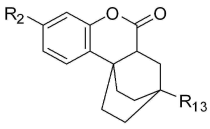
[0422] 일부 실시형태에서, *n*은 1이다.

[0423] 일부 실시형태에서, n α 및 β는 각각 존재하지 않고, χ 및 δ는 각각 존재한다.

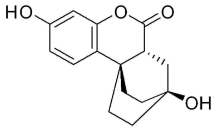
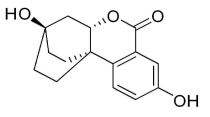
[0424] 일부 실시형태에서, n A는 
이다. 다른 실시형태에서, A는 
이다.

[0425] 일부 실시형태에서, R_{13}은 OH이다.

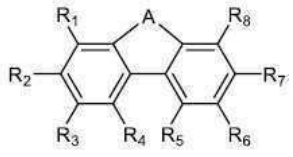
[0426] 일부 실시형태에서, R_1, R_2, R_3 및 R_4는 각각 H이다. 다른 실시형태에서, R_2는 OH이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3 및 R_4 중 하나는 H가 아니다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3 및 R_4는 알킬 또는 할로겐이다.

[0427] 일부 실시형태에서, 화합물은 
및 
로부터 선택된다.

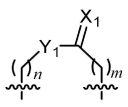
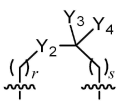
[0428] 다른 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0429] 
및 
.

[0430] 일부 실시형태에서, 하기 화학식 (Ih)의 화합물:

[0431] 
(Ih)

[0432] 식 중,

[0433] A는 
또는 
로부터 선택되고;

[0434] *n* 및 *m*은 둘 다 0이거나; 또는 *n* 및 *m* 중 하나는 0이고 *n* 및 *m* 중 다른 하나는 1이고;

[0435] *r* 및 *s*는 둘 다 0이거나; 또는 *r* 및 *s* 중 하나는 0이고 *r* 및 *s* 중 다른 하나는 1이고;

[0436] X_1은 O이고;

[0437] Y_1은 O, NH, N-알킬 및 N-사이클로알킬로부터 선택되고;

[0438] Y_2는 O이고;

[0439] Y_3 및 Y_4는 독립적으로 H, 할로겐 및 알킬로부터 선택되거나 또는 이들이 결합된 탄소와 함께 결합하여 사이클로알킬 또는 사이클로헤테로알킬을 형성하고;

[0440] R_1, R_4, R_5 및 R_8은 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0441] R_3 및 R_6은 독립적으로 H, CN, OH, CF_3, 할로겐 및 알킬로부터 선택되고;

[0442] R_2 및 R_7 중 하나는 NH_2, $NHCH_3$ 및 $N(CH_3)_2$이고, R_2 및 R_7 중 다른 하나는 H, 할로겐, OCH_3, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알케닐-R_9, 알키닐-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고;

[0443] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

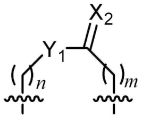
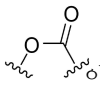
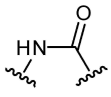
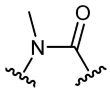
[0444] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알케닐, 알키닐, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

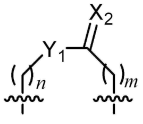
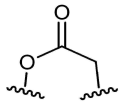
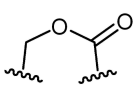
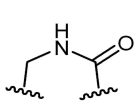
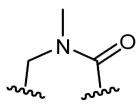
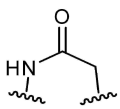
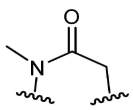
[0445] 각각의 R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고;

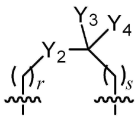
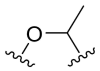
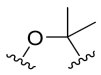
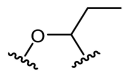
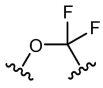
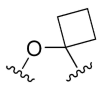
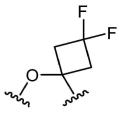
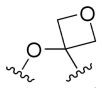
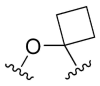
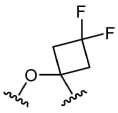
[0446] 각각의 R_{12}는 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택되고; 그리고

[0447] 단, A가  이고, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8이 각각 H이며, R_7이 NH_2이면, R_2는 OH가 아니다.

[0448] 일부 실시형태에서, Y_1은 O, NH 및 N-알킬로부터 선택된다.

[0449] 일부 실시형태에서, A는  이고; n 및 m은 둘 다 0이다. 다른 실시형태에서, A는  이다. 다른 실시형태에서, A는  또는  이다.

[0450] 일부 실시형태에서, A는  이고; n 또는 m 중 하나는 0이고 n 또는 m 중 다른 하나는 1이다. 다른 실시형태에서, A는  및  이다. 다른 실시형태에서, A는  ,  ,  및  로부터 선택된다.

[0451] 일부 실시형태에서, A는  이고; r 및 s는 둘 다 0이다. 다른 실시형태에서, A는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및  로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, A는  ,  및  로부터 선택된다.

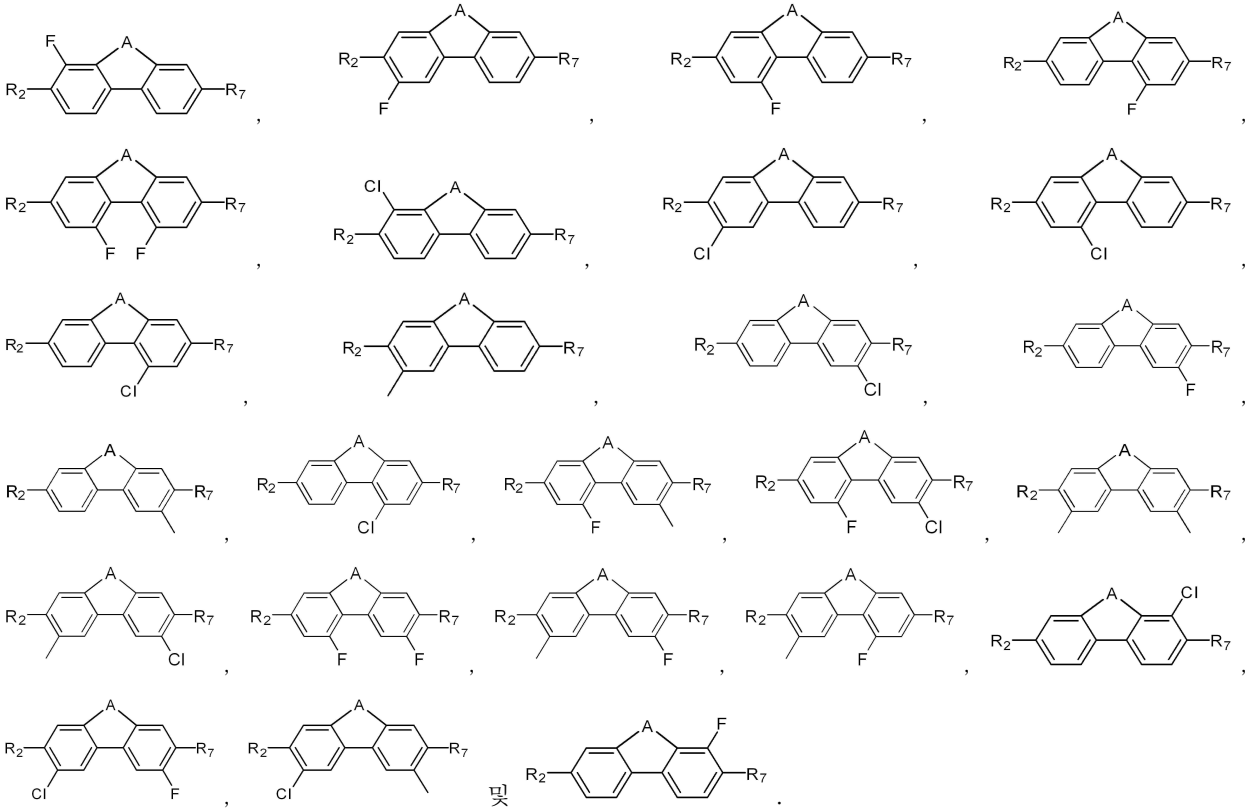
[0452] 일부 실시형태에서, R_2는 NH_2, $NHCH_3$ 및 $N(CH_3)_2$로부터 선택된다.

[0453] 일부 실시형태에서, R_7은 H, OH, 할로겐, O-알킬 및 할로알킬로부터 선택된다.

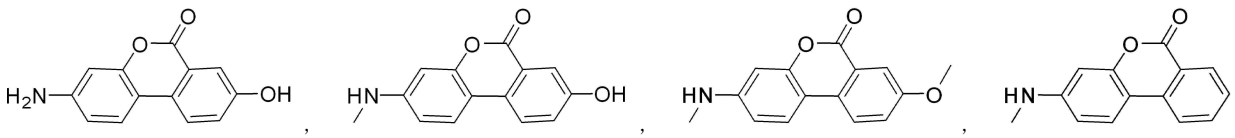
[0454] 일부 실시형태에서, R_7은 알킨일-R_9 및 OR_{10}으로부터 선택되고; R_9는 OH이고; R_{10}은 알킬-헤테로사이클로알킬이다.

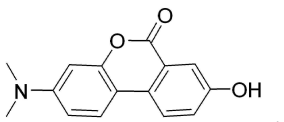
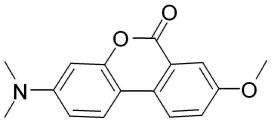
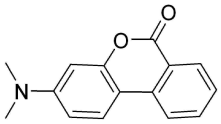
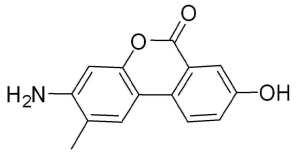
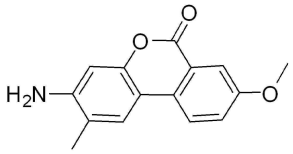
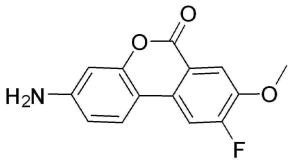
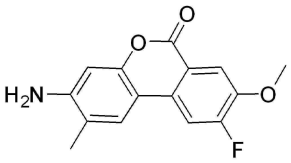
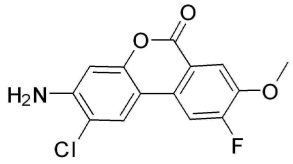
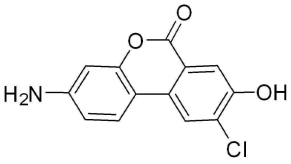
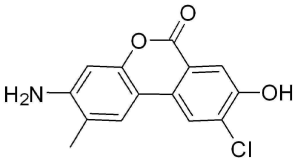
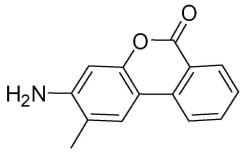
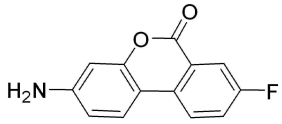
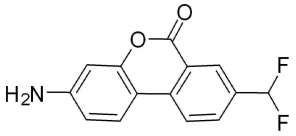
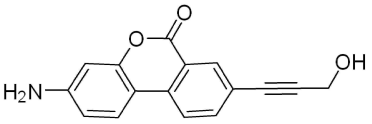
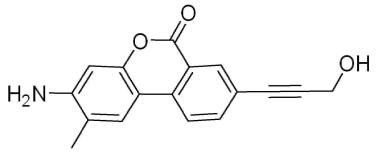
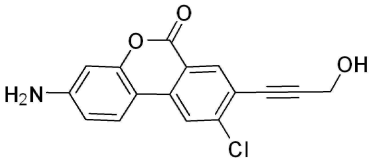
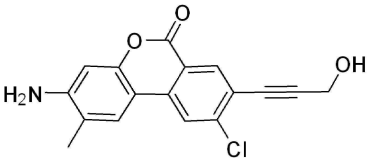
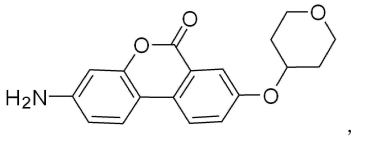
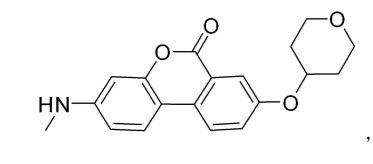
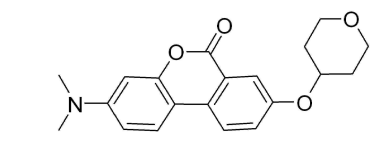
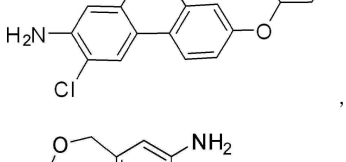
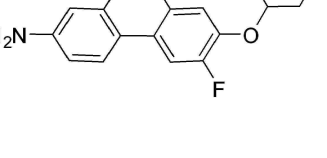
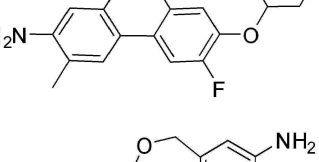
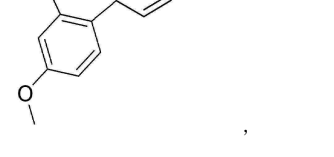
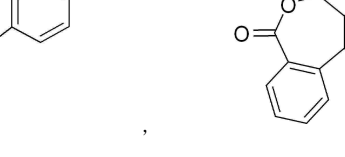
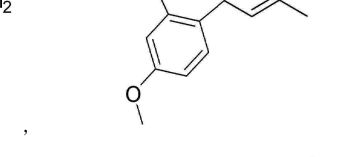
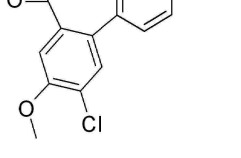
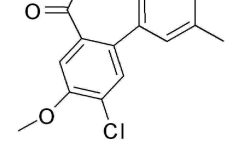
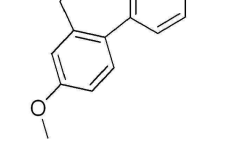
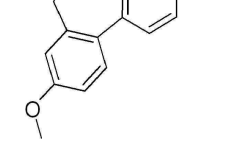
[0455] 일부 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8은 각각 H이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 H가 아니다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 H가 아니다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 하나는 알킬 또는 할로겐이다. 다른 실시형태에서, R_1, R_3, R_4, R_5, R_6 및 R_8 중 2개는 독립적으로 알킬 또는 할로겐이다.

[0456] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0457] 

[0458] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0459] 

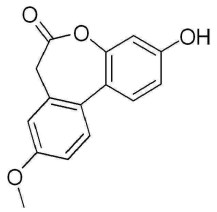
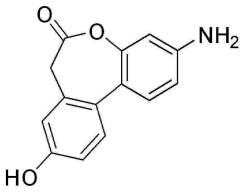
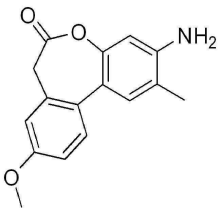
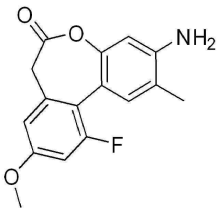
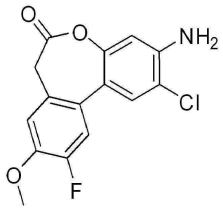

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

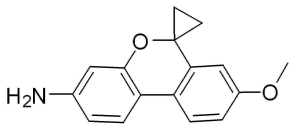
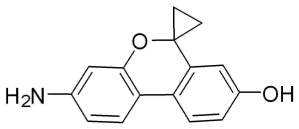
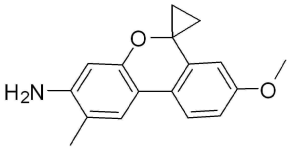
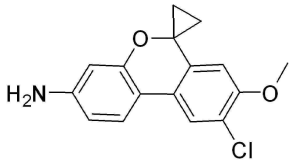
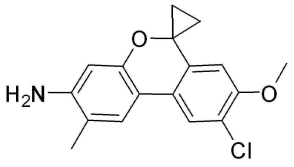
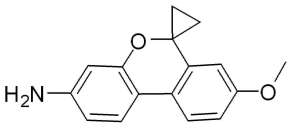
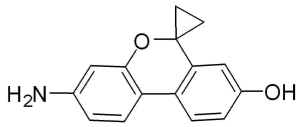
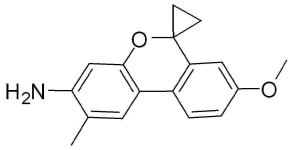
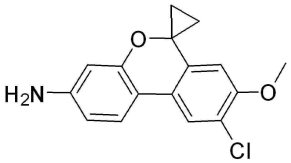
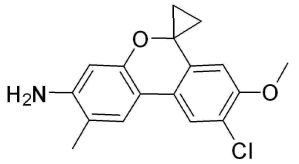
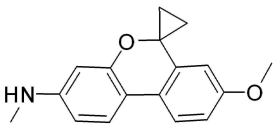
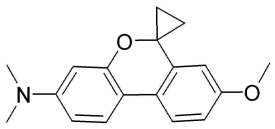
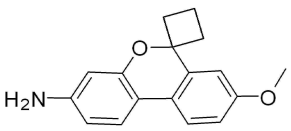
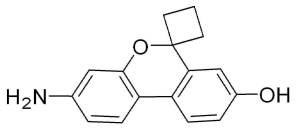
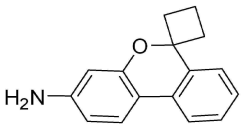
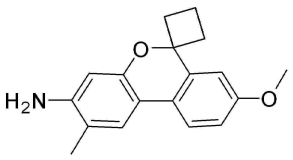
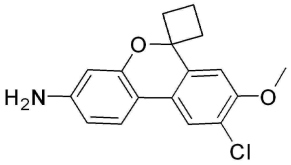
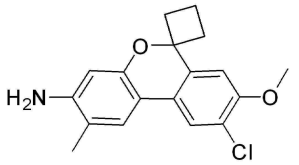
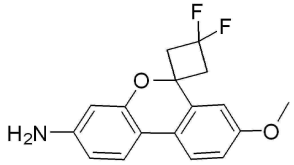
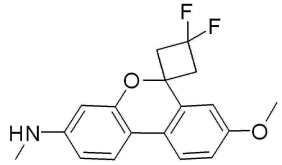
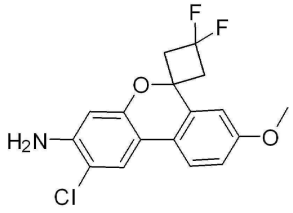
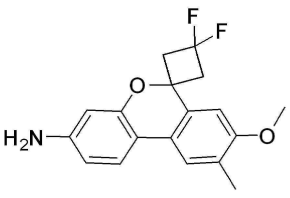
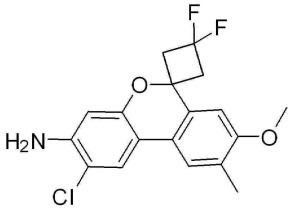
,

,

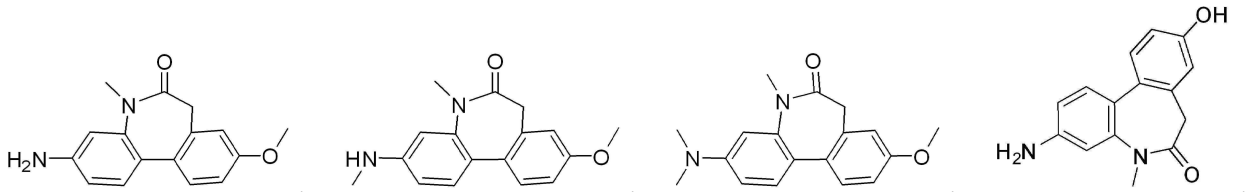
,

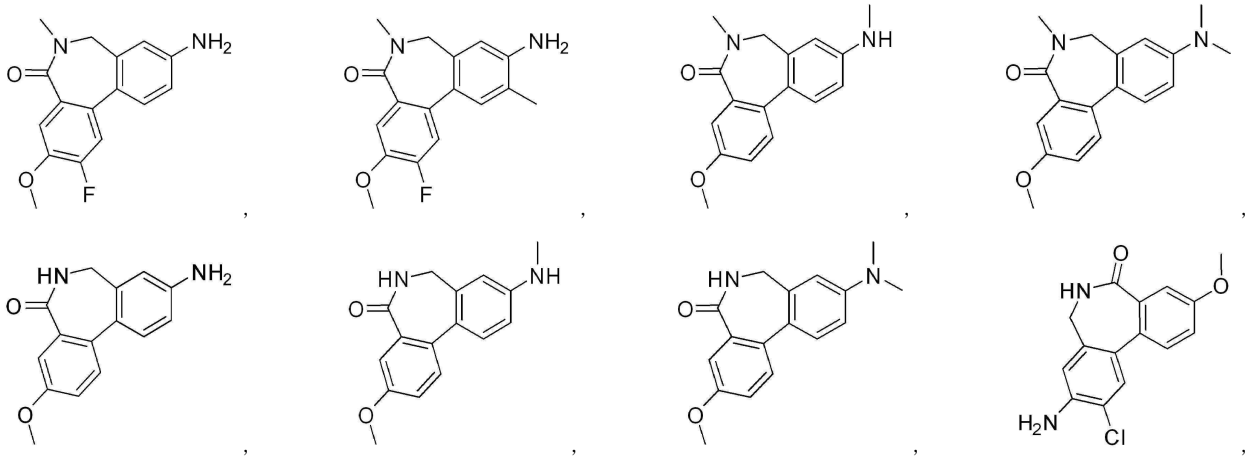

,

,

,

및

.

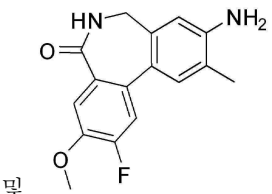
[0460] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0461]

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

.

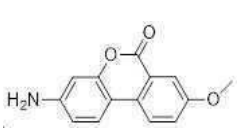
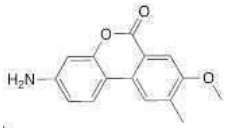
[0462] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0463] 

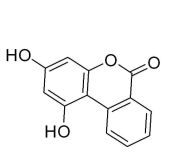
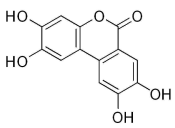
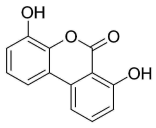
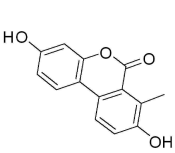
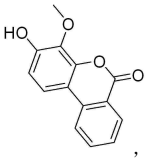
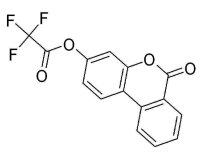
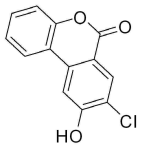
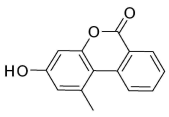
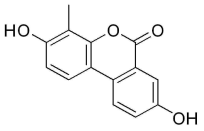
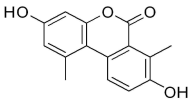
[0464] 

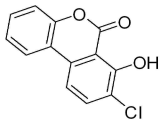
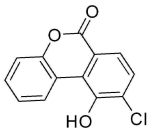
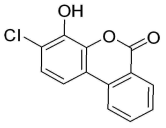
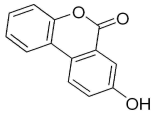
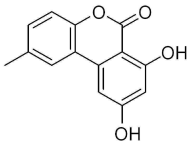
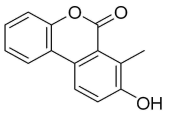
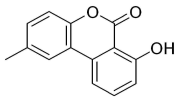
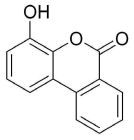
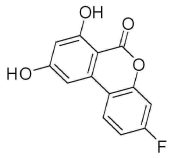
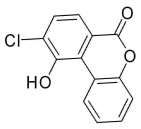
및  .

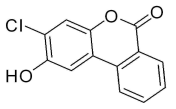
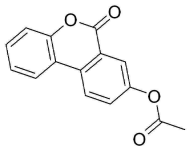
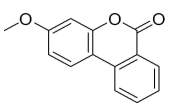
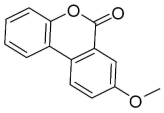
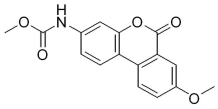
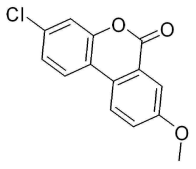
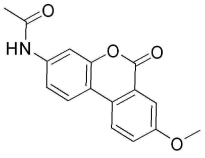
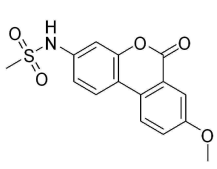
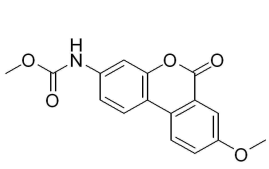
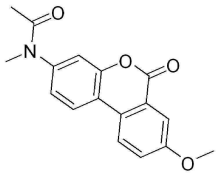
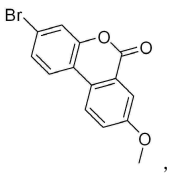
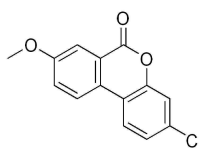
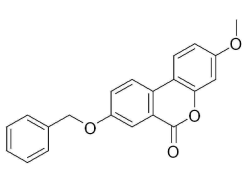
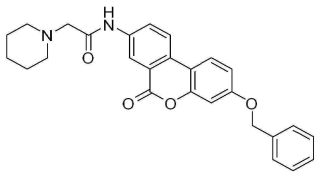
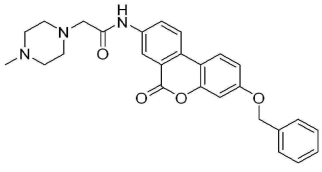
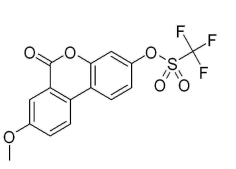
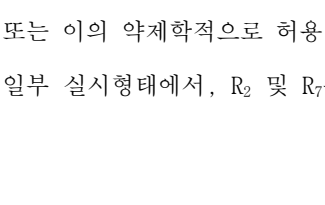
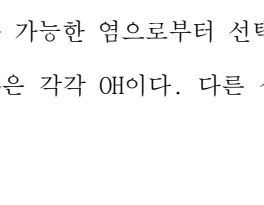
[0465] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0466]  및  .

[0467] 일부 실시형태에서, 화합물은 다음 화학식:

[0468]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

[0469]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

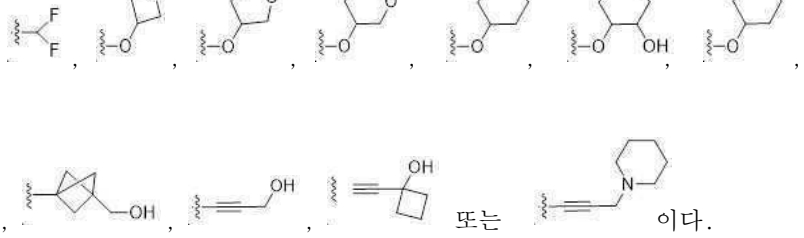
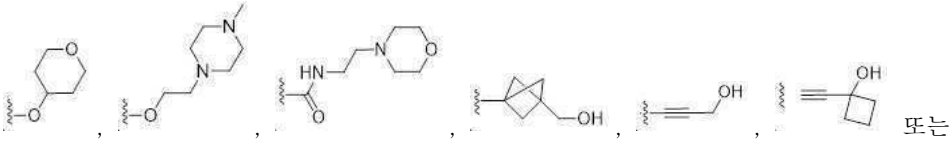
[0470]  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  및 

[0471] 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택된다.

[0472] 일부 실시형태에서, R_2 및 R_7은 각각 OH이다. 다른 실시형태에서, R_2는 OH이고, R_7은 OH가 아니다. 다른 실시형

태에서, R_2는 OH이고, R_7은 OCH_3이 아니다. 다른 실시형태에서, R_2는 OH이고, R_7은 H가 아니다.

[0473] 일부 실시형태에서, R_2는 OH이고, R_7은 OCH_3이다. 다른 실시형태에서, R_2는 OH이고, R_7은 H이다. 다른 실시형태에서, R_2는 OH이고, R_7은 알킨일-R_9이다. 다른 실시형태에서, R_2는 OH이고, R_7은 OR_{10}이다. 다른 실시형태에서, R_2는 OH이고, R_7은 OR_{10}이다.

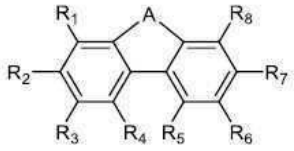
[0474] 일부 실시형태에서, R_2는 OH이고, R_7은  ,  또는 이다.

[0475] 일부 실시형태에서, 화합물은 회전장애이성질체이다. 추가적으로, 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서에 묘사된 구조는 또한 하나 이상의 동위원소적으로 농축된 원자의 존재하에서만 상이한 화합물을 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 수소를 중수소 또는 삼중수소로 대체하거나 또는 탄소를 ^{13}C-풍부 또는 ^{14}C-풍부 탄소로 대체함으로써 생성된 화합물은 본 발명의 범위 내에 있다. 이러한 화합물은, 예를 들어, 분석적 도구로서, 생물학적 검정에서 프로브로서 또는 본 발명에 따른 치료제로서 유용하다. 예를 들어, 변수 R^1의 경우, (C_1-C_4)알킬 또는 -O-(C_1-C_4)알킬은 적절하게 중수소화(예를 들어, $-CD_3$, $-OCD_3$)될 수 있다.

[0476] 임의의 본 발명의 화합물은 또한 방사성 약제의 제조를 위해 방사성 표지될 수 있다.

[0477] *치료 방법*

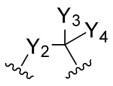
[0478] 본 발명의 일 양태는 신경 또는 미토콘드리아 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경 또는 미토콘드리아 질환을 치료하는 방법에 관한 것이되, 상기 방법은 유효량의 하기 화학식 (Ii)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다:



(Ii)

[0479]

[0480] 식 중,

[0481] A는  및  로부터 선택되고;

[0482] X_1은 O이고;

[0483] Y_1은 O, NH로부터 선택되고;

[0484] Y_2는 O이고;

[0485] Y_3 및 Y_4는 독립적으로 H 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0486] R_1, R_2, R_3, R_6, R_7 및 R_8은 독립적으로 H, OH, OCH_3, OAc, NH_2, 할로겐, CN, CF_3, CO_2H, NO_2, NHAc, 알킬, 할로알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 알킬아미노, 알킬-R_9, 알켄일-R_9, 알킨일-R_9, OR_{10}, NHR_{10}, $NR_{11}C(O)R_{12}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$ 및 $NR_{11}SO_2R_{12}$로부터 선택되고,

[0487] R_4 및 R_5는 독립적으로 H, 알킬 및 할로겐으로부터 선택되고;

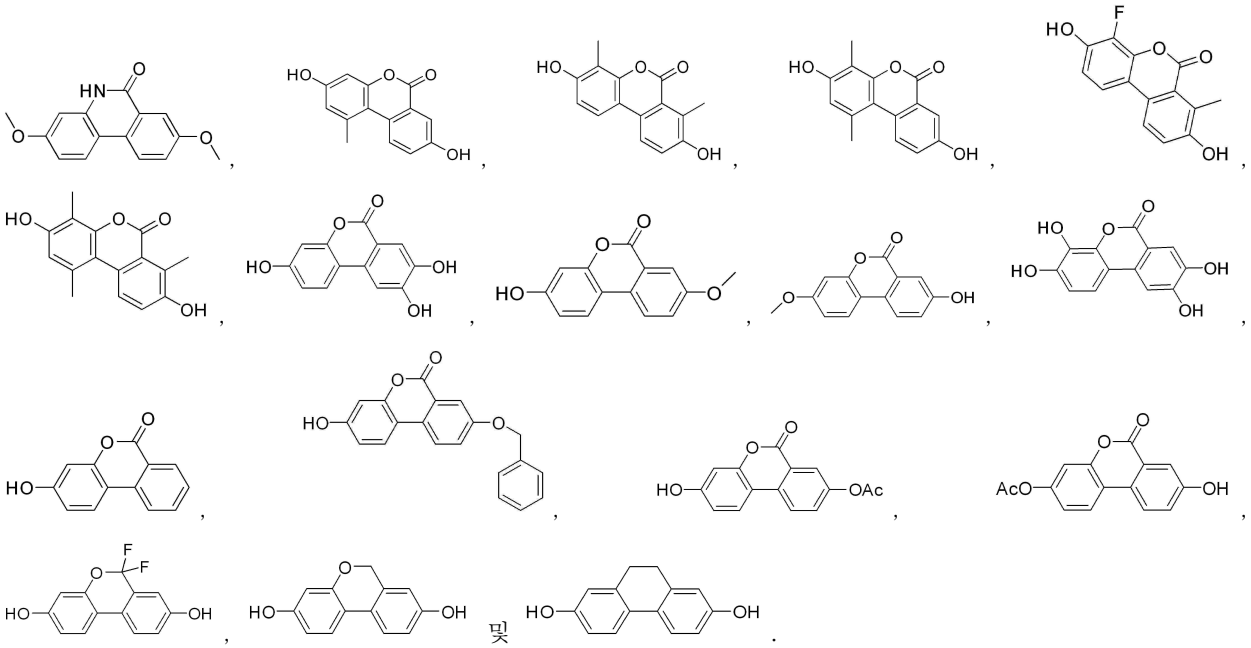
[0488] 각각의 R_9는 독립적으로 OH, NH_2, O-알킬, O-알킬-O-알킬, 알킬아미노, NHC(O)-알킬, $N(CH_3)C(O)$-알킬, $NHSO_2$-알킬, $N(CH_3)SO_2$-알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 선택되고;

[0489] R_{10}은 C_2-C_{12} 알킬, 하이드록시알킬, 아미노알킬, 알킬-O-알킬, 알킬-O-알킬-OH, 알킬-O-알킬-O-알킬, 알켄일, 알킨일, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬, 알킬-헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, SO_3H, SO_2-알킬 및 SO_2-할로알킬로부터 선택되고;

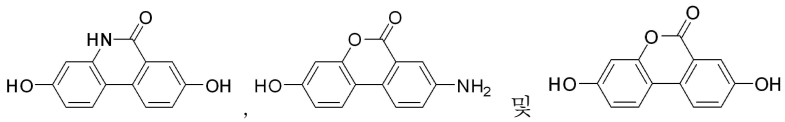
[0490] R_{11}은 H, 알킬로부터 선택되고; 그리고

[0491] R_{12}는 알킬, 알켄일, 알킨일, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, O-알킬, 아미노알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 알킬-사이클로알킬 및 알킬-헤테로사이클로알킬로부터 선택된다.

[0492] 위의 방법의 일부 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0493] 

[0494] 위의 방법의 다른 실시형태에서, 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0495] 

[0496] 위의 방법의 일 실시형태에서, 신경 질환이 치료된다.

[0497] 또 위의 방법의 다른 실시형태에서, 미토콘드리아 질환이 치료된다.

[0498] 본 발명의 또 다른 양태는 미토콘드리아 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 미토콘드리아 질환을 치료하는 방법에 관한 것이되, 상기 방법은 유효량의 화학식 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 미토콘드리아 질환은 대상체의 근육에 영향을 미치며, 예를 들어, 미토콘드리아 근병증이다. 또 다른 실시형태에서, 미토콘드리아 질환은 대상체의 눈에 영향을 미치며, 예를 들어 진행성 외안근 마비이다. 다른 실시형태에서, 미토콘드리아 질환은 알퍼병, 바르트 증후군, 베타-산화 결핍, 카르니틴 결핍증, 카르니틴-아실-카르니틴 결핍증, 만성 진행성 외안근 마비 증후군 또는 코엔자임 Q10 결핍증이다.

[0499] 일 양태에서, 본 발명은 근육 또는 신경근 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 근육 또는 신경근 질환을 치료하는 방법에 관한 것이되, 상기 방법은 대상체 유효량의 화학식 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 근육 또는 신경근 질환은 근육감소증이다. 또 다른 실시형태에서, 근육 또는 신경근 질환은 근이영양증이다. 또 다른 실시형태에서, 근육 또는 신경근 질환은 근병증이

다. 또 다른 실시형태에서, 근육 또는 신경근 질환은 뒤센형 근이영양증이다. 또 다른 실시형태에서, 근육 또는 신경근 질환은 봉입체 근염(inclusion body myositis: IBM) 또는 산발성 봉입체 근염 (sporadic inclusion body myositis: sIBM)이다. 또 다른 실시형태에서, 근육 또는 신경근 질환은 미토콘드리아 근병증으로부터 선택된다. 다른 실시형태에서, 근육 또는 신경근 질환은 근육 노화 및 약화, 노쇠, 근육감소증, 미토콘드리아 근병증 또는 근육 횡문근융해증이다.

[0500] 일 양태에서, 본 발명은 신경 또는 신경퇴행성 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 신경 또는 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이되, 상기 방법은 유효량의 화학식 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 신경 또는 신경퇴행성 질환은 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축성 측삭 경화증(ALS 및 루게릭병으로도 알려져 있음)뿐만 아니라 AIDS 치매 복합증, 부신백질이영양증, 알렉산더병, 알퍼병, 모세혈관확장성 운동실조, 바텐병, 소 해면형 뇌증(bovine spongiform encephalopathy: BSE), 카나반병, 피질기저핵 변성, 크로이츠펠트-야콥병, 루이소체 치매, 치명적 가족성 불면증, 전두측두엽 변성, 케네디병, 크라베병, 라임병, 마카도-조셉병, 다발성 경화증, 다계통 위축증, 유극적혈구신경증, 니만-피크병, 피크병, 원발성 측삭 경화증, 진행성 핵상 마비, 레프숨병, 샌드호프병, 미만성 탈수초성 경화증, 척수소뇌실조증, 척수, 척수로의 아급성 연합성 변성, 테이-색스병, 독성 뇌병증, 전파성 해면양뇌증 및 워블리 헷지혹 증후군이다.

[0501] 일 양태에서, 본 발명은 페롭토시스(ferroptosis)의 저해를 필요로 하는 대상체에서 페롭토시스를 저해하는 방법에 관한 것이되, 상기 방법은 유효량의 화학식 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나의 화합물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0502] 일 양태에서, 본 발명은 허혈-재관류 손상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 페롭토시스에 의해 매개된 염증성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일 양태에서, 본 발명은 페롭토시스에 의해 매개된 신경 또는 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0503] *약제학적 조성물, 투여 경로 및 투약*

[0504] 소정의 실시형태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 소정의 실시형태에서, 본 발명은 화학식 (Ia) 내지 (Ii) 중 어느 하나의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 복수의 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다.

[0505] 소정의 실시형태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 이외의 적어도 하나의 추가적인 약제학적 활성제를 추가로 포함한다. 적어도 하나의 추가적인 약제학적 활성제는 허혈-재관류 손상의 치료에 유용한 작용제일 수 있다.

[0506] 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 이상의 본 발명의 화합물을 약제학적으로 허용 가능한 담체 및 선택적으로 하나 이상의 추가적인 약제학적 활성제와 배합시킴으로써 제조될 수 있다.

[0507] 위에 언급된 바와 같이, "유효량"은 목적하는 생물학적 효과를 달성하기에 충분한 임의의 양을 지칭한다. 본 명세서에 제공된 교시와 조합하여, 효능, 상대적 생체이용률, 환자 체중, 부작용의 중증도 및 투여 방식과 같은 다양한 활성 화합물 및 가중 인자 중에서 선택함으로써 실질적으로 원치 않는 독성을 유발하지 않으면서도 특정 대상체를 치료하는 데 효과적인, 효과적인 예방적 또는 치료적 치료 양생법이 계획될 수 있다. 임의의 특정 적용을 위한 유효량은 치료될 질환 또는 병태, 투여되는 본 발명의 특정 화합물, 대상체의 크기 또는 질환 또는 병태의 중증도와 같은 이러한 인자에 따라 달라질 수 있다. 당업자는 과도한 실험을 필요로 하지 않고 본 발명의 특정 화합물 및/또는 다른 치료제의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다. 최대 용량, 즉, 일부 의학적 판단에 따라 가장 안전한 용량이 사용될 수 있다. 적절한 전신 수준의 화합물을 달성하기 위해 1일 다회 투여가 상정될 수 있다. 적절한 전신 수준은, 예를 들어, 환자의 약물의 최고치 또는 지속적인 혈장 수준의 측정에 의해 결정될 수 있다. "용량" 및 "투여량"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다.

[0508] 본 발명의 제형은 약제학적으로 허용 가능한 농도의 염, 완충제, 방부제, 상용성 담체, 보조제 및 선택적으로 다른 치료적 성분을 일상적으로 포함할 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 용액으로 투여될 수 있다.

[0509] 본 발명의 약제학적 조성물은 본 명세서에 기재된 바와 같은 유효량의 화합물, 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 담체에 포함된 치료제를 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 인간 또는 다른 척추 동물에게 투여하기에 적합한 하나 이상의 상용성 고체 또는 액체 충전제, 희석제 또는 캡슐화 물질을 의미한다. 용어 "담체"는 적용을 용이하게 하기 위해 활성 성분과 배합되는 천연 또는 합성의 유기 또는 무기 성분을 나타낸

다. 약제학적 조성물의 성분은 또한 목적하는 약제학적 효능을 실질적으로 손상시키는 상호작용이 없는 방식으로 본 발명의 화합물과 서로 혼합될 수 있다.

[0510] 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법에 대한 다른 적합한 수정 및 개작이 당업자에게 공지된 정보의 관점에서 본 명세서에 포함된 본 발명의 설명으로부터 쉽게 명백하고, 본 발명의 범위 또는 임의의 실시형태를 벗어나지 않고 이루어질 수 있음을 관련 기술 분야의 당업자는 이해할 것이다. 이제 본 발명을 상세히 기술하였지만, 본 발명을 제한하려는 의도가 아니라 단지 예시의 목적으로 본 명세서에 포함된 하기 실시예를 참조하여 보다 명확하게 이해될 것이다.

[0511] **실시예**

[0512] 본 발명은 청구범위에 기재된 본 발명의 범위를 제한하지 않는 하기 실시예에서 추가로 기술된다.

[0513] **실시예 1: 대표적인 본 발명의 화합물의 합성**

[0514] 달리 명시되지 않는 한 모든 반응은 오븐-건조된 유리제품 및 불활성 분위기(질소)하에 수행하였다. 달리 명시되지 않는 한 모든 용매는 구입한 그대로 사용하였다. 시판되는 시약은 추가 정제 없이 구입한 그대로 사용하였다. 유기 용액은 Büchi 회전 증발기에서 감압하에 농축시켰다.

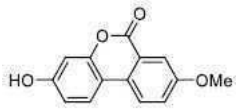
[0515] 박층 크로마토그래피는 Merck Kieselgel 60 F254(230-400메시(mesh)) 형광 처리된 실리카를 사용하여 수행하였으며, UV 광(254㎚ 및 366㎚)하에서 그리고/또는 과망간산칼륨 수용액으로 염색하여 시각화하였다. 1H NMR 스펙트럼은 400㎒에서 Bruker 분광계 또는 60㎒에서 N분석 NMReady-60PRO 분광계의 중수소화된 용매에서 기록하였으며, 잔류 양성자 용매를 내부 표준으로 사용하였다. 13C NMR 스펙트럼은 100㎒에서 Bruker 분광계의 중수소화된 용매에서 기록하였으며, 중수소화된 용매의 중심 피크를 내부 표준으로 사용하였다. 화학적 이동(δ)은 백만분의 일(ppm) 단위로 제공되고, 결합 상수(coupling constant: J)는 가장 가까운 0.1 Hz로 반올림된 헤르츠(Hz) 단위로 제공된다. 1H NMR 스펙트럼은 테트라메틸실레인(다중도, 양성자 수, 결합 상수 J/Hz)에서 낮은 장(downfield) δ/ppm으로 보고된다. ^{13}C NMR 스펙트럼은 δ/ppm으로 보고하였다. TLC-MS 데이터는 plate Express TLC-plate 판독기와 결합된 Advion Expression CMS에서 얻었다. 중압 액체 크로마토그래피(Medium pressure liquid chromatography: MPLC)는 UV-검출기가 내장된 Biotage Isolera 4 및 Interchim 실리카 겔 칼럼이 있는 분획 수집기에서 수행하였다.

[0516] **1. 6-원 우롤리틴 A 유사체의 합성**

[0517] A) Hurtley 반응을 통한 에스터 "A" 그룹 유사체

[0518] 일반적인 절차 1A(GP1a)

[0519] 일반적인 예로서 3-하이드록시-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**1**)의 합성을 사용하여 NaOH 및 $CuSO_4$를 사용하는 고리화를 위한 일반적인 절차(GP1a).

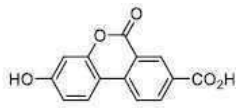
[0520] 

1

[0521] 물(10㎖) 중 2-브로모-5-메톡시벤조산(0.500g, 2.16mmol, 1.0당량), 레조르시놀(0.477g, 4.33mmol, 2.0당량) 및 소듐 하이드록사이드(0.2g, 4.98mmol, 2.4당량)의 혼합물을 30분 동안 환류하에 가열하였다. 황산구리(5% 수용액, 2.5㎖)의 첨가 후, 혼합물을 다시 o/n(밤새) 환류시키고, 형성된 침전물을 여과 제거하고, 1M HCl로 세척한 다음, 진공하에 건조시켜 3-하이드록시-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(300㎎, 1.24mmol 57%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.27 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

[0522] 일반적인 절차 1B(GP1b)

[0523] 일반적인 예로서 3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-카복실산(**2**)의 합성을 사용하여 Na_2CO_3 및 CuI를 사용하는 고리화를 위한 일반적인 절차(GP1b).

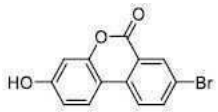


2

[0524]

[0525] 레조르시놀(8.9g, 81.6mmol, 2.0당량)을 물에 용해시키고, 소듐 카보네이트(8.60g, 81.6mmol, 2.0당량)를 첨가하고, 전부 용해될 때까지 혼합물을 50℃에서 가열하였다. 그런 다음, 산(10.00g, 40.8mmol, 1.0당량)을 첨가하고, 50℃에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 그 후, CuI(0.77g, 4.08mmol)를 한번에 첨가하고, 반응물을 밤새(o.n.) 교반하였다. 형성된 침전물을 여과하고, 1M HCl로 2회 세척하여 3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-카복실산(4.45g, 17.4mmol, 43%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.31 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

[0526] 8-브로모-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**3**)의 합성

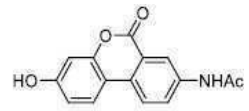


3

[0527]

[0528] 레조르시놀(3.93g, 35.7mmol) 및 2,5-다이브로모벤조산(5.00g, 17.9mmol)에서 출발하여 GP1a에 따라 화합물을 제조하여 8-브로모-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(2.14g, 42%)을 갈색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 8.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

[0529] N-(3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)아세트아마이드(**4**)의 합성

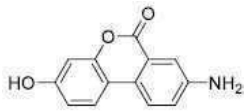


4

[0530]

[0531] 레조르시놀(1.40, 12.8mmol) 및 5-아세트아미도-2-브로모벤조산(1.00g, 3.87mmol)에서 출발하여 GP1b에 따라 화합물을 제조하여 N-(3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)아세트아마이드(620mg, 29%)를 베이지색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.50 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H).

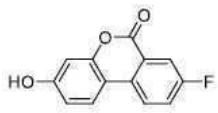
[0532] **4**를 탈보호시켜 수득된 8-아미노-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**5**)



5

[0533]

[0534] 8-플루오로-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**6**)의 합성



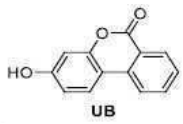
6

[0535]

[0536] 레조르시놀(2.01g, 18.3mmol) 및 2-브로모-5-플루오로벤조산(2.00g, 9.13mmol)에서 출발하여 GP1a에 따라 화합물을 제조하여 8-플루오로-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(1.00g, 48%)을 갈색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.32 (d,

J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

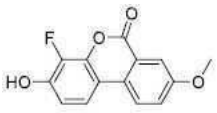
[0537] 3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(우롤리틴 B, UB)의 합성

[0538] 

UB

[0539] 레조르시놀(5.48g, 49.7mmol) 및 2-브로모벤조산(5.00g, 24.9mmol)에서 출발하여 GP1a에 따라 화합물을 제조하여 3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(3.00g, 57%)을 옅은 장미색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.22 - 8.13 (m, 2H), 7.89 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H).

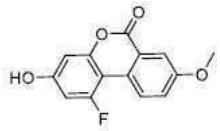
[0540] 4-플루오로-3-하이드록시-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**7**)의 합성

[0541] 

7

[0542] 2-플루오로벤젠-1,3-다이올(554mg, 4.33mmol) 및 2-브로모-5-메톡시벤조산(500mg, 2.16mmol)에서 출발하여 GP1a에 따라 화합물을 제조하여 4-플루오로-3-하이드록시-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(190mg, 34%)을 갈색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.57 (d, J = 42.1 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

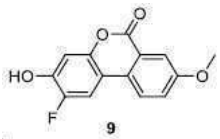
[0543] 1-플루오로-3-하이드록시-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**8**)의 합성

[0544] 

8

[0545] 5-플루오로벤젠-1,3-다이올(554mg, 4.33mmol) 및 2-브로모-5-메톡시벤조산(500mg, 2.16mmol)에서 출발하여 GP1a에 따라 화합물을 제조하여 1-플루오로-3-하이드록시-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(170mg, 30%)을 갈색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.59 (d, J = 59.1 Hz, 2H), 7.01 - 6.42 (m, 2H), 3.89 (s, 3H).

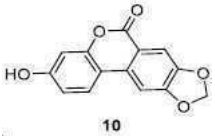
[0546] 2-플루오로-3-하이드록시-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**9**)의 합성

[0547] 

9

[0548] 4-플루오로벤젠-1,3-다이올(388mg, 3.03mmol) 및 2-브로모-5-메톡시벤조산(350mg, 1.51mmol)에서 출발하여 GP1a에 따라 화합물을 제조하여 2-플루오로-3-하이드록시-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(88mg, 22%)을 밝은 갈색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.27 - 8.20 (m, 1H), 8.13 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

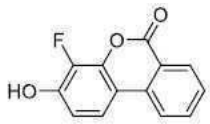
[0549] 3-하이드록시-6H-[1,3]다이옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-c]크로멘-6-온(10)의 합성



[0550] 10

[0551] 레조르시놀(449mg, 4.08mmol) 6-브로모벤조[d][1,3]다이옥솔-5-카복실산(500mg, 2.04mmol)에서 출발하여 GP1a에 따라 화합물을 제조하여 3-하이드록시-6H-[1,3]다이옥솔로[4',5':4,5]벤조[1,2-c]크로멘-6-온(280mg, 53%)을 자주색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H).

[0552] 4-플루오로-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(11)의 합성



[0553] 11

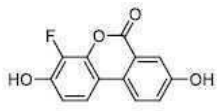
[0554] 2-플루오로벤젠-1,3-다이올(637mg, 4.97mmol) 및 2-브로모벤조산(550mg, 2.74mmol)에서 출발하여 GP1a에 따라 화합물을 제조하여 4-플루오로-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(170mg, 27%)을 갈색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.79 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.4 Hz, 1H).

[0555] MS (ESI+): m/z = 231.

[0556] 일반적인 절차 2(GP2)

[0557] 일반적인 예로서 4-플루오로-3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(12)의 합성을 사용하여 DCM 중 BBr_3을 사용한 탈보호를 위한 일반적인 절차(GP2).

[0558] 4-플루오로-3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(12)의 합성



[0559] 12

[0560] BBr_3(1.5mℓ, 1.5mmol, THF 중 1M)을 0℃에서 DCM(2mℓ) 중 4-플루오로-3-하이드록시-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(130mg, 0.500mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 가온시켰다. TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 보여주었다. MeOH를 0℃에서 천천히 첨가하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 50%)로 정제하여 4-플루오로-3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(40mg, 0.16mmol, 33%)을 수득하였다. R_f = 0.50 (EtOAc/헥세인 50/50). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H).

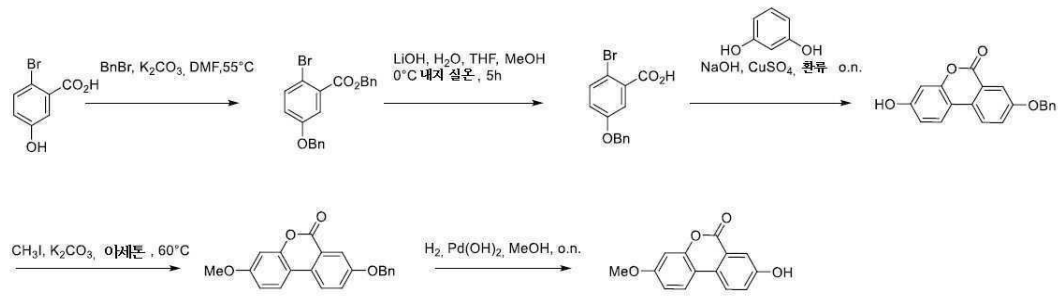
[0561] 1-플루오로-3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(13)의 합성



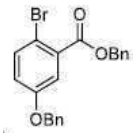
[0562] 13

[0563] 1-플루오로-3-하이드록시-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(1h)(100㎎, 0.380㎜ol) 및 BBr_3(1.54㎖, 1.54㎜ol, THF 중 1M)에서 출발하여 GP2에 따라 화합물을 제조하였다. 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 50%)로 정제하여 1-플루오로-3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(40㎎, 0.16㎜ol, 42%)을 갈색을 띤 고체로서 수득하였다. R_f = 0.50 (EtOAc/헥세인 50/50). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.59 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.30 - 8.07 (m, 1H), 7.59 (dd, *J* = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 1H), 6.72 - 6.56 (m, 2H).

[0564] 8-하이드록시-3-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

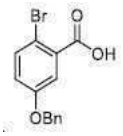
[0565] 

[0566] **단계 1**: 벤질 5-(벤질옥시)-2-브로모벤조에이트의 합성:

[0567] 

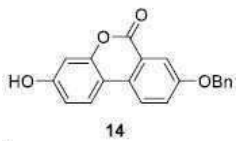
[0568] 벤질 브로마이드(1.44㎖, 12.1㎜ol, 2.1당량)를 DMF(40㎖) 중 2-브로모-5-하이드록시벤조산(1.25g, 5.76㎜ol, 1.0당량) 및 포타슘 카보네이트(1.99g, 11.5㎜ol, 2.0당량)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 55℃에서 밤새 가열하였다. 혼합물을 EtOAc/NH4Cl 포화 용액으로 추출한 다음, 물로 세척하였다. 합한 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, EtOAC/사이클로헥세인 0%에서 20%)로 정제하여 벤질 5-(벤질옥시)-2-브로모벤조에이트(1.20g, 52%)를 무색 오일로서 수득하였다. R_f = 0.60 (EtOAc/헥세인 50/50). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 11H), 6.97 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.08 (s, 2H).

[0569] **단계 2**: 5-(벤질옥시)-2-브로모벤조산의 합성:

[0570] 

[0571] LiOH(790㎎, 19.3㎜ol)의 수용액을 0℃에서 THF(10㎖)와 MeOH(5㎖) 중 벤질 5-(벤질옥시)-2-브로모벤조에이트(1.28g, 3.22㎜ol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간에 걸쳐 가온시켰다. 물을 첨가하고, 수성상을 Et_2O로 2회 추출하였다. 수성상을 1M HCl로 pH 1로 산성화하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켜 5-(벤질옥시)-2-브로모벤조산(700㎎, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.3 (EtOAc, $KMnO_4$). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.00 (m, 5H), 6.70 (dd, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H).

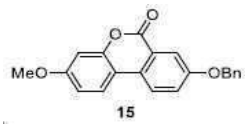
[0572] **단계 3**: 8-(벤질옥시)-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**14**)의 합성

[0573] 

14

[0574] 레조르시놀(538mg, 4.88mmol) 및 5-(벤질옥시)-2-브로모벤조산(750mg, 2.44mmol)에서 출발하여 GP1a에 따라 **14**를 제조하여 8-(벤질옥시)-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(338mg, 43%)을 밝은 갈색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.22 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 5H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H).

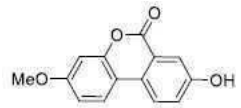
[0575] **단계 4**: 8-(벤질옥시)-3-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**15**)의 합성

[0576] 

15

[0577] 메틸아이오다이드(178mg, 1.26mmol)를 아세톤(5mℓ) 중 8-(벤질옥시)-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(200mg, 0.620mmol) 및 포타슘 카보네이트(178mg, 1.26mmℓ)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 가열하였다. TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 보여주었다. 혼합물을 여과 제거하고, 여과된 고체를 MeOH에서 분쇄시키고, 여과하여 8-(벤질옥시)-3-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(130mg, 62%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.6 (EtOAc/헥세인 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 5H), 6.98 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

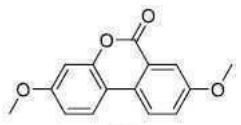
[0578] **단계 5**: 8-하이드록시-3-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**16**)의 합성

[0579] 

16

[0580] 메탄올(5mℓ) 중 8-(벤질옥시)-3-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(130mg, 0.390mmol) 및 $Pd(OH)_2$/C(27mg, 0.039mmol)의 현탁액을 대기압하에 밤새 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 메탄올로 세척하였다. 용매를 진공하에 증발시켜 8-하이드록시-3-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(30mg, 32%)을 회색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 3.84 (s, 3H).

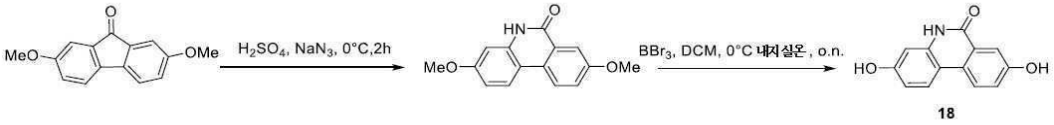
[0581] 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**17**)의 합성

[0582] 
17

[0583] 메틸 아이오다이드(1.18mℓ, 18.9mmol)를 아세톤(50mℓ) 중 우롤리틴 A(1.80g, 7.88mmol) 및 포타슘 카보네이트(3.80g, 27.6mmol)의 혼합물에 첨가하고, 밤새 환류시켰다. 황색 현탁액을 실온으로 냉각시키고 여과하였다. 아세톤을 진공하에 증발시키고, 미정제 물질을 다이에틸 에터에서 분쇄시키고, 여과하여 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(2.00g, 98%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

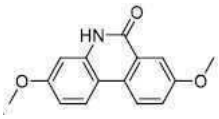
[0584] B) 아마이드 "A" 그룹 유사체

[0585] 3,8-다이하이드록시페난트리딘-6(5H)-온(18)의 합성



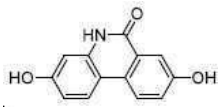
[0586]

[0587] **단계 1**: 3,8-다이메톡시페난트리딘-6(5H)-온의 합성

[0588] 

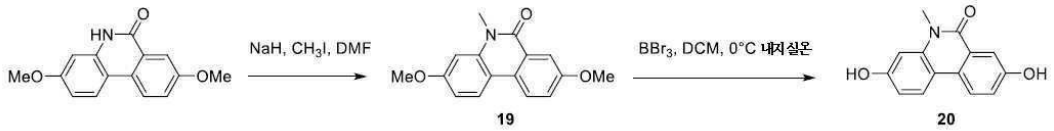
[0589] 차가운 황산(10㎖)에 2,7-다이메톡시-9H-플루오렌-9-온(1.10g, 4.57mmol)을 0℃에서 첨가한 다음, 조심스럽게 소듐 아자이드(387mg, 5.95mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. EtOAc(10㎖)를 첨가하고, 혼합물을 얼음물에 붓고, 1시간 동안 교반하였다. 갈색을 띤 침전물을 여과하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 80%)로 정제하여 3,8-다이메톡시페난트리딘-6(5H)-온(150mg, 13%)을 갈색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.4 (EtOAc/헥세인 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.91 - 6.81 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (s, 3H).

[0590] **단계 2**: 3,8-다이하이드록시페난트리딘-6(5H)-온의 합성

[0591] 

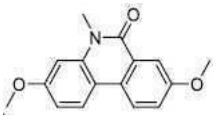
[0592] 3,8-다이메톡시페난트리딘-6(5H)-온(90mg, 0.35mmol) 및 BBr_3(THF 중 1M, 2.10㎖, 2.10mmol)으로부터 GP2에 따라 **18**을 제조하고 MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 10%)로 정제한 후 3,8-다이하이드록시페난트리딘-6(5H)-온(70mg, 87%)을 갈색을 띤 고체로서 수득하였다. R_f = 0.2 (DCM 중 MeOH 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.91 - 11.20 (m, 1H), 10.34 - 9.57 (m, 2H), 8.08 (d, J = 49.2 Hz, 2H), 7.82 - 7.48 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (d, J = 27.5 Hz, 2H).

[0593] 3,8-다이하이드록시-5-메틸페난트리딘-6(5H)-온(20)의 합성



[0594]

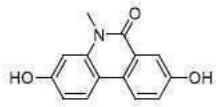
[0595] **단계 1**: 3,8-다이메톡시-5-메틸페난트리딘-6(5H)-온(19)의 합성

[0596] 

[0597] NaH(60% 미네랄 오일 분산액, 59mg, 1.5mmol)을 0℃에서 DMF(10㎖) 중 3,8-다이메톡시페난트리딘-6(5H)-온(250mg, 0.98mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음, MeI(0.122㎖, 1.96mmol)를 첨가하고, 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl의 포화 수용액에 붓고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 40%)로 정제하여 3,8-다이메톡시-5-메틸페난트리딘-6(5H)-온(176mg, 67%)을 수득하였다. R_f = 0.3 용리액(EtOAc/헥세인 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (dd, J = 9.2, 8.0

Hz, 2H), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (s, 3H).

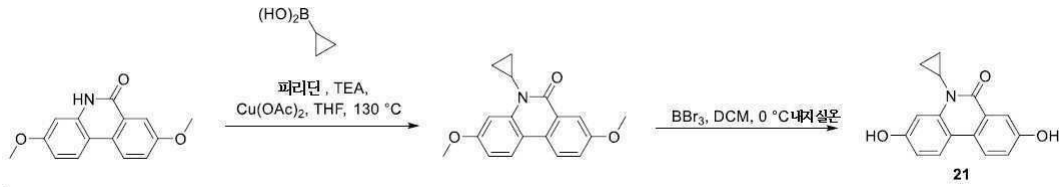
[0598] **단계 2**: 3,8-다이하이드록시-5-메틸페난트리딘-6(5H)-온(**20**)의 합성



[0599] UA-0034

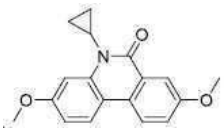
[0600] 3,8-다이메톡시-5-메틸페난트리딘-6(5H)-온(150mg, 0.550mmol)에서 출발하여 GP2에 따라 **20**을 제조하여 MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 10%)로 정제한 후 3,8-다이하이드록시-5-메틸페난트리딘-6(5H)-온(120mg, 89%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.8 (MeOH/DCM 10/90). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.92 (s, 2H), 8.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H).

[0601] 5-사이클로프로필-3,8-다이하이드록시페난트리딘-6(5H)-온(**21**)의 합성



[0602] **21**

[0603] **단계 1**: 5-사이클로프로필-3,8-다이메톡시페난트리딘-6(5H)-온의 합성

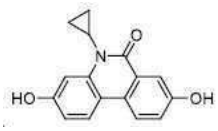


[0604]

[0605] 마이크로웨이브 바이알에 3,8-다이메톡시페난트리딘-6(5H)-온(120mg, 0.470mmol, 1.0당량), 사이클로프로필보론산(121mg, 1.41mmol, 3.0당량), 피리딘(355mg, 4.23mmol, 9.0당량), 트라이에틸아민(285mg, 2.82mmol, 6.0당량) 및 THF(2.0mℓ)를 채우고, 생성된 혼합물을 N_2 풍선으로 실온에서 10분 동안 탈기시켰다. 그런 다음, $Cu(OAc)_2$(171mg, 0.940mmol, 2.0당량)를 한번에 첨가하고, 바이알을 닫고, 2시간 동안 예열된 130℃ 오일 수조에 넣었다. 출발 물질이 완전히 소모되면, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 이어서, 물로 반응을 중지시키고, EtOAc로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, 25g, Hex 중 EtOAc 0%에서 50%)로 정제하여 5-사이클로프로필-3,8-다이메톡시페난트리딘-6(5H)-온(50mg, 36%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0606] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 1.45 - 1.36 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 2H).

[0607] **단계 2**: 5-사이클로프로필-3,8-다이하이드록시페난트리딘-6(5H)-온의 합성



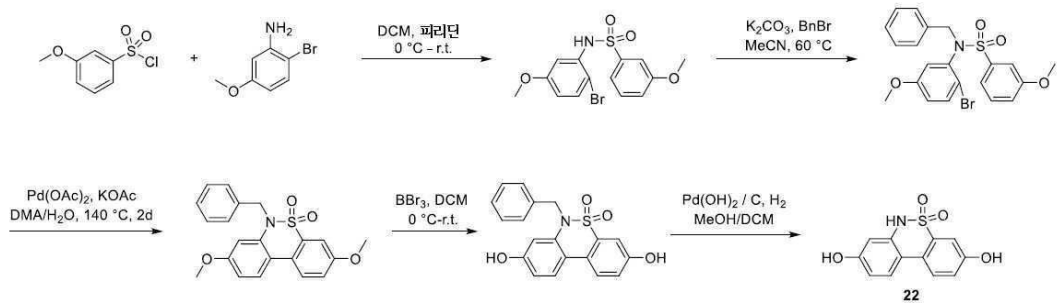
[0608]

[0609] 5-사이클로프로필-3,8-다이메톡시페난트리딘-6(5H)-온(20mg, 0.070mmol, 1.0당량)을 DCM(1mℓ)에 용해시키고, 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 5분 동안 계속 교반하였다. 그런 다음, BBr_3(0.20mℓ, DCM 중 1M, 0.020mmol, 3.0당량)을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 얼음 수조에 두고, 2시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 출발 물질이 더 이상 관찰되지 않을 때(TLC), 반응 혼합물을 0℃의 차가운 메탄올(10mℓ)에 적가하고,

추가로 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 농축시키고, 실리카에 로딩하고, MPLC(SiO_2, 12g, DCM 중 MeOH 0%에서 5%)로 정제하여 5-사이클로프로필-3,8-다이하이드록시페난트리딘-6(5H)-온(13mg, 0.050mmol, 71%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI+): m/z = 268. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.86 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 2.94 (dt, J = 7.0, 3.1 Hz, 1H), 1.35 - 1.18 (m, 2H), 0.74 (p, J = 5.4, 5.0 Hz, 2H).

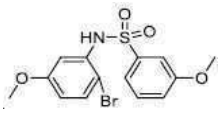
[0610] C) 설폰아마이드 "A" 그룹 유사체

[0611] 3,8-다이하이드록시-6H-다이벤조[c,e][1,2]티아진 5,5-다이옥사이드(**22**)의 합성



[0612]

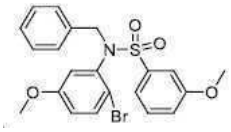
[0613] **단계 1**: *N*-(2-브로모-5-메톡시페닐)-3-메톡시벤젠설폰아마이드의 합성



[0614]

[0615] 3-메톡시벤젠설폰일 클로라이드(2.00g, 9.68mmol, 1.3당량)를 0℃에서 DCM(20㎖) 중 2-브로모-5-메톡시아닐린(1.79g, 8.81mmol, 1.0당량) 및 피리딘(2.79g, 35.2mmol, 4.0당량)의 용액에 천천히 첨가하였다. 실온까지 가온시키면 더 이상 출발 물질이 TLC로 관찰될 수 없었고, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 1N 수성 HCl로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 *N*-(2-브로모-5-메톡시페닐)-3-메톡시벤젠설폰아마이드(3.28g, 99%)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.21 (m, 4H), 7.07 (ddd, *J* = 7.7, 2.5, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H).

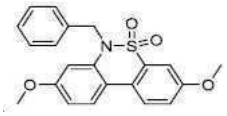
[0616] **단계 2**: N-벤질-N-(2-브로모-5-메톡시페닐)-3-메톡시벤젠설폰아마이드의 합성



[0617]

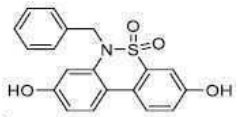
[0618] *N*-(2-브로모-5-메톡시페닐)-3-메톡시벤젠설폰아마이드(5.90g, 18.9mmol, 1.0당량)를 MeCN(53㎖)에 용해시키고, K_2CO_3(6.57g, 47.6mmol, 3.0당량)을 한번에 첨가하였다. 실온에서, 벤질 브로마이드(2.98g, 17.4mmol, 1.1당량)를 적가하고, 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 오일 수조에서 3시간 동안 60℃로 가열하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축시키고, 실리카에 로딩하고, MPLC(SiO_2, 240g, Hex 중 EtOAc 0%에서 10%)로 정제하여 *N*-벤질-*N*-(2-브로모-5-메톡시페닐)-3-메톡시벤젠설폰아마이드(6.83g, 93%)를 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 6H), 7.15 - 7.10 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.59 (s, 3H).

[0619] **단계 3**: 6-벤질-3,8-다이메톡시-6H-다이벤조[c,e][1,2]티아진 5,5-다이옥사이드의 합성

[0620] 

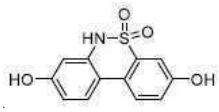
[0621] *N*-벤질-*N*-(2-브로모-5-메톡시페닐)-3-메톡시벤젠설폰아마이드(2.00g, 4.33mmol, 1.0당량)를 DMA(20㎖)와 물(5㎖)의 혼합물에 용해시키고, 여기에 $Pd(OAc)_2$(291mg, 1.30mmol, 0.3당량) 및 KOAc(1.69g, 17.3mmol, 4.0당량)를 첨가하였다. 시약이 완전히 용해되면, 플라스크를 140℃ 오일 수조에 넣고. 48시간에 걸쳐 계속 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 90℃에서 회전 증발기를 사용하여 완전히 건조될 때까지 농축시켰다. 반응 혼합물을 실리카에 로딩하고, MPLC(SiO_2, 80g, Hex 중 EtOAc 0%에서 15%)로 정제하여 6-벤질-3,8-다이메톡시-6H-다이벤조[c,e][1,2]티아진 5,5-다이옥사이드(560mg, 34%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.09 (m, 5H), 6.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 3H).

[0622] **단계 4**: 6-벤질-3,8-다이하이드록시-6H-다이벤조[c,e][1,2]티아진 5,5-다이옥사이드의 합성

[0623] 

[0624] 6-벤질-3,8-다이메톡시-6H-다이벤조[c,e][1,2]티아진 5,5-다이옥사이드(180mg, 0.470mmol, 1.0당량)를 DCM(2㎖)에 용해시키고, 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 5분 동안 계속 교반하였다. 그런 다음, BBr_3(1.89㎖, DCM 중 1M, 1.88mmol, 4.0당량)을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 얼음 수조에 두고, 2시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 출발 물질이 더 이상 관찰되지 않을 때(TLC), 반응 혼합물을 0℃ 차가운 메탄올(20㎖)에 적가하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 농축시키고, 실리카에 로딩하고, MPLC(SiO_2, 20g, DCM 중 MeOH 0%에서 3%)로 정제하여 6-벤질-3,8-다이하이드록시-6H-다이벤조[c,e][1,2]티아진 5,5-다이옥사이드(100mg, 60%)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 7.90 - 7.80 (m, 2H), 7.39 - 7.09 (m, 7H), 6.83 - 6.62 (m, 2H), 5.04 (s, 2H).

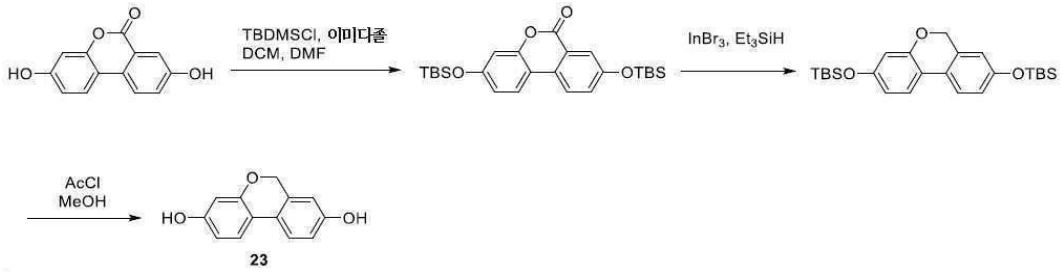
[0625] **단계 5**: 3,8-다이하이드록시-6H-다이벤조[c,e][1,2]티아진 5,5-다이옥사이드의 합성

[0626] 

[0627] 6-벤질-3,8-다이하이드록시-6H-다이벤조[c,e][1,2]티아진 5,5-다이옥사이드(100mg, 0.370mmol, 1.0당량)를 MeOH(10㎖)에 용해시키고, $Pd(OH)_2/C$(26mg)를 한번에 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 비우고, N_2로 3회 다시 채운 후 수소 분위기(풍선)하에 두었다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨) 실리카로 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 실리카에 로딩하고, MPLC(SiO_2, 12g, Hex 중 EtOAc 0%에서 50%)로 정제하여 3,8-다이하이드록시-6H-다이벤조[c,e][1,2]티아진 5,5-다이옥사이드(65mg, 67%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

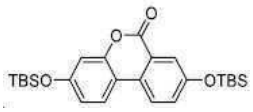
[0628] D) 에터 "A" 그룹 유사체

[0629] 6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올(**23**)의 합성



[0630]

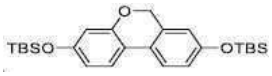
[0631] **단계 1:** 3,8-*비스*((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[0632]

[0633] 우롤리틴 A(12g, 53mmol)를 DCM(100mℓ) 중 이미다졸(9.0g, 0.13몰)의 용액에 첨가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응이 일어나지 않았으므로, DMF(20mℓ)를 첨가하고, 밤새 계속 교반하였다. DCM을 진공하에 제거하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 Et_2O(3회)로 추출하고, 유기층을 연속적으로 물로 2회 세척하고 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 실리카로 여과하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 20%)로 정제하여 3,8-*비스*((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(20g, 96%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.26 (s, 6H), 0.24 (s, 6H).

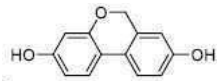
[0634] **단계 2**: ((6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비스*(옥시))*비스*(tert-뷰틸다이메틸실레인)의 합성



[0635]

[0636] $InBr_3$(142mg, 0.400mmol)을 톨루엔(20mℓ) 중 3,8-*비스*((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(1.8g, 4.0mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, 사이클로헥세인/다이클로로메테인 0%에서 10%)로 정제하여 ((6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비스*(옥시))*비스*(*tert*-뷰틸다이메틸실레인)(81mg, 88%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.22 (s, 6H), 0.20 (s, 6H).

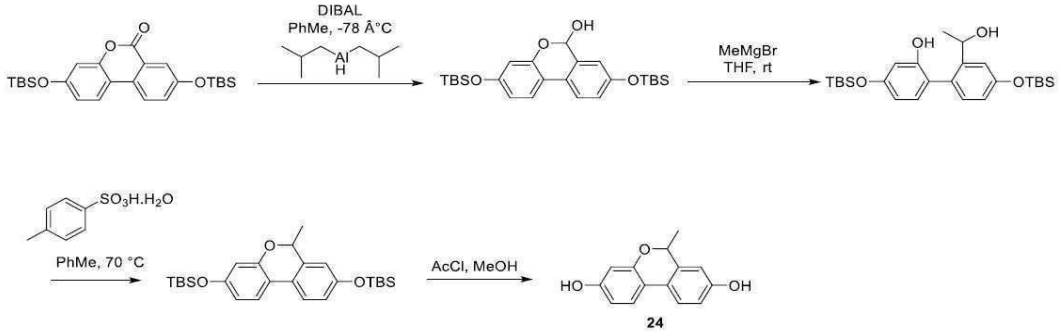
[0637] **단계 3**: 6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올의 합성



[0638]

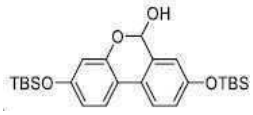
[0639] 아세틸 클로라이드(0.105mℓ, 1.40mmol)를 실온에서 메탄올(10mℓ) 중 ((6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비스*(옥시))*비스*(*tert*-뷰틸다이메틸실레인)(421mg, 0.950mmol)의 용액에 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, MPLC(SiO_2, Hex 중 EtOAc 0%에서 100%)로 정제하여 6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올(203mg, 0.950mmol, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 12.5, 8.4 Hz, 2H), 6.74 (dd, *J* = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H).

[0640] 6-메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올(**24**)의 합성



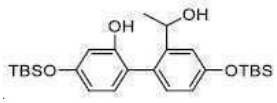
[0641]

[0642] **단계 1**: 3,8-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-올의 합성

[0643] 

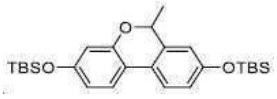
[0644] DIBAL-H(2.10㎖, 2.10mmol)를 질소하에 -78℃에서 플라스크의 측면을 따라 톨루엔(20㎖) 중 3,8-*비스*((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(912㎎, 2.00mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 반응을 TLC 용리액(사이클로헥세인/DCM 1:1)으로 모니터링하였다. 반응은 교반 1시간 이내에 완료되었다. Fieser 워크업(work-up) 후, 생성물을 추가 정제 없이 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (dd, J = 8.9, 6.9 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.58 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.25 - 0.18 (m, 12H).

[0645] **단계 2**: 4,4'-*비스*((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2'-(1-하이드록시에틸)-[1,1'-바이페닐]-2-올의 합성

[0646] 

[0647] 무수 THF(10㎖) 중 3,8-*비스*((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-올(456㎎, 1.00mmol, 1.0당량)의 용액에 MeMgr(Et_2O 중 3M, 1.0㎖, 3.0mmol, 3.0당량)을 질소 분위기하에 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응은 1시간 이내에 완료되었다. 반응 혼합물을 에터로 희석하고, 에터 세척액으로 실리카 패드 상에서 여과하고, 농축시켜 표제 생성물을 회전/부분입체이성질체의 걸쭉한 무색 유성 60:40 혼합물(474㎎, 정량적)로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.4H), 7.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.6H), 7.07 (s, 0.4H), 7.04 (s, 0.6H), 6.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.4H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.6H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 6.52 - 6.43 (m, 2H), 4.79 (q, *J* = 6.4 Hz, 0.4H), 4.73 (q, *J* = 6.5 Hz, 0.6H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.2H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.8H), 1.01 (s, 7.2H), 1.00 (s, 10.8H), 0.25 (s, 4.8H), 0.24 (s, 7.2H).

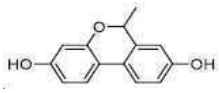
[0648] **단계 3**: ((6-메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비스*(옥시))*비스*(*tert*-뷰틸다이메틸실레인)

[0649] 

[0650] 톨루엔(10㎖) 중 4-메틸벤젠설폰산 수화물(19㎎, 0.19mmol) 및 4,4'-*비스*((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2'-(1-하이드록시에틸)-[1,1'-바이페닐]-2-올(474㎎, 1.00mmol)의 용액을 80℃에서 밤새 가열하였다. TLC(사이클로헥세인/다이클로로메테인 9:1)는 더 이상 출발 물질을 나타내지 않았다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 칼럼(SiO_2, CyH/DCM)으로 정제하여 ((6-메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비스*(옥시))*비스*(*tert*-뷰틸다이메틸실레인)(411㎎, 90%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H),

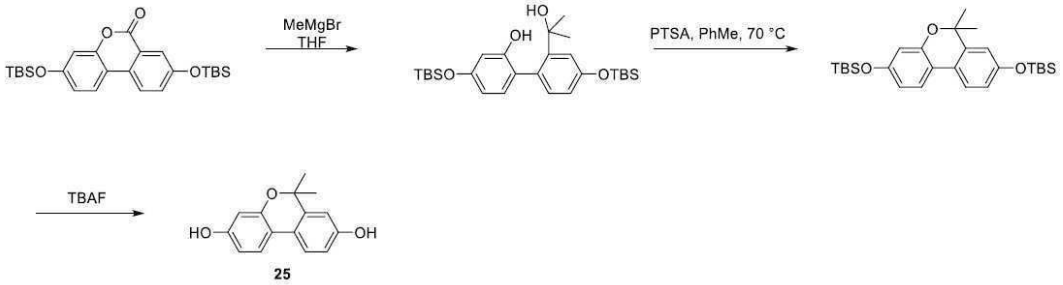
6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.17 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.98 (s, 9H) 0.92 - 0.84 (m, 3H), 0.21 (s, 6H), 0.20 (s, 6H).

[0651] **단계 4**: 6-메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올

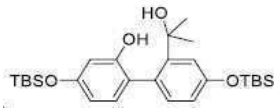
[0652] 

[0653] 아세틸클로라이드(0.100㎖, 1.40mmol)를 실온에서 메탄올(10㎖) 중 ((6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비스*(옥시))*비스*(tert-뷰틸다이메틸실레인)(411mg, 0.900mmol)의 용액에 첨가하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, MPLC(SiO_2, Hex 중 EtOAc 0%에서 100%)로 정제하여 6-메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올(202mg, 98%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[0654] 6,6-다이메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올(**25**)의 합성

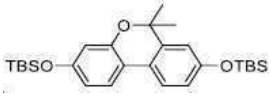
[0655] 

[0656] **단계 1**: 4,4'-*비스*((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2'-(2-하이드록시프로판-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-올의 합성

[0657] 

[0658] 무수 THF(10㎖) 중 3,8-*비스*((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(456mg, 1.00mmol, 1.0당량)의 용액에 MeMgBr(Et_2O 중 3M, 1.00㎖, 3.00mmol, 3.0당량)을 질소 분위기하에 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응은 1시간 이내에 완료되었다. 반응 혼합물을 에터로 희석하고, 에터 세척액으로 실리카 패드 상에서 여과하고, 농축시켜 4,4'-*비스*((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2'-(2-하이드록시프로판-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-올을 걸쭉한 무색 오일(489mg, 정량적)로 합성하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.45 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.25 (s, 6H), 0.23 (s, 6H).

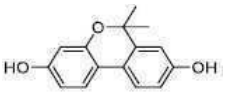
[0659] **단계 2**: ((6,6-다이메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비스*(옥시))*비스*(*tert*-뷰틸다이메틸실레인)의 합성

[0660] 

[0661] 톨루엔(10㎖) 중 4-메틸벤젠설폰산 수화물(19mg, 0.19mmol) 및 4,4'-*비스*((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2'-(1-하이드록시에틸)-[1,1'-바이페닐]-2-올(489mg, 1.00mmol)의 용액을 80℃에서 밤새 가열하였다. TLC(사이클로헥세인/다이클로로메테인 9:1)는 더 이상 출발 물질을 나타내지 않았다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, MPLC(SiO_2, CyH/DCM)로 정제하여 ((6-메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비스*(옥시))*비스*(*tert*-뷰틸다이메틸실레인)(446mg, 95%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 (dd, J = 8.5, 3.4 Hz, 2H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J =

2.4 Hz, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.22 (s, 6H), 0.21 (s, 6H).

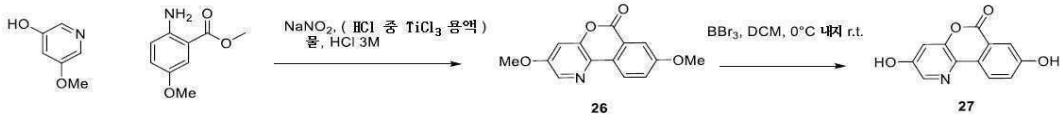
[0662] **단계 3**: 6,6-다이메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올의 합성

[0663] 

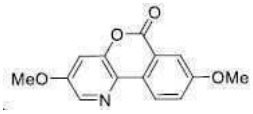
[0664] 아세틸 클로라이드(0.100㎖, 1.40mmol)를 실온에서 메탄올(10㎖) 중 4,4'-*비*스((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2'-(2-하이드록시프로판-2-일)-[1,1'-바이페닐]-2-올(446mg, 0.900mmol)의 용액에 첨가하고, 용액을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 잔사를 MPLC(SiO_2, Hex 중 EtOAc 0%에서 100%)로 정제하여 6,6-다이메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올(228mg, 98%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI+): m/z = 243. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 8.5, 4.2 Hz, 2H), 6.72 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 1.49 (s, 6H).

[0665] E) 피리딘 고리를 갖는 에스터 "A" 그룹 유사체

[0666] 3,8-다이하이드록시-6H-아이소크로메노[4,3-b]피리딘-6-온(**27**)의 합성

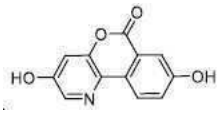
[0667] 

[0668] **단계 1**: 3,8-다이메톡시-6H-아이소크로메노[4,3-b]피리딘-6-온(**26**)의 합성

[0669] 

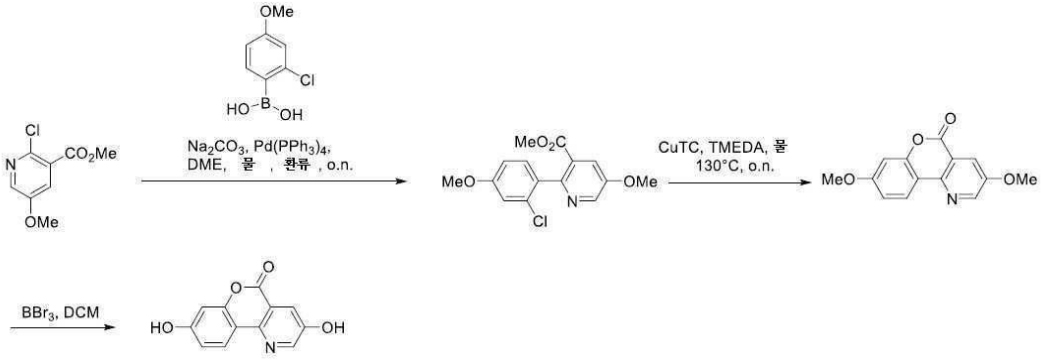
[0670] 소듐 나이트라이트(130mg, 1.88mmol)를 0℃에서 물(1㎖)과 HCl(3N, 1㎖) 중 메틸 2-아미노-5-메톡시벤조에이트(341mg, 1.88mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 15분 동안 교반하고, 이 용액을 0℃에서 물(1㎖) 및 HCl(3N, 1㎖) 및 $TiCl_3$(0.25㎖, 1.88mmol) 중의 5-메톡시피리딘-3-올(1.18g, 9.42mmol)용액에 적가하고, 실온에서 밤새 계속 교반하였다. Na_2CO_3의 포화 용액을 첨가하였다. EtOAc로 3회 추출한 후, 합한 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 30%)로 정제하여 3,8-다이메톡시-6H-아이소크로메노[4,3-b]피리딘-6-온(85mg, 18%)을 백색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.25 (EtOAc/헥세인 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H).

[0671] **단계 2**: 3,8-다이하이드록시-6H-아이소크로메노[4,3-b]피리딘-6-온(**27**)의 합성

[0672] 

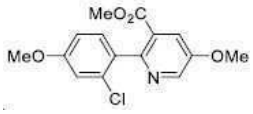
[0673] 3,8-다이메톡시-6H-아이소크로메노[4,3-b]피리딘-6-온 **26**(120mg, 0.460mmol)에서 출발하여 GP2에 따라 **27**을 제조하고, MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 5%에서 90%)로 정제한 후 3,8-다이하이드록시-6H-아이소크로메노[4,3-b]피리딘-6-온(20mg, 19%)을 백색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.1 (EtOAc/헥세인 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.60 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

[0674] 3,8-다이하이드록시-5H-크로메노[4,3-b]피리딘-5-온(28)의 합성



[0675]

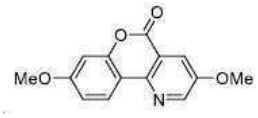
[0676] **단계 1**: 메틸 2-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메톡시나이코티네이트의 합성



[0677]

[0678] 물(1㎖)을 DME(5㎖) 중 (2-하이드록시-4-메톡시페닐)보론산(144㎎, 0.774㎜ol), 메틸 2-클로로-5-메톡시나이코티네이트(120㎎, 0.595㎜ol), 세슘 카보네이트(170㎎, 1.61㎜ol) 및 팔라듐 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(35㎎, 0.029㎜ol)의 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 환류시켰다. TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 보여주었다. NH_4Cl의 포화 용액을 첨가하고, 수성상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, EtOAc/헥세인 0%에서 60%)로 정제하여 메틸 2-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메톡시나이코티네이트(160㎎, 87%)를 무색 오일로서 수득하였다. R_f = 0.3 (EtOAc/헥세인 50%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H).

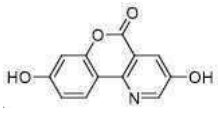
[0679] **단계 2**: 3,8-다이메톡시-5H-크로메노[4,3-b]피리딘-5-온의 합성



[0680]

[0681] 마이크로파 용기에서, 탈이온수(10㎖) 중 메틸 2-(2-클로로-4-메톡시페닐)-5-메톡시나이코티네이트(900㎎, 2.92㎜ol, 1.0당량), 구리(I) 티오펜-2-카복실레이트(278㎎, 1.46㎜ol, 0.5당량), Cs_2CO_3(476㎎, 1.46㎜ol, 0.5당량)의 혼합물에 미세 주사기를 통해 TMEDA(339㎎, 2.92㎜ol, 1.0당량)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 130℃에서 밤새 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc 및 NH_4Cl의 포화 용액으로 추출하였다. 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 30%)로 정제하여 3,8-다이메톡시-5H-크로메노[4,3-b]피리딘-5-온(120㎎, 16%)을 백색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.4 (EtOAc/헥세인 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H).

[0682] **단계 3**: 3,8-다이하이드록시-5H-크로메노[4,3-b]피리딘-5-온의 합성



[0683]

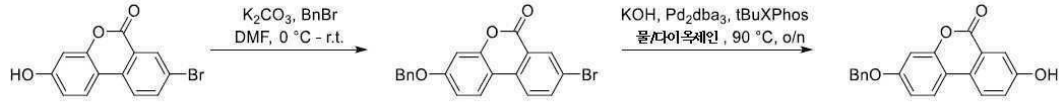
[0684] 3,8-다이메톡시-5H-크로메노[4,3-b]피리딘-5-온(120㎎, 0.460㎜ol)에서 출발하여 GP2에 따라 28을 제조하고,

MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 10%)로 정제한 후 3,8-다이하이드록시-5H-크로메노[4,3-b]피리딘-5-온(26mg, 56%)을 백색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.1 (EtOAc/헥세인 80%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.55 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.3 Hz, 1H).

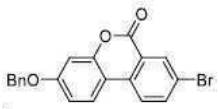
[0685] F) 반응에 의해 제조된 에터 치환을 갖는 에스터 "A" 고리 유사체

[0686] 아래 기재된 2개의 공통 중간체(CI1 및 CI2)에서 출발하여 Mitsunobu의 목적을 달성하였다.

[0687] CI1의 합성

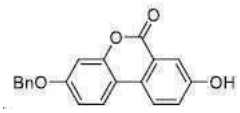
[0688] 

[0689] **단계 1:** 3-(벤질옥시)-8-브로모-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0690] 

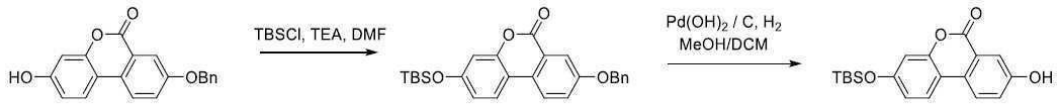
[0691] DMF(5㎖) 중 **3**(위의 합성 참조)(500mg, 1.72mmol, 1.0당량)의 현탁액에 K_2CO_3 (522mg, 3.78mmol, 2.2당량)을 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 5분 동안 교반하였다. 벤질 브로마이드(323mg, 1.89mmol, 1.2당량)를 1분에 걸쳐 적가하고, 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 밤새 실온까지 가온시켰다. 출발 물질이 완전히 소모된 후(TLC로 표시됨), 반포화 소듐 바이카보네이트 수용액으로 반응 혼합물의 반응을 중지시켰다. 침전물을 Buchner 깔때기로 여과하고, 헥세인으로 세척하고, 건조시켜 3-(벤질옥시)-8-브로모-6H-벤조[c]크로멘-6-온(400mg, 61%)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.27 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H).

[0692] **단계 2:** 3-(벤질옥시)-8-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 CI1의 합성

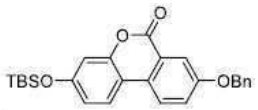
[0693] 

[0694] 3-(벤질옥시)-8-브로모-6H-벤조[c]크로멘-6-온(700mg, 1.84mmol, 1.0당량)을 20㎖ Biotage MW 바이알에서 1,4-다이옥세인(7㎖)에 현탁시켰다. 이 현탁액에 Pd_2dba_3(43mg, 0.18mmol, 0.1당량)을 첨가한 후 *t*BuXPhos(175mg, 0.370mmol, 0.2당량)를 첨가하였다. 이어서, MW 바이알을 밀봉하고, 질소로 10분 동안 탈기시켰다. 그런 다음, H_2O(3㎖) 중 KOH(412mg, 7.34mmol, 4.4당량)의 용액을 반응 혼합물에 천천히 첨가한 다음, 이를 90℃에서 3시간 동안 예열된 오일 수조에서 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨) 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 6M 수성 HCl로 pH를 1로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3×10㎖)로 추출하고, 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, 40g, 헥세인 중 EtOAc 0%에서 30%)로 정제하여 3-(벤질옥시)-8-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(390mg, 67%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H).

[0695] CI2의 합성

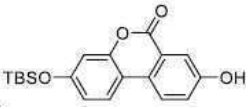
[0696] 

[0697] **단계 1:** 8-(벤질옥시)-3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0698] 

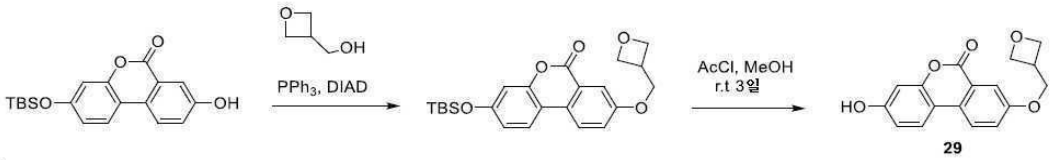
[0699] 8-(벤질옥시)-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(1.46g, 4.59mmol)을 무수 THF 12mℓ에 용해시켰다. 트라이에틸아민(1.92mℓ, 13.8mmol)을 실온에서 적가하고, 15분 동안 교반한 다음, *tert*-뷰틸클로로다이메틸실레인(832mg, 5.51mmol)을 첨가하고, 실온에서 3시간 동안 계속 교반하였다. TLC는 더 이상 출발 물질을 나타내지 않았다. 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하고, HCl(1M)로 2회 추출하였다. 유기상을 연속적으로 물 및 염수로 세척한 다음, 소듐 설페이트 상에서 건조시켜 8-(벤질옥시)-3-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(1.83g, 92%)을 갈색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.86 - 7.81 (m, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 6H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

[0700] **단계 2:** 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 C2의 합성

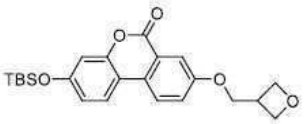
[0701] 

[0702] 8-(벤질옥시)-3-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(1.83g, 4.23mmol, 1.0당량)을 메탄올(20mℓ) 및 다이클로로메테인(10mℓ)에 용해시키고, Pd(OH)2/C(368mg, 0.5mmol, 0.12당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 대기압하에 밤새 수소화하였다. 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(1.3g, 3.8mmol, 90%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.39 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.83 (m, 2H), 6.21 (s, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.28 (s, 6H).

[0703] 3-하이드록시-8-(옥세탄-3-일메톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(29)의 합성

[0704] 

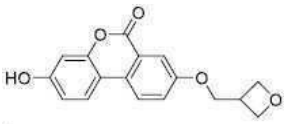
[0705] **단계 1:** 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(옥세탄-3-일메톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0706] 

[0707] 밀봉된 튜브에서, DIAD(0.187mℓ, 0.960mmol)를 0℃에서 THF(2mℓ) 중 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(150mg, 0.430mmol) 및 옥세탄-3-일메탄올(58mg, 0.65mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 계속 교반하였다. TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 나타내었다. 반응 혼합물을 실리카 겔에 로딩하고, MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 30%)로 정제하여 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(옥세탄-3-일메톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온과 환원된 DIAD의 혼합물 280mg을 수득하였다. R_f = 0.3 (EtOAc/헥세인

20/80). 정제 후, NMR에서 상당한 양의 환원된 DIAD가 존재하였으며, 따라서 다음 단계에서 미정제 상태로 사용하였기 때문에 추가로 설명하지 않는다.

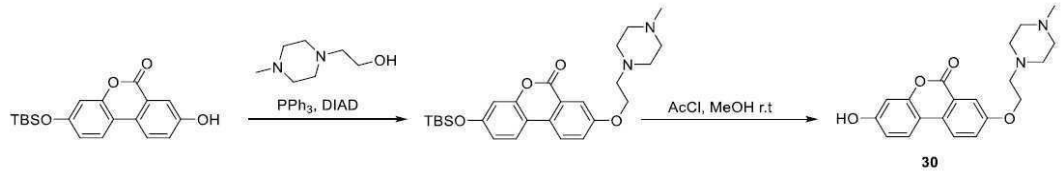
[0708] **단계 2:** 3-하이드록시-8-(옥세탄-3-일메톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[0709]

[0710] KHF_2(108mg, 1.38mmol)를 실온에서 MeOH(5mℓ) 중 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(옥세탄-3-일메톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(285mg, 0.690mmol)(PPh_3O와 환원된 DIAD의 미정제 혼합물)의 용액에 한번에 첨가하고, 4시간 동안 교반하였다. 형성된 백색 침전물을 여과하고, 진공하에 건조시켜 3-하이드록시-8-(옥세탄-3-일메톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(65mg, 32%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.26 - 8.06 (m, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.52 - 7.27 (m, 1H), 7.08 - 6.96 (m, 1H), 6.85 - 6.71 (m, 1H), 4.73 (ddd, J = 7.6, 6.0, 1.4 Hz, 2H), 4.46 (dt, J = 11.9, 6.1 Hz, 2H), 4.33 (dd, J = 18.2, 6.7 Hz, 2H), 3.43 (tt, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H).

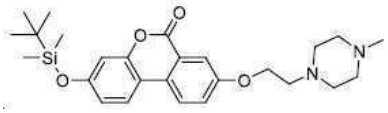
[0711] 3-하이드록시-8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(30)의 합성



30

[0712]

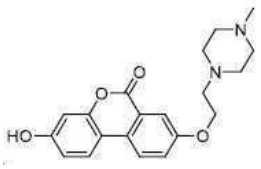
[0713] **단계 1**: 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온)의 합성



[0714]

[0715] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온을 (29의 합성에 따라) 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(80mg, 0.23mmol) 및 2-(4-메틸-피페라진-1-일)-에탄올(34mg, 0.23mmol)로부터 제조하고, MPLC 정제(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 20%) 후 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(60mg, 55%)을 노르스름한 오일로서 수득하였다. NMR은 여전히 상당한 양의 환원된 DIAD를 나타내었지만, 불순한/미정제 물질을 다음 단계로 보내 수행하였다. R_f = 0.4 (MeOH/DCM 20%).

[0716] **단계 2**: 3-하이드록시-8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

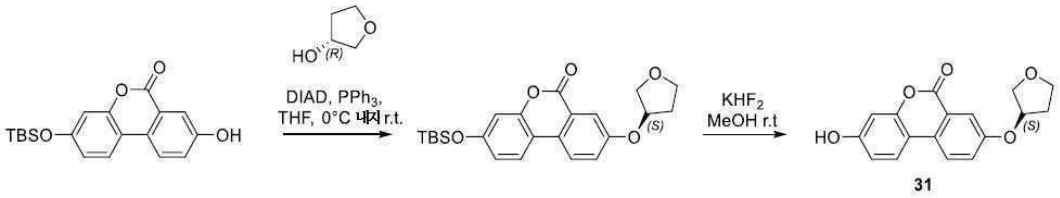


[0717]

[0718] 아세틸 클로라이드(0.046mℓ, 0.64mmol, 5.0당량)를 실온에서 MeOH(2mℓ) 중 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(60mg, 0.13mmol, 1.0당량)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 메탄올을 진공하에 증발시키고, 미정제 생성물을 EtOAc로 희석하고, 포화 소듐 카보네이트 용액으로 세척하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 30%)로 정제하여 3-하이드록시-8-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(17mg, 0.048mmol, 37%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (br, 1H), 8.25 - 8.06 (m, 2H), 7.53 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.02 - 6.94 (m, 1H), 6.86 -

6.71 (m, 1H), 4.18 (dt, J = 18.4, 5.7 Hz, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 6H), 2.34-2.32 (m, 3H), 2.14 (s, 3H).

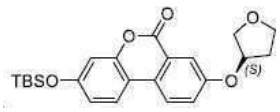
[0719] (S)-3-하이드록시-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(31)의 합성



31

[0720]

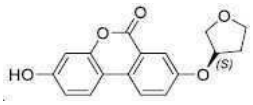
[0721] **단계 1**: (*S*)-3-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[0722]

[0723] (*S*)-3-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온을 C2(80mg, 0.23mmol) 및 (R)-테트라하이드로퓨란-3-올(31mg, 0.35mmol)에서 출발하여 (**29**의 합성에 따라) 제조하여 (*S*)-3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(45mg, 47%)을 노르스름한 오일로서 수득하였다. R_f = 0.6 (EtOAc/헥세인 1/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 - 7.80 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 23.0, 2.7 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 26.5, 8.8, 2.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 2H), 5.09 - 4.95 (m, 1H), 4.13 - 3.88 (m, 4H), 2.43 - 2.07 (m, 2H), 1.02 (s, J = 3.8 Hz, 9H), 0.27 (s, 3H), 0.25 (s, 3H).

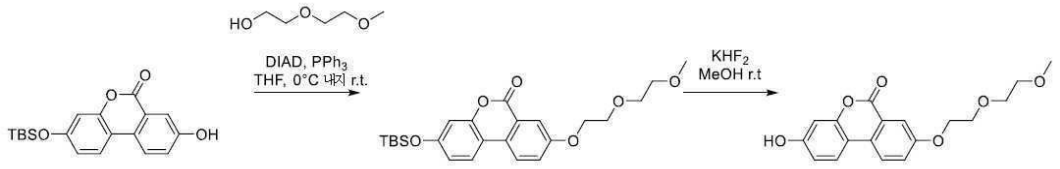
[0724] **단계 2**: (S)-3-하이드록시-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[0725]

[0726] (*S*)-3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(40mg, 0.097mmol) 및 KHF_2(27mg, 0.34mmol)에서 출발하여 **29**의 합성에 따라 **31**을 제조하여 (*S*)-3-하이드록시-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(22mg, 76%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 - 7.76 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.29 (ddd, J = 11.3, 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.70 (m, 2H), 5.41-5.35 (m, 1H), 4.01 - 3.82 (m, 4H), 2.36 - 2.04 (m, 2H).

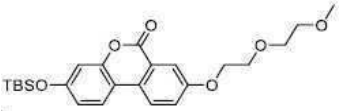
[0727] 3-하이드록시-8-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(32)의 합성



32

[0728]

[0729] **단계 1**: 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

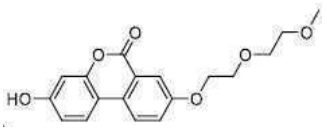


[0730]

[0731] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온을 C2(100mg, 0.29mmol) 및 2-(2-메톡시에톡시)에탄-1-올(42mg, 0.35mmol)에서 출발하여 (**29**의 합성에 따라) 제조하여 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(125mg, 47%)을 수득하였으며, 이는 노르

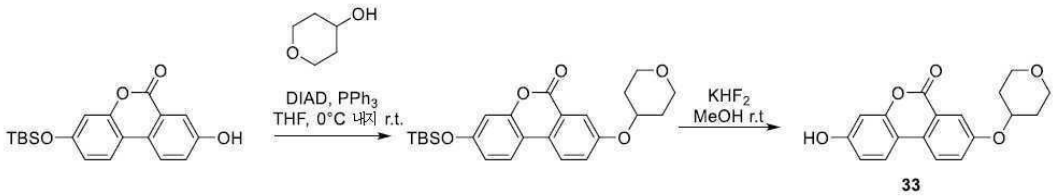
스름한 오일로서 환원된 DIAD로 오염되었다. R_f = 0.5 (EtOAc/헥세인 1/1). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 - 7.66 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 1H), 6.88 - 6.74 (m, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 3.87 - 3.81 (m, 2H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 0.95-0.93 (m, 9H), 0.20 (s, 3H).

[0732] **단계 2**: 3-하이드록시-8-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0733] 

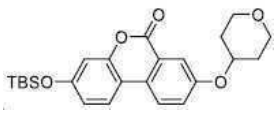
[0734] (100mg, 0.220mmol) 및 KHF_2(70mg, 0.90mmol)에서 출발하여 **29**의 합성에 따라 **32**를 제조하고, MPLC(SiO_2, EtAOc/헥세인 0%에서 30%)로 정제한 후 3-하이드록시-8-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(24mg, 32%)을 두 화합물의 혼합물로 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75 - 7.56 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 42.4, 2.8 Hz, 1H), 7.21 - 6.48 (m, 3H), 4.05 (dt, J = 14.8, 4.4 Hz, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 2H), 3.80 (dt, J = 6.1, 2.5 Hz, 2H), 3.70 (ddd, J = 4.4, 3.5, 1.5 Hz, 2H), 3.46 (d, J = 1.4 Hz, 3H).

[0735] 3-하이드록시-8-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**33**)의 합성

[0736] 

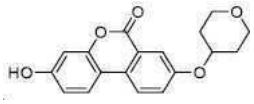
33

[0737] **단계 1**: 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0738] 

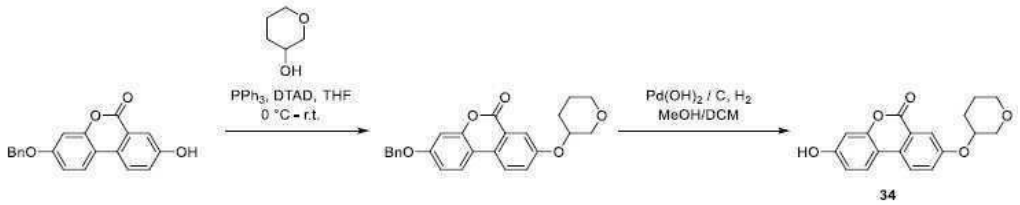
[0739] C2(100mg, 0.29mmol) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-올(36mg, 0.35mmol)에서 출발하여 **29**의 합성에 따라 화합물을 제조하여 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(64mg, 51%)을 노르스름한 오일로서 수득하였다. R_f = 0.67 (EtOAc/헥세인 4/6). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 - 7.81 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 7.3, 2.7 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 1H), 6.96 - 6.80 (m, 2H), 4.61 (dtt, J = 44.2, 7.8, 3.9 Hz, 1H), 4.01 (ddd, J = 10.4, 5.9, 3.9 Hz, 2H), 3.62 (ddt, J = 11.9, 7.8, 3.7 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.83 (dtd, J = 12.5, 8.2, 3.9 Hz, 2H), 1.01 (d, J = 3.7 Hz, 9H), 0.32 - 0.20 (m, 6H).

[0740] **단계 2**: 3-하이드록시-8-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0741] 

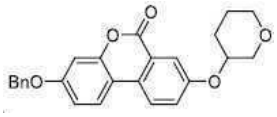
[0742] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(60mg, 0.14mmol) 및 KHF_2(38mg, 0.49mmol)에서 출발하여 **33**을 제조하여 3-하이드록시-8-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(29mg, 66%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI+): m/z = 313. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.30 - 10.11 (m, 1H), 8.23 - 7.98 (m, 2H), 7.66 - 7.28 (m, 2H), 7.09 - 6.68 (m, 2H), 4.74 (dtt, J = 25.7, 8.6, 4.0 Hz, 1H), 3.86 (dt, J = 10.3, 4.2 Hz, 2H), 3.52 (tdd, J = 11.6, 8.9, 2.7 Hz, 2H), 2.01 (dd, J = 13.2, 3.5 Hz, 2H), 1.62 (dtt, J = 14.1, 9.1, 4.6 Hz, 2H).

[0743] 3-하이드록시-8-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(34)의 합성



[0744]

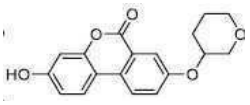
[0745] **단계 1:** 3-(벤질옥시)-8-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[0746]

[0747] 3-(벤질옥시)-8-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(64㎎, 0.20㎜ol, 1.0당량)을 10㎖ Biotage MW 바이알에서 THF(0.7㎖)에 용해시켰다. 이어서, PPh_3(79㎎, 0.30㎜ol, 1.5당량) 및 테트라하이드로-2H-피란-3-올(31㎎, 0.30㎜ol, 1.5당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 이를 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, THF(0.1㎖) 중 다이-*tert*-뷰틸-다이아젠-1,2-다이카복실레이트(69㎎, 0.30㎜ol, 1.5당량)(DTAD)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물이 암황색으로 변하고, 이를 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 밤새 교반한 후에도 출발 물질이 여전히 존재하므로, PPh_3(79㎎, 0.30㎜ol, 1.5당량), 테트라하이드로-2H-피란-3-올(31㎎, 0.30㎜ol, 1.5당량) 및 THF(0.1㎖) 중 다이-*tert*-뷰틸-다이아젠-1,2-다이카복실레이트(DTAD)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하여 반응을 완료시켰다. 실온에서 추가로 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카에 로딩하고, MPLC(SiO_2, 12g, Hex 중 EtOAc 0%에서 35%)로 정제하여 3-(벤질옥시)-8-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(50㎎, 62%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.46 - 7.31 (m, 5H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.47 (tt, *J* = 6.8, 3.5 Hz, 1H), 3.95 (ddd, *J* = 11.6, 3.2, 1.2 Hz, 1H), 3.75 (ddd, *J* = 10.6, 6.2, 3.9 Hz, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 2.12 (tt, *J* = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 1.89 (dddt, *J* = 31.0, 17.3, 8.0, 3.9 Hz, 3H), 1.70 - 1.59 (m, 1H).

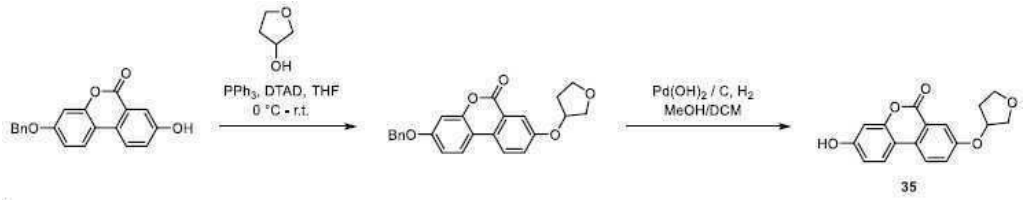
[0748] **단계 2:** 3-하이드록시-8-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[0749]

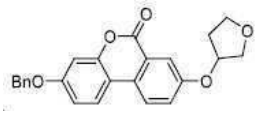
[0750] 3-(벤질옥시)-8-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(50㎎, 0.12㎜ol, 1.0당량)을 MeOH/DCM(5㎖, 10/1)에 용해시키고, $Pd(OH)_2$/C(20㎎)를 한번에 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 비우고, N_2로 3회 다시 채운 후, 수소 분위기(풍선)하에 두었다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨) 실리카로 여과하고, 진공하에 농축시켜 미정제 생성물을 얻고, 이를 실리카에 로딩하고, MPLC(SiO_2, 12g, Hex 중 EtOAc 0%에서 50%)로 정제하여 3-하이드록시-8-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(33㎎, 0.11㎜ol, 89%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.57 (dt, *J* = 6.2, 3.2 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 3.64 (ddd, *J* = 10.8, 6.5, 3.7 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 11.7, 5.6 Hz, 2H), 2.05 (dd, *J* = 8.9, 4.9 Hz, 1H), 1.87 - 1.68 (m, 2H), 1.63 - 1.48 (m, 1H).

[0751] 3-하이드록시-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(35)의 합성



[0752]

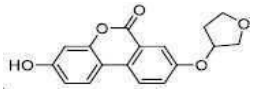
[0753] **단계 1:** 3-(벤질옥시)-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[0754]

[0755] 3-(벤질옥시)-8-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(100mg, 0.31mmol, 1.0당량)을 THF(1.1mℓ)에 용해시켰다. 이어서, PPh_3(124mg, 0.470mmol, 1.5당량) 및 테트라하이드로퓨란-3-올(42mg, 0.47mmol, 1.5당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 이를 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, THF(0.2mℓ) 중 다이-*tert*-뷰틸-다이아젠-1,2-다이카복실레이트(109mg, 0.470mmol, 1.5당량)(DTAD)의 용액을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물이 암황색으로 변하고, 이를 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 밤새 교반한 후에도 출발 물질이 여전히 존재하므로, PPh_3(124mg, 0.470mmol, 1.5당량), 테트라하이드로퓨란-3-올(42mg, 0.47mmol, 1.5당량) 및 THF(0.2mℓ) 중 다이-*tert*-뷰틸-다이아젠-1,2-다이카복실레이트(109mg, 0.470mmol, 1.5당량)(DTAD)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하여 반응을 완료시켰다. 실온에서 추가로 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 실리카에 로딩하고, MPLC(SiO_2, 12g, Hex 중 EtOAc 0%에서 35%)로 정제하여 3-(벤질옥시)-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(100mg, 82%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. 정제 후의 NMR은 여전히 상당한 양의 환원된 DTAD를 나타내었지만, 반응은 다음 미정제 단계로 옮겨졌으므로, NMR은 여기서 보고하지 않았다.

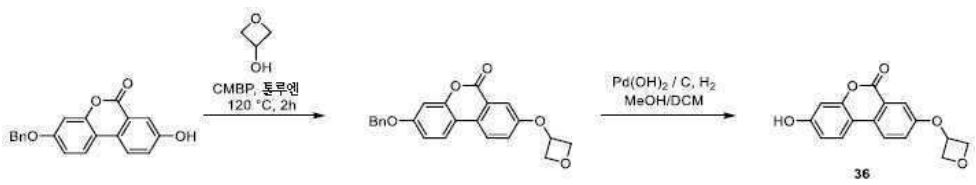
[0756] **단계 2:** 3-하이드록시-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[0757]

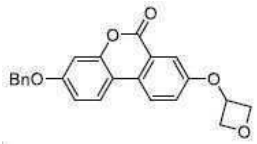
[0758] 3-(벤질옥시)-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(100mg, 0.260mmol, 1.0당량)을 MeOH/DCM(7mℓ, 10/1)에 용해시키고, $Pd(OH)_2$/C(60mg)를 한번에 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 비우고, N_2로 3회 다시 채운 후, 풍선을 사용하여 수소 분위기하에 두었다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨) 실리카로 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카에 로딩하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 12g, Hex 중 EtOAc 0%에서 50%)로 정제하여 3-하이드록시-8-((테트라하이드로퓨란-3-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(65mg, 72%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.25 - 5.19 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 10.2, 4.4 Hz, 1H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.78 (td, *J* = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 1H), 2.02 (dd, *J* = 14.2, 7.5 Hz, 1H).

[0759] 3-하이드록시-8-(옥세탄-3-일옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(36)의 합성



[0760]

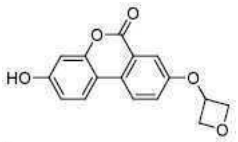
[0761] **단계 1:** 3-(벤질옥시)-8-(옥세탄-3-일옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[0762]

[0763] 사이아노메틸렌트라이뷰틸포스포레인(150㎎, 0.630㎜ol, 2.5당량)을 실온에서 톨루엔(1.3㎖) 중 3-(벤질옥시)-8-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(80㎎, 0.25㎜ol, 1.0당량) 및 옥세탄-3올(56㎎, 0.75㎜ol, 3.0당량)의 용액에 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 바이알에서 2시간 동안 120℃로 가열하였다. 출발 물질의 완전한 전환 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 실리카에 로딩하고, MPLC(SiO_2, 12g, Hex 중 EtOAc 0%에서 30%)로 정제하여 3-(벤질옥시)-8-(옥세탄-3-일옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(74㎎, 79%)을 밝은 황색 폼으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl^3$) δ 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 7H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.07 (ddd, J = 7.1, 6.0, 0.9 Hz, 2H), 4.79 (ddd, J = 7.4, 5.0, 1.0 Hz, 2H).

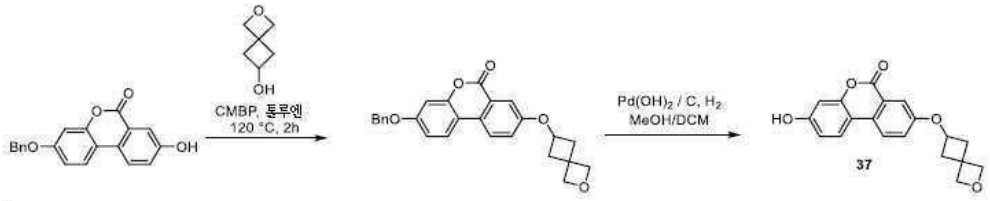
[0764] **단계 2:** 3-하이드록시-8-(옥세탄-3-일옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[0765]

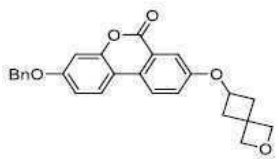
[0766] 3-(벤질옥시)-8-(옥세탄-3-일옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(70㎎, 0.19㎜ol, 1.0당량)을 MeOH/DCM(5㎖, 10/1)에 용해시키고, $Pd(OH)_2$/C(15㎎)를 한번에 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 비우고, N_2로 3회 다시 채운 후, 풍선을 사용하여 수소 분위기하에 두었다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨) 실리카로 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카에 로딩하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 12g, Hex 중 EtOAc 0%에서 50%)로 정제하여 3-하이드록시-8-(옥세탄-3-일옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(25㎎, 0.09㎜ol, 47%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.24 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.47 (q, J = 5.4, 4.8 Hz, 1H), 4.98 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.59 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 2H).

[0767] 8-((2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(37)의 합성



[0768]

[0769] **단계 1:** 8-((2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)-3-(벤질옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

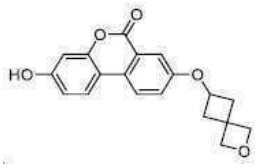


[0770]

[0771] 사이아노메틸렌트라이뷰틸포스포레인(95㎎, 0.39㎜ol, 2.5당량)을 실온에서 톨루엔(3.0㎖) 중 3-(벤질옥시)-8-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(50㎎, 0.16㎜ol, 1.0당량) 및 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-올(39㎎, 0.35㎜ol, 2.2당량)의 용액에 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 바이알에서 2시간 동안 120℃로 가열하였다. 출발 물질의 완전한 전환 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 실리카에 로딩하고, 플래시 칼럼 크로마

토그래피(SiO_2, 12g, Hex 중 EtOAc 0%에서 30%)로 정제하여 8-((2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)-3-(벤질옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(40㎎, 0.10㎜ol, 61%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 7H), 7.09 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.77 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 2.33 - 2.24 (m, 2H).

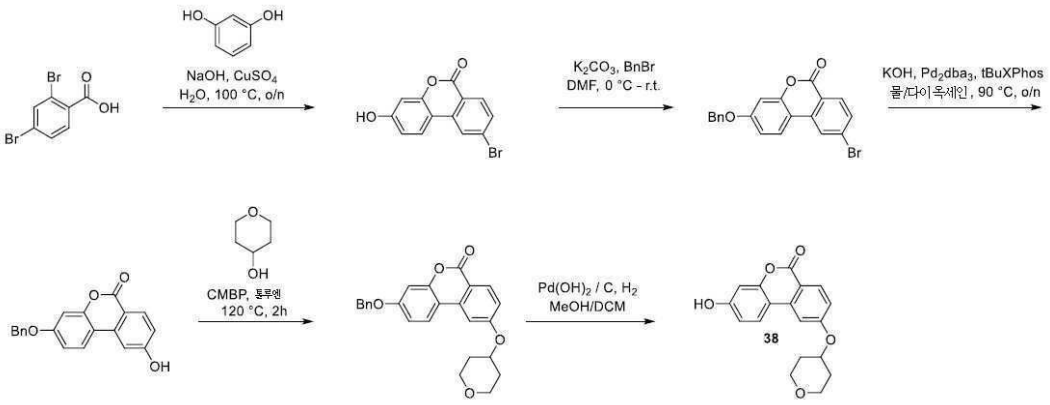
[0772] **단계 2:** 8-((2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0773] 

[0774] 8-((2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)-3-(벤질옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(40㎎, 0.10㎜ol, 1.0당량)을 MeOH/DCM(5㎖, 10/1)에 용해시키고, $Pd(OH)_2/C$(14㎎)를 한번에 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 비우고, N_2로 3회 다시 채운 후, 풍선을 사용하여 수소 분위기하에 두었다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨) 실리카로 여과하고, 진공하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카에 로딩하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 12g, Hex 중 EtOAc 0%에서 50%)로 정제하여 8-((2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)옥시)-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(26㎎, 0.08㎜ol, 83%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI+): m/z = 325. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.23 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.76 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H).

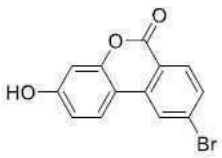
[0775] 유사한 방식으로, 9-치환 유사체 **38**을 아래 반응식에 따라 제조하였다:

[0776] 3-하이드록시-9-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**38**)의 합성



[0777]

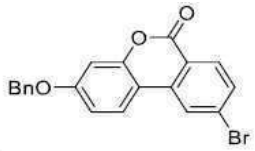
[0778] **단계 1:** 9-브로모-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0779] 

[0780] 물(15㎖) 중 2,4-다이브로모벤조산(5.00g, 17.9㎜ol, 1.0당량), 레조르시놀(3.93g, 35.7㎜ol, 2.0당량) 및 소듐 하이드록사이드(1.71g, 42.9㎜ol, 2.4당량)의 혼합물을 60분 동안 환류하에 가열하였다. 황산구리(5% 수용액, 10㎖)의 첨가 후, 혼합물을 다시 밤새 환류시키고, 형성된 침전물을 여과 제거하고, HCl(1M)로 세척한 다음, 진공하에 건조시켜 9-브로모-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(2.91g, 56%)을 황토색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz,

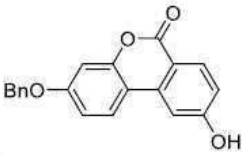
1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 6.73 (s, 1H).

[0781] **단계 2:** 3-(벤질옥시)-9-브로모-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0782] 

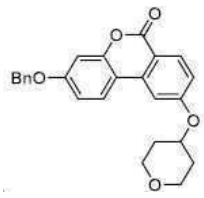
[0783] DMF(35㎖) 중 9-브로모-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(2.00㎎, 6.87㎜ol, 1.0당량)의 현탁액에 K_2CO_3(2.09g, 15.1㎜ol, 2.2당량)을 한번에 첨가하였다. 현탁액을 0℃로 냉각시키고, 5분 동안 교반하였다. 벤질 브로마이드(1.41g, 8.24㎜ol, 1.2당량)를 5분에 걸쳐 적가하고, 첨가가 완료되면 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 2시간에 걸쳐 실온까지 가온시켰다. 출발 물질이 완전히 소모된 후(TLC로 표시됨), 반포화 소듐 바이카보네이트 수용액으로 반응 혼합물의 반응을 중지시켰다. 침전물을 Buchner 깔때기로 여과하고, 헥세인으로 세척하고, 건조시켜 3-(벤질옥시)-9-브로모-6H-벤조[c]크로멘-6-온(1.49g, 61%)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 6H), 6.91 - 6.88 (m, 2H), 6.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H).

[0784] **단계 3:** 3-(벤질옥시)-9-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0785] 

[0786] 3-(벤질옥시)-9-브로모-6H-벤조[c]크로멘-6-온(800㎎, 2.10㎜ol, 1.0당량)을 20㎖ Biotage MW 바이알에서 1,4-다이옥세인(7㎖)에 현탁시켰다. 이 현탁액에 Pd_2dba_3(49㎎, 0.21㎜ol, 0.1당량)을 첨가한 후 tBuXPhos(200㎎, 0.42㎜ol, 0.2당량)를 첨가하였다. 이어서, MW 바이알을 밀봉하고, 질소로 10분 동안 탈기시켰다. 그런 다음, H_2O(3㎖) 중 KOH(471㎎, 8.39㎜ol, 4.4당량)의 용액을 반응 혼합물에 천천히 첨가하고, 90℃에서 3시간 동안 예열된 오일 수조에 두었다. 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 6M 수성 HCl로 pH를 1로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3×10㎖)로 추출하고, 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, 40g, 헥세인 중 EtOAc 0%에서 30%)로 정제하여 3-(벤질옥시)-9-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(225㎎, 37%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 6H), 6.91 - 6.88 (m, 2H), 6.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H).

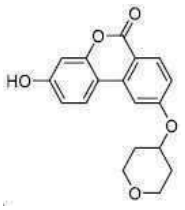
[0787] **단계 4:** 3-(벤질옥시)-9-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0788] 

[0789] 사이아노메틸렌트라이뷰틸포스포레인(227㎎, 0.940㎜ol, 2.5당량)을 실온에서 톨루엔(3.8㎖) 중 3-(벤질옥시)-9-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(120㎎, 0.380㎜ol, 1.0당량) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-올(77㎎, 0.71㎜ol, 2.0당량)의 용액에 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 바이알에서 2시간 동안 120℃로 가열하였다. 출발 물질의 완전한 전환 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 실리카에 로딩하고, MPLC(SiO_2, 12g, Hex 중 EtOAc 0%에서 30%)로 정제하여 3-(벤질옥시)-9-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(135㎎, 89%)을 밝은 황색 폼으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 6H), 7.03 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.97

(dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.73 (tt, J = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 4.02 (ddd, J = 11.8, 6.3, 3.8 Hz, 2H), 3.65 (ddd, J = 11.5, 8.1, 3.3 Hz, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H).

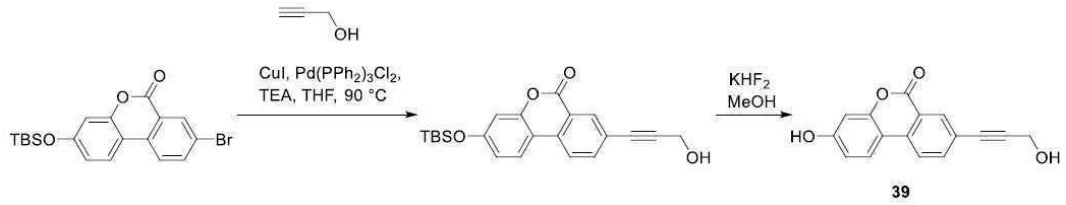
[0790] **단계 5:** 3-하이드록시-9-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0791] 

[0792] 3-(벤질옥시)-9-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(135㎎, 0.340㎜ol, 1.0당량)을 MeOH/DCM(10㎖, 10/1)에 용해시키고, $Pd(OH)_2/C$(70㎎)를 한번에 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 비우고, N_2로 3회 다시 채운 후, 수소 분위기(풍선)하에 두었다. 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고, 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨) 실리카로 여과하고, 진공하에 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 실리카에 로딩하고, MPLC(SiO_2, 12g, Hex 중 EtOAc 0%에서 50%)로 정제하여 3-하이드록시-9-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(40㎎, 34%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.97 (tt, J = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 3.90 (dt, J = 11.7, 4.3 Hz, 2H), 3.56 (ddd, J = 11.8, 9.6, 2.7 Hz, 2H), 2.07 (dd, J = 11.3, 7.7 Hz, 2H), 1.66 (ddt, J = 13.7, 9.1, 4.6 Hz, 2H).

[0793] G) Sonogashira 반응에 의해 제조된 알킨일 치환을 갖는 에스터 "A" 고리 유사체

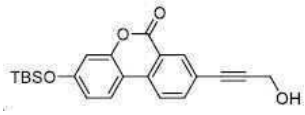
[0794] 3-하이드록시-8-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(39)의 합성



39

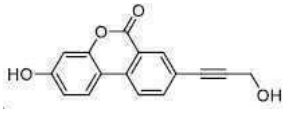
[0795]

[0796] **단계 1:** 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0797] 

[0798] 250㎖ 플라스크 내 THF(50㎖) 중 S8-브로모-3-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(1.45g, 3.58㎜ol, 1.0당량)의 용액에 후속적으로 프로파르길 알코올(501㎎, 8.94㎜ol, 2.5당량), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(251㎎, 0.360㎜ol, 0.1당량) 및 CuI(68㎎, 0.36㎜ol, 0.1당량)을 첨가하고, 반응을 실온에서 N_2로 10분 동안 탈기시켰다. 트라이에틸아민(724㎎, 7.15㎜ol, 2.0당량)을 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 예열된 오일 수조에 두었다. 출발 물질의 완전한 전환 시(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 반응을 중지시키고, EtOAc(2×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, 80g, Hex 중 EtOAc 0%에서 40%)로 정제하여 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(490㎎, 36%)을 갈색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.94 - 6.80 (m, 2H), 4.54 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

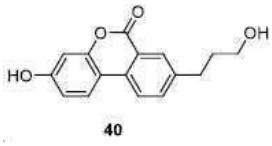
[0799] **단계 2:** 3-하이드록시-8-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0800] 

[0801] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(160㎎, 0.420㎜ol, 1.0당량)을 MeOH(2㎖)에 용해시키고, 얼음 수조에서 실온으로 냉각시키고, 생성된 황색 용액을 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, KHF_2(66㎎, 0.82㎜ol, 2.0당량)를 한번에 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 유리 프릿(Por.4) 상에서 여과하고, 여과 잔사를 MeOH로 세척하고, 진공하에 건조시켜 3-하이드록시-8-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(112㎎, 0.420㎜ol, 99%)을 옅은 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.35 (s, 2H).

[0802] 추가적으로, 위의 화합물의 수소화는 아래 기술된 바와 같이 수행하였다:

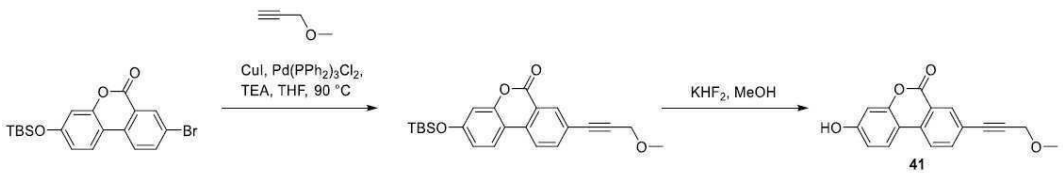
[0803] **단계 3:** 3-하이드록시-8-(3-하이드록시프로필)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**40**)의 합성

[0804] 

40

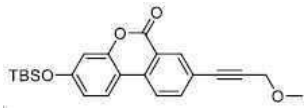
[0805] MeOH(5㎖) 중 3-하이드록시-8-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(86㎎, 0.32㎜ol, 1.0당량) 및 $Pd(OH)_2/C$(9㎎, 0.07㎜ol. 0.2당량)를 대기압하에 밤새 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 용매를 진공하에 증발 농축시켜 3-하이드록시-8-(3-하이드록시프로필)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(70㎎, 80%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI+): m/z = 271. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 1.86 - 1.73 (m, 2H).

[0806] 3-하이드록시-8-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**41**)의 합성

[0807] 

41

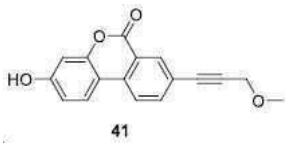
[0808] **단계 1:** 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0809] 

[0810] 20㎖ Biotage MW 바이알 내 THF(3.04㎖) 중 8-브로모-3-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(370㎎, 0.910㎜ol, 1.0당량)의 용액에 후속적으로 3-메톡시프로프-1-아인(224㎎, 3.19㎜ol, 3.5당량), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(64㎎, 0.09㎜ol, 0.1당량) 및 CuI(17㎎, 0.09㎜ol, 0.1당량)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 N_2로 10분 동안 탈기시켰다. 트라이에틸아민(277㎎, 2.74㎜ol, 3.0당량)을 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 예열된 오일 수조에 두었다. 출발 물질의 완전한 전환 시(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 반응을 중지시키고, EtOAc(2×25㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, 40g, Hex 중 EtOAc 0%에서 40%)로 정제하여 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실

릴)옥시)-8-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c] 크로멘-6-온(160mg 44%)을 갈색을 띤 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.86 - 6.81 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

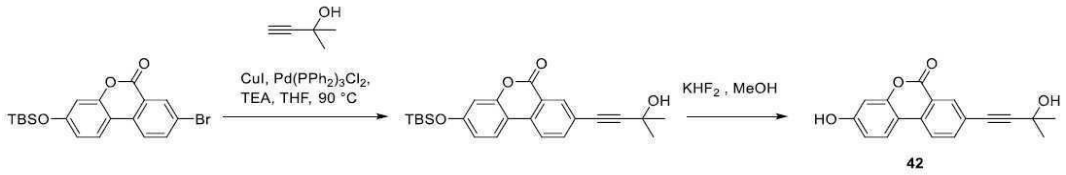
[0811] **단계 2:** 3-하이드록시-8-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0812] 

41

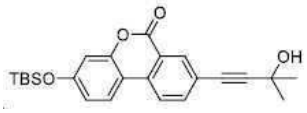
[0813] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(160mg, 0.410mmol, 1.0당량)을 MeOH(2mℓ)에 용해시키고, 얼음 수조에서 실온으로 냉각시키고, 생성된 황색 용액을 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, KHF_2(63mg, 0.81mmol, 2.0당량)를 한번에 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 유리 프릿(Por.4) 상에서 여과하고, 여과 잔사를 MeOH로 세척하고, 진공하에 건조시켜 3-하이드록시-8-(3-메톡시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(85mg, 75%)을 옅은 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.36 (s, 3H).

[0814] 3-하이드록시-8-(3-하이드록시-3-메틸뷰트-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**42**)의 합성

[0815] 

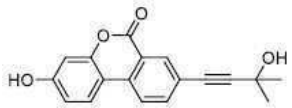
42

[0816] **단계 1:** 3-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-하이드록시-3-메틸뷰트-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0817] 

[0818] 20mℓ Biotage MW 바이알 내 THF(3.0mℓ) 중 8-브로모-3-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(370mg, 0.910mmol, 1.0당량)의 용액에 후속적으로 2-메틸뷰트-3-인-2-올(269mg, 3.19mmol, 3.5당량), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(64mg, 0.090mmol, 0.1당량) 및 CuI(17mg, 0.090mmol, 0.1당량)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 N_2로 10분 동안 탈기시켰다. 트라이에틸아민(277mg, 2.74mmol, 3.0당량) 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 예열된 오일 수조에 두었다. 출발 물질의 완전한 전환 시(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 반응을 중지시키고, EtOAc(2×25mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, 40g, Hex 중 EtOAc 0%에서 40%)로 정제하여 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-하이드록시-3-메틸뷰트-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(233mg, 0.570mmol, 63%)을 노르스름한 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

[0819] **단계 2**: 3-하이드록시-8-(3-하이드록시-3-메틸뷰트-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

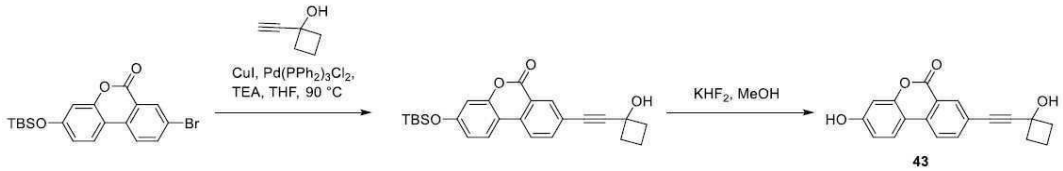


42

[0820]

[0821] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-하이드록시-3-메틸뷰트-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(233㎎, 0.570㎜ol, 1.0당량)을 MeOH(3㎖)에 용해시키고, 얼음 수조에서 실온으로 냉각시키고, 생성된 황색 용액을 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, KHF_2(89㎎, 1.1㎜ol, 2.0당량)를 한번에 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 유리 프릿(Por.4) 상에서 여과하고, 여과 잔사를 MeOH로 세척하고, 진공하에 건조시켜 3-하이드록시-8-(3-하이드록시-3-메틸뷰트-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(120㎎, 0.410㎜ol, 72%)을 옅은 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.32 (s, 6H).

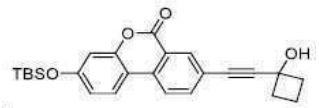
[0822] 3-하이드록시-8-((1-하이드록시사이클로뷰틸)에틴일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**43**)의 합성



43

[0823]

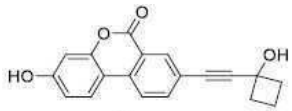
[0824] **단계 1**: 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-((1-하이드록시사이클로뷰틸)에틴일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[0825]

[0826] 20㎖ Biotage MW 바이알 내 THF(2.06㎖) 중 8-브로모-3-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(250㎎, 0.620㎜ol, 1.0당량)의 용액에 후속적으로 1-에틴일사이클로뷰탄-1-올(208㎎, 2.16㎜ol, 3.5당량), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(43㎎, 0.060㎜ol, 0.1당량) 및 CuI(12㎎, 0.060㎜ol, 0.1당량)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 N_2로 10분 동안 탈기시켰다. 트라이에틸아민(187㎎, 1.85㎜ol, 3.00당량)을 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 예열된 오일 수조에 두었다. 출발 물질의 완전한 전환 시(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 반응을 중지시키고, EtOAc(2×20㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, 40g, Hex 중 EtOAc 0%에서 40%)로 정제하여 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-((1-하이드록시사이클로뷰틸)에틴일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(195㎎, 75%)을 노르스름한 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.86 - 6.78 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.36 (td, J = 9.3, 2.8 Hz, 2H), 2.06 - 1.79 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

[0827] **단계 2**: 3-하이드록시-8-((1-하이드록시사이클로뷰틸)에틴일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



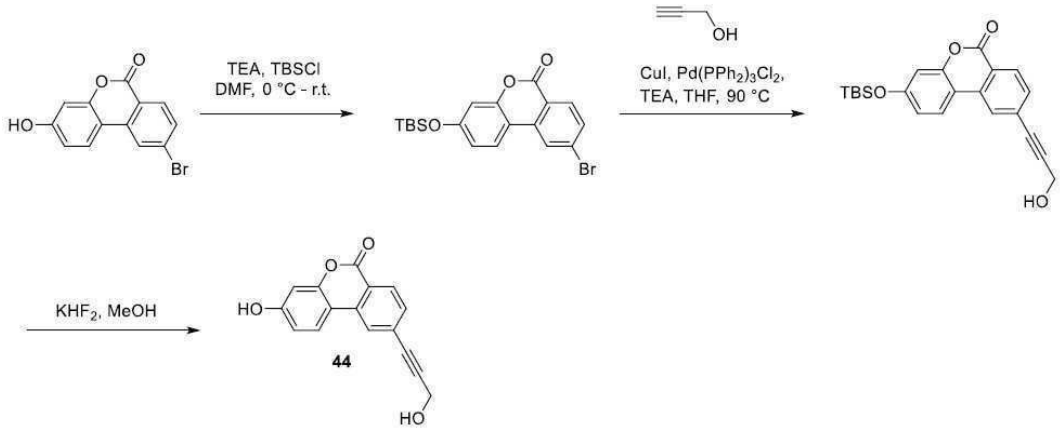
43

[0828]

[0829] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-((1-하이드록시사이클로뷰틸)에틴일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(195㎎, 0.460㎜ol, 1.0당량)을 MeOH(2㎖)에 용해시키고, 얼음 수조에서 실온으로 냉각시키고, 생성된 황색 용액을 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, KHF_2(72㎎, 0.93㎜ol, 2.0당량)를 한번에 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 출발 물

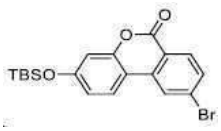
질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 유리 프릿(Por.4) 상에서 여과하고, 여과 잔사를 MeOH로 세척하고, 진공하에 건조시켜 3-하이드록시-8-((1-하이드록시사이클로뷰틸)에틴일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(100 mg, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.44 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.95 (s, 1H), 2.41 (ddd, J = 9.2, 7.6, 4.4 Hz, 2H), 2.25 (td, J = 9.3, 2.7 Hz, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H).

[0830] 3-하이드록시-9-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**44**)의 합성



[0831]

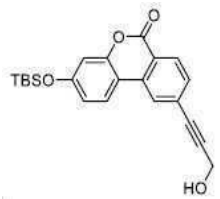
[0832] **단계 1:** 9-브로모-3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[0833]

[0834] 9-브로모-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(610mg, 2.10mmol, 1.0당량)을 DMF(10mℓ)에 현탁시키고, 트라이에틸아민(636mg, 6.29mmol, 3.0당량)을 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 이 온도에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, TBSCl(411mg, 2.72mmol, 1.3당량)을 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 추가로 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질의 완전한 전환 시(TLC로 표시됨), 반포화 소듐 바이카보네이트 수용액으로 반응 혼합물의 반응을 중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, 80g, Hex 중 EtOAc 0%에서 15%)로 정제하여 9-브로모-3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(566mg, 67%)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 6.84 - 6.67 (m, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

[0835] **단계 2:** 3-((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-9-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

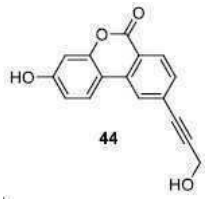


[0836]

[0837] 20mℓ Biotage MW 바이알 내 THF(2.0mℓ) 중 9-브로모-3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(250mg, 0.620mmol, 1.0당량)의 용액에 후속적으로 프로파르길 알코올(208mg, 2.16mmol, 3.5당량), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(43mg, 0.060mmol, 0.1당량) 및 CuI(12mg, 0.060mmol, 0.1당량)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 N_2로 10분 동안 분산시켰다. 트라이에틸아민(187mg, 1.85mmol, 3.0당량)을 한번에 첨가하고, 반응 혼합물을 90℃에서 예열된 오일 수조에 두었다. 출발 물질의 완전한 전환 시(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 반응을 중지시키고, EtOAc(2×20mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하

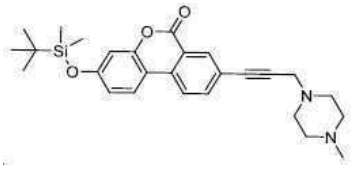
에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, 40g, Hex 중 EtOAc 0%에서 40%)로 정제하여 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-9-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(176㎎, 75%)을 노르스름한 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 124.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).

[0838] **단계 2:** 3-하이드록시-9-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0839] 

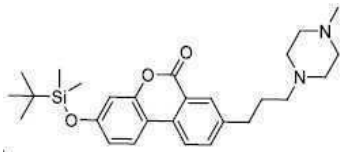
[0840] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-9-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(176㎎, 0.460㎜ol, 1.0당량)을 MeOH(2㎖)에 용해시키고, 생성된 황색 용액을 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, KHF_2(72㎎, 0.93㎜ol, 2.0당량)를 한번에 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 유리 프릿(Por.4) 상에서 여과하고, 여과 잔사를 MeOH로 세척하고, 진공하에 건조시켜 3-하이드록시-8-((1-하이드록시사이클로뷰틸)에틴일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(90㎎, 0.34㎜ol, 73%)을 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI+): m/z = 267. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.36 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.63 (d, J = 124.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H).

[0841] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0842] 

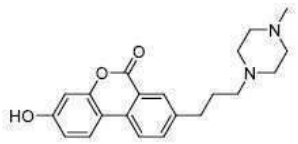
[0843] 메실 클로라이드(0.037㎖, 0.47㎜ol)를 0℃에서 THF(5㎖) 중 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(140㎎, 0.360㎜ol) 및 NEt_3(0.150㎖, 1.10㎜ol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 보여주었다. *N*-메틸피페라진(111㎎, 1.1 0㎜ol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 암모늄 클로라이드 포화 용액을 첨가하고, 수성층을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 20%)로 정제하여 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0844] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)-6H-벤조 [c]크로멘-6-온의 합성

[0845] 

[0846] MeOH(5㎖) 중 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온 **10**(67㎎, 0.14㎜ol) 및 $Pd(OH)_2/C$(20㎎, 0.030㎜ol)의 현탁액을 대기압하에 밤새 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 용매를 진공하에 증발 농축시켜 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(64㎎, 95%)을 노르스름한 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

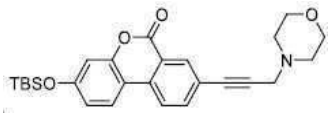
[0847] 3-하이드록시-8-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**45**)의 합성

[0848] 

45

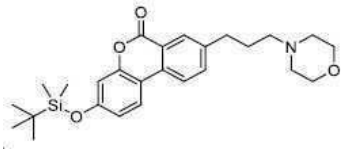
[0849] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(65㎎, 0.14㎜ol) 및 KHF_2(22㎎, 0.28㎜ol)에서 출발하여 **45**를 제조하고 MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 5%에서 30%)로 정제한 후 3-하이드록시-8-(3-(4-메틸피페라진-1-일)프로필)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(36㎎, 73%)을 노르스름한 고체로서 수득하였다. R_f = 0.4 (MeOH/DCM 30/70). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 2.86 - 2.48 (m, 12H), 2.39 (s, 3H), 1.99 (s, 2H).

[0850] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-모폴리노프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c] 크로멘-6-온의 합성

[0851] 

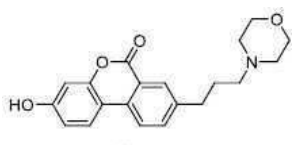
[0852] 메실 클로라이드(0.04㎖, 0.51㎜ol)를 0℃에서 THF(5㎖) 중 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(150㎎, 0.39㎜ol) 및 NEt_3(0.160㎖, 1.18㎜ol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 보여주었다. 모폴린(0.100㎖, 1.18㎜ol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 암모늄 클로라이드의 포화 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 20%)로 정제하여 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-모폴리노프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(101㎎, 57%)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[0853] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-모폴리노프로필)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0854] 

[0855] MeOH(5㎖) 중 3-(3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)프로프-2-인-1-일 메테인설포네이트 OTBS-모폴린(100㎎, 0.220㎜ol) 및 $Pd(OH)_2$/C(31㎎, 0.22㎜ol)를 대기압하에 밤새 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 용매를 진공하에 농축시켜 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-모폴리노프로필)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(70㎎, 69%)을 노르스름한 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.82 (h, J = 2.4 Hz, 2H), 3.71 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.76 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.43 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.36 (dd, J = 8.4, 6.4 Hz, 2H), 1.87 (h, J = 7.4, 6.8 Hz, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.24 (s, 6H).

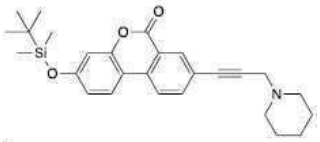
[0856] 3-하이드록시-8-(3-모폴리노프로필)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**46**)의 합성

[0857] 

46

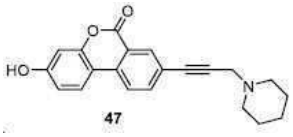
[0858] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-모폴리노프로필)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(70㎎, 0.15㎜ol) 및 KHF_2(24㎎, 0.31㎜ol)에서 출발하여 **46**을 제조하고 MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 5%에서 30%)로 정제한 후 3-하이드록시-8-(3-모폴리노프로필)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(70㎎, 69%)을 노르스름한 고체로서 수득하였다. R_f = 0.4 (MeOH/DCM 30/70). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.57 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 2.74 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.35 - 2.31 (m, 4H), 2.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.78 (p, J = 7.4 Hz, 2H).

[0859] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-(피페리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)-6H--벤조[c]크로멘-6-온의 합성

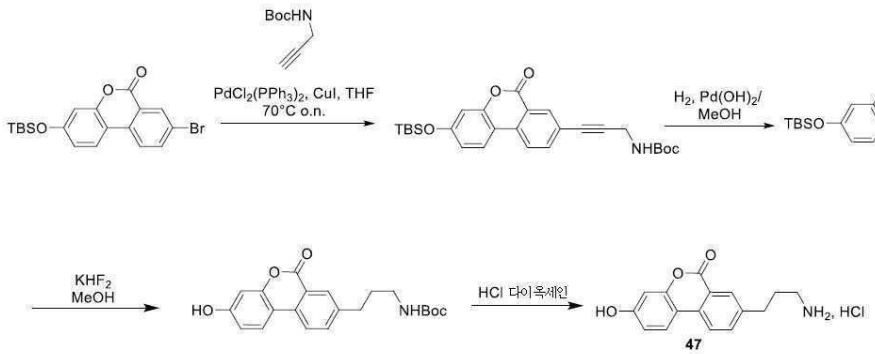
[0860] 

[0861] 메실 클로라이드(0.0980㎖, 1.26㎜ol)를 0℃에서 THF(10㎖) 중 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-하이드록시프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(240㎎, 0.630㎜ol) 및 NEt_3(0.260㎖, 1.89㎜ol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질의 완전한 전환을 보여주었다. 피페리딘(0.081㎖, 0.82㎜ol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 암모늄 클로라이드의 포화 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 20%)로 정제하여 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-(피페리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(66㎎, 23%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.61 (s, 4H), 1.70 - 1.45 (m, 6H), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

[0862] 3-하이드록시-8-(3-(피페리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**47**)의 합성

[0863] 

[0864] 3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-8-(3-(피페리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(60㎎, 0.13㎜ol) 및 KHF_2(21㎎, 0.27㎜ol)에서 출발하여 **47**을 제조하고 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 80%)로 정제한 후 3-하이드록시-8-(3-(피페리딘-1-일)프로프-1-인-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(37㎎, 83%)을 노르스름한 고체로서 수득하였다. R_f = 0.4 (EtOAc/헥세인 40%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 - 7.62 (m, 2H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.77 (s, 4H), 1.80 (q, J = 5.7 Hz, 4H), 1.58 (b, 2H).

[0865] 

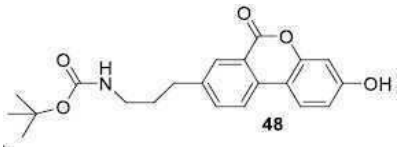
[0866] *tert*-뷰틸 (3-(3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)프로프-2-인-1-일)카바메이트의 합성

[0867] THF(10㎖) 중 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(41.8㎎, 0.059㎜ol, 0.1당량) 및 CuI(11.3㎎, 0.059㎜ol, 0.1당량), 및 8-브로모-3-((다이메틸(*tert*-뷰틸)실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(250㎎, 0.590㎜ol) 및 프로프-2-인일-카밤산 *tert*-뷰틸 에스터(277㎎, 1.79㎜ol, 3.0당량)의 잘 탈기된 용액에 NEt_3(0.330㎖, 2.38㎜ol, 4.0당량)을 첨가하고, 혼합물을 70℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl의 포화 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, EtOAc/헥세인 0%에서 20%)로 정제하여 *tert*-뷰틸 (3-(3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)프로프-2-인-1-일)카바메이트(190㎎, 0.39㎜ol, 66%)를 노르스름한 폼으로서 수득하였다. R_f = 0.4 (EtOAc/헥세인 20%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.19 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

[0868] *tert*-뷰틸 (3-(3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)프로필)카바메이트의 합성

[0869] *tert*-뷰틸 (3-(3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)프로프-2-인-1-일)카바메이트(190㎎, 0.390㎜ol) 및 $Pd(OH)_2$/C 20% (56㎎, 0.79㎜ol)의 현탁액을 메탄올에서 대기압하에 수소화하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 20%)로 정제하여 *tert*-뷰틸 (3-(3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)프로필)카바메이트(175㎎, 91%)를 노르스름한 오일로서 수득하였다. R_f = 0.4 (EtOAc/헥세인 20%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.84 (dq, J = 4.5, 2.4 Hz, 2H), 4.57 (s, 1H), 3.18 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 - 2.71 (m, 2H), 1.88 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.00 (s, 9H), 0.26 (s, 6H).

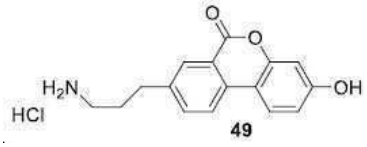
[0870] *tert*-뷰틸 (3-(3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)프로필)카바메이트(**48**)의 합성

[0871] 

48

[0872] *tert*-뷰틸 (3-(3-((*tert*-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)프로필)카바메이트(170㎎, 0.350㎜ol) 및 KHF_2(55㎎, 0.70㎜ol)에서 출발하여 **48**을 제조하고 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 20%)로 정제한 후 *tert*-뷰틸 (3-(3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)프로필)카바메이트(108㎎, 0.290㎜ol, 83%)를 백색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.4 (EtOAc/헥세인 20/100). ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.15 (dd, J = 21.4, 8.5 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.94 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.72 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).

[0873] 8-(3-아미노프로필)-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 하이드로클로라이드(**49**)의 합성

[0874] 

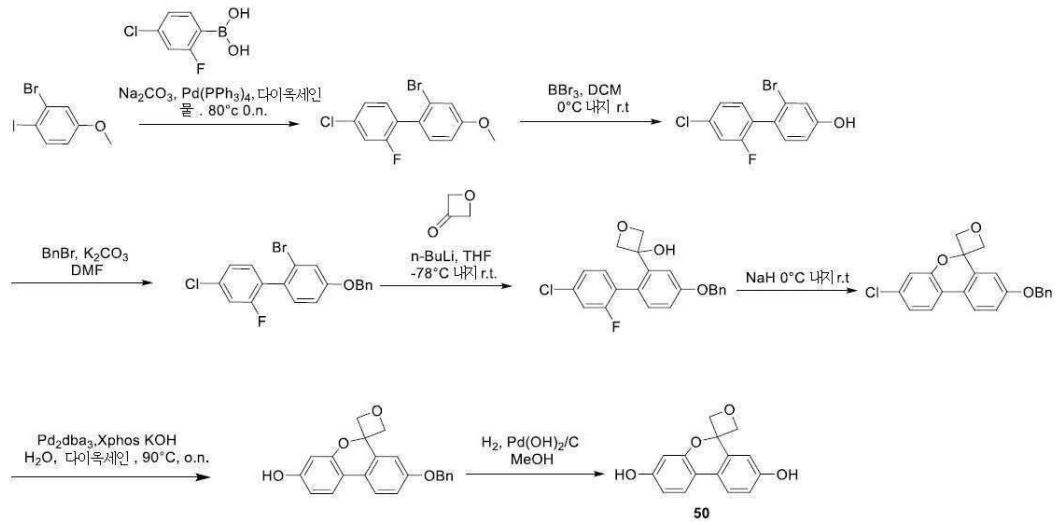
49

[0875] HCl(다이옥세인 중 4M, 1.35㎖, 5.4㎜ol)을 실온에서 다이옥세인(0.5㎖) 중 *tert*-뷰틸 (3-(3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)프로필)카바메이트(100㎎, 0.270㎜ol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하여 침전물이 형성되었다. 용매를 진공하에 농축시키고, 미정제 생성물을 Et_2O에서 분쇄시키고, 여과하고

건조시켜 (3-아미노프로필)-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 하이드로클로라이드(70㎎, 86%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI+): m/z = 270. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (s, 3H), 7.76 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H), 2.81 (q, J = 7.7, 6.4 Hz, 4H), 1.98 - 1.85 (m, 2H).

[0876] H) 스피로사이클 (옥세테인 및 아제티딘) "A" 고리 유사체

[0877] 스피로[벤조[c]크로멘-6,3'-옥세테인]-3,8-다이올(50)의 합성



[0878]

[0879] **단계 1**: 2-브로모-4'-클로로-2'-플루오로-4-메톡시-1,1'-바이페닐의 합성



[0880]

[0881] 2-브로모-1-아이오도-4-메톡시벤젠(4.00g, 12.8mmol) 및 (4-클로로-2-플루오로페닐) 보론산(1.01g, 23.0mmol)을 다이옥세인(80㎖)에 용해시켰다. 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(738㎎, 0.640mmol)을 첨가한 후 Na_2CO_3(2.70g, 25.6mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 포화 소듐 카보네이트 용액으로 희석하고, EtOAc로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, 0%에서 8% DCM/사이클로헥세인)로 정제하여 2-브로모-4'-클로로-2'-플루오로-4-메톡시-1,1'-바이페닐(1.80g, 45%)을 무색 오일로서 수득하였다. R_f = 0.2 (DCM/사이클로헥세인 3%). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.24 - 7.14 (m, 5H), 6.92 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

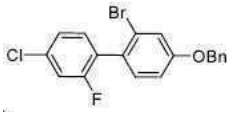
[0882] **단계 2**: 2-브로모-4'-클로로-2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올의 합성



[0883]

[0884] BBr_3(DCM 중 1M, 6.97㎖, 6.97mmol)을 0℃에서 DCM(5㎖) 중 2-브로모-4'-클로로-2'-플루오로-4-메톡시-1,1'-바이페닐(1.10g, 3.48mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 가온시켰다. 메탄올(10㎖)을 0℃에서 첨가하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 소듐 바이카보네이트의 포화 용액으로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 2-브로모-4'-클로로-2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(1.10g)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 - 7.01 (m, 5H), 6.79 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H).

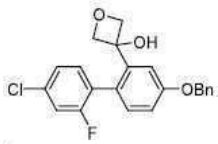
[0885] **단계 3**: 4-(벤질옥시)-2-브로모-4'-클로로-2'-플루오로-1,1'-바이페닐의 합성



[0886]

[0887] 벤질 브로마이드(0.470㎖, 3,98mmol)를 ACN(10㎖) 중 2-브로모-4'-클로로-2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-4-올(1.00g, 3.31mmol) 및 포타슘 카보네이트(0.916g, 6.63mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 밤새 가열하였다. 미정제 물질을 실온으로 냉각시키고, 바이카보네이트 포화 용액으로부터 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(25g 실리카 카트리지, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 10%)로 정제하여 4-(벤질옥시)-2-브로모-4'-클로로-2'-플루오로-1,1'-바이페닐(1.10g, 85%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.35 (m, 5H), 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 4H), 6.99 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H).

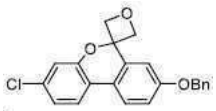
[0888] **단계 4**: 3-(4-(벤질옥시)-4'-클로로-2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-2-일)옥세탄-3-올의 합성



[0889]

[0890] *n*BuLi(헥세인 중 1.6M, 2.58㎖, 4.13mmol)를 -78℃에서 무수 THF(8㎖) 중 4-(벤질옥시)-2-브로모-4'-클로로-2'-플루오로-1,1'-바이페닐(900mg, 2.29mmol)의 용액에 적가하였다. 옅은 적색 용액을 -78℃에서 45분 동안 교반한 다음, 옥세탄-3-온(662mg, 9.19mmol)의 용액을 적가하고, 반응물을 실온에서 5시간에 걸쳐 가온시켰다. NH_4Cl 포화 용액으로 반응 혼합물의 반응을 중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(25g 실리카 카트리지, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 50%)로 정제하여 3-(4-(벤질옥시)-4'-클로로-2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-2-일)옥세탄-3-올(383mg, 85%)을 무색 오일로서 수득하였다. R_f = 0.3 (EtOAc/헥세인 50/50). ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.55 - 7.28 (m, 6H), 7.19 - 7.14 (m, 3H), 7.00 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 2.77 (s, 1H).

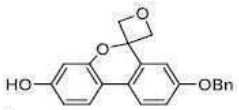
[0891] **단계 5**: 8-(벤질옥시)-3-클로로스피로[벤조[c]크로멘-6,3'-옥세테인의 합성



[0892]

[0893] NaH(70.5mg, 1.76mmol, 미네랄 오일 중 60% 분산액)를 0℃에서 DMF 4㎖ 중 3-(4-(벤질옥시)-4'-클로로-2'-플루오로-[1,1'-바이페닐]-2-일)옥세탄-3-올(377mg, 0.980mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 가온시켰다. 미정제 물질을 바이카보네이트의 1/2 포화 용액 및 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(25g 실리카 카트리지, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 5%)로 정제하여 8-(벤질옥시)-3-클로로스피로[벤조[c]크로멘-6,3'-옥세테인](290mg, 81%)을 황색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.3 (EtOAc/헥세인 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 5H), 7.32 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 5.08 - 5.01 (m, 2H), 4.90 - 4.78 (m, 2H).

[0894] **단계 6**: 8-(벤질옥시)스피로[벤조[c]크로멘-6,3'-옥세탄]-3-올의 합성

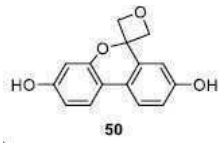


[0895]

[0896] t-BuXPhos(9㎎, 0.020㎜ol)를 다이옥세인(1㎖) 중 Pd_2dba_3(2.3㎎, 0.099㎜ol)의 현탁액에 첨가하고, 탈기시키고, 5분 동안 교반하였다. 8-(벤질옥시)-3-클로로스피로[벤조[c]크로멘-6,3'-옥세테인](45㎎, 0.12㎜ol)을 첨가한 후 물(0.3㎖) 중 KOH(15㎎, 0.27㎜ol)의 용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하고, 합한 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(25g 실리카 카트리지, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 30%)로 정제하여 8-(벤질옥시)스피로[벤조[c]크로멘-6,3'-옥세탄]-3-올(30㎎, 0.87㎜ol, 70%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0897] R_f = 0.3 (EtOAc/헥세인 20%). MS (ESI+): m/z = 347. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.72 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 6H), 7.09 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.56 - 6.43 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.86 - 4.80 (m, 4H).

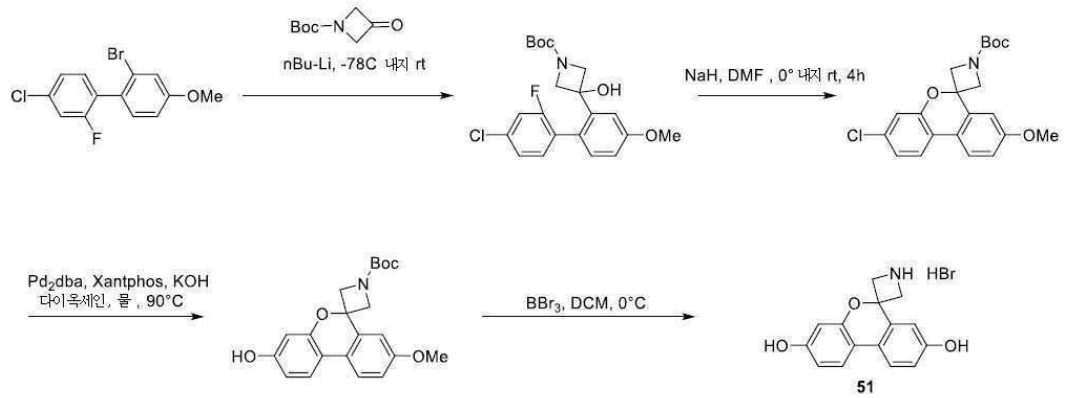
[0898] **단계 7:** 스피로[벤조[c]크로멘-6,3'-옥세테인]-3,8-다이올의 합성

[0899] 

50

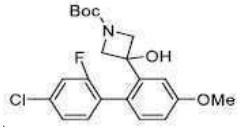
[0900] 메탄올(4㎖) 중 8-(벤질옥시)스피로[벤조[c]크로멘-6,3'-옥세탄]-3-올(40㎎, 0.12㎜ol) 및 $Pd(OH)_2$/C(16㎎, 0.23㎜ol)의 현탁액을 대기압하에 밤새 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 용매를 증발시키고, 생성물을 DCM/메탄올 10%를 사용하여 실리카 패드로 여과함으로써 추가 정제하여 스피로[벤조[c]크로멘-6,3'-옥세테인]-3,8-다이올(23㎎, 0.09㎜ol, 78%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. MS (ESI+): m/z = 257. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (d, J = 19.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.44 (m, 2H), 4.83 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 4.74 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

[0901] 스피로[아제티딘-3,6'-벤조[c]크로멘]-3',8'-다이올(51)의 합성

[0902] 

51

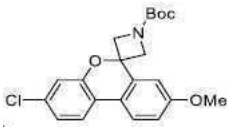
[0903] **단계 1:** tert-뷰틸 3-(4'-클로로-2'-플루오로-4-메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트의 합성

[0904] 

[0905] *n*BuLi(헥세인 중 1.6M, 2.69㎖, 4.31㎜ol)를 -78℃에서 무수 THF(8㎖) 중 4-(벤질옥시)-2-브로모-4'-클로로-2'-플루오로-1,1'-바이페닐(900㎎, 2.29㎜ol)의 용액에 적가하였다. 옅은 적색 용액을 -78℃에서 45분 동안 교반한 다음, 무수 THF(5㎖) 중 tert-뷰틸 3-옥소아제티딘-1-카복실레이트(1.84g, 10.8㎜ol)의 용액을 적가하고, 반응물을 5시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. NH_4Cl 포화 용액으로 반응 혼합물의 반응을 중지시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(80g 실리카 카트리지, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 50%)로 정제하여 tert-뷰틸 3-(4'-클로로-2'-플루오로-4-메톡시-[1,1'-바이페닐]-

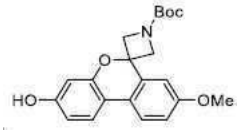
2-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트(400㎎, 36%)를 두 화합물의 혼합물로 무색 오일로서 수득하였다. R_f = 0.3 (EtOAc/헥세인 50/50). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 3H), 6.93 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.18 - 3.97 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 2.70 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

[0906] **단계 2**: tert-뷰틸 3'-클로로-8'-메톡시스피로[아제티딘-3,6'-벤조[c]크로멘]-1-카복실레이트의 합성

[0907] 

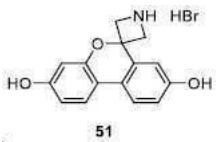
[0908] NaH(12㎎, 0.30㎜ol)를 0℃에서 DMF 3㎖ 중 tert-뷰틸 3-(4'-클로로-2'-플루오로-4-메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-일)-3-하이드록시아제티딘-1-카복실레이트(67㎎, 0.16㎜ol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. NH4Cl 포화 용액을 첨가하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 합한 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 물질을 MPLC(EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 8%)로 정제하여 tert-뷰틸 3'-클로로-8'-메톡시스피로[아제티딘-3,6'-벤조[c]크로멘]-1-카복실레이트(30㎎, 47%)를 노르스름한 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 4H), 4.31 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

[0909] **단계 3**: tert-뷰틸 3'-하이드록시-8'-메톡시스피로[아제티딘-3,6'-벤조[c]크로멘]-1-카복실레이트의 합성

[0910] 

[0911] 3'-클로로-8'-메톡시스피로[아제티딘-3,6'-벤조[c]크로멘]-1-카복실레이트(155㎎, 0.400㎜ol, 1.0당량)를 1,4-다이옥세인(1.5㎖) 및 Pd_2dba_3(9㎎, 0.04㎜ol, 0.1당량)에 용해시키고, tBuXPhos(38㎎, 0.080㎜ol, 0.2당량)를 용액에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 N_2 풍선을 사용하여 10분 동안 탈기시켰다. 이어서, 물(0.3㎖) 중 KOH(67㎎, 1.2㎜ol, 3.0당량)의 용액을 한번에 첨가한 후, 반응 혼합물을 90℃에서 예열된 오일 수조에 두었다. 밤새 계속해서 교반한 다음, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 물로 반응을 중지시키고, 수성상을 에틸 아세테이트(3×10㎖)로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 물질을 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 20g, Hex 중 EtOAc 0%에서 30%)로 정제하여 tert-뷰틸 3'-하이드록시-8'-메톡시스피로 [아제티딘-3,6'-벤조[c]크로멘]-1-카복실레이트(120㎎, 0.330㎜ol, 81%)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.3 (EtOAc/헥세인 20%) 노르스름한 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.70 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

[0912] **단계 4**: 스피로[아제티딘-3,6'-벤조[c]크로멘]-3',8'-다이올 하이드로브로마이드의 합성

[0913] 

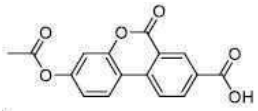
51

[0914] BBr_3(0.54㎖, 0.54㎜ol, 2.0당량)을 0℃에서 DCM(5㎖) 중 tert-뷰틸 3'-하이드록시-8'-메톡시스피로[아제티딘-3,6'-벤조[c]크로멘]-1-카복실레이트(100㎎, 0.270㎜ol, 1.0당량)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 가온시켰다. 메탄올을 0℃에서 혼합물에 첨가하고, 진공하에 농축시키고, 실리카에 로딩한 다음, FC 용리액 MeOH/DCM 0%에서 8%로 정제하여 스피로[아제티딘-3,6'-벤조[c]크로멘]-3',8'-다이올 하이드로브로마이드(40㎎, 44%)를 백색 고체로서 수득하였다. MS (ESI+): m/z = 256. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.76 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 9.42 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.59 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m,

1H), 6.54 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.38 (dt, J = 12.6, 6.8 Hz, 2H), 4.24 (ddd, J = 12.2, 7.4, 4.0 Hz, 2H).

[0915] I) 펩타이드 치환을 갖는 에스터 "A" 고리 유사체

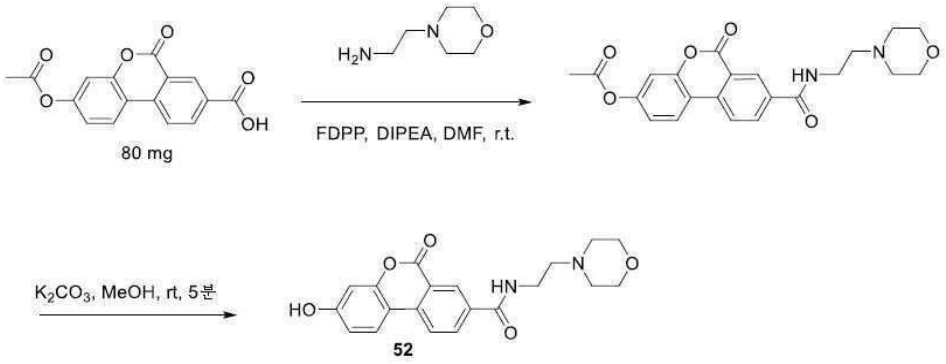
[0916] 공통 중간체로서 3-아세톡시-6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-8-카복실산의 합성

[0917] 

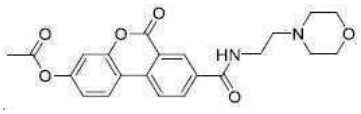
[0918] 아세틸클로라이드(0.36㎖, 5.2mmol)를 0℃에서 THF(8㎖) 중 3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-카복실산(**2**)(600mg, 2.34mmol)의 현탁액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 가온시켰다. 반응 혼합물은 여전히 현탁액이다(아무것도 용해되지 않음). HCl 1M을 현탁액에 첨가하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 백색 현탁액을 여과 제거하고, 고체를 냉각수로 세척하고, 진공하에 건조시켜 (**17**)을 백색 고체(400mg, 57%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

[0919] FDPP를 사용하는 일반적인 절차 펩타이드 커플링 및 포타슘 카보네이트를 사용하는 탈보호

[0920] 8-((2-모폴리노에틸)카바모일)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-3-일 아세테이트(**52**)의 합성

[0921] 

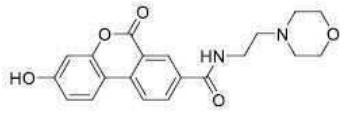
[0922] **단계1:** 8-((2-모폴리노에틸)카바모일)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-3-일 아세테이트의 합성

[0923] 

[0924] DIPEA(0.15㎖, 0.86mmol)를 DMF(2㎖) 중 3-아세톡시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-카복실산(80mg, 0.21mmol)의 용액에 첨가한 후 펜타플루오로페닐다이페닐포스피네이트(91mg, 0.24mmol)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반한 다음, 2-모폴리노에탄-1-아민(28mg, 0.21mmol)을 적가하고, 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc 및 바이카보네이트 1/2 포화 용액으로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 10%)로 정제하여 8-((2-모폴리노에틸)카바모일)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-3-일 아세테이트(45mg, 51%)를 수득하였다.

[0925] R_f = 0.3 (MeOH/DCM 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.78 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.63 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 4H), 2.36 (s, 3H).

[0926] **단계 2:** 3-하이드록시-N-(2-모폴리노에틸)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-카복사마이드의 합성

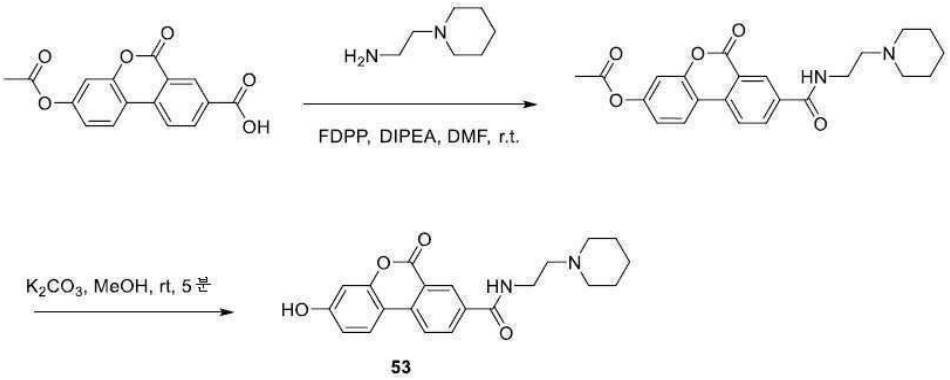


52

[0927]

[0928] 포타슘 카보네이트(36mg, 0.26mmol)를 실온에서 MeOH 중 8-((2-모폴리노에틸)카바모일)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-3-일 아세테이트(36mg, 0.088mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔에 로딩하고, MPLC(SiO_2, MeOH/다이클로로메테인 0%에서 10%)로 정제하여 3-하이드록시-*N*-(2-모폴리노에틸)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-카복사마이드 UA0350(23mg, 71%)을 수득하였다. R_f = 0.2 (MeOH/DCM 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 8.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 3.43 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 2.43 (s, 4H)(2개의 누락된 양성자는 용매에 의해 가려짐).

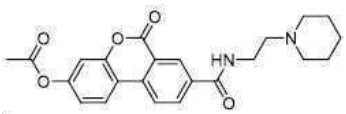
[0929] 3-하이드록시-6-옥소-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-6H-벤조[c]크로멘-8-카복사마이드(53)의 합성



53

[0930]

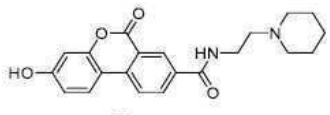
[0931] **단계 1**: 6-옥소-8-((2-(피페리딘-1-일)에틸)카바모일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일 아세테이트의 합성



[0932]

[0933] 3-아세톡시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-카복실산(120mg, 0.320mmol), 펜타플루오로페닐-다이페닐포스피네이트(136mg, 0.35mmol), 2-(피페리딘-1-일)에탄-1-아민(41mg, 0.32mmol) 및 DIPEA(0.224mℓ, 1.29mmol)로부터 출발하여 일반적인 절차에 따라 화합물을 제조하고, MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 10%)로 정제한 후 6-옥소-8-((2-(피페리딘-1-일)에틸)카바모일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일 아세테이트 19(65mg, 49%)를 백색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.3 (MeOH/DCM 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H), 3.63 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 2.68 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.75 - 1.60 (m, 4H), 1.51 (s, 2H).

[0934] **단계 2**: 3-하이드록시-6-옥소-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-6H-벤조[c]크로멘-8-카복사마이드의 합성



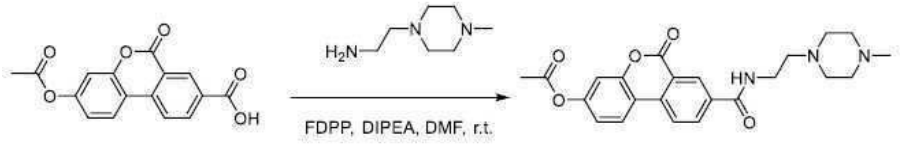
53

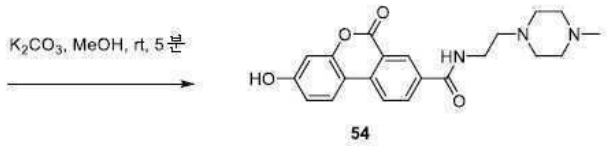
[0935]

[0936] 6-옥소-8-((2-(피페리딘-1-일)에틸)카바모일)-6H-벤조[c]크로멘-3-일 아세테이트 19(49mg, 0.12mmol) 및 포타슘

카보네이트(50mg, 0.36mmol)에서 출발하여 GP5에 따라 3-하이드록시-6-옥소-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-6H-벤조[c]크로멘-8-카복사마이드를 제조하고 MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 5%에서 35%)로 정제한 후 3-하이드록시-6-옥소-N-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-6H-벤조[c]크로멘-8-카복사마이드 **53**(15mg, 34%)을 백색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.3 (MeOH/DCM 20%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.52 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 21.5 Hz, 5H), 1.65 - 1.19 (m, 9H).

[0937] 하이드록시-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-카복사마이드(**54**)의 합성

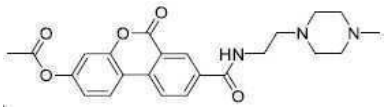




54

[0938]

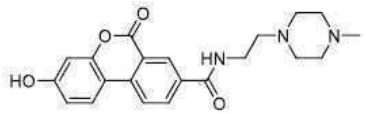
[0939] **단계 1**: 8-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)카바모일)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-3-일 아세테이트의 합성



[0940]

[0941] 3-아세톡시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-카복실산(120mg, 0.260mmol) 펜타플루오로페닐다이페닐포스피네이트(113mg, 0.290mmol) 및 DIPEA(0.187㎖, 1.070mmol)에서 출발하여 GP4에 따라 화합물을 제조하고 MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 10%)로 정제한 후 8-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)카바모일)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-3-일 아세테이트 **20**(73mg, 59%)을 백색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.3 용리액(MeOH/DCM 10%). ^{1}NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 3.62 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.73 - 2.58 (m, 10H), 2.37 (d, J = 5.2 Hz, 6H).

[0942] **단계 2**: 하이드록시-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-카복사마이드의 합성



54

[0943]

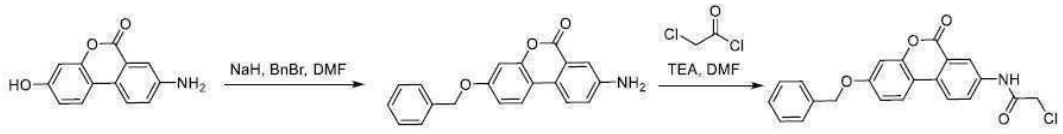
[0944] 8-((2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)카바모일)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-3-일 아세테이트 **20**(60mg, 0.14mmol) 및 포타슘 카보네이트(39mg, 0.28mmol)에서 출발하여 GP5에 따라 3-하이드록시-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-카복사마이드를 제조하고 MPLC(RP-C18, MeOH/물 0%에서 95%)로 정제한 후 3-하이드록시-N-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-카복사마이드(27mg, 51%)를 수득하였다.

[0945] R_f = 0.1 용리액(MeOH/DCM 30%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.75 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 2.48 - 2.30 (m, 10H), 2.20 (s, 3H).

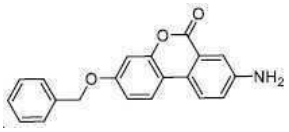
[0946] J) 역 아마이드 치환을 갖는 에스터 "A" 그룹 유사체

[0947] 역 아마이드의 합성은 아래 기술된 공통 중간체를 기반으로 한다.

[0948] N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-클로로아세트아마이드의 합성

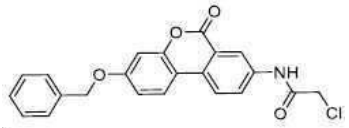
[0949] 

[0950] **단계 1**: 8-아미노-3-(벤질옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성

[0951] 

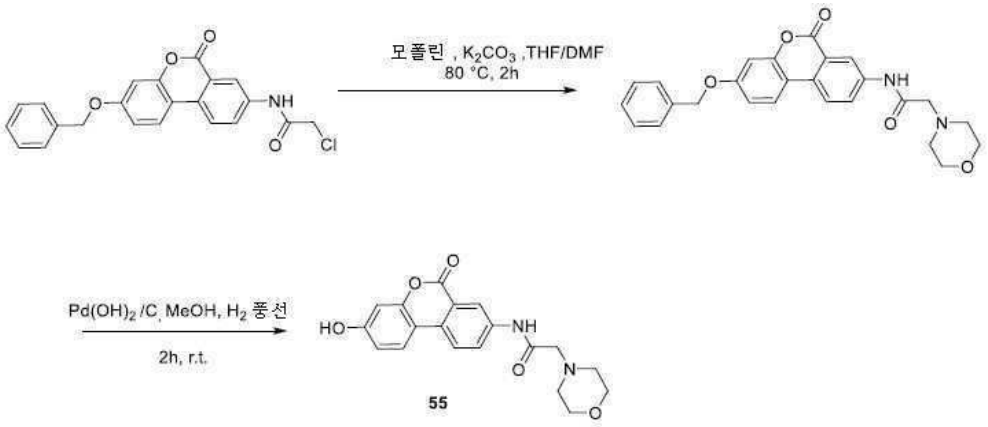
[0952] 8-아미노-3-하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온 **15**(864㎎, 3.80㎜ol)를 DMF(13㎖)에 용해시킨 다음, 0℃로 냉각시켰다. 이어서, NaH(152㎎, 3.80㎜ol)를 한번에 첨가하였다. 15분 동안 교반하면서, 벤질 클로라이드(0.44㎖, 3.80㎜ol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 계속 교반하였다. 이어서, 반포화 $NaHCO_3$ 용액으로 반응을 중지시키고, 에틸 아세테이트(3×25㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, 에틸 아세테이트/Hex 0%에서 50%)로 정제하여 8-아미노-3-(벤질옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(738㎎, 61%)을 황토색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.02 (dd, J = 17.2, 8.7 Hz, 2H), 7.51 - 7.34 (m, 6H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.19 (s, 2H).

[0953] **단계 2**: N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-클로로아세트아마이드의 합성

[0954] 

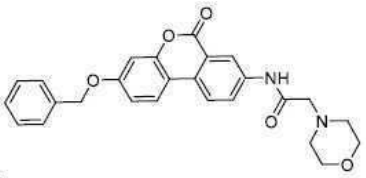
[0955] 8-아미노-3-(벤질옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(738㎎, 2.33㎜ol)을 TEA(0.324㎖, 2.56㎜ol)를 포함하는 DMF(16㎖) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 클로로아세틸클로라이드(0.205㎖, 2.33㎜ol)를 위의 혼합물에 첨가하고, 온도를 0℃ 내지 5℃로 유지하였다. 그런 다음, 수득된 용액을 실온에서 4시간 내지 6시간 동안 교반하였다. 반응의 완료는 TLC로 모니터링하였다. 그런 다음, 용액을 분쇄된 얼음에 첨가하고, 분리된 침전물을 여과하고, 진공하에 건조시켰다. 생성물을 메탄올로 재결정화하여 N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-클로로아세트아마이드(833㎎, 91%)를 담황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 5H), 7.10 - 7.06 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.32 (s, 2H).

[0956] N-(3-(하이드록시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-모폴리노아세트아마이드(55)의 합성



[0957]

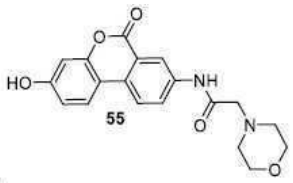
[0958] **단계 1**: N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-모폴리노아세트아마이드의 합성



[0959]

[0960] N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-클로로아세트아마이드(60㎎, 0.15㎜ol)를 THF(5㎖)에 현탁시키고, 포타슘 카보네이트(42㎎, 0.30㎜ol)를 한번에 첨가하였다. 현탁액을 용해시키기 위해 최소량의 DMF(2㎖ 내지 3㎖)를 적가하였다. 그런 다음, 모폴린(0.014㎖, 0.17㎜ol)을 주사기를 통해 첨가하고, 반응물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨), 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, DCM 중 MeOH 0%에서 10%)로 정제하여 N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-모폴리노아세트아마이드(46㎎, 0.10㎜ol, 68%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.17 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 5H), 7.11 - 7.06 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.66 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.19 (s, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 4H).

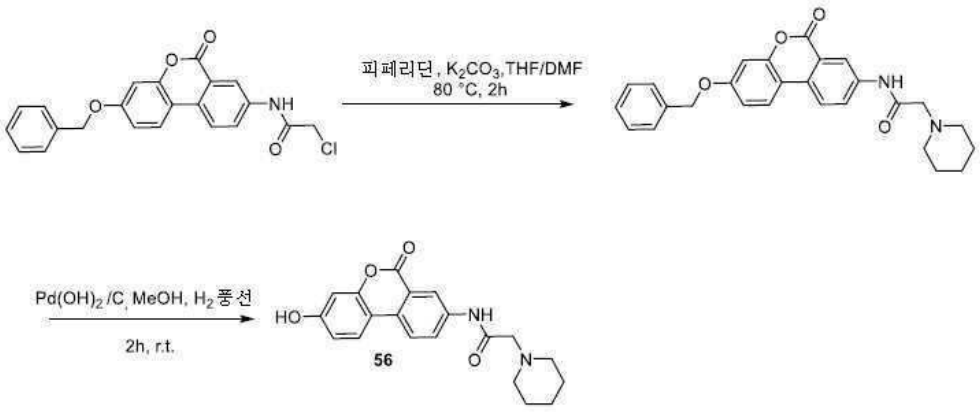
[0961] **단계 2**: N-(3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-모폴리노아세트아마이드의 합성



[0962]

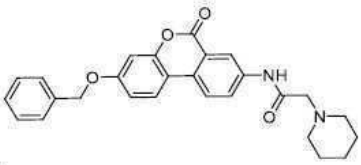
[0963] MeOH(2㎖)와 DCM(2㎖) 중 N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-모폴리노아세트아마이드(40㎎, 0.090㎜ol) 및 $Pd(OH)_2$/C(7㎎, 0.009㎜ol)의 용액을 수소하에 대기압에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 N-(3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-모폴리노아세트아마이드(25㎎, 78%) 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.26 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.18 (s, 2H). (명확하지만 4개의 지방족 양성자가 용매에 의해 가려짐).

[0964] N-(3-(하이드록시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-(피페리딘-1-일)아세트아마이드(56)의 합성



[0965]

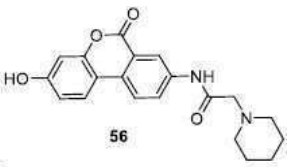
[0966] **단계 1**: N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-(피페리딘-1-일)아세트아마이드의 합성



[0967]

[0968] N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-클로로아세트아마이드(200mg, 0.510mmol)를 THF(5mℓ)에 현탁시키고, 포타슘 카보네이트(140mg, 1.02mmol)를 한번에 첨가하였다. 현탁액을 용해시키기 위해 최소량의 DMF(5mℓ 내지 6mℓ)를 첨가하였다. 그런 다음, 피페리딘(0.055mℓ, 0.56mmol)을 주사기를 통해 적가하고, 반응물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨), 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM 중 MeOH 0%에서 10%)로 정제하여 N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-(피페리딘-1-일)아세트아마이드(154mg, 0.51mmol, 69%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 5H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.47 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 1.58 (p, J = 5.6 Hz, 4H), 1.41 (q, J = 6.0 Hz, 2H).

[0969] **단계 2**: N-(3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-(피페리딘-1-일)아세트아마이드의 합성

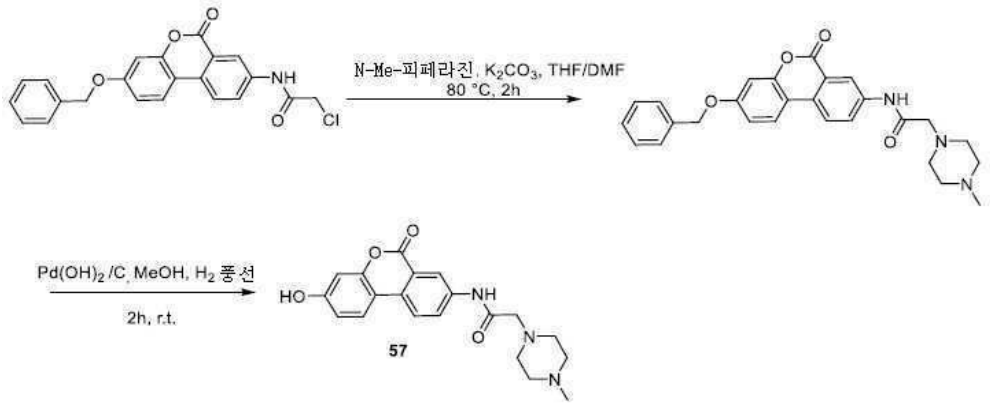


[0970]

[0971] MeOH(3mℓ)와 DCM(3mℓ) 중 N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-(피페리딘-1-일)아세트아마이드(154mg, 0.350mmol) 및 $Pd(OH)_2$/C(34mg, 0.035mmol)의 용액을 수소하에 대기압에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 N-(3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-(피페리딘-1-일)아세트아마이드(95mg, 77%)를 암황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.07 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.47 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 1.59 (q, J = 5.6 Hz, 4H), 1.41 (q, J = 6.2 Hz, 2H).

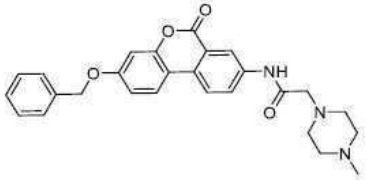
[0972] MS (ESI+): m/z = 353

[0973] N-(3-(하이드록시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드(57)의 합성



[0974]

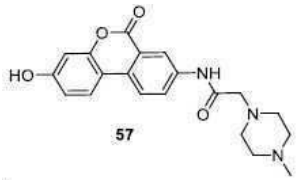
[0975] **단계 1:** N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-(피페리딘-1-일)아세트아마이드의 합성



[0976]

[0977] N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-클로로아세트아마이드(200mg, 0.51 0mmol)를 THF(5mℓ)에 현탁시키고, 포타슘 카보네이트(140mg, 1.02mmol)를 한번에 첨가하였다. 현탁액을 용해시키기 위해 최소량의 DMF(5 mℓ 내지 6mℓ)를 첨가하였다. 그런 다음, 1-메틸피페라진(0.062mℓ, 0.56mmol)을 주사기를 통해 적가하고, 반응물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 출발 물질이 완전히 소모되면(TLC로 표시됨), 반응물을 실온으로 냉각시킨 다음, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(DCM 중 MeOH 0%에서 20%)로 정제하여 N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-(피페리딘-1-일)아세트아마이드(148mg, 64%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.21 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 5H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.68 - 2.66 (m, 8H), 2.39 (s, 3H).

[0978] **단계 2:** N-(3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드의 합성



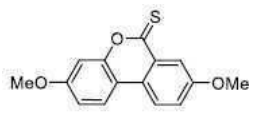
[0979]

[0980] MeOH(3mℓ)와 DCM(3mℓ) 중 N-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-(피페리딘-1-일)아세트아마이드(148mg, 0.320mmol) 및 $Pd(OH)_2$/C(40mg, 0.032mmol)의 용액을 수소하에 대기압에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 용매를 진공하에 증발시켜 N-(3-하이드록시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)-2-(4-메틸피페라진-1-일)아세트아마이드(69mg, 58%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0981] MS (ESI+): m/z = 368.

[0982] K) 티오노에스터 "A" 그룹 유사체

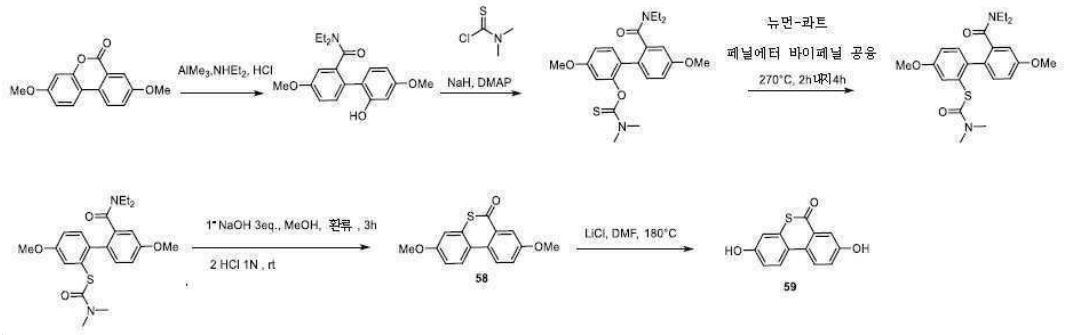
[0983] 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-티온(58)의 합성



[0984]

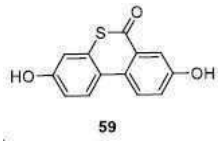
[0985] 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(앞서 기술됨)(140mg, 0.154mmol) 및 라웨슨 시약(lawesson's reagent)(552mg, 1.34mmol)의 혼합물을 톨루엔에서 밤새 환류시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하고, 반응이 완료되지 않았음을 나타내어 라웨슨 시약(884mg, 2.19mmol)을 첨가하고, 환류를 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 여과 제거하고, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 25%)로 정제하여 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-티온(110mg, 74%)을 황색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.4 (EtOAc/헥세인 20%) 황색 고체. ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8.21 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.95 (dd, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

[0986] 3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]티오크로멘-6-온(59)의 합성

[0987] 

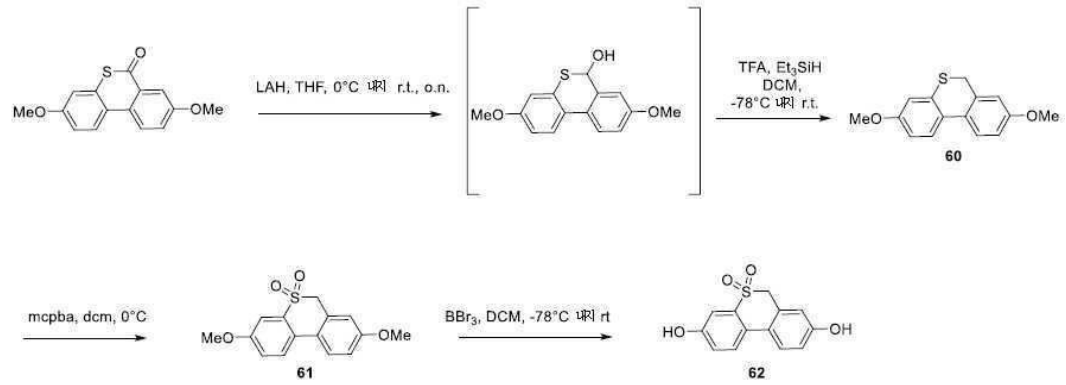
[0988] 58은 문헌[Org. Lett., Vol. 7, No. 3, 2005, 411- 414]에 기술되어 있는 절차에 따라 17로부터 4 단계로 제조하였다. 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. 분석 데이터는 이전에 문헌에 보고된 것과 완전히 일치하였다.

[0989] **단계 5**: 3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]티오크로멘-6-온의 합성

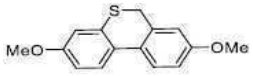
[0990] 

[0991] 밀봉된 튜브에서, DMF(1mℓ) 중 리튬 클로라이드(65mg, 1.5mmol) 및 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]티오크로멘-6-온(70mg, 0.26mmol)의 혼합물을 130℃에서 2일 동안 가열하였다. 용매를 진공하에 증발시키고, 미정제 물질을 실리카 겔에 로딩하고, MPLC(SiO_2, 메탄올/다이클로로메테인 0%에서 10%)로 정제하여 3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]티오크로멘-6-온(28mg, 45%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 2H), 8.32 (dd, J = 15.6, 9.1 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H).

[0992] 3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]티오크로멘 5,5-다이옥사이드(62)의 합성

[0993] 

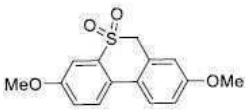
[0994] **단계 1**: 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]티오크로멘(60)의 합성

[0995] 

60

[0996] LAH(35mg, 0.91mmol)를 0℃에서 DCM(10mℓ) 중 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]티오크로멘-6-온(250mg, 0.910mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 워크업: 10mℓ Et_2O에 이어 0.05mℓ의 MeOH, NaOH 1N 0.025mℓ, 물 3 방울을 첨가하고, 15분 동안 계속 교반하였다. Na_2SO_4를 첨가하고, 반응 혼합물을 여과 제거하고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 물질을 DCM(5mℓ)에 용해시키고, -78℃로 냉각시키고, TFA(0.354mℓ, 4.59mmol)를 적가하고, -78℃에서 60분 동안 교반한 다음, $EtSi_3H$(0.290mℓ, 1.84mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온에서 밤새 가온시켰다. 반응 혼합물을 Na_2CO_3 포화 용액으로 세척하고, 유기층을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 230mg의 미정제 물질을 수득하고, 이를 Et_2O로 분쇄시켜 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]티오크로멘(160mg, 67%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.81 (s, 2H).

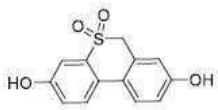
[0997] **단계 2**: 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]티오크로멘 5,5-다이옥사이드(61)의 합성

[0998] 

61

[0999] *m*-CPBA(150mg, 0.62mmol)를 0℃에서 다이클로로메테인(4mℓ) 중 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]티오크로멘(80mg, 0.31mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간에 걸쳐 가온시켰다. 1M $Na_2S_2O_3$ 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 수성상을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 바이카보네이트 포화 용액으로 2회 세척하였다. 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시켰다. 유기상을 진공하에 농축시키고, EtOAc를 사용하여 셀라이트 패드로 여과한 다음, 농축시켜 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]티오크로멘 5,5-다이옥사이드(66mg, 73%)를 노르스름한 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H).

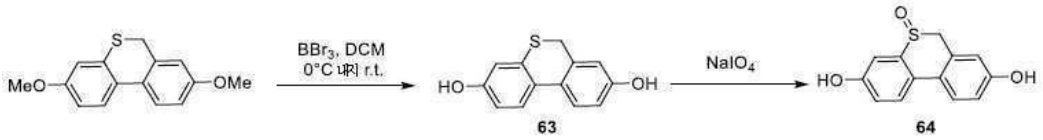
[1000] **단계 3**: 3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]티오크로멘 5,5-다이옥사이드(62)의 합성

[1001] 

62

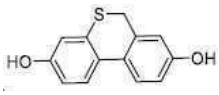
[1002] BBr_3(0.76mℓ, 0.76mmol)을 -70℃에서 DCM 2mℓ 중 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]티오크로멘 5,5-다이옥사이드(55mg, 0.19mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 가온시켰다. TLC는 2개의 반점을 나타내었다. 메탄올을 0℃에서 혼합물에 첨가하고, 진공하에 농축시키고, 실리카에 로딩한 다음, MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 8%)로 정제하여 3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]티오크로멘 5,5-다이옥사이드(23mg, 46%)를 노르스름한 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H).

[1003] 3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]티오크로멘 5-옥사이드(64)의 합성



[1004]

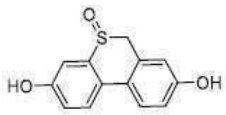
[1005] **단계 1:** 6H-벤조[c]티오크로멘-3,8-다이올(63)의 합성



[1006]

[1007] BBr_3(0.81㎖, 0.81mmol)을 0℃에서 DCM 4㎖ 중 3,8-다이메톡시-6H-벤조[c]티오크로멘(70mg, 0.27mmol)의 용액에 첨가하고, 밤새 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 0℃에서 메탄올에 붓고, 10분 동안 교반한 다음, 용매를 진공하에 증발시켰다. 미정제 물질을 실리카 패드로 여과하여 6H-벤조[c]티오크로멘-3,8-다이올(40mg, 64%)을 회색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.75 (EtOAc/헥세인 50/50). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.75 - 6.64 (m, 4H), 5.76 (s, 1H), 3.78 (s, 2H).

[1008] **단계 2:** 3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]티오크로멘 5-옥사이드(64)의 합성

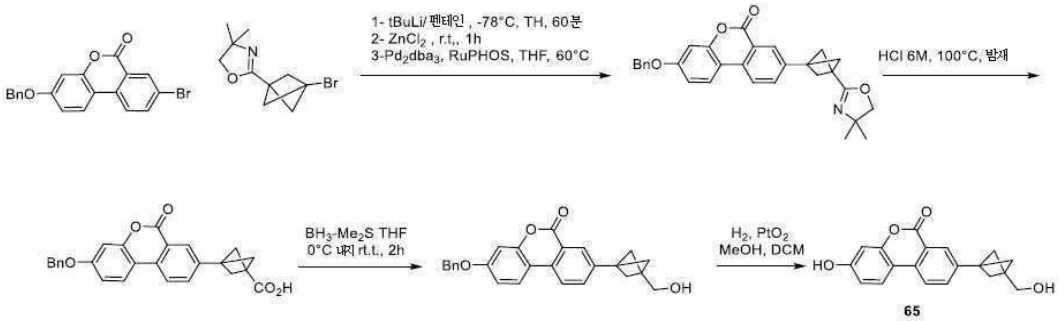


[1009]

[1010] 물 0.3㎖ 중 NaIO4(26mg 0.12mmol)의 용액을 실온에서 MeOH 1.5㎖ 중 6H-벤조[c]티오크로멘-3,8-다이올(28mg, 0.12mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 침전물이 형성되었다. TLC는 여전히 출발 물질을 보여주었다. 따라서, 물 0.2㎖에 용해시킨 0.2당량의 $NaIO_4$를 첨가하고, 계속 교반하였으며; 반응이 완료되지 않았지만 중단되었다. DCM을 첨가하여 침전물을 용해시키고, 미정제 물질을 실리카에 로딩하고, MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 8%)로 정제하여 3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]티오크로멘 5-옥사이드(16mg, 53%)를 회색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.3 (MeOH/DCM 5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.05 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 32.7, 8.5 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.21 (dd, J = 90.8, 14.2 Hz, 2H).

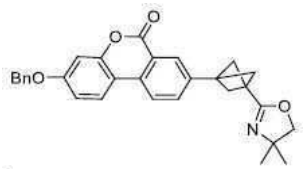
[1011] 1) 바이사이클로펜테인 치환을 갖는 에스터 "A" 그룹

[1012] 3-하이드록시-8-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(65)의 합성



[1013]

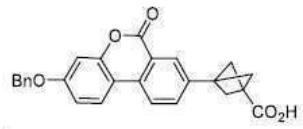
[1014] **단계 1:** 3-(벤질옥시)-8-(3-(4,4-다이메틸-4,5-다이하이드로옥사졸-2-일)바이사이클로[1.1.1] 펜탄-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[1015]

[1016] 무수물 2.7㎖ 중 2-(3-브로모바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4,4-다이메틸-4,5-다이하이드로옥사졸(192㎎, 0.788㎜ol)의 냉각된 -78℃ 용액에 *tert*-뷰틸리튬(펜테인 중 1.7M, 0.95㎖, 1.63㎜ol)을 조심스럽게 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 60분 동안 교반하였다. ZnCl2의 용액[THF 중 0.5M](1.78㎖, 0.89㎜ol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 60분 동안 두었다. 생성된 아연산염 용액을 N2 분위기하에 실온에서 3-(벤질옥시)-8-브로모-6H-벤조[c]크로멘-6-온(200㎎, 0.525㎜ol), RuPhos(49㎎, 0.105㎜ol) 및 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(48㎎, 0.052㎜ol)의 혼합물에 천천히 적가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 60℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 생성된 잔사를 SiO2에 흡수시켰다. 잔사를 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 20%)로 정제하여 3-(벤질옥시)-8-(3-(4,4-다이메틸-4,5-다이하이드로옥사졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(90㎎, 0.19㎜ol, 37%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 5H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 2.40 (s, 6H), 1.31 (s, 6H).

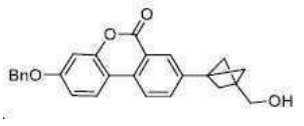
[1017] **단계 2:** 3-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)바이사이클로[1.1.1]펜테인-1-카복실산의 합성



[1018]

[1019] 6M HCl 중 3-(벤질옥시)-8-(3-(4,4-다이메틸-4,5-다이하이드로옥사졸-2-일)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(110㎎, 0.236㎜ol)의 현탁액을 밀봉된 튜브에서 100℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 여과하고, 물로 세척하고, 고진공하에 건조시켰다. 미정제 물질을 FC 용리액 MeOH/DCM 0%에서 8%로 정제하여 3-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)바이사이클로[1.1.1]펜테인-1-카복실산(70㎎, 72%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. LCMS 질량 없음 TLC/MS 413. R_f = 0.5 (MeOH/DCM 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.45 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 13.3, 8.6 Hz, 2H), 8.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 5H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.33 (s, 6H).

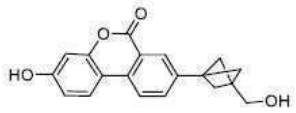
[1020] **단계 3:** 3-(벤질옥시)-8-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



[1021]

[1022] 보레인 다이메틸 설파이드 복합체(0.22㎖, 0.44㎜ol, THF 중 2M, 3.0당량)를 0℃에서 THF 2㎖ 중 (3-(3-(벤질옥시)-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-8-일)바이사이클로[1.1.1]펜테인-1-카복실산(60㎎, 0.15㎜ol, 1.0당량)의 용액에 첨가하고, 0℃에서 실온까지 2시간 동안 계속 교반하였다. MeOH를 첨가하고, 미정제 물질을 실리카에 로딩하고, FC 용리액 MeOH/DCM 0%에서 5%로 정제하여 3-(벤질옥시)-8-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(47㎎, 0.12㎜ol, 81%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.6 (MeOH/DCM 5%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.6, 3.3 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.42 (dtdd, J = 14.5, 8.7, 6.9, 1.8 Hz, 5H), 6.99 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.07 (s, 6H).

[1023] **단계 4:** 3-하이드록시-8-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온의 합성



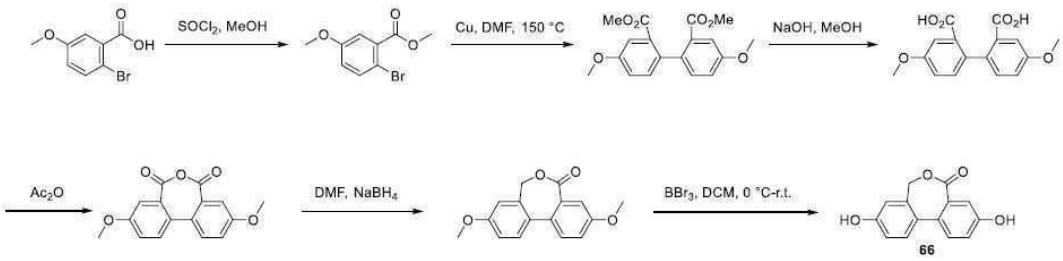
[1024]

[1025] 3-(벤질옥시)-8-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(45㎎, 0.11㎜ol)을 MeOH 3㎖과 DCM 1㎖에 용해시켰다. PtO_2(6.4㎎, 0.023㎜ol)를 첨가하고, 혼합물을 대기압하에서 5시간 동안 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드 상에서 여과하고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 물질을 FC MeOH/DCM 0%에서 10%로 정제하여 3-하이드록시-8-(3-(하이드록시메틸)바이사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(1.5㎎, 0.069㎜ol, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.3 (EtOAc/헥세인 50%); R_f = 0.5 (MeOH/DCM 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.96 (s, 6H).

[1026] **2. 7-원 우롤리틴 A 유사체의 합성**

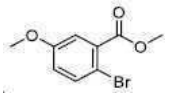
[1027] A) 락톤 및 에터 "A" 그룹 유사체

[1028] 3,9-다이하이드록시다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온(66)의 합성



[1029]

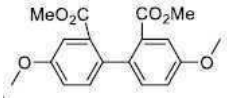
[1030] **단계 1**: 2-브로모-5-메톡시벤조에이트의 합성



[1031]

[1032] 2-브로모-5-메톡시벤조산(11.6g, 50.0㎜ol, 1.00당량)을 MeOH(250㎖)에 용해시키고, 생성된 용액을 얼음 수조에서 0℃로 냉각시켰다. 0℃에서 10분 동안 교반을 계속한 다음, $SOCl_2$(17.8g, 150㎜ol, 3.00당량)를 적하 깔때기를 통해 적가하였다. 반응물을 실온까지 가온시키고, 더 이상 출발 물질이 관찰되지 않는 즉시(밤새 교반), 모든 휘발성 물질을 증발시키고, 미정제 잔사를 다이에틸 에터에 용해시키고, 실리카를 통해 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축시켜 순수한 메틸 2-브로모-5-메톡시벤조에이트(12.3g, 49.9㎜ol, 99%)를 무색 오일로서 수득하고, 이를 보관 시 고화시켰다. NMR은 선행 문헌과 일치하였다.

[1033] **단계 2**: 다이메틸 4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2,2'-다이카복실레이트의 합성

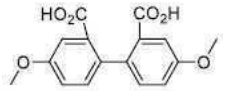


[1034]

[1035] 2-브로모-5-메톡시벤조에이트(12.3g, 50㎜ol, 1.00당량)를 DMF(60㎖)에 용해시키고, 구리 분말(12.7g, 200㎜ol, 4.00당량)을 용액에 한번에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 150℃로 밤새 가열하였다. 밤새 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 다량의 물로 희석하고, 다이에틸 에터(3×100㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 실리카를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 미정제 생성물을 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 330g, Hex 중 EtOAc 0%에서 30%)로 정제하여 다이메틸 4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2,2'-다이카복실레이트(7.5g, 23㎜ol, 91%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 7.49 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 3.63 (s, 6H).

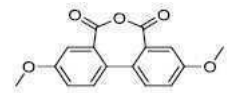
[1036] **단계 3**: 4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2,2'-다이카복실산의 합성



[1037]

[1038] 다이메틸 4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2,2'-다이카복실레이트(7.5g, 23mmol, 1.0당량)를 MeOH(90mℓ)에 용해시키고, NaOH의 2M 수용액(57mℓ, 110mmol, 5.0당량)을 투입 깔때기를 통해 적가하였다. 반응물을 주말에 걸쳐 환류시킨 후, 실온으로 냉각시키고, 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 나머지 유기층을 물로 약간 희석하고, DCM으로 세척하여 모든 유기 불순물을 제거하였다. 층을 분리하고, 수성층을 원뿔형 플라스크로 옮기고, 교반하면서 2M $KHSO_4$로 pH 1로 산성화하였다. 30분 동안 교반을 계속하고, 형성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 고진공하에 건조시켜 4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2,2'-다이카복실산(6.64g, 22.0mmol, 97%)을 자유-유동 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.43 (s, 2H), 7.33 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 4H), 3.82 (s, 6H).

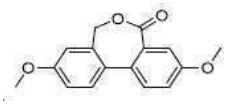
[1039] **단계 4**: 3,9-다이메톡시다이벤조[c,e]옥세핀-5,7-다이온의 합성



[1040]

[1041] 4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2,2'-다이카복실산(2.60g, 10.1mmol, 1.0당량)을 Ac_2O(50mℓ)에 현탁시키고, 현탁액을 밤새 교반하였다. 반응을 LCMS로 모니터링하고, 밤새 교반한 후 출발 물질이 완전히 사라졌다. 그런 다음, 반응 혼합물을 여과하고, 다이에틸 에터로 세척하여 건조를 촉진시켰다. 여과 케이크를 고진공하에 건조시켜 3,9-다이메톡시다이벤조[c,e]옥세핀-5,7-다이온(2.87g, 10.1mmol, 99%)을 수득하였다. NMR은 문헌에 보고된 것과 일치하였다.

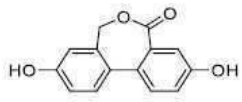
[1042] **단계 5**: 3,9-다이메톡시다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온의 합성



[1043]

[1044] 3,9-다이메톡시다이벤조[c,e]옥세핀-5,7-다이온(150mg, 0.530mmol, 1.0당량)을 DMF(5mℓ)에 현탁시키고, 0℃로 냉각시킨 후, 소듐 보로하이드라이드(20mg, 0.53mmol, 1.0당량)를 천천히 첨가하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 수성 HCl(6M, 5mℓ)에 부은 다음, 물(10mℓ)로 희석하고, 밤새 교반하였다. 생성물을 밤새 침전시키고, 여과한 후 DCM(25mℓ)에 용해시키고, 물(3×10mℓ)로 세척하였다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축시키고, DCM을 사용하여 염기성 알루미나를 통해 여과하고, 건조시켜 3,9-다이메톡시다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온(85mg, 0.31mmol, 60%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 28.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H).

[1045] **단계 5**: 3,9-다이하이드록시다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온의 합성



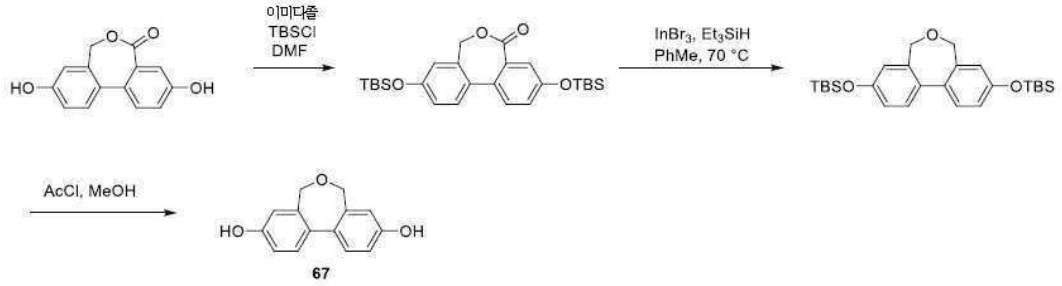
66

[1046]

[1047] 3,9-다이메톡시다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온(75mg, 0.28mmol, 1.0당량)을 DCM(6mℓ)에 용해시키고, 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 5분 동안 계속 교반하였다. 그런 다음, BBr_3(0.83mℓ, DCM 중 1M, 0.83mmol, 3.00당량)을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 얼음 수조에 두고, 2시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다.

출발 물질이 더 이상 관찰되지 않을 때, 반응 혼합물을 0℃의 차가운 메탄올(10㎖)에 적가하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 농축시키고, 실리카에 로딩하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 12g, DCM 중 MeOH 0%에서 5%)로 정제하여 3,9-다이하이드록시다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온(19㎎, 0.8㎜ol, 28%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 19.5 Hz, 2H).

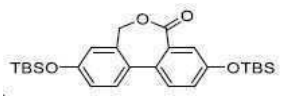
[1048] 5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]옥세핀-3,9-다이올(67)의 합성



67

[1049]

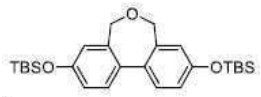
[1050] **단계 1:** 3,9-*비*스((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온의 합성



[1051]

[1052] TBSCl(174㎎, 1.15㎜ol, 2.2당량)을 DCM(9㎖)에 용해시키고, 생성된 용액을 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, 이미다졸(89㎎, 1.3㎜ol, 2.5당량)을 나누어 천천히 첨가하고, 첨가가 완료되면 15분 동안 계속 교반하였다. 이어서, 3,9-다이하이드록시다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온(127㎎, 0.520㎜ol, 1.0당량)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이는 기질의 첨가 시 불균일하게 되었다. 따라서, 혼합물을 균질화하기 위해 DMF(1㎖)를 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반을 계속한 후 회전 증발기에서 DCM을 제거하고, 다량의 물로 남아있는 DMF 용액의 반응을 중지시키고, 다이에틸 에터(3×10㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하고, 이를 MPLC(SiO_2, 40g, Hex 중 EtOAc 0%에서 20%)로 추가 정제하여 3,9-*비*스((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온(199㎎, 0.42㎜ol 82%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 - 7.38 (m, 3H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.88 (d, 2H), 1.01 (d, J = 1.9 Hz, 18H), 0.25 (d, J = 8.8 Hz, 12H).

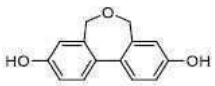
[1053] **단계 2:** 3,9-*비*스((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]옥세핀의 합성



[1054]

[1055] 3,9-*비*스((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온(200㎎, 0.430㎜ol, 1.0당량)을 톨루엔(5㎖)에 용해시키고, Et_3SiH(0.27㎖, 1.7㎜ol, 4.0당량)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 예열된 오일 수조에서 70℃로 가열하였다. 70℃에서 5분 동안 교반하면서, $InBr_3$(15㎎, 0.04㎜ol, 0.10당량)을 한번에 첨가하였다. 주황색으로의 빠른 색상 변화뿐만 아니라 가스의 발생이 관찰될 수 있었고, 1시간 동안 교반을 계속하였으며, TLC는 더 이상 임의의 출발 물질을 나타내지 않았다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 침전물을 DCM으로 세척하였다. 여과액을 실리카에 로딩하고, 미정제 물질을 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 25g, Hex 중 DCM 0%에서 10%)로 정제하여 3,9-*비*스((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]옥세핀(194㎎, 0.430㎜ol, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl^3$) δ 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 4H), 1.01 (s, 18H), 0.24 (s, 12H).

[1056] **단계 3:** 5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]옥세핀-3,9-다이올의 합성



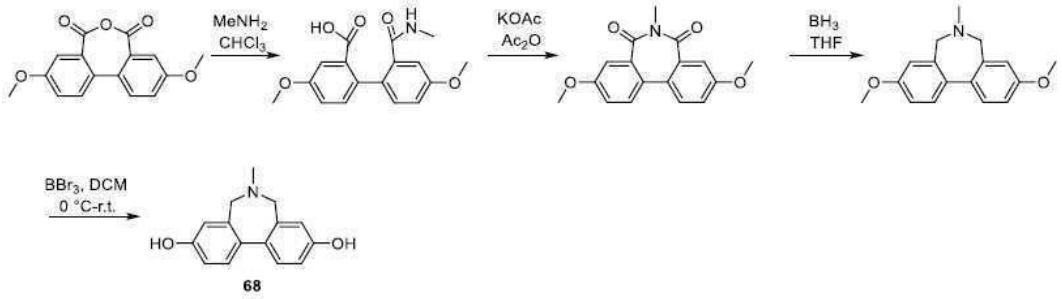
67

[1057]

[1058] 3,9-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]옥세핀(194㎎, 0.430㎜ol, 1.0당량)을 MeOH(12㎖)에 용해시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, AcCl(167㎎, 2.12㎜ol, 5.0당량)을 주사기를 통해 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응 혼합물을 실온으로 만들고, 주말에 걸쳐 계속 교반하였다. 물로 반응을 중지시키고, 다이에틸 에터(3×15㎖)로 추출하고, 합한 유기층을 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 다이에틸 에터 세척액으로 실리카를 통해 여과한 다음, 농축시켜 순수한 5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]옥세핀-3,9-다이올(71㎎, 0.31㎜ol, 73%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.55 (s, 2H), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.87 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.13 (s, 4H).

[1059] B) 아민 "A" 그룹 유사체

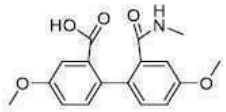
[1060] 6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-3,9-다이올(68)의 합성



68

[1061]

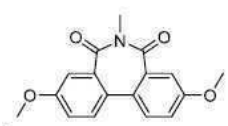
[1062] **단계 1:** 4,4'-다이메톡시-2'-(메틸카바모일)-[1,1'-바이페닐]-2-카복실산의 합성



[1063]

[1064] 3,9-다이메톡시다이벤조[c,e]옥세핀-5,7-다이온(569㎎, 2.00㎜ol, 1.0당량)을 $CHCl_3$(20㎖)에 용해시키고, 생성된 용액에 $MeNH_2$(1.20㎖, 2.40㎜ol, 1.2당량)의 2M 용액을 한번에 첨가하였다. $MeNH_2$를 첨가하여 침전물이 형성되었고, 출발 물질이 완전히 사라지는 것을 LCMS를 통해 관찰할 수 있었다. 침전물을 유리 프릿(Por.4) 상에서 여과하고, 여과 잔사를 진공하에 건조시켜 순수한 4,4'-다이메톡시-2'-(메틸카바모일)-[1,1'-바이페닐]-2-카복실산(631㎎, 2.00㎜ol, 99%)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS는 명확한 생성물을 나타내었으며, 이를 다음 단계로 추가로 진행시켰다.

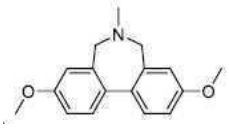
[1065] **단계 2:** 3,9-다이메톡시-6-메틸-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5,7(6H)-다이온의 합성



[1066]

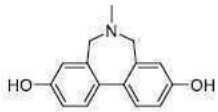
[1067] 4,4'-다이메톡시-2'-(메틸카바모일)-[1,1'-바이페닐]-2-카복실산(631㎎, 2.00㎜ol, 1.00당량)을 Ac_2O(20㎖)에 현탁시키고, KOAc(393㎎, 4.00㎜ol, 2.00당량)를 한번에 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, LCMS가 출발 물질의 완전한 전환을 보여주었으므로 현탁액을 여과하고, 여과 잔사를 고진공하에 건조시켜 3,9-다이메톡시-6-메틸-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5,7(6H)-다이온(595㎎, 2.00㎜ol, 99%)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.16 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.54 (s, 3H).

[1068] **단계 3**: 3,9-다이메톡시-6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀의 합성

[1069] 

[1070] 3,9-다이메톡시-6-메틸-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5,7(6H)-다이온(541㎎, 1.82㎜ol, 1.0당량)을 실온에서 THF(15㎖)에 현탁시켰다. BH_3*THF(7.28㎖, 7.28㎜ol, 1M, 4.0당량)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 첨가가 완료되면, 반응물을 환류 가열하고, 밤새 교반하였다. 이후, MeOH(200㎖)로 반응을 중지시키고, 50℃에서 30분 동안 계속 교반하였다. 이어서, 휘발성 물질을 증발시키고, 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, 40g, EtOAc 중 MeOH 0%에서 50%)로 정제하여 3,9-다이메톡시-6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀(485㎎, 1.80㎜ol, 99%)을 주황색-갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.37 (s, 4H), 2.48 (s, 3H).

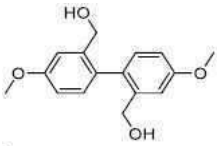
[1071] **단계 4**: 6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-3,9-다이올의 합성

[1072] 
68

[1073] 3,9-다이메톡시-6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀(376㎎, 1.40㎜ol, 1.0당량)을 DCM(10㎖)에 용해시키고, 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 5분 동안 계속 교반하였다. 그런 다음, BBr_3(6.28㎖, DCM 중 1M, 6.28㎜ol, 4.5당량)을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 얼음 수조에 두고, 2시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 출발 물질이 더 이상 관찰되지 않을 때, 반응 혼합물을 0℃의 차가운 메탄올(10㎖)에 적가하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 농축시키고, 실리카에 로딩하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 40g, DCM 중 MeOH 0%에서 5%)로 정제하여 6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-3,9-다이올(190㎎, 0.790㎜ol, 56%)을 옅은 주황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.92 - 10.62 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 - 6.93 (m, 4H), 3.16 (s, 4H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H).

[1074] 공통 중간체로서 2,2'-*비스*(브로모메틸)-4,4'-다이메톡시-1,1'-바이페닐의 합성

[1075] **단계 1**: (4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2,2'-다이일)다이메탄올의 합성

[1076] 

[1077] $LiAlH_4$(251㎎, 6.61㎜ol)를 0℃에서 THF(8㎖) 중 4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2,2'-다이카복실산(앞서 기술됨)(1.00g, 3.30㎜ol)의 용액에 조심스럽게 첨가한 다음, 4시간 동안 환류시켰다(반응은 TLC로 모니터링함). Fieser 워크업 후, 850㎎의 (4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2,2'-다이일)다이메탄올(810㎎, 2.90㎜ol, 89%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.08 - 7.03 (m, 4H), 6.87 (dd, J = 8.3, 2.8 Hz, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 4H), 3.86 (s, 6H), 2.20 (s, 2H).

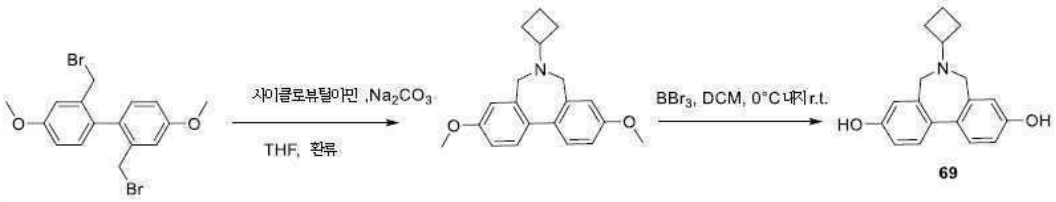
[1078] **단계 2**: 2,2'-*비스*(브로모메틸)-4,4'-다이메톡시-1,1'-바이페닐의 합성

[1079] 

[1080] 아르곤 분위기하에 0℃로 냉각된 CH_2Cl_2(40㎖) 중 (4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2,2'-다이일)다이메탄올

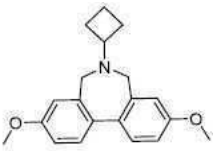
(0.800g, 2.92mmol) 및 CBr_4(4.84g, 14.6mmol)의 용액에 CH2C12(20mℓ) 중 PPh_3(3.06g, 11.7mmol)의 용액을 조금씩 첨가하였다. 반응물을 실온에서 48시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 MPLC(EtOAc/헥세인: 0%에서 10%)로 정제하여 2,2'-비스(브로모메틸)-4,4'-다이메톡시-1,1'-바이페닐(0.88g, 2.20mmol, 75%)을 무색 오일로서 수득하였다. R_f = 0.5 (EtOAc/사이클로헥세인 10%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.87 (s, 6H).

[1081] 6-사이클로뷰틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-3,9-다이올(**69**)의 합성

[1082] 

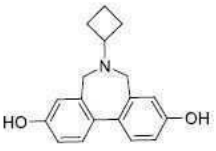
69

[1083] **단계 1**: 6-사이클로뷰틸-3,9-다이메톡시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀의 합성

[1084] 

[1085] 사이클로뷰틸아민(28mg, 0.39mmol)을 THF 2mℓ 중 2,2'-비스(브로모메틸)-4,4'-다이메톡시-1,1'-바이페닐(130mg, 0.325mmol) 및 소듐 카보네이트(138mg, 130mmol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 THF에서 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과 제거하고, 용매를 진공하에 제거하여 6-사이클로뷰틸-3,9-다이메톡시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀(100mg, 0.323mmol, 99%)을 무색 오일로서 수득하였다. R_f = 0.3 (EtOAc). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.28 (s, 4H), 3.12 (p, J = 8.0 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 2.05 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 2H).

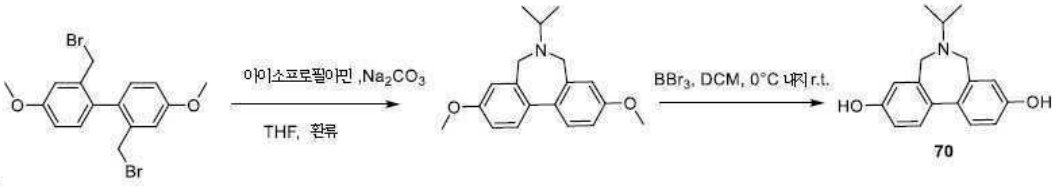
[1086] **단계 2**: 6-사이클로뷰틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-3,9-다이올의 합성

[1087] 

69

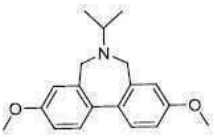
[1088] BBr_3(0.87mℓ, 0.87mmol, DCM 중 1.0M)을 0℃에서 무수 DCM 3mℓ 중 6-사이클로뷰틸-3,9-다이메톡시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀(90mg, 0.29mmol)의 용액에 첨가하고, 밤새 계속 교반하였다. 메탄올 2mℓ를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피(메탄올/DCM: 0%에서 10%)로 정제하여 6-사이클로뷰틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-3,9-다이올 하이드로브로마이드(35mg, 0.97mmol, 33%)를 베이지색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.3 (MeOH/DCM 8%). MS (ESI+): m/z = 282. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.72 (s, 1H), 9.85 (s, 2H), 7.37 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 5.9, 2.8 Hz, 4H), 3.89 (s, 2H), 3.74 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.37 - 2.21 (m, 4H), 1.75 (dt, J = 28.5, 10.0 Hz, 2H).

[1089] 6-아이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-3,9-다이올(70)의 합성



[1090]

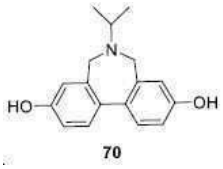
[1091] **단계 1**: 합성 6-아이소프로필-3,9-다이메톡시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀



[1092]

[1093] 아이소프로필아민(27㎎, 0.45㎜ol)을 THF(2㎖) 중 2,2'-*비스*(브로모메틸)-4,4'-다이메톡시-1,1'-바이페닐(150㎎, 0.375㎜ol) 및 소듐 카보네이트(159㎎, 1.50㎜ol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 THF에서 3시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 여과 제거하고, 용매를 진공하에 제거하여 6-아이소프로필-3,9-다이메톡시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀(110㎎, 0.323㎜ol, 99%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.33 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 3.87 (s, 6H), 3.65 (s, 4H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[1094] **단계 2**: 6-아이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-3,9-다이올의 합성

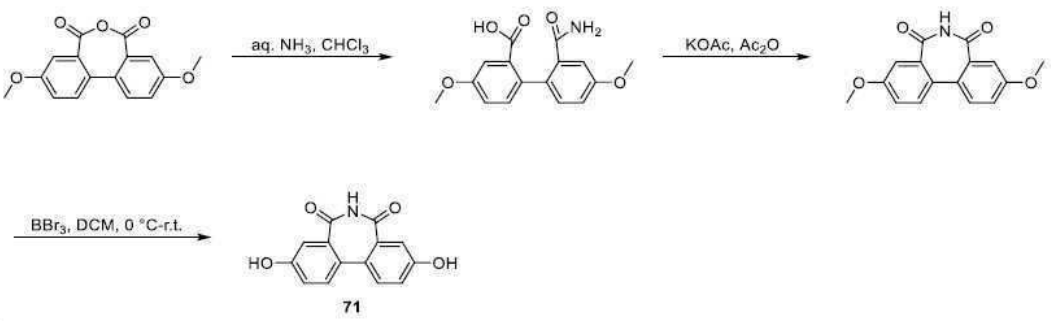


[1095]

[1096] BBr_3(1.87㎖, 1.87㎜ol, DCM 중 1.0M)을 0℃에서 무수 DCM 3㎖ 중 6-아이소프로필-3,9-다이메톡시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀(111㎎, 0.370㎜ol)의 용액에 첨가하고, 밤새 계속 교반하였다. 메탄올 2㎖를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 진공하에 증발시켰다. 미정제 생성물 실리카 겔 상에서 플래시 크로마토그래피(메탄올/DCM: 0%에서 10%)로 정제하여 6-6-아이소프로필-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-3,9-다이올(35㎎, 0.97㎜ol, 35%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.3 (MeOH/DCM 8%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.19 (s, 1H), 9.84 (s, 2H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 2H), 3.92 (s, J = 4.3 Hz, 4H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 1.40 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

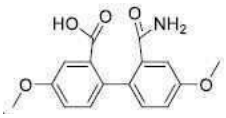
[1097] C) 이미드 "A" 그룹 유사체

[1098] 3,9-다이하이드록시-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5,7(6H)-다이온(71)의 합성



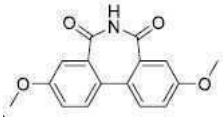
[1099]

[1100] **단계 1**: 2'-카바모일-4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-카복실산의 합성

[1101] 

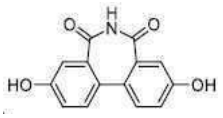
[1102] 3,9-다이메톡시다이벤조[c,e]옥세핀-5,7-다이온(100㎎, 0.350㎜ol, 1.0당량)을 출발 물질이 완전히 사라질 때까지 30분 동안 25% 수성 NH_3 용액(0.70㎖, 0.42㎜ol, 1.2당량)에 현탁시키고, LCMS로 확인하였다(너무 극성이 커서 TLC로 모니터링할 수 없음). 반응 혼합물을 유리 프릿(Por.4) 상에서 여과하고, 여과 잔사를 진공하에 건조시켜 순수한 2'-카바모일-4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-카복실산(106㎎, 0.350㎜ol, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS는 여과 후 깨끗한 생성물을 나타내었으며, 이 생성물을 다음 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다.

[1103] **단계 2**: 3,9-다이메톡시-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5,7(6H)-다이온의 합성

[1104] 

[1105] 2'-카바모일-4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-카복실산(106㎎, 0.350㎜ol, 1.0당량)을 Ac_2O(4㎖)에 현탁시키고, KOAc(69㎎, 0.70㎜ol, 2.0당량)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 작은 유리 프릿(Por.4) 상에서 여과하였다. 침전물을 진공하에 건조시켜 3,9-다이메톡시-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5,7(6H)-다이온(65㎎, 0.23㎜ol, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.69 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.31 (dt, J = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H).

[1106] **단계 3**: 3,9-다이하이드록시-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5,7(6H)-다이온의 합성

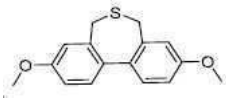
[1107] 

[1108] 3,9-다이메톡시-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5,7(6H)-다이온(100㎎, 0.350㎜ol, 1.0당량)을 DCM(2㎖)에 용해시키고, 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 5분 동안 계속 교반하였다. 그런 다음, BBr_3(1.41㎖, DCM 중 1M, 1.41㎜ol, 4.0당량)을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 얼음 수조에 두고, 2시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 출발 물질이 더 이상 관찰되지 않을 때, 반응 혼합물을 0℃의 차가운 메탄올(10㎖)에 적가하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 농축시키고, 실리카에 로딩하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 12g, DCM 중 MeOH 0%에서 5%)로 정제하여 3,9-다이하이드록시-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5,7(6H)-다이온(56㎎, 0.22㎜ol, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.66 (s, 2H), 7.13 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H).

[1109] D) 티오에터 및 설폰 "A" 그룹 유사체

[1110] 5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀-3,9-다이올(**72**)의 합성

[1111] **단계 1**: 3,9-다이메톡시-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀의 합성

[1112] 

[1113] DMF(3㎖) 중 2,2'-*비*스(브로모메틸)-4,4'-다이메톡시-1,1'-바이페닐(위에 기재된 절차)(220㎎, 0.55㎜ol) 및 소듐 설파이드 수화물(69㎎, 0.71㎜ol)의 혼합물을 100℃에서 20분 동안 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 물(10㎖)에 붓고, 침전물을 여과하고, 물(2×3㎖)로 세척하였다. 침전물을 $CHCl_3$(15㎖)에 용해시키고, 용액을 Na_2SO_4상에서 건조시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 3,9-다이메톡시-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀(140㎎, 0.510m

mol, 93%)을 노르스름한 고체로서 수득하였다.

[1114] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.56 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H).

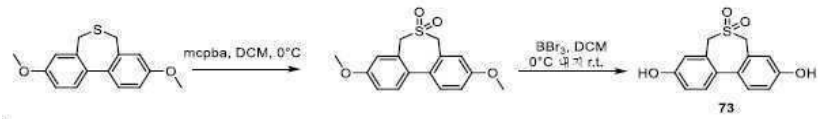
[1115] **단계 2**: 5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀-3,9-다이올의 합성

[1116] 

72

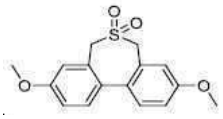
[1117] BBr_3(0.59mℓ, 0.59mmol, DCM 중 1M)의 용액을 -78℃에서 DCM 2mℓ 중 3,9-다이메톡시-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀(54mg, 0.20mmol)의 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 메탄올(5mℓ)을 0℃에서 첨가하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, MeOH/DCM 0%에서 8%)로 정제하여 5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀-3,9-다이올(18mg, 0.074mmol, 37%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.3 (MeOH/DCM 5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 2H), 7.09 - 6.91 (m, 2H), 6.78 - 6.67 (m, 4H), 3.28 (s, 4H).

[1118] 3,9-다이하이드록시-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀 6,6-다이옥사이드(**73**)의 합성

[1119] 

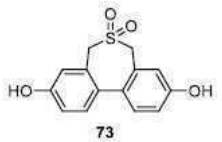
73

[1120] **단계 1**: 3,9-다이메톡시-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀 6,6-다이옥사이드의 합성

[1121] 

[1122] MCPBA(170mg, 0.690mmol)를 0℃에서 DCM(2mℓ) 중 3,9-다이메톡시-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀(90mg, 0.33mmol)에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. $Na_2S_2O_3$ 1M 용액을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반한 다음, $NaHCO_3$ 포화 용액을 첨가하고, 혼합물을 $NaHCO_3$ 포화 용액으로 2회 추출하였다. 유기상을 소듐 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공하에 증발시켰다. 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 30%)로 정제하여 3,9-다이메톡시-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀 6,6-다이옥사이드(90mg, 0.30mmol, 89%)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.07 - 3.93 (q, 4H), 3.88 (s, 6H).

[1123] **단계 2**: 3,9-다이하이드록시-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀 6,6-다이옥사이드의 합성

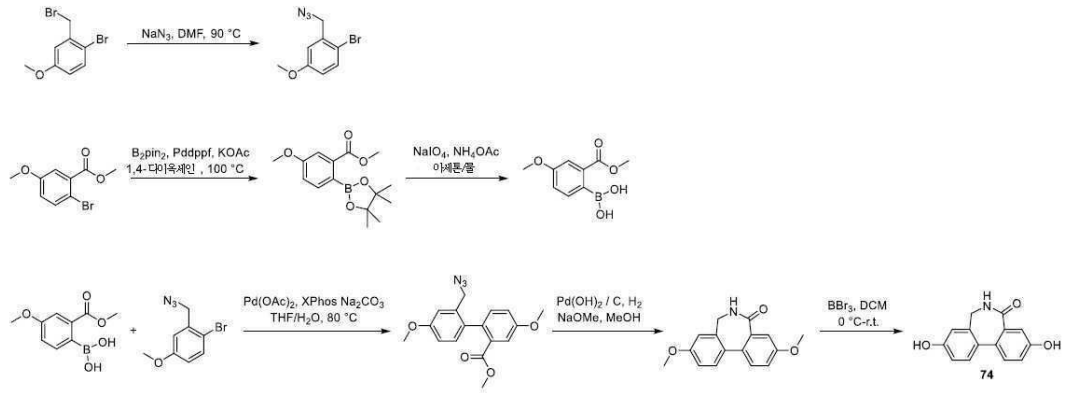
[1124] 

73

[1125] BBr_3(1.0mℓ, 1.0mmol, DCM 중 1M, 3.5당량)의 용액을 0℃에서 DCM(2mℓ) 중 3,9-다이메톡시-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀 6,6-다이옥사이드(90mg, 0.30mmol, 1.0당량)의 용액에 첨가하고, 실온에서 밤새 계속 교반하였다. 메탄올(5mℓ)을 0℃에서 첨가하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 미정제 물질을 MPLC(EtOAc/Hex 0%에서 70%)로 정제하여 3,9-다이하이드록시-5,7-다이하이드로다이벤조[c,e]티에핀 6,6-다이옥사이드(46mg, 0.17mmol, 56%)를 베이지색 고체로서 수득하였다. R_f = 0.3 (MeOH/DCM 5%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.76 (s, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.94 - 6.83 (m, 4H), 4.29 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 13.7 Hz, 2H).

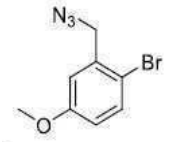
[1126] E) 아마이드 "A" 그룹 유사체

[1127] 3,9-다이하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온(**74**)의 합성



[1128]

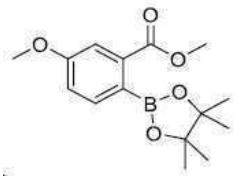
[1129] **단계 1**: 2-(아지도메틸)-1-브로모-4-메톡시벤젠의 합성



[1130]

[1131] 1-브로모-2-(브로모메틸)-4-메톡시벤젠(5.00g, 17.9mmol, 1.0당량)을 DMF(60mℓ)에 용해시키고, NaN_3(5.81g, 89.3mmol, 5.0당량)을 한번에 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 90℃로 가열하고, 밤새 계속 교반하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(300mℓ)로 반응을 중지시키고, 사이클로헥세인(3×75mℓ)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켜 순수한 2-(아지도메틸)-1-브로모-4-메톡시벤젠(4.32g, 17.8mmol, 99%)을 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.81 (s, 3H).

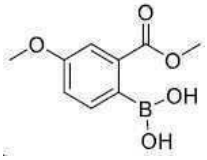
[1132] **단계 2**: 5-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트의 합성



[1133]

[1134] 메틸 2-브로모-5-메톡시벤조에이트(10.0, 40.8mmol, 1.0당량)를 1,4-다이옥세인(140mℓ)에 용해시켰다. 이 용액에 B_2pin_2(11.4g, 44.9mmol, 1.1당량), $Pd(dppf)Cl_2$(1.49g, 2.04mmol, 0.1당량) 및 KOAc(12.0g, 122mmol, 3.0당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 N_2 풍선을 사용하여 10분 동안 완전히 탈기시킨 후, 반응 혼합물을 예열된 오일 수조에 넣고 85℃에서 밤새 교반하였다. 출발 물질이 완전히 소모되면, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 물로 반응을 중지시켰다. 층을 분리하고, 수성상을 에틸 아세테이트(2×100mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, 240g, Hex 중 EtOAc 0%에서 15%)로 정제하여 메틸 5-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(9.51g, 32.6mmol, 78%)를 담황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.1, 2.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 1.23 (s, 12H).

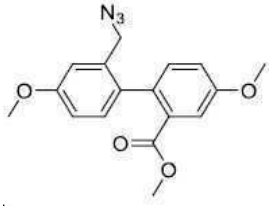
[1135] **단계 3**: (4-메톡시-2-(메톡시카보닐)페닐)보론산의 합성



[1136]

[1137] 5-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(1.33g, 4.55mmol, 1.0당량)를 아세톤(23mℓ) 및 물(23mℓ) 및 NH_4OAc(1.05g, 13.7mmol, 3.0당량)의 혼합물에 용해시켰을 뿐만 아니라 $NaIO_4$(2.92, 13.7mmol, 3.0당량)를 한번에 첨가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 약간 가온시키고, 밤새 계속 교반하였다. 출발 물질이 사라진 후(TLC로 표시됨), 반응 혼합물을 여과하고, 백색 침전물을 아세톤으로 세척하고, 모액을 농축시켜 순수한 (4-메톡시-2-(메톡시카보닐)페닐)보론산(590mg, 2.81mmol, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다. 분석 데이터는 문헌과 일치하였다.

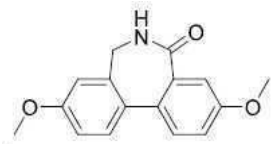
[1138] **단계 4**: 2'-(아지도메틸)-4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-카복실레이트의 합성



[1139]

[1140] 20mℓ Biotage MW 바이알을 (4-메톡시-2-(메톡시카보닐)페닐)보론산(563mg, 2.68mmol, 1.10당량), 2-(아지도메틸)-1-브로모-4-메톡시벤젠(590mg, 2.44mmol, 1.0당량), $Pd(OAc)_2$(27mg, 0.12mmol, 0.05당량), XPhos(116mg, 0.24mmol, 0.1당량)로 채웠으며, 모든 시약은 THF(15mℓ)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 N_2 풍선을 사용하여 10분 동안 탈기시킨 후, 물(5mℓ) 중 Na_2CO_3(775mg, 7.31mmol, 3.0당량)의 용액을 실온에서 적가하였다. 첨가가 완료되면 반응 혼합물을 오일 수조에서 80℃로 가열하고, 밤새 계속 교반하였다. 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 반응을 중지시키고, 층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트(2×10mℓ)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, 25g, Hex 중 EtOAc 0%에서 20%)로 정제하여 메틸 2'-(아지도메틸)-4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-카복실레이트(367mg, 1.12mmol, 46%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (s, 3H).

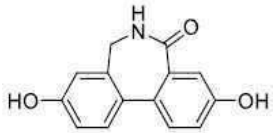
[1141] **단계 5**: 3,9-다이메톡시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온의 합성



[1142]

[1143] 2'-(아지도메틸)-4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-카복실레이트(50mg, 0.15mmol, 1.0당량)를 MeOH(8mℓ)에 용해시키고, $Pd(OH)_2/C$(16mg, 0.02mmol, 0.15당량)뿐만 아니라 NaOMe(33mg, 0.15mmol, 1.0당량)를 용액에 첨가하고, 이를 N_2로 3회 탈기시킨 후 수소 분위기 교환을 3회 수행하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 셀라이트 패드 상에서 여과하고, MPLC(SiO_2, Hex 중 EtOAc 0%에서 30%)로 정제하여 3,9-다이메톡시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온(22mg, 0.08mmol, 53%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 12.2, 3.8 Hz, 2H), 3.84 (dd, *J* = 9.5, 3.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.18 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H).

[1144] **단계 6**: 3,9-다이하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온의 합성

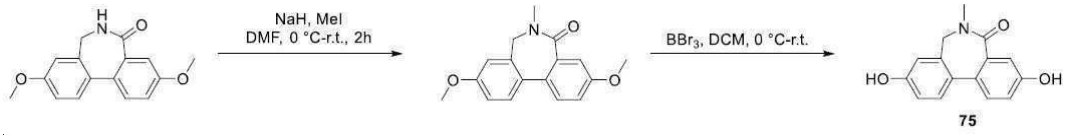


74

[1145]

[1146] 3,9-다이메톡시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온(64㎎, 0.24㎜ol, 1.0당량)을 DCM(2㎖)에 용해시키고, 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 5분 동안 계속 교반하였다. 그런 다음, BBr_3(0.95㎖, DCM 중 1M, 0.95mmol, 4.0당량)을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 얼음 수조에 두고, 2시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 출발 물질이 더 이상 관찰되지 않을 때, 반응 혼합물을 0℃의 차가운 메탄올(10㎖)에 적가하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 농축시키고, 실리카에 로딩하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 12g, DCM 중 MeOH 0%에서 5%)로 정제하여 3,9-다이하이드록시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온(25㎎, 0.10㎜ol, 44%)을 주황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.39 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.80 (ddd, *J* = 35.6, 14.6, 6.1 Hz, 2H).

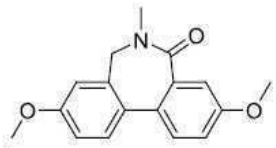
[1147] 3,9-다이하이드록시-6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온(75)의 합성



75

[1148]

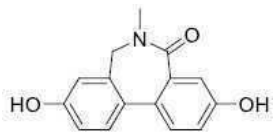
[1149] **단계 1**: 3,9-다이메톡시-6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온의 합성



[1150]

[1151] 3,9-다이메톡시-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온(80㎎, 0.30㎜ol, 1.0당량)을 DMF(3.0㎖)에 용해시키고, 용액을 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 10분 동안 계속 교반한 후, 석유 오일 중 60% NaH(14㎎, 0.36㎜ol, 1.2당량)를 한번에 첨가하였다. MeI(0.13g, 0.89㎜ol, 3.0당량)를 적가하였을 때 수소 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지 반응물을 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온까지 가온시키고, 출발 물질이 사라질 때까지(TLC로 표시됨) 3시간 동안 교반하였다. 얼음물(10㎖)로 반응을 중지시키고, 수용액을 다이에틸 에터(3×10㎖)로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 3,9-다이메톡시-6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온(84㎎, 0.30㎜ol, 99%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (dd, J = 16.3, 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 4.10 - 3.75 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.90 (s, 3H).

[1152] **단계 2**: 3,9-다이하이드록시-6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온의 합성



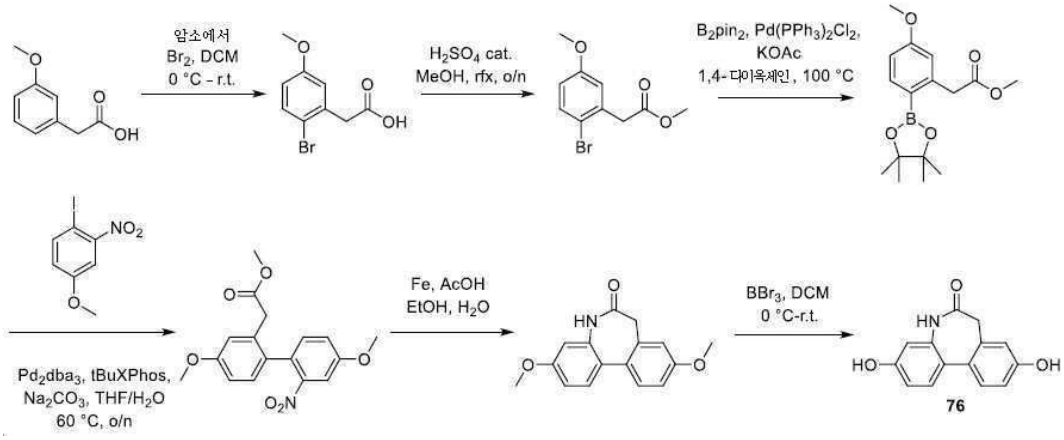
75

[1153]

[1154] 3,9-다이메톡시-6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온(84㎎, 0.84㎜ol, 1.0당량)을 DCM(1㎖)에 용해시키고, 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 5분 동안 계속 교반하였다. 그런 다음, BBr_3(1.20㎖, DCM 중 1M, 1.20㎜ol, 4.0당량)을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 얼음 수조에 두고, 2시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 출발 물질이 더 이상 관찰되지 않을 때, 반응 혼합물을 0℃의 차가운 메탄올(10㎖)에 적

가하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 농축시키고, 실리카에 로딩하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 12g, DCM 중 MeOH 0%에서 5%)로 정제하여 3,9-다이하이드록시-6-메틸-6,7-다이하이드로-5H-다이벤조[c,e]아제핀-5-온(40mg, 0.16mmol, 52%)을 밝은 주황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.65 (s, 2H), 7.35 (dd, J = 16.3, 8.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.90 - 6.81 (m, 2H), 4.20 - 3.85 (m, 2H), 3.02 (s, 3H).

[1155] 3,9-다이하이드록시-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온(**76**)의 합성

[1156] 

[1157] **단계 1**: 2-(2-브로모-5-메톡시페닐)아세트산의 합성

[1158] 

[1159] 브로민(1.92g, 12.0mmol, 1.0당량)을 0℃에서 DCM(40mℓ) 중 2-(3-메톡시페닐)아세트산(2.00g, 12.0mmol, 1.0당량)의 용액에 적가하였다. 브로민의 첨가가 완료되면, 반응물을 실온으로 가온시키고, 알루미늄 포일을 사용하여 빛을 가리고 밤새 교반하였다. 암적색 용액을 소듐 티오설페이트 용액(1M)으로 변색시키고, 물(50mℓ)로 세척하고 분리하였다. 수성층을 DCM(2×25mℓ)으로 추출하고, 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 건조 증발시켜 2-(2-브로모-5-메톡시페닐)아세트산(2.80g, 11.0mmol, 95%)을 옅은 적색 고체로서 수득하였다.

[1160] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.07 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

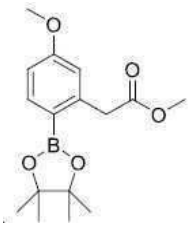
[1161] **단계 2**: 2-(2-브로모-5-메톡시페닐)아세테이트의 합성

[1162] 

[1163] 2-(2-브로모-5-메톡시페닐)아세트산(6.63g, 27.1mmol, 1.0당량)을 MeOH(90mℓ)에 용해시키고, 촉매량의 진한 황산(0.2mℓ)을 혼합물에 첨가한 다음, 이를 4시간 동안 환류시킨 후 실온으로 냉각시키고, 물로 반응을 중지시키고, 에틸 아세테이트(3×100mℓ)로 추출하였다. 유기층을 포화 소듐 바이카보네이트 용액 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 MPLC(SiO_2, 240g, Hex 중 EtOAc 0%에서 20%)로 정제하여 메틸 2-(2-브로모-5-메톡시페닐)아세테이트(6.44g, 24.9mmol, 92%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 3.0 Hz, 1H),

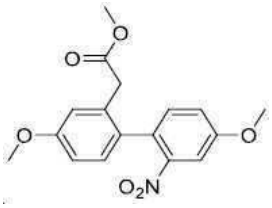
3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.75 (s, 3H).

[1164] **단계 3**: 2-(5-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트의 합성

[1165] 

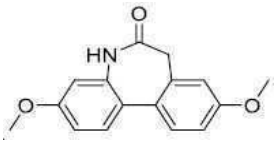
[1166] 메틸 2-(2-브로모-5-메톡시페닐)아세테이트(2.00g, 7.72mmol, 1.0당량)를 1,4-다이옥세인(150㎖)에 용해시키고, 여기에 B_2pin_2(3.53g, 13.9mmol, 1.8당량), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(542mg, 0.770mmol, 0.1당량) 및 KOAc(3.03g, 30.9mmol, 4.0당량)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 N_2 풍선을 사용하여 10분 동안 탈기시킨 후, 100℃에서 밤새 예열된 오일 수조에 두었다. 밤새 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 반응을 중지시키고, 이를 에틸 아세테이트(3×75㎖)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시키고, 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, 120g, Hex 중 EtOAc 0%에서 20%)로 정제하여 메틸 2-(5-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트(1.32g, 4.31mmol, 56%)를 무색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 1.30 (s, 12H).

[1167] **단계 4**: 2-(4,4'-다이메톡시-2'-나이트로-[1,1'-바이페닐]-2-일)아세테이트의 합성

[1168] 

[1169] 메틸 2-(5-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)페닐)아세테이트(670mg, 2.19mmol, 1.0당량) 및 1-아이오도-4-메톡시-2-나이트로벤젠(733mg, 2.63mmol, 1.2당량)을 THF(2㎖)에 용해시키고, 이 용액에 Pd_2dba_3(100mg, 0.110mmol, 0.05당량)뿐만 아니라 tBuXPhos(93mg, 0.22mmol, 0.1당량)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 N_2 풍선을 사용하여 10분 동안 탈기시킨 후, 물(4㎖) 중 Na_2CO_3(696mg, 6.56mmol, 3.0당량)의 용액을 적가하였다. 이후, 반응 혼합물을 밤새 60℃로 가열한 후(TLC에서 출발 물질 완전히 사라질 때까지) 실온으로 냉각시키고, 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 반응을 중지시키고, 에틸 아세테이트(3x50㎖)로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공하에 농축시켰다. 생성된 미정제 물질을 MPLC(SiO_2, 40g, Hex 중 EtOAc 0%에서 35%)로 정제하여 메틸 2-(4,4'-다이메톡시-2'-나이트로-[1,1'-바이페닐]-2-일)아세테이트(490mg, 1.48mmol, 68%)를 녹색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.48 - 3.33 (m, 2H).

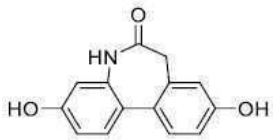
[1170] **단계 5**: 3,9-다이메톡시-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온의 합성

[1171] 

[1172] 메틸 2-(4,4'-다이메톡시-2'-나이트로-[1,1'-바이페닐]-2-일)아세테이트(485mg, 1.46mmol, 1.0당량)를 H_2O(3㎖), AcOH(2㎖) 및 EtOH(3㎖)에 용해시키고, 분말화된 Fe(818mg, 14.6mmol, 10.0당량)를 혼합물에 첨가하고, TLC가 더 이상 출발 물질을 나타내지 않을 때까지 2시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 셀라이트 패드

상에서 여과하고, 감압하에 농축시키고(AcOH는 사이클로헥세인과의 공비 증류에 의해 제거함), MPLC(SiO_2, 40g, Hex 중 EtOAc 0%에서 85%)로 정제하여 3,9-다이메톡시-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온(150mg, 0.560mmol, 38%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.93 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.85 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

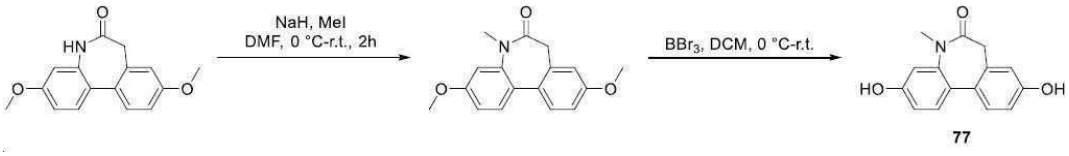
[1173] **단계 6**: 3,9-다이하이드록시-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온의 합성

[1174] 

76

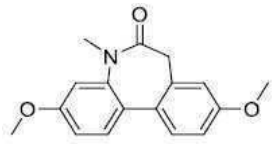
[1175] 3,9-다이메톡시-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온(70mg, 0.26mmol, 1.0당량)을 DCM(2mℓ)에 용해시키고, 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 5분 동안 계속 교반하였다. 그런 다음, BBr_3(1.30mℓ, DCM 중 1M, 1.30mmol, 5.0당량)을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 얼음 수조에 두고, 2시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 출발 물질이 더 이상 관찰되지 않을 때, 반응 혼합물을 0℃의 차가운 메탄올(10mℓ)에 적가하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 농축시키고, 실리카에 로딩하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 12g, DCM 중 MeOH 0%에서 5%)로 정제하여 3,9-다이하이드록시-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온(35mg, 0.15mmol, 56%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.82 (s, 1H), 9.56 (s, 2H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 2H).

[1176] 3,9-다이하이드록시-5-메틸-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온(77)의 합성

[1177] 

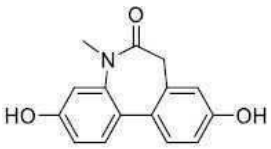
77

[1178] **단계 1**: 3,9-다이메톡시-5-메틸-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온의 합성

[1179] 

[1180] 3,9-다이메톡시-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온(85mg, 0.32mmol, 1.0당량)을 DMF(3.2mℓ)에 용해시키고, 용액을 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 10분 동안 계속 교반한 후, 석유 오일 중 60% NaH(14mg, 0.36mmol, 1.2당량)를 한번에 첨가하였다. MeI(0.060g, 0.38mmol, 1.2당량)를 적가한 수소 가스의 발생이 완전히 멈출 때까지 반응물을 교반하였다. 그 후, 반응물을 실온까지 가온시키고, 출발 물질이 사라질 때까지(TLC로 표시됨) 3시간 동안 교반하였다. 얼음물(10mℓ)로 반응을 중지시키고, 수용액을 다이에틸 에터(3×10mℓ)로 추출하고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 3,9-다이메톡시-5-메틸-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온(60mg, 0.21mmol, 67%)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (dd, *J* = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 6.98 - 6.85 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.56 - 3.39 (dd, 2H), 3.33 (s, 3H).

[1181] **단계 1**: 3,9-다이하이드록시-5-메틸-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온의 합성



77

[1182]

[1183] 3,9-다이메톡시-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온(58mg, 0.20mmol, 1.0당량)을 DCM(2mℓ)에 용해시키고, 얼음 수조에서 0℃로 냉각시키고, 5분 동안 계속 교반하였다. 그런 다음, BBr_3(0.82mℓ, DCM 중 1M, 0.82mmol, 4.0당량)을 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가가 완료되면, 혼합물을 얼음 수조에 두고, 2시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 출발 물질이 더 이상 관찰되지 않을 때, 반응 혼합물을 0℃의 차가운 메탄올(10mℓ)에 적가하고, 추가로 10분 동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 농축시키고, 실리카에 로딩하고, 플래시 칼럼 크로마토그래피(SiO_2, 12g, DCM 중 MeOH 0%에서 5%)로 정제하여 3,9-다이하이드록시-5-메틸-5,7-다이하이드로-6H-다이벤조[b,d]아제핀-6-온(30mg, 0.12mmol, 57%)을 밝은 주황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.74 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 2H), 6.82 - 6.71 (m, 4H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.15 (s, 3H).

[1184] **실시예 2: 추가적인 대표적인 화합물의 합성**

[1185] 반응은 명시되지 않는 한 불활성 분위기하에서 수행하지 않았으며, 모든 용매 및 시판되는 시약은 받은 그대로 사용하였다.

[1186] 크로마토그래피에 의한 정제는 COMBIFLASH® 동반 정제 시스템 또는 Biotage SP1 정제 시스템을 사용한 정제를 지칭한다. 생성물이 Isolute® SPE Si II 카트리지를 사용하여 정제된 경우, 'Isolute SPE Si 카트리지'는 평균 크기가 50㎛이고 및 공칭 다공성이 60Å인 불규칙한 입자가 있는 비결합된 활성화된 실리카를 포함하는 미리 패킹된 폴리프로필렌 칼럼을 지칭한다. 필요한 생성물을 포함하는 분획(TLC 및/또는 LCMS 분석에 의해 확인됨)을 풀링하고, 유기 분획을 증발에 의해 회수하여 최종 생성물을 수득하였다. 박층 크로마토그래피(TLC)가 사용된 경우, 이는 실리카-겔 TLC 플레이트, 전형적으로 형광 지시약(254nm)(예를 들어 Fluka 60778)이 있는 알루미늄 포일 플레이트 상의 3×6㎝ 실리카-겔을 지칭한다. 마이크로파 실험은 단일-모드 공진기(single-mode resonator) 및 동적 필드 튜닝(dynamic field tuning)을 사용하는 Biotage Initiator 60™을 사용하여 수행하였다. 40℃ 내지 250℃의 온도에 도달할 수 있으며, 최대 30바의 압력에 도달할 수 있다.

[1187] NMR 스펙트럼은 5㎜ QNP 프로브 H, C, F, P, 단일 Z 구배, TopSpin 2.1을 실행하는 2 채널 장비인 Bruker Avance 400㎒에서 또는 5㎜ BBFO Plus 프로브, 단일 Z 구배, TopSpin 3.0을 실행하는 2 채널 장비인 Bruker Avance III 400㎒에서 얻었다.

[1188] ***분석적 LC-MS 조건***

[1189] **방법 1**: Waters Acquity UPLC 바이너리 펌프/PDA 검출기에 연결된 Waters Acquity SQD2 질량 분광계에서 실험을 수행하였다. 분광계는 양이온 및 음이온 모드에서 작동하는 전자분무 공급원을 가졌다. 추가적인 검출은 40℃로 유지된 Acquity UPLC HSS C18 1.7㎛, 100×2.1㎜ 칼럼 및 유속 0.4 mℓ/분을 사용하여 달성되었다. 초기 용매 시스템은 처음 0.4분 동안 0.1% 폼산을 포함하는 95% 물(용매 A) 및 0.1% 폼산을 포함하는 5% MeCN(용매 B)이었고, 이어서 5% 용매 A에서 95%까지의 구배가 뒤따랐다.

[1190] **방법 2**: Waters Acquity UPLC 바이너리 펌프/PDA 검출기에 연결된 Waters Acquity SQD2 질량 분광계에서 실험을 수행하였다. 분광계는 양이온 및 음이온 모드에서 작동하는 전자분무 공급원을 가졌다. 추가적인 검출은 40℃로 유지된 Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7㎛, 100×2.1㎜ 칼럼 및 유속 0.4 mℓ/분을 사용하여 달성되었다. 초기 용매 시스템은 처음 0.4분 동안 0.03% 수성 암모니아를 포함하는 95% 물(용매 A) 및 0.03% 수성 암모니아를 포함하는 5% MeCN(용매 B)이었고, 이어서 다음 5.4분 동안 5% 용매 A에서 95% 용매 B까지의 구배가 뒤따랐다. 최종 용매 시스템은 추가로 0.8분 동안 일정하게 유지하였다.

[1191] **방법 3**: Waters Acquity UPLC 바이너리 펌프/PDA 검출기에 연결된 Waters Acquity ZQ 질량 분광계에서 실험을 수행하였다. 분광계는 양이온 및 음이온 모드에서 작동하는 전자분무 공급원을 가졌다. 추가적인 검출은 40℃로 유지된 Acquity UPLC BEH C18 1.7㎛, 100×2.1㎜ 칼럼 및 유속 0.4 mℓ/분을 사용하여 달성되었다. 초기 용매

시스템은 처음 0.4분 동안 0.1% 폼산을 포함하는 95% 물(용매 A) 및 0.1% 폼산을 포함하는 5% MeCN(용매 B)이었고, 이어서 다음 5.6분 동안 5% 용매 A에서 95% 용매 B까지의 구배가 뒤따랐다. 최종 용매 시스템은 추가로 0.8분 동안 일정하게 유지하였다.

[1192] **방법 4**: Waters Acquity UPLC 바이너리 펌프/PDA 검출기에 연결된 Waters Acquity ZQ 질량 분광계에서 실험을 수행하였다. 분광계는 양이온 및 음이온 모드에서 작동하는 전자분무 공급원을 가졌다. 추가적인 검출은 40℃로 유지된 Acquity UPLC BEH C18 1.7㎛, 100×2.1㎜ 칼럼 및 유속 0.4 ㎖/분을 사용하여 달성되었다. 초기 용매 시스템은 처음 0.4분 동안 0.03% 수성 암모니아를 포함하는 95% 물(용매 A) 및 0.03% 수성 암모니아를 포함하는 5% MeCN(용매 B)이었고, 이어서 다음 4분 동안 5% 용매 A에서 95% 용매 B까지의 구배가 뒤따랐다. 최종 용매 시스템은 추가로 0.8분 동안 일정하게 유지하였다.

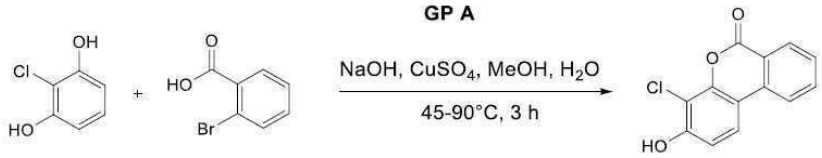
[1193] **방법 5**: DAD 검출기 및 QDa가 장착된 Waters Acquity H-class UPLC에 연결된 Waters Acquity ZQ 질량 분광계에서 실험을 수행하였다. 분광계는 양이온 및 음이온 모드에서 작동하는 전자분무 공급원을 가졌다. 추가적인 검출은 40℃로 유지된 Acquity UPLC CSH 1.7㎛, 50×2.1㎜ 칼럼 및 유속 1.0 ㎖/분을 사용하여 달성되었다. 초기 용매 시스템은 처음 0.4분 동안 0.1% 폼산을 포함하는 97% 물(용매 A) 및 0.1% 폼산을 포함하는 3% MeCN(용매 B)이었고, 이어서 다음 1.4분 동안 1% 용매 A에서 99% 용매 B까지의 구배가 뒤따랐다. 최종 용매 시스템은 추가로 0.5분 동안 일정하게 유지하였다.

[1194] **방법 6**: DAD 검출기 및 QDa가 장착된 Waters Acquity H-class UPLC에 연결된 Waters Acquity ZQ 질량 분광계에서 실험을 수행하였다. 분광계는 양이온 및 음이온 모드에서 작동하는 전자분무 공급원을 가졌다. 추가적인 검출은 40℃로 유지된 Acquity BEH UPLC 1.7㎛, 50×2.1㎜ 칼럼 및 유속 0.8 ㎖/분을 사용하여 달성되었다. 초기 용매 시스템은 처음 0.4분 동안 물 중 7.66mM 암모니아의 97%(용매 A) 및 MeCN 함유 7.66mM 암모니아의 3%(용매 B)였으며, 이어서 다음 1.6분 동안 3% 용매 A 및 97% 용매 B의 구배가 뒤따랐다. 최종 용매 시스템은 추가로 0.5분 동안 일정하게 유지하였다.

[1195] A) 에스터 "A" 그룹 유사체

[1196] **일반적인 절차 A**

[1197] **4-클로로-3-하이드록시-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(78)**



[1198]

[1199] 물(8.0㎖) 중 2-브로모벤조산(500㎎, 2.49㎜ol)의 현탁액에 2-클로로레조르시놀(719㎎, 4.97㎜ol)에 이어 소듐 하이드록사이드(219㎎, 5.47㎜ol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃로 15분 동안 가열하였다. 혼합물을 통해 질소 가스를 버블링하여 혼합물을 10분 동안 탈기시킨 후, 황산구리(20㎎, 0.124㎜ol)를 첨가하였다. 추가로 5분 동안 탈기를 반복한 후, 반응 혼합물을 질소하에 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침전물을 여과 제거하고, 물로 세척하고, 감압하에 건조시켜 표제 화합물을 분홍색 고체(330㎎, 54%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.22 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.66-7.58 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.7 Hz); LCMS (방법 2): R_t=3.71분; m/z=247.1, 248.9 $[M+H]^+$.

[1200] **일반적인 절차 B**

[1201] ***N*-(8-메톡시-6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-3-일)메테인설폰아마이드(79)**



[1202]

[1203] GP B1

[1204] **3-(메틸설폰아미도)페닐 2-브로모-5-메톡시벤조에이트(중간체 1)**

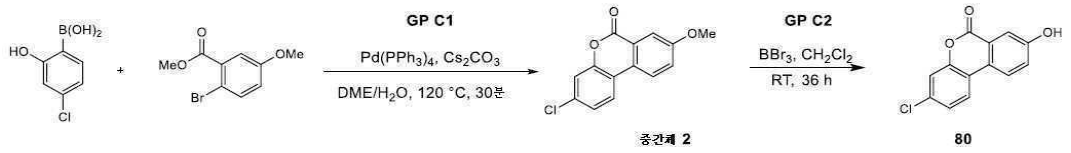
[1205] DCM(10㎖) 중 2-브로모-5-메톡시벤조산(642㎎, 2.78㎜ol)의 현탁액에 옥살릴 클로라이드(0.27㎖, 3.06㎜ol) 및 DMF 1방울을 적가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 혼합물을 DCM(5㎖)에 재용해시키고, DCM(5㎖) 중 *N*-(3-하이드록시페닐)메테인설폰아마이드(520㎎, 2.78㎜ol)의 현탁액을 첨가한 다음 TEA(0.58㎖, 4.17㎜ol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간 동안 교반한 다음, DCM으로 희석하고, 포화 수성 NH_4Cl로 세척하였다. 유기 추출물을 PTFE를 통해 여과하고, 진공에서 농축시키고, 미정제 생성물을 용리액으로서 사이클로헥세인 중 EtOAc 0%에서 50%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피(ISCO 12g)로 정제하여 생성물 3-(메틸설폰아미도)페닐 2-브로모-5-메톡시벤조에이트를 무색 오일(1g, 90%)로서 수득하였다. LCMS (방법 5): R_t 1.43분; m/z 398.0/400.0 $[M-H]^-$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.52 (1H, d, J=3.1 Hz), 7.41 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.19-7.08 (3H, m), 6.98 (1H, dd, J=8.9, 3.1 Hz), 6.77 (1H, s), 3.87 (3H, s), 3.07 (6H, s).

[1206] GP B2

[1207] ***N*-(8-메톡시-6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-3-일)메테인설폰아마이드(79)**

[1208] DMA(45㎖) 중 3-(메틸설폰아미도)페닐 2-브로모-5-메톡시벤조에이트(중간체 1)(900㎎, 2.26㎜ol), SPhos(92㎎, 0.225㎜ol), 팔라듐(II)아세테이트(50㎎, 0.225㎜ol) 및 소듐 아세테이트(369㎎, 4.5㎜ol)의 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고, 탈기시키고, 아르곤으로 퍼징(×3)하였다. 혼합물을 130℃로 3시간 동안 가열한 다음, 냉각시키고, 물(400㎖)로 희석하고, DCM(3×50㎖)으로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 80℃에서 진공에서 증발시켜 잔여 DMA를 제거하였다. 미정제 혼합물을 MeCN으로부터 재결정화하여 생성물 *N*-(8-메톡시-6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-3-일)메테인설폰아마이드를 크림색 고체(200㎎, 27%)로서 수득하였다. LCMS (방법 3): R_t=3.85분; m/z=320.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz: DMSO-d_6) δ 10.22 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=8.6 Hz), 8.25 (1H, d, J=9.2 Hz), 7.65 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.9, 2.8 Hz), 7.22-7.19 (2H, m), 3.92 (3H, s), 3.11 (3H, s).

[1209] **3-클로로-8-하이드록시-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(80)**



[1210]

[1211] GP C1

[1212] **3-클로로-8-메톡시-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(중간체 2)**

[1213] DME(8.0㎖)와 물(2.0㎖) 중 4-클로로-2-하이드록시페닐보론산(253㎎, 1.47㎜ol)의 용액에 메틸 2-브로모-5-메톡시벤조에이트(300㎎) 및 세슘 카보네이트(1.60g, 4.90㎜ol)을 첨가하고 이어서 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(141㎎, 0.122㎜ol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 120℃에서 30분 동안 가열하였다. 혼합물을 EtOAc(100㎖)로 희석하고, 물(10㎖) 및 염수(10㎖)로 세척하였다. 유기층을 상 분리기에 통과시키고, 진공에서 농축시켰다. 사이클로헥세인 중 EtOAc 5%에서 15%로 용리시키는 실리카 상에서 크로마토그래피에 의해 잔사를 정제한 후 MeOH에서 분쇄시키고, 진공 오븐에서 건조시켜 표제 화합물 백색 고체(112㎎, 35%)로서 수득하였다. LCMS (방법 1). R_t=5.51분; m/z=261.0, 263.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz: $CDCl_3$) δ 7.99 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.81 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.44-7.36 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=8.6, 2.0 Hz), 3.95 (3H, s).

[1214] GP C2

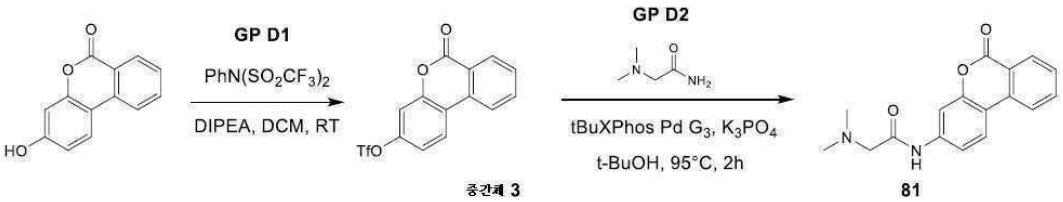
[1215] **3-클로로-8-하이드록시-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(80)**

[1216] 질소하에 무수 DCM(10㎖) 중 3-클로로-8-메톡시-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(중간체 2)(70㎎, 0.268㎜ol)의 용액에

DCM 중 보론 트라이브로마이드(1.0 M, 5.4㎖, 5.36mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 물(20㎖)을 첨가하고, 혼합물을 DCM(10㎖)으로 희석하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과 제거하고, 수성층을 DCM(2×50㎖)으로 추출하였다. 합한 유기층을 상 분리 카트리지에 통과시키고, 감압하에 농축시켰다. 침전물을 MeOH/DCM에 용해시키고, 진공에서 농축시켰다. DCM 중 MeOH 2%에서 4%로 용리시키는 실리카 상에서 크로마토그래피로 합한 잔사를 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(28mg, 42%)로서 수득하였다. LCMS (방법 1): R_t=4.55분; m/z=247.1, 249.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400MHz: DMSO-d_6) δ 10.54 (1H, s), 8.35-8.31 (2H, m), 7.63-7.61 (2H, m), 7.51-7.42 (2H, m).

[1217] **일반적인 절차 D**

[1218] **2-(다이메틸아미노)-*N*-(6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-3-일)아세트아마이드(81)**



[1219]

[1220] GP D1

[1221] **6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-3-일 트라이플루오로메테인설포네이트(중간체 3)**

[1222] DCM(50㎖) 중 6-하이드록시-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(2.50g, 11.78mmol), *N*-페닐-*비스*(트라이플루오로메테인설폰이미드)(5.05g, 14.1mmol) 및 DIPEA(4.1㎖, 23.6mmol)의 혼합물을 질소하에 실온에서 교반하였다. 촉매량의 DMAP를 첨가하고, 혼합물을 48시간 동안 교반하였다. 생성된 적색 용액을 1M HCl(50㎖)로 세척하고, DCM층을 건조시키고(PTFE 프릿), 증발시켰다. 미정제 잔사를 DCM/사이클로헥세인으로부터 재결정화하여 생성물을 크림색 고체로서 수득하였다. 모액을 용리액으로서 사이클로헥세인 중 DCM 20%에서 100%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하였다. 이는 추가적인 생성물 1.22g(총 수율 2.86g, 71%)을 제공하였다. LCMS (방법 5): R_t=1.60분 (m/z가 검출되지 않음 - 불량한 이온화). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 8.43 (1H, dd, J=1.3, 8.0 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.11 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.92-7.87 (1H, m), 7.69-7.64 (1H, m), 7.34 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.30 (1H, dd, J=2.5, 8.9 Hz).

[1223] GP D2

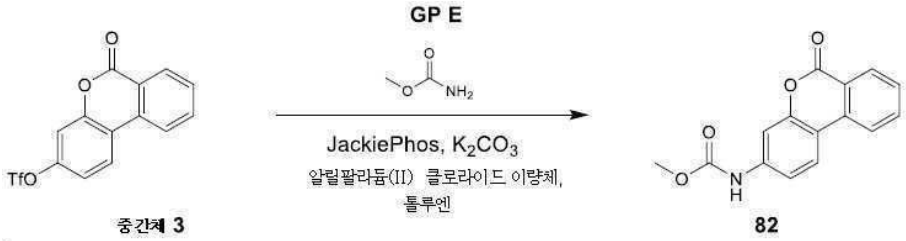
[1224] **2-(다이메틸아미노)-*N*-(6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-3-일)아세트아마이드(81)**

[1225] 격막-밀봉된 바이알에서 6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-3-일 트라이플루오로메테인설포네이트(중간체 3)(344mg, 1.0mmol), 2-(다이메틸아미노)아세트아마이드(153mg, 1.5mmol), tBuXPhos-Pd-G3(24mg, 0.03mmol) 및 3염기성 포타슘 포스페이트(318mg, 1.5mmol)의 혼합물을 탈기시켰다(비우기 및 아르곤 3 사이클로 플러싱). 따듯한 탈기된(아르곤 분산된) tert-뷰탄올(8.5㎖)을 주사기를 통해 첨가한 다음, 혼합물을 95℃에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 물(15㎖)로 희석하고, 생성된 혼합물을 여과하고, 진공에서 건조시켜 회색 고체를 수득하였다. 이를 DCM(15㎖)에 넣고, 2g 플래시 Si(II) 카트리지를 통해 여과한 다음, DCM 중 MeOH 2%로 추가 용리하여 표제 화합물(125mg, 42%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (방법 3): R_t=2.72분; m/z=296.9 $[M+H]^+$.

[1226] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, dd, J=1.1, 7.9 Hz), 7.96-7.90 (1H, m), 7.88 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 7.66-7.60 (1H, m), 3.13 (2H, s), 2.30 (6H, s).

[1227] **일반적인 절차 E**

[1228] **메틸 (6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-3-일)카바메이트(82)**

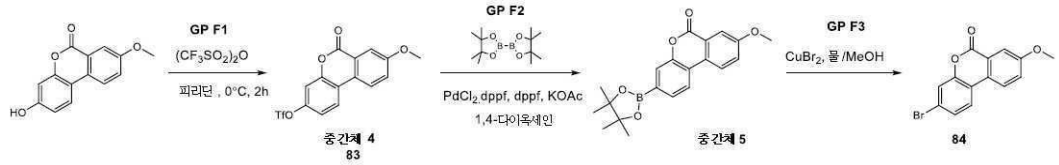


[1229]

[1230] 톨루엔(6.0㎖) 중 6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-3-일 트라이플루오로메테인설포네이트(중간체 3)(250㎎, 0.73㎜ol), 메틸 카바메이트(82㎎, 1.09㎜ol), 알릴팔라듐(II)클로라이드 이량체(2.7㎎, 0.007㎜ol), JackiePhos(29㎎, 0.036㎜ol) 및 K_2CO_3(301㎎, 2.18㎜ol)의 혼합물을 5분 동안 아르곤으로 분산시켰다. 그런 다음, 반응 용기를 밀봉하고, 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 DCM(20㎖) 및 물(20㎖)로 희석하여 수성상의 현탁액을 수득하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 DCM(20㎖)으로 세척하였다. 수성상 여과하고, 회수된 어두운 고체를 DCM 중 MeOH 6%에 넣었다. 이 용액을 5g 플래시 Si(II) 카트리지에 통과시키고, DCM 중 MeOH 6%로 추가로 용리시켜 표제 화합물(129㎎, 65%)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS (방법 3): R_t=4.05분; m/z=269.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.12 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.22 (1H, dd, J=1.1, 7.9 Hz), 7.95-7.89 (1H, m), 7.65-7.58 (2H, m), 7.45 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 3.72 (3H, s).

[1231] **일반적인 절차 F**

[1232] **3-브로모-8-메톡시-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(84)**



[1233]

[1234] **GP F1**

[1235] **8-메톡시-6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-3-일 트라이플루오로메테인설포네이트(83)(중간체 4)**

[1236] 3-하이드록시-8-메톡시-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(1g, 4.13㎜ol)을 피리딘(10㎖)에 용해시키고, 혼합물을 얼음물에서 냉각시켰다. 트라이플루오로메테인설폰산 무수물(1㎖, 6.19㎜ol)을 적가하고, 생성된 갈색 혼합물을 0℃ 내지 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔사를 DCM에 용해시키고, 1M HCl, 염수로 세척하고, 건조시키고(PTFE 프릿), 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 실리카 패드(12g)에 통과시키고, 생성물을 사이클로헥세인 중 DCM 50%에서 100%로 용리시켜 화합물을 백색 결정(1.2g, 80%)으로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (1H, d, J=9.1 Hz), 8.48 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.5 Hz), 7.75 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 7.59 (1H, dd, J=2.7, 9.0 Hz), 4.00 (3H, s); LCMS (방법 1): R_t=5.64분; m/z=375.0 $[M+H]^+$.

[1237] **GP F2**

[1238] **8-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-6*H*-벤조[*c*] 크로멘-6-온(중간체 5)**

[1239] 8-메톡시-6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-3-일 트라이플루오로메테인설포네이트(중간체 4)(1.0g, 2.67㎜ol), 포타슘 아세테이트(393㎎, 4.0㎜ol), DCM(65㎎, 0.08㎜ol)과의 [1,1-*비*스(다이페닐포스피노)페로센] 다이클로로팔라듐(II) 복합체, 1,1-*비*스(다이페닐포스피노)페로센(44㎎, 0.08㎜ol) 및 다이옥세인(20㎖)의 혼합물을 아르곤으로 분산시켰다. *비*스(피나콜라토)다이보론(746㎎, 2.94㎜ol)을 첨가하고, 추가 탈기 기간 후, 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 19시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 에터(25㎖)와 물(25㎖) 사이에 분배시키고, 상을 분리하고, 수성상을 에터(2×25㎖)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 포화 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농

축시켰다. 잔사를 DCM에 이어서 DCM 중 EtOAc 10%로 용리시키는 20g Si-(II) 카트리지 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 수득된 생성물을 사이클로헥세인(10㎖)으로 분쇄시킨 다음, 진공에서 건조시켜 표제 화합물(0.76g, 81%)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS (방법 5): R_t=1.65분; m/z=353.1 $[M+H]^+$ 및 R_t=1.11분; m/z=271.1 $[M-Pin+H]^+$.

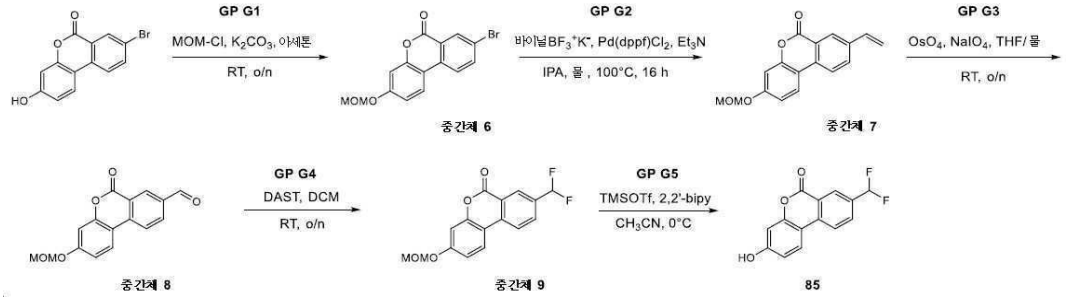
[1240] GP F3

[1241] **3-브로모-8-메톡시-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(84)**

[1242] MeOH(10㎖) 중 8-메톡시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)-6*H*-벤조[*c*] 크로멘-6-온(중간체 5)(352mg, 1.0mmol)의 현탁액을 물(10㎖) 중 구리(II)브로마이드(670mg, 3.0mmol)의 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 16시간 동안 가열 환류시킨 다음 냉각시켰다. 차가운 혼합물을 에터(2×25㎖)에 이어 DCM(2×25㎖)으로 추출하고, 합한 유기상을 소수성 프릿을 통해 여과한 다음, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 5g Si-(II) 카트리지 상에서 플래시 크로마토그래피로 정제하고, [1:1] DCM/사이클로헥세인에 이어 DCM으로 용리시켜 표제 화합물(240mg, 78%)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.80 (1H, d, J=3.0 Hz), 7.53 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.46-7.39 (2H, m), 3.95 (3H, s); LCMS (방법 5), R_t=1.53분; m/z=304.8, 306.8 $[M+H]^+$.

[1243] 절차 G

[1244] **8-(다이플루오로메틸)-3-(메톡시메톡시)-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(85)**

[1245] 

[1246] GP G1

[1247] **8-브로모-3-(메톡시메톡시)-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(중간체 6)**

[1248] 8-브로모-3-하이드록시-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(1.0g, 3.44mmol), K_2CO_3(1.42g, 10.31mmol) 및 클로로메틸 메틸 에터(0.39㎖, 5.15mmol)를 아세톤(10㎖)에 현탁시키고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 클로로메틸 메틸 에터(0.39㎖, 5.15mmol)의 추가적인 분취량을 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, DCM과 물 사이에 분산시켰다. DCM층을 염수로 세척하고, 건조시키고(PTFE 프릿), 증발시켜 생성물을 백색 고체(1g, 86%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (1H, s), 7.9 -7.88 (3H, m), 7.07-7.02 (2H, m), 5.25-5.24 (2H, m), 3.51 (3H, s).

[1249] GP G2

[1250] **3-(메톡시메톡시)-8-바이닐-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(중간체 7)**

[1251] 아이소프로판올(20㎖)과 물(10㎖) 중 8-브로모-3-(메톡시메톡시)-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(중간체 6)(1g, 2.98mmol), 포타슘 바이닐트라이플루오로보레이트(520mg, 3.88mmol), TEA(1.2㎖, 8.95mmol) 및 DCM(122mg, 0.15mmol)과의 [1,1'-*비*스(다이페닐포스피노)페로센]다이클로로팔라듐(II) 복합체의 혼합물을 밀봉된 튜브에 넣고, 비우고, 아르곤으로 퍼징(×3)하였다. 혼합물을 아르곤하에 90℃에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔사를 EtOAc와 물 사이에 분산시켰다. EtOAc층을 염수로 세척하고, 건조시키고(PTFE 프릿), 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 용리액으로서 사이클로헥세인 중 DCM 0%에서 50%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고체(705mg, 71%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.84 (1H, dd, J=2.0, 8.4

Hz), 7.07-7.02 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J=10.9, 17.6 Hz), 5.91 (1H, d, J=17.6 Hz), 5.40 (1H, d, J=11.0 Hz), 5.25 (2H, s), 3.51 (3H, s).

[1252] GP G3

[1253] **3-(메톡시메톡시)-6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-8-카브알데하이드(중간체 8)**

[1254] THF(40㎖) 중 3-(메톡시메톡시)-8-바이닐-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(중간체 7)(700mg, 2.48mmol)의 용액에 오스뮴 테트록사이드(0.25㎖, 0.025mmol)에 이어 소듐 페리오데이트(1.59g, 7.44mmol)의 용액을 첨가하고, 생성된 용액을 18시간 동안 교반하여 백색 현탁액을 수득하였다. 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔사를 DCM과 물 사이에 분배시키고, DCM층을 수성 소듐 설파이트, 염수로 세척한 다음, 건조시켜(PTFE 프릿) 백색 고체(700mg, 정량적)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.11 (1H, s), 8.83 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.30 (1H, dd, J=1.8, 8.4 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.04-8.00 (1H, m), 7.10-7.07 (2H, m), 5.27 (2H, s), 3.52 (3H, s); LCMS (방법 6): R_t=1.41분; m/z=284.2 $[M+1]^+$.

[1255] GP G4

[1256] **8-(다이플루오로메틸)-3-(메톡시메톡시)-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(중간체 9)**

[1257] DCM(3㎖) 중 3-(메톡시메톡시)-6-옥소-6*H*-벤조[*c*]크로멘-8-카브알데하이드(중간체 8)(190mg, 0.67mmol)의 현탁액을 아르곤하에 두었다. DAST(0.26㎖, 2.01mmol)를 적가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 포화 수성 $NaHCO_3$으로 중화하고, DCM층을 염수로 세척하고, 건조시키고(PTFE 프릿), 진공에서 농축시켰다. 잔사를 용리액으로서 사이클로헥세인 중 DCM 0%에서 70%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 옅은-황색 고체(175mg, 85%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 258114) δ 8.49 (1H, d, J=1.1 Hz), 8.12 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.98 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.96-7.92 (1H, m), 7.09-7.05 (2H, m), 6.76 (1H, t, J=56.1 Hz), 5.26 (2H, s), 3.51 (3H, s); LCMS (방법 6): R_t=1.55분 (m/z가 검출되지 않음 - 불량한 이온화).

[1258] GP G5

[1259] **8-(다이플루오로메틸)-3-하이드록시-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(85)**

[1260] MeCN 중 8-(다이플루오로메틸)-3-(메톡시메톡시)-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(중간체 9)(65mg, 0.21mmol) 및 2,2'-바이피리딜의 용액을 아르곤하에 밀봉된 튜브에 넣고, 얼음물에서 냉각시켰다. 트라이플루오로메틸 트라이플루오로메테인 설포네이트(0.08㎖, 0.42mmol)를 첨가하고, 용액을 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 물(0.5㎖)과 함께 30분 동안 교반한 다음, 진공에서 농축시키고, 잔사를 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. EtOAc층을 염수로 세척하고, 건조시키고(PTFE 프릿), 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔사를 용리액으로서 DCM 중 MeOH 0%에서 5%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 옅은-황색 고체로서 수득하였다. 생성물을 용리액으로서 사이클로헥세인 중 EtOAc 0%에서 50%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 추가 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(25mg, 45% 수율)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=8.5 Hz), 8.35 (1H, d, J=1.1 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.04 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.21 (1H, t, J=55.6 Hz), 6.88 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.78 (1H, d, J=2.4 Hz). LCMS (방법 3): R_t=4.03 분; m/z=260.9 $[M-H]^-$.

[1261] **절차 H**

[1262] **3-아미노-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(86)**

[1263] 

[1264] GP H1

[1265] **3-((다이페닐메틸렌)아미노)-8-메톡시-6*H*-벤조[*c*]크로멘-6-온(중간체 10)**

[1266] 유리 바이알을 THF(4.0㎖) 중 8-메톡시-6-옥소-6H-벤조[c]크로멘-3-일 트라이플루오로메테인설포네이트(중간체 4)(300㎎, 0.802㎜ol), 벤조페논 이민(0.20㎖, 1.20㎜ol), 세슘 카보네이트(392㎎, 1.20㎜ol) 및 XPhos-Pd-G3(76㎎, 0.080㎜ol)의 혼합물로 채웠다. 반응 혼합물을 비우고, 질소로 퍼징(×3)하고, 80℃에서 2시간 동안 가열하였다. 냉각된 혼합물을 EtOAc(×2)와 물 사이에 분배시키고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고($MgSO_4$), 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 용리액으로서 사이클로헥세인 중 EtOAc 5%에서 95%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고체(250㎎, 77%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (1H, d, J=9.0 Hz), 8.05 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.61 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.72-7.66 (2H, m), 7.53-7.46 (4H, m), 7.36-7.31 (2H, m), 7.33 (1H, ob. s), 7.27-7.21 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.73 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 3.89 (3H, s). LCMS (방법 5): R_t=1.94분; m/z=406.3 $[M+H]^+$.

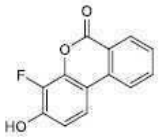
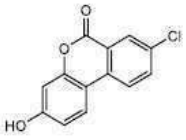
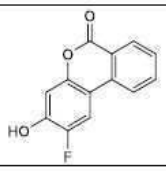
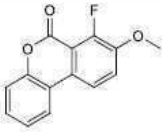
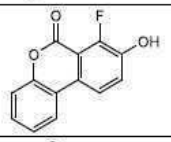
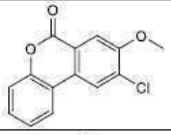
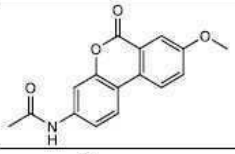
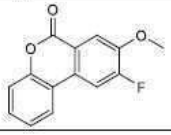
[1267] GP H1

[1268] **3-아미노-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(86)**

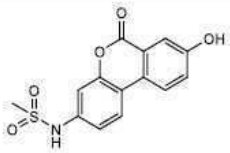
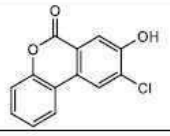
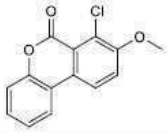
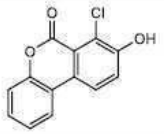
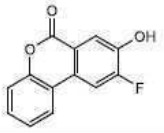
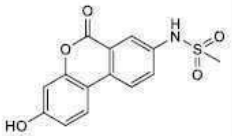
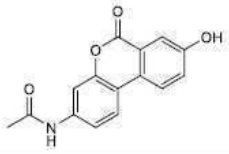
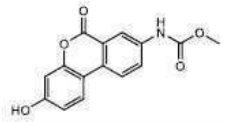
[1269] THF(3.0㎖) 중 3-((다이페닐메틸렌)아미노)-8-메톡시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(중간체 10)(250㎎, 0.617㎜ol)의 용액을 2M HCl(3.1㎖)로 처리하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 침전물을 여과에 의해 수집한 다음, 이를 MeOH에 용해시키고, MeOH-평형화된 SCX-2 카트리지에 적용하고; MeOH/DCM으로 세척한 후, 표제 화합물을 MeOH 중 7M NH_3을을 사용하여 용리시켜 생성물을 베이지색 고체(50㎎, 34%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.94 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.61 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J=2.8, 8.8 Hz), 6.67 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 6.54 (1H, d, J=2.3 Hz), 5.82 (2H, s), 3.92 (3H, s); LCMS (방법 1): R_t=3.91분; m/z=242.3$[M+H]^+$.

[1270] 표 1의 다음 예는 표시된 일반적인 절차(GP)를 이용하여 위에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

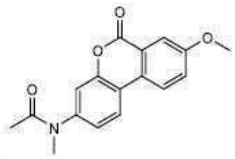
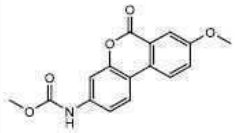
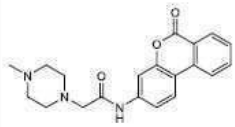
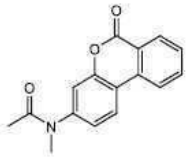
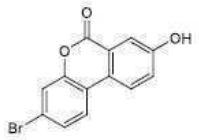
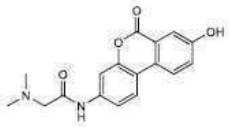
표 1

실시예	구조	일반적인 절차	^{1}H NMR 데이터 (400 MHz, DMSO-d_6) δ	LCMS m/z (M+H)	HPLC R_t (분)/QC 방법
(11)		A	10.81 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.27 (1H, d, J=7.3 Hz), 8.06 - 7.94 (2H, m), 7.67 (1H, dd, J=7.2, 7.2 Hz), 7.05 (1H, dd, J=8.0, 8.0 Hz)	231.1	3.96 / 1
(87)		A	10.48 (1H, s), 8.36 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J=2.3 Hz), 7.98 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.91 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.82 (1H, d, J=2.3 Hz)	245.1, 247.1	4.52 / 1
(88)		A	10.91 (1H, s), 8.39-8.33 (1H, m), 8.29-8.23 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz), 7.70-7.66 (1H, m), 6.99 (1H, d, J=3.7 Hz)	231.1	3.07 / 2
(89)		C	($CDCl_3$) 7.98 (1H, dd, J=1.5, 7.9 Hz), 7.88 (1H, dd, J=1.7, 9.0 Hz), 7.52-7.42 (2H, m), 7.35-7.28 (3H, m), 4.01 (3H, s)	245.2	4.60 / 1
(90)		C	10.72 (1H, s), 8.26-8.23 (1H, m), 8.13-8.10 (1H, m), 7.58-7.48 (2H, m), 7.40-7.36 (2H, m)	231.2	3.96 / 1
(91)		C	8.14 (1H, s), 7.94 (1H, dd J=1.5, 8.0 Hz), 7.86 (1H, s), 7.50-7.45 (1H, m), 7.40-7.32 (2H, m), 4.05 (3H,s)	260.9	5.06 / 3
(92)		A/D	10.29 (1H, s), 8.24 (2H, dd, J=8.9, 28.4 Hz), 7.78 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.64 (1H, d, J =2.7 Hz), 7.55-7.46 (2H, m), 3.91 (3H, s), 2.10 (3H, s)	284.0	3.72 / 3
(93)		C1	8.40 (1H, d, J=12.5 Hz), 8.30 (1H, dd, J=1.4, 7.9 Hz), 7.85 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.58-7.53 (1H, m), 7.44-7.38	244.9	4.70 / 3

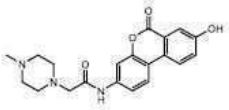
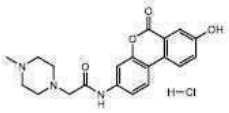
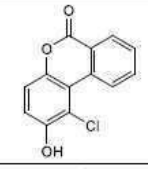
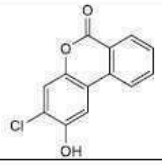
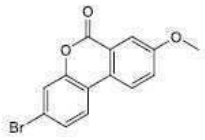
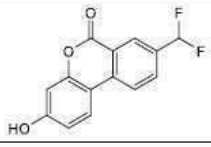
[1271]

			(2H, m), 4.01 (3H, s)		
(94)		A/D/C2	10.38-10.35 (1H, m), 10.15 (1H, s), 8.21-8.17 (2H, m), 7.55 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J=2.7, 8.7 Hz), 7.20-7.17 (2H, m), 3.09 (3H, s)	305.8	3.06 / 3
(95)		C	11.30, (1H, br s), 8.52 (1H, s), 8.32 (1H, dd J=1.2, 8.0 Hz), 7.76 (1H, s), 7.53-7.47 (1H, m), 7.41-7.34 (2H, m)	246.9	4.31 / 3
(96)		C1	($CDCl_3$) 8.08 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.98 (1H, dd J=1.3, 8.0 Hz), 7.48-7.42 (2H, m), 7.36-7.30 (2H, m), 4.05 (3H, S)	260.9	4.58 / 3
(97)		C	10.98 (1H, s), 8.28 (1H, d J=8.9 Hz), 8.25-8.21 (1H, m), 7.54 (1H, d J=8.8 Hz), 7.52-7.46 (1H, m), 7.39-7.33 (2H, m)	246.9	3.94 / 3
(98)		C	11.00 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=12.0 Hz), 8.27 (1H, dd, J=1.3, 8.0 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.54-7.49 (1H, m), 7.41-7.35 (2H, m)	230.3	3.96 / 3
(99)		A/D2	10.29 - 10.19 (2H, m), 8.25 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.10 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.00 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.69 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.76-6.75 (1H, m), 3.07-3.06 (3H, m)	305.9	3.07 / 3
(100)		A/D/C2	10.27 (1H, s), 8.19-8.12 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.54 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.46 (1H, dd, J=2.0, 8.7 Hz), 7.35 (1H, dd, J=2.7, 8.7 Hz), 2.09 (3H, s)	269.9	2.94 / 3
(101)		A/E	10.26 (1H, s), 10.07 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=2.3 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.07 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.92 (1H, dd, J=2.4, 8.8 Hz), 6.83	285.9	3.38 / 3

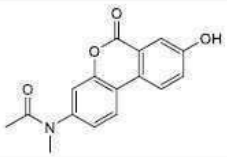
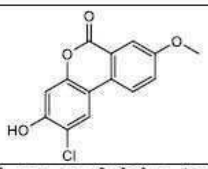
[1272]

			(1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.74 (1H, d, J=2.4 Hz), 3.71 (3H, s)		
(102)		A/E	8.41 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.35 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.57 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz), 7.50 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J=2.1, 8.5 Hz), 3.93 (3H, s), 3.24 (3H, s), 1.92 (3H, s)	297.9	3.84 / 3
(103)		A/E	10.06 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.64 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.58 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.53 (1H, dd, J=2.8, 8.9 Hz), 7.42 (1H, dd, J=2.1, 8.7 Hz), 3.91 (3H, s), 3.72 (3H, s)	299.8	4.18 / 3
(104)		A/D	10.09 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.30 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.23 (1H, dd, J=1.0, 7.9 Hz), 7.96-7.91 (1H, m), 7.85 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.66-7.60 (2H, m), 3.17 (2H, s), 2.54 (br s, 용매에 의해 가려진 부분), 2.39 (4H, br s), 2.18 (3H, s)	352.0	3.76 / 4
(105)		E	8.46 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.42 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.27 (1H, dd, J=1.2, 7.9 Hz), 8.01-7.95 (1H, m), 7.74-7.68 (1H, m), 7.52 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.41 (1H, dd, J=2.2, 8.5 Hz), 3.25 (3H, s), 1.94 (3H, br S)	268.0	3.77 / 4
(106)		F/C2	10.5 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.68 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.57 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz), 7.38 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz)	288.9	4.02 / 4
(107)		F/D2 (실시예 35의 브로마이드로부터)	10.34 (1H, s), 10.06 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.15 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.9, 8.6 Hz), 7.55	313.0	2.99 / 4

[1273]

			(1H, d, J=2.6 Hz), 7.35 (1H, dd, J=2.6, 8.7 Hz), 4.34 (1H, t, J=5.0 Hz), 3.48-3.40 (1H, m), 3.12 (2H, s), 2.29 (6H, s), 1.06 (1.8 H, t, J=7.0 Hz)		
(108)		F/D2 (실시예 35의 브로마이드로부터)	10.34 (1H, s), 10.01 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.16 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.81 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.59-7.53 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 3.16 (2H, s), 2.53 (br s 용매에 의해 가려짐), 2.40 (4H, br s), 2.18 (3H, s)	368.0	2.27 / 3
(108)*		F/D2 (실시예 35의 브로마이드로부터)	11.30-10.20 (3H, m), 8.25-8.16 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.58-7.53 (2H, m), 7.38, 1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 4.15-3.0 (br m, 물에 의해 가려진 신호), 2.80 (3H, s)	368.0	2.80 / 4
(109)		B/C2	10.47 (1H, s), 9.39 (1H, d, J=8.3Hz), 8.36 (1H, dd, J=1.4, 7.8 Hz), 8.03-7.97 (1H, m), 7.79-7.74 (1H, m), 7.33 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.23 (1H, d, J=9.0 Hz)	246.9	4.01 / 3
(110)		B/C2	10.50 (1H, br s), 8.26 (1H, dd, J=2.2, 7.9 Hz), 8.17 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.00-7.94 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.74-7.68 (1H, m), 7.56 (1H, s)	246.9	3.04 / 4
(111)		F	($CDCl_3$) 8.00 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.84 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.80 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.53 (1H, d, J=1.9 Hz), 7.46-7.39 (2H, m), 3.95 (3H, s)	304.8, 306.8	5.30 / 3
(85)		A/G	($CDCl_3$) 10.50 (1H, s), 8.41 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.35 (1H, d, J=0.8 Hz), 8.21 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.06-8.02 (1H, m), 7.21 (1H, t,	260.9	4.03 / 3

[1274]

			J=55.5 Hz), 6.88 (1H, dd, J=2.4, 8.7 Hz), 6.78 (1H, d, J=2.4 Hz)		
(112)		A/E	10.46 (s, 1H), 8.32-8.26 (m, 2H), 7.58 (d, J=2.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).	283.9	3.06 / 3
(113)		A	11.05 (1H, br s), 8.35 (1H, s), 8.33 (1H, ob d J=8.4 Hz), 7.64 (1H, d J=2.8 Hz), 7.53 (1H, dd J=2.8, 8.8 Hz), 6.97 (1H, s), 3.94 (3H, s)	276.9	3.00 / 4

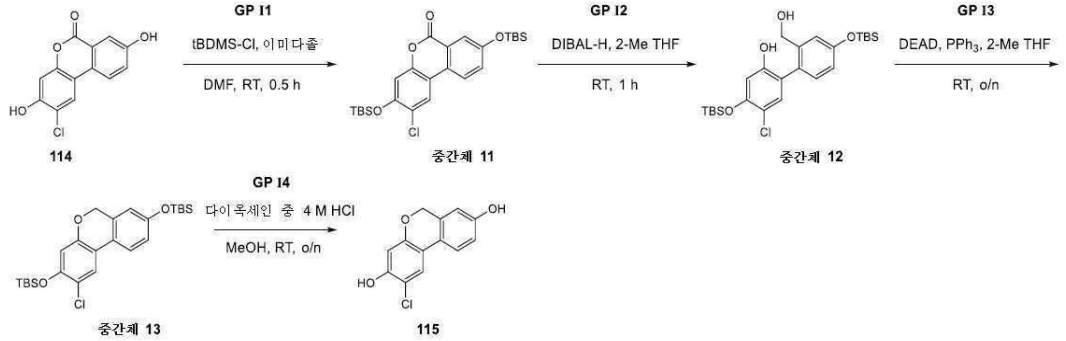
*= 1.1 eq 수성 HCl로 처리하고 동결건조한 후 염을 제조하였다. 달리 명시되지 않는 한, NMR 스펙트럼은 d_6-DMSO에서 얻었다.

[1275]

[1276] B) 에터 및 아마이드 "A" 그룹 유사체

[1277] **절차 I**

[1278] **2-클로로-3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(114) 및 2-클로로-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올(115)**



[1279]

[1280] **2-클로로-3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(114)**

[1281] 2-클로로-3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온을 일반적인 절차 C2를 사용하여 **113**으로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 8.19 (1H, d J=8.8 Hz), 7.51 (1H, d J=2.6 Hz), 7.31 (1H, dd J=2.7, 8.7 Hz), 6.91 (1H, s); LCMS (방법 3): R_t=3.52분; m/z=260.9 $[M-H]^-$.

[1282] **GP I1**

[1283] **3,8-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-클로로-6H-벤조[c]크로멘-6-온(중간체 11)**

[1284] DMF(15㎖) 중 2-클로로-3,8-다이하이드록시-6H-벤조[c]크로멘-6-온(**114**)(2.37g, 9.04mmol)의 현탁액을 이미다졸(2.46g, 36.14mmol)에 이어 TBDMSCl로 처리하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 EtOAc(×3)와 물 사이에 배분시키고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(PTFE 프릿), 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 용리액으로서 사이클로헥세인 중 DCM 0%에서 25%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 백색 고체(2.0g, 45%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.94 (1H, s), 7.85 (1H, d J=8.7 Hz), 7.76 (1H, d J=2.6 Hz), 7.31 (1H, dd J=2.7, 8.7 Hz), 6.89 (1H, s), 1.05 (9H, s), 1.01 (9H, s), 0.28 (6H, s), 0.26 (6H, s).

[1285] **GP I2**

[1286] **4,4'-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-5-클로로-2'-(하이드록시메틸)-[1,1'-바이페닐]-2-올(중간체 12)**

[1287] 2-Me THF(10㎖) 중 3,8-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-클로로-6H-벤조[c]크로멘-6-온(중간체 11)(385mg, 0.784mmol)의 용액에 DIBAL-H(THF 중 1.0M; 1.60㎖, 1.60mmol)를 적가하고, 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 얼음 수조에서 냉각시킨 다음, 15% 수성 NaOH(0.1㎖)에 이어 물(0.16㎖)을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 30분 동안 교반한 후, Na_2SO_4를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 Celite® 및 패드를 통해 여과하고, DCM으로 세척하고, 합한 유기층 진공에서 농축시켜 황색 고체(388mg, 정량적)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (1H, s), 7.04 (1H, d J=8.3 Hz), 6.98 (1H, s), 6.88 (1H, s), 6.79 (1H, d J=7.7 Hz), 6.42 (1H, s), 4.27 (2H, m), 1.23 (1H, m), 1.02 (9H, s), 0.98 (9H, s), 0.20 (6H, s), 0.19 (6H, s).

[1288] **GP I3**

[1289] **((2-클로로-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비스*(옥시))*비스*(tert-뷰틸다이메틸실레인)(중간체 13)**

[1290] 2-Me THF(5.0㎖) 중 4,4'-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-5-클로로-2'-(하이드록시메틸)-[1,1'-바이페닐]-2-올(중간체 12)(388mg, 0.783mmol) 및 트라이페닐포스핀(308mg, 1.17mmol)의 용액에 DEAD(0.18㎖)를 적가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 용액을 진공에서 농축시키고, 용리액으로서 사이클로헥세인 중 EtOAc 0%에서 50%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 반순수 생성물을 수득하였다. LCMS 분석은 목적하는 생성물과 완전히 탈보호된 다이올의 약 70%를 제공하였다. 미정제 반응 혼합물을 정제 없이 다음 단계로 옮겼다.

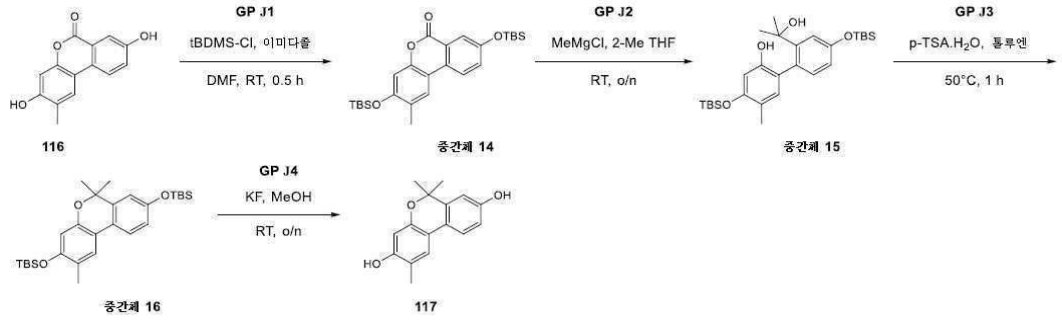
[1291] GP I4

[1292] **2-클로로-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올(115)**

[1293] MeOH(5.0㎖) 중 미정제 ((2-클로로-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비*스(옥시))*비*스(tert-뷰틸 다이메틸 실레인)(중간체 13)(0.783mmol)의 용액을 다이옥세인(1.96㎖, 7.83mmol) 중 4M HCl로 처리하고, 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시키고, 잔사를 DCM(×2)과 물 사이에 분배시켰다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 진공에서 농축시키고, 미정제 잔사를 용리액으로서 사이클로헥세인 중 EtOAc 0%에서 50%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 옅은-황색 고체(60mg, 31% 수율)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (1H, br s), 9.60 (1H, br s), 7.66 (1H, s), 7.54 (1H, d J=8.3 Hz), 6.74 (1H, d J=7.5 Hz), 6.62 (1H, s), 6.53 (1H, s), 4.99 (2H, s); LCMS (방법 3): R_t=3.57분; m/z=246.9 $[M-H]^-$.

[1294] **절차 J**

[1295] **3,8-다이하이드록시-2-메틸-6H-벤조[c]크로멘-6-온(116) 및 2,6,6-트라이메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올(117)**



[1296]

[1297] **3,8-다이하이드록시-2-메틸-6H-벤조[c]크로멘-6-온(116)**

[1298] 3,8-다이하이드록시-2-메틸-6H-벤조[c]크로멘-6-온을 일반적인 절차 A 및 C2를 사용하여 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.15 (2H, br s), 8.11 (1H, d J=8.9 Hz), 7.92 (1H, s), 7.50 (1H, d J=2.7 Hz), 7.31 (1H, dd J=2.7, 8.7 Hz), 6.74 (1H, s), 2.21 (3H, s); LCMS (방법 3): R_t=3.45분; m/z=242.9 $[M+1]^+$.

[1299] GP J1

[1300] **3,8-*비*스((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-메틸-6H-벤조[c]크로멘-6-온(중간체 14)**

[1301] 3,8-*비*스((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-메틸-6H-벤조[c]크로멘-6-온을 일반적인 절차 I1을 사용하여 3,8-다이하이드록시-2-메틸-6H-벤조[c]크로멘-6-온(120)으로부터 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (1H, d J=8.7 Hz), 7.76 (1H, d J=2.7 Hz), 7.71 (1H, s), 7.28 (1H, dd J=2.6, 8.8 Hz), 6.78 (1H, s), 2.29 (3H, s), 1.03 (9H, s), 1.01 (9H, s), 0.27 (6H, s), 0.26 (6H, s).

[1302] GP J2

[1303] **4,4'-*비*스((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2'-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸-[1,1'-바이페닐]-2-올(중간체 15)**

[1304] 2-Me THF(6.0㎖) 중 3,8-*비*스((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2-메틸-6H-벤조[c]크로멘-6-온(중간체 14)(300mg, 0.637mmol)의 용액에 MeMgCl(THF 중 3.0M; 0.64㎖, 1.92mmol)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 포화 수성 NH_4Cl로 반응 혼합물의 반응을 중지시키고, EtOAc로 추출(×2)한 후 건조(Na_2SO_4)시키고, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일(320mg, 정량적)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.10 (1H, d J=2.5 Hz), 6.94 (1H, d J=8.2 Hz), 6.86 (1H, s), 6.75 (1H, dd J=2.5, 8.2 Hz), 6.43 (1H, s), 5.08 (1H, s), 2.13 (3H, s), 2.04 (1H, s), 1.53 (3H, s), 1.42 (3H, s), 1.03 (9H, s), 1.01 (9H, s), 0.26 (3H,

s), 0.25 (3H, s), 0.24 (6H, s).

[1305] GP J3

[1306] **((2,6,6-트라이메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비*스(옥시))비스(tert-뷰틸다이메틸실레인)(중간체 16)**

[1307] 톨루엔(5.0㎖) 중 4,4'-*비*스((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2'-(2-하이드록시프로판-2-일)-5-메틸-[1,1'-바이페닐]-2-올(중간체 15)(320㎎, 0.637㎜ol)의 용액을 PTSA·H_2O로 처리하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 용액을 용리액으로서 DCM을 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 직접 정제하여 생성물을 무색 오일(280㎎, 90%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (1H, d J=8.4 Hz), 6.38 (1H, s), 6.77 (1H, dd J=2.4, 8.4 Hz), 6.68 (1H, d J=2.4 Hz), 6.39 (1H, s), 2.19 (3H, s), 1.57 (6H, s), 1.02 (9H, s), 0.99 (9H, s), 0.23 (6H, s), 0.21 (6H, s). LCMS (방법 3): R_t=3.57분; m/z=246.9 $[M-H]^-$.

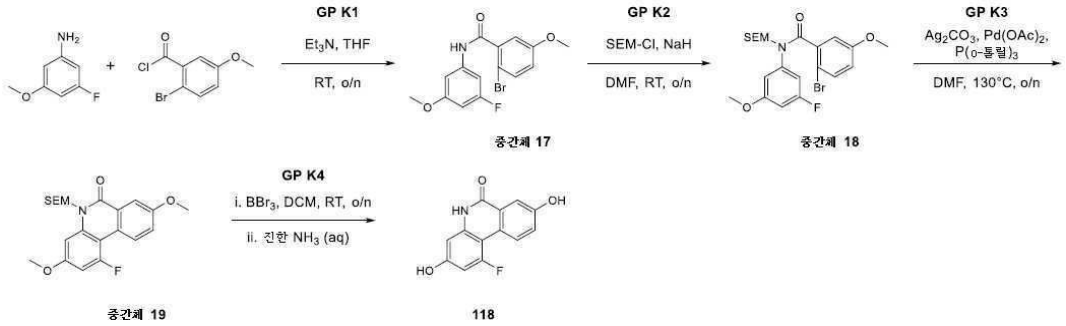
[1308] GP J4

[1309] **2,6,6-트라이메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올(117)**

[1310] MeOH(5.0㎖) 중 ((2,6,6-트라이메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비*스(옥시))*비*스(tert-뷰틸 다이메틸실레인)(중간체 16)(270㎎, 0.557㎜ol)의 현탁액을 고체 KF(97㎎, 1.67㎜ol)로 처리하고, 생성된 현탁액을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 HMN에 흡착시키고, 용리액으로서 사이클로헥세인 중 EtOAc 0%에서 30%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 반순수 생성물을 옅은-황색 오일(121㎎)로서 수득하였다. DCM 및 n-펜테인의 혼합물로부터 분쇄에 의해 추가 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(91㎎, 64%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.40 (1H, s), 9.32 (1H, s), 7.47 (1H, d J=8.4 Hz), 7.38 (1H, s), 6.71 (1H, dd J=2.3, 8.4 Hz), 6.66 (1H, d J=2.3 Hz), 6.31 (1H, s), 2.09 (3H, s), 1.50 (6H, s); LCMS (방법 3): R_t=3.80분; m/z=257.1 $[M+H]^+$.

[1311] **절차 K**

[1312] **1-플루오로-3,8-다이하이드록시페난트리딘-6(5H)-온(118)**



[1313]

[1314] GP K1

[1315] **2-브로모-N-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-5-메톡시벤즈아마이드(중간체 17)**

[1316] THF(15㎖) 중 2-브로모-5-메톡시벤조일 클로라이드(694㎎, 2.78㎜ol)의 용액에 트라이에틸아민(0.58㎖, 4.17㎜ol)에 이어 5-메톡시아닐린(393㎎, 2.78㎜ol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 물과 DCM(×2) 사이에 분배시키고, 합한 유기 추출물을 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 용리액으로서 사이클로헥세인 중 DCM 0%에서 100%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 옅은-황색 고체(700㎎, 71% 수율)로서 수득하였다. LCMS (방법 6): R_t=1.53분; m/z=354.2/356.2 $[M+H]^+$.

[1317] GP K2

[1318] **2-브로모-N-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-5-메톡시-N-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸) 벤즈아마이드(중간체 18)**

[1319] 무수 DMF(3.0㎖) 중 2-브로모-N-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-5-메톡시벤즈아마이드(중간체 17)(300㎎, 1.09㎜ol)의 용액을 NaH(60wt%; 87㎎, 2.18㎜ol)로 처리하고, 가스 발생이 중단될 때까지 실온에서 30분 동안 교반하였다.

SEM-Cl(0.72㎖, 3.27mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 실온에서 18시간 동안 계속 교반하였다. 생성된 용액을 물(100㎖)로 희석한 다음, EtOAc로 추출(×3)하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척한 다음, 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 용리액으로서 사이클로헥세인 중 EtOAc 0%에서 30%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 옅은-황색 고체(430mg, 97% 수율)로서 수득하였다. LCMS (방법 6): R_t=1.89분; m/z=482.3/484.3 $[M+H]^+$.

[1320] GP K3

[1321] 1-플루오로-3,8-다이메톡시-5-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)페난트리딘-6(5H)-온(중간체 19)

[1322] 마이크로웨이브 바이알을 무수 DMF(8.0㎖) 중 2-브로모-N-(3-플루오로-5-메톡시페닐)-5-메톡시-N-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸) 벤즈아마이드(중간체 18)(830mg, 1.71mmol)의 용액으로 채웠다. $AgCO_3$(945mg, 3.43mmol), $Pd(OAc)_2$(58mg, 0.257mmol) 및 트라이(o-톨릴)포스핀(156mg, 0.514mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 아르곤하에 탈기시킨 후, 130℃에서 18시간 동안 가열하였다. 냉각된 반응 혼합물을 Celite®를 통해 여과한 다음, 물과 EtOAc(×3) 사이에 분배시키고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척한 다음, 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 용리액으로서 사이클로헥세인 중 EtOAc 0%에서 50%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 반순수 생성물(270mg)을 수득하였다. DCM 및 n-펜테인의 혼합물로부터 분쇄에 의한 추가 정제로 더 순수한 물질을 수득하였지만, 순수한 표제 화합물을 백색 고체(186mg, 27%)로서 수득하기 위해 용리액으로서 사이클로헥세인 중 EtOAc 0%에서 20%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피에 의한 추가 정제가 필요하였다.

[1323] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (1H, dd J=2.5, 9.1 Hz), 7.98 (1H, d J=3.0 Hz), 7.33 (1H, m), 7.04 (1H, m), 6.66 (1H, dd J=2.5, 14.9 Hz), 5.83 (2H, s), 3.95 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.76 (2H, t J=7.9 Hz), 0.97 (2H, t, J=8.1 Hz), -0.02 (9H, s).

[1324] GP K4

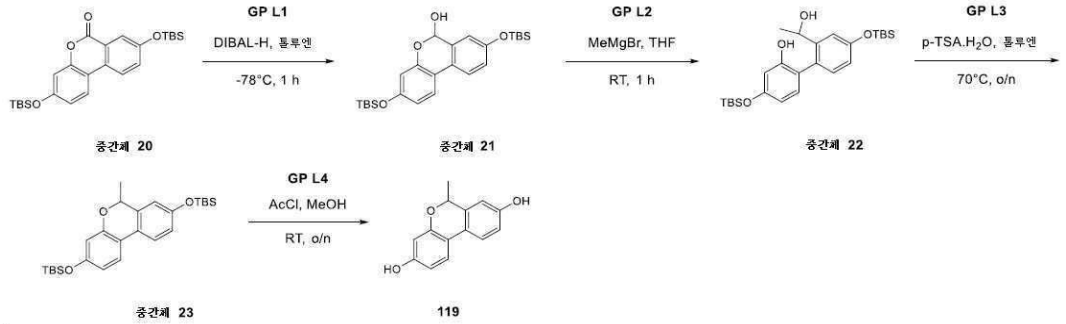
[1325] 1-플루오로-3,8-다이하이드록시페난트리딘-6(5H)-온(118)

[1326] DCM(2.0㎖) 중 1-플루오로-3,8-다이메톡시-5-((2-(트라이메틸실릴)에톡시)메틸)페난트리딘-6(5H)-온(중간체 19)(86mg, 0.213mmol)의 용액을 BBr_3으로 적가 처리하고, 생성된 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 물로 조심스럽게 반응 혼합물의 반응을 중지시킨 다음, MeOH(×4)와 공비혼합시켜 SEM 보호기의 부분적 탈보호로부터 중간체 하이드록시 메틸 아마이드를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS (방법 6): R_t=1.09분; m/z=276.0 $[M+1]^+$.

[1327] 중간체 하이드록시메틸 아마이드를 진한 수성 암모니아(3.0㎖)로 처리하고, 생성된 탁한 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, MeOH(×4)와 공비혼합시켜 미정제 생성물을 회색 고체로서 수득하였다. 물(+0.1% 폼산) 중 MeCN 3%에서 97%를 사용하여 C18-실리카 상에서 역상 크로마토그래피로 추가 정제한 후 동결건조시켜 순수한 표제 화합물을 회색-백색 고체(52mg, 84%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (1H, br s), 10.05 (2H, br s), 8.28 (1H, d J=9.2 Hz), 7.66 (1H, d J=2.3 Hz), 7.25 (1H, m), 6.64 (1H, s), 6.49 (1H, d J=15.3 Hz); LCMS (방법 3): R_t=2.98분; m/z=246.0 $[M+1]^+$.

[1328] 절차 L

[1329] **6-메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올(119)**



[1330]

[1331] **GP L1**

[1332] **3,8-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(중간체 20)**

[1333] 3,8-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온을 일반적인 절차 I1을 사용하여 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.76 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.26 (s, 6H), 0.24 (s, 6H).

[1334] **GP L2**

[1335] **3,8-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-올(중간체 21)**

[1336] 불활성 분위기하에 -78℃에서 톨루엔(20㎖) 중 3,8-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-온(중간체 20)(912㎎, 2.0㎜ol)의 용액에 DIBAL-H(톨루엔 중 1M, 2.10㎖, 2.10㎜ol)를 천천히 첨가하였다. -78℃에서 1시간 동안 계속 교반하였다. Fieser 워크업에 이어 정규 Fieser 워크업에 따라 -78℃에서 물을 첨가하여 반응 혼합물의 반응을 중지시켰다. 실리카를 통해 여과하고, 진공에서 용매를 제거하여 목적하는 락톨을 백색 고체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다(921㎎, 정량적). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60 (dd, J = 8.9, 6.9 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.62 - 6.58 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.25 - 0.18 (m, 12H).

[1337] **GP L3**

[1338] **4,4'-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2'-(1-하이드록시에틸)-[1,1'-바이페닐]-2-올(중간체 22)**

[1339] 불활성 분위기하에 0℃에서 무수 THF(10㎖) 중 3,8-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-6H-벤조[c]크로멘-6-올(중간체 21)(458㎎, 1㎜ol)의 용액에 MeMgBr(Et_2O 중 3M, 1.0㎖)을 첨가하였다. 0℃에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 물(100㎖)로 반응 혼합물의 반응을 중지시키고, 혼합물을 Et_2O로 추출하고; 에터계(ethereal) 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, Et_2O 세척액으로 실리카를 통해 여과한 다음, 진공에서 농축시켰다. 미정제 잔사를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다(475㎎, 정량적).

[1340] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.4H), 7.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 0.6H), 7.07 (s, 0.4H), 7.04 (s, 0.6H), 6.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.4H), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 0.6H), 6.86 - 6.78 (m, 1H), 6.52 - 6.43 (m, 2H), 4.79 (q, *J* = 6.4 Hz, 0.4H), 4.73 (q, *J* = 6.5 Hz, 0.6H), 1.36 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.2H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1.8H), 1.01 (s, 7.2H), 1.00 (s, 10.8H), 0.25 (s, 4.8H), 0.24 (s, 7.2H).

[1341] **GP L4**

[1342] **((6-메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비스*(옥시))*비스*(tert-뷰틸다이메틸실레인)(중간체 23)**

[1343] 톨루엔(10㎖) 중 4,4'-*비스*((tert-뷰틸다이메틸실릴)옥시)-2'-(1-하이드록시에틸)-[1,1'-바이페닐]-2-올(중간체 22)(470㎎, 0.98㎜ol)의 용액에 PTSA 1수화물(19.0㎎, 0.19㎜ol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 70℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 DCM 세척액으로 실리카를 통해 여과하고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카, DCM/사이클로헥세인 0%에서 25%)로 정제하여 목적하는 에터를 백색 고체(411㎎, 90%)로서 수득

하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.17 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.98 (s, 9H) 0.92 - 0.84 (m, 3H), 0.21 (s, 6H), 0.20 (s, 6H).

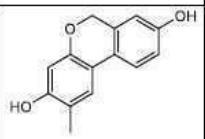
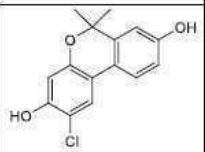
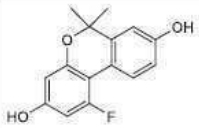
[1344] GP L5

[1345] **6-메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이올(119)**

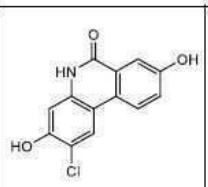
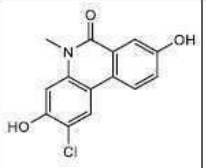
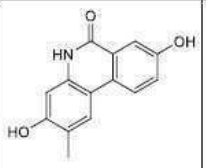
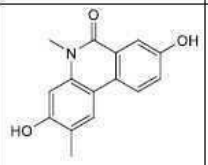
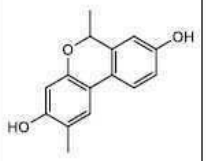
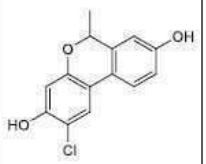
[1346] 0℃에서 무수 MeOH(10㎖) 중 ((6-메틸-6H-벤조[c]크로멘-3,8-다이일)*비스*(옥시))*비스*(tert-뷰틸다이메틸실레인)(중간체 23)(411㎎, 0.90㎜ol)의 용액에 아세틸 클로라이드(96㎖, 1.35㎜ol)를 천천히 첨가하고, 생성된 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 제거하고, 잔사를 칼럼 크로마토그래피(실리카, EtOAc/사이클로헥세인 0%에서 100%)로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(202㎎, 98%)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.49 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.14 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1347] 표 2의 다음 예는 표시된 일반적인 절차(GP)를 이용하여 위에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

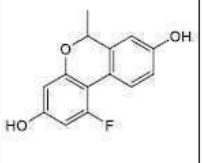
표 2

실시예	구조	일반적인 절차	^{1}H NMR 데이터 (400 MHz, DMSO-d_6) δ	LCMS m/z (M+H)	HPLC R_t (분)/QC 방법
(120)		I	9.42 (2H, br s), 7.46 (1H, d J=8.4 Hz), 7.39 (1H, s), 6.72 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.36 (1H, s), 4.91 (2H, s), 2.10 (3H, s)		3.46 / 3
(121)		I	9.79 (2H, br s), 7.60 (1H, d J=8.1 Hz), 6.77 (1H, dd J=2.5, 8.5 Hz), 6.67 (1H, d J=2.4 Hz), 6.30 (1H, dd J=2.3, 13.5 Hz), 6.24 (1H, m), 4.95 (2H, s)	231.1 [M-H]$^-$	3.41 / 3
(122)		J	절차의 분석 데이터		
(123)		J	9.76 (2H, v br s), 7.64 (1H, d J=8.2 Hz), 6.78-6.72 (1H, obs m), 6.74 (1H, s), 6.27 (1H, dd J=2.3, 13.7 Hz), 6.18 (1H, m), 1.50 (6H, s)	259.0 [M-H]$^-$	3.78 / 3
(124)		K	10.18 (2H, br s), 8.32 (1H, d J=9.2 Hz), 7.73 (1H, d J=2.4 Hz), 7.25 (1H, m), 6.75 (1H, s), 6.62 (1H, d J=15.3 Hz), 3.64 (3H, s)	260.0	2.32 / 4

[1348]

(125)		K	11.51 (1H, br s), 10.58 (1H, br s), 10.04 (1H, br s), 8.21 (1H, d J=8.9 Hz), 8.19 (1H, s), 7.58 (1H, d J=2.7 Hz), 7.21 (1H, d J=2.7, 8.8 Hz), 6.95 (1H, s)	259.9 [M-H]$^-$	3.12 / 3
(126)		K	10.52 (1H, v br s), 10.07 (1H, br s), 8.30 (1H, s), 8.26 (1H, d J=8.9 Hz), 7.64 (1H, d J=2.6 Hz), 7.22 (1H, d J=2.6, 8.7 Hz), 7.04 (1H, s), 3.62 (3H, s)	276.0	3.34 / 3
(127)		K	11.34 (1H, s), 9.81 - 9.76 (2H, br s), 8.15 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.90 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.7, 8.7 Hz), 6.77 (1H, s), 2.19 (3H, s)	242.0	3.05 / 3
(128)		K	9.87 (2H, br s), 8.19 (1H, d J= Hz), 8.03 (1H, s), 7.64 (1H, d J=2.7 Hz), 7.21 (1H, d J=2.7, 8.8 Hz), 6.88 (1H, s), 3.62 (3H, s), 2.24 (3H, s)	256.0	3.26 / 3
(129)		L	9.57-9.26 (2H, br s), 9.59 (1H, br s), 7.47 (1H, d J=8.4 Hz), 7.39 (1H, s), 6.73 (1H, dd J=2.4, 8.4 Hz), 6.59 (1H, d J=2.3 Hz), 6.35 (1H, s), 5.09 (1H, q J=6.5 Hz), 2.10 (3H, s), 1.43 (1H, d J=6.5 Hz)	242.0	3.63 / 4
(130)		L	10.18 (1H, br s), 9.59 (1H, br s), 7.66 (1H, s), 7.55 (1H, d J=8.5 Hz), 6.74 (1H, dd J=2.5, 8.4 Hz), 6.61 (1H, d J=2.4 Hz), 6.51 (1H, s), 5.18 (1H, q J=6.5 Hz), 1.43 (1H, d J=6.5 Hz)	263.9	3.76 / 3

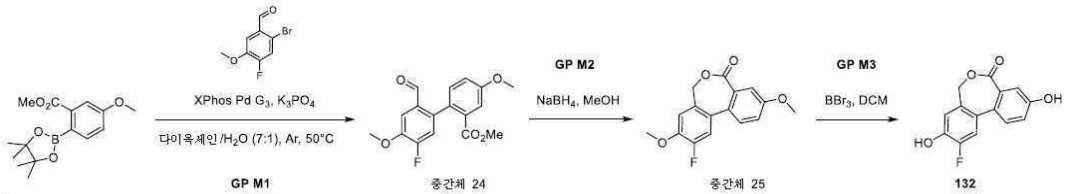
[1349]

(131)		L	10.31-9.25 (2H, 2 x br s), 7.62 (1H, d J=8.3 Hz), 6.76 (1H, dd J=2.5, 8.5 Hz), 6.66 (1H, d J=2.5 Hz), 6.28 (1H, dd J=2.3, 13.6 Hz), 6.23-6.20 (1H, m), 5.18 (1H, q J=6.5 Hz), 1.45 (1H, d J=6.5 Hz)	245.0 [M-H]$^-$	2.87 / 4

[1350] 달리 명시되지 않는 한 NMR 스펙트럼은 DMSO-d_6 에서 얻었다.

[1351] **절차 M**

[1352] **10-플루오로-3,9-다이하이드록시다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온(132)**

[1353] 

[1354] **GP M1**

[1355] **메틸 5'-플루오로-2'-폼일-4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-카복실레이트(중간체 24)**

[1356] 다이옥세인(4㎖)과 물(0.4㎖) 중 2-브로모-4-플루오로-5-메톡시벤즈알데하이드(250㎎, 1.07㎜ol), 메틸 5-메톡시-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-다이옥사보롤란-2-일)벤조에이트(345㎎, 1.18㎜ol) 및 포타슘 포스페이트(683㎎, 3.22㎜ol)의 혼합물을 튜브에 넣고, 아르곤으로 10분 동안 퍼징하여 탈기시켰다. 그런 다음, XPhos-Pd-G3(45㎎, 0.05㎜ol)을 첨가하고, 혼합물을 밀봉시키고, 탈기시키고, 아르곤으로 퍼징하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 가열하였다. 생성된 냉각된 혼합물을 물로 희석한 다음, EtOAc로 추출(×3)하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척한 다음, 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 용리액으로서 사이클로헥세인 중 EtOAc 0%에서 25%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 옅은-갈색 오일(280㎎, 82% 수율)로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.55 (1H, d, J=2.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.14 - 7.08 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=11.2 Hz), 3.99 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.67 (3H, s).

[1357] **GP M2**

[1358] **10-플루오로-3,9-다이메톡시다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온(중간체 25)**

[1359] MeOH(4㎖) 중 메틸 5'-플루오로-2'-폼일-4,4'-다이메톡시-[1,1'-바이페닐]-2-카복실레이트(중간체 24)(270㎎, 0.85㎜ol)의 용액에 소듐 보로하이드라이드(32㎎, 0.85㎜ol)를 조금씩 첨가하였다. 용액을 30분 동안 교반한 다음, 물로 반응을 중지시키고, 증발시켰다. 생성된 혼합물을 물 및 EtOAc로 희석하고; 이를 여과에 의해 단리하고, 다량의 에틸 아세테이트에 용해시키고, 합한 유기 추출물을 진공에서 농축시켜 계면에서 큰 침전물이 생성되었다. 고체 잔사를 $CHCl_3$/MeOH에 용해시키고, 부피의 절반을 증발시키고, 그 결과 생성물 백색 고체로서 결정화되었으며; 모액을 HMN에 흡착시키고, 용리액으로서 DCM 중 EtOAc 0%에서 5%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 추가적인 생성물을 수득하였다. 생성물의 2개의 배취(batch)를 합하여 표제 화합물을 백색 고체(150㎎, 61% 수율)로서 수득하였다.

[1360] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.44 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.33 (1H, d, J=11.9 Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.7, 8.8 Hz), 7.04 (1H, d, J=8.2 Hz), 5.03 - 4.89 (2H, m), 3.96 (3H, s), 3.91 (3H, s).

[1361] **GP M3**

[1362] **10-플루오로-3,9-다이하이드록시다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온(132)**

[1363] 10-플루오로-3,9-다이메톡시다이벤조[c,e]옥세핀-5(7H)-온(중간체 25)(145㎎, 0.5㎜ol)을 DCM(10㎖)에 현탁시키고, 보론 트라이브로마이드(2㎖, DCM 중 1M 용액, 2.0㎜ol)를 실온에서 적가하였다. 생성된 황색 용액을 밤새 교반하여 황색 현탁액을 수득하였다. 혼합물을 얼음물에서 냉각시키고, 아이소프로판올(5㎖)을 적가하여 반응을 중지시켰다. 용매를 진공에서 제거하였다. 생성된 베이지색 분말을 MeOH에 용해시키고, HMN에 흡착시키고, DCM 중 EtOAc 0%에서 30%를 사용하여 실리카 상에서 크로마토그래피로 정제하여 불순한 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로서 DCM 중 MeOH 0%에서 5%를 사용하여 실리카 상에서 재정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(25㎎, 19%)로서 수득하였다.

[1364] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 - 9.60 (2H, m), 7.50 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.47 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.19 (1H, d, J=2.7 Hz), 7.16 (1H, d, J=8.9 Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.7, 8.6 Hz), 5.10 - 4.74 (2H, m). LCMS (방법 3): R_t=2.96분; m/z=259.0 $[M-H]^-$.

[1365] 추가적인 화합물은 위의 절차에서 채택된 방법에 따라 제조하였다.

[1366] **실시예 3: 세포 생존율 검정**

[1367] 세포 생존율을 CellTiter-Glo® 2.0 검정을 사용하여 결정하였다. 검정 w는 존재하는 ATP의 양을 정량화함으로써 배양에서 생존 가능한 세포의 수를 결정하는 균질한 방법을 제공하며, 이는 대사적으로 활성인 세포의 존재를 나타낸다.

[1368] 제1일에, C2C12 근아세포(ATCC #CRL-1772)를 흰색 벽의 투명한 버텀 96w 플레이트에서 10% 열 불활성화 소태아 혈청(FBS) 및 페니실린-스트렙토마이신(100 U/㎖)이 첨가된 일반 DMEM 배지에 8,000개 세포/웰로 시딩하였다. 제2일에, 세포를 0.1%의 DMSO(비히클, 플레이트당 n=6), 양성 대조군으로서 Torin-2(플레이트당 n=6) 및 2-배 희석으로 50 μM에서 시작하는 8-포인트 농도-반응 곡선의 테스트 화합물(플레이트당 및 농도당 n=1)로 처리하였다. 동일한 치료 방식으로 3개의 상이한 96-웰 플레이트를 사용하여 테스트 화합물 및 농도당 총 3개의 생물학적 복제물을 얻었다. 제3일에, CellTiter-Glo 시약(2x 스톡)(프로메가(Promega))을 첨가하고, 오비탈 진탕기에서 2분 동안 혼합하고, 암실에서 실온에서 10분 동안 인큐베이션한 후, PHERAstar 판독기(0.25초)를 사용하여 발광을 측정하였다. 각 테스트 화합물 농도의 효능 백분율(percentage of efficacy: PE)은 비히클(0.1% DMSO)과 비교하여 신호 저해에 해당하며, 다음과 같이 계산하였다: *PE=100-((화합물의 신호)/(평균 신호 비히클))×100.*

[1369] **실시예 4: 항염증 검정**

[1370] 화합물의 항염증 효과를 지질다당류(lipopolysaccharide: LPS)로 자극 시 IL-6 사이토카인의 생산을 측정함으로써 결정하였다.

[1371] 제1일에, RAW264.7 세포(ATCC #TIB-71)를 96w 플레이트(코팅되지 않음)에서 10% 열 불활성화 소태아 혈청(FBS) 및 페니실린-스트렙토마이신(100 U/㎖)이 첨가된 일반 DMEM 배지에 20,000개 세포/웰로 시딩하였다. 제2일에, 세포를 0.1% DMSO(비히클, 플레이트당 n=6), 50 μM 우롤리틴 A(양성 대조군, 플레이트당 n=6) 및 2-배 희석으로 50 μM에서 시작하는 8-포인트 농도-반응 곡선의 테스트 화합물(플레이트당 및 농도당 n=1)로 처리하였다. 동일한 치료 방식으로 2개의 상이한 96-웰 플레이트를 사용하여 테스트 화합물 및 농도당 총 2개의 생물학적 복제물을 얻었다. 화합물 첨가 2시간 후, 세포에 LPS를 1,000 ng/㎖의 최종 농도로 첨가하였다. 제3일에, 세포 배양 상청액을 LPS 처리 24시간 후에 수집하였다. 상청액 샘플을 10-배로 희석하고, 공급업체(메소스케일 디스커버리즈(MesoScale Discoveries); K15069L-2)의 지침에 따라 U-PLEX® 마우스 IL-6 MSD를 사용하여 IL-6에 대해 정량화하였다. 각 테스트 화합물 농도의 효능 백분율(PE)은 비히클(0.1% DMSO)과 비교하여 신호 저해에 해당하며, 다음과 같이 계산하였다: *PE=100-((화합물의 신호)/(평균 신호 비히클))×100.*

[1372] **실시예 5: 미토파지 검정**

[1373] 이전에 나타낸 바와 같이, C2C12 근아세포를 UA로 처리하면 미토콘드리아 단편화 및 미토콘드리아 함량의 감소를 특징으로 하는 미토파지(mitophagy)가 유도된다(Ryu et al., Nat Med 2016). 미토파지의 유도는 TOMM20 면역염색을 사용하여 미토콘드리아 모양과 내용물을 염색함으로써 고용량 이미징 표현형 검정(high-content imaging phenotypic assay)을 사용하여 결정하였다.

[1374] 제1일에, C2C12 근아세포(ATCC #CRL-1772)를 96w 플레이트에서 10% 열 불활성화 소태아 혈청(FBS) 및 페니실린-스트렙토마이신(100 U/㎖)이 첨가된 일반 DMEM 배지에 2,000개 세포/웰로 시딩하였다. 제2일에, 세포를 0.1% DMSO(비히클, 웰당 n=6), UA 50 μM(양성 대조군) 및 2-배 희석으로 50 μM에서 시작하는 8-포인트 농도-반응 곡선의 테스트 화합물(플레이트당 및 농도당 n=1)로 처리하였다. 동일한 치료 방식으로 3개의 상이한 96-웰 플레이트를 사용하여 테스트 화합물 및 농도당 총 3개의 생물학적 복제물을 얻었다. 제3일에, 처리 24시간 후, 세포를 3.7% 폼알데하이드를 사용하여 고정시키고, PBS로 세척하고, 4℃에서 보관하였다. 제4일에, 세포를 먼저 PBS 중 3% BSA, 2% FBS, 0.2% Triton-X100으로 차단한 후, 토끼 항-Tom20(CST; 1:300) 및 당나귀 항-토끼(Cy5)를 사용한 면역세포화학 염색 및 핵의 계수를 위한 DAPI-염색을 수행하였다. DAPI 및 Cy5의 이미징은 제5일에 IN Cell 6000(지이 헬스케어(GE Healthcare))에서 수행하였다. 신호는 핵의 수(영역/핵)(20x)로 정규화된 Tom20 영역의 고용량 이미징 분석을 사용하여 측정하였다. 각 테스트 화합물 농도의 효능 백분율(PE)은 양성 대조군(50 μM UA)으로 정규화된 유도에 해당하며, 다음과 같이 계산하였다: *PE=100-((평균 신호 대조군-신호 화합물)/(평균 신호 대조군-평균 신호 비히클))×100.*

[1375] **실시예 6: 지방산 산화 검정**

[1376] C2C12 근아세포를 글루코스 25mM, 10% 송아지 태아 혈청 및 1% PenStrep을 포함하는 둘베코의 수정된 이글 배지(DMEM)에서 배양하였다. 25mM 글루코스, 2% 말 혈청 및 1% PenStrep을 포함하는 둘베코의 수정된 이글 배지(DMEM)에서 4일 동안 분화를 유도하였다. XF96 세포외 플럭스 분석기를 사용하여 C2C12 근관에서 지방산 산화-유발 호흡을 평가하였다. 96-웰 플레이트에서 완전히 분화되면, C2C12 근관을 0.5mM 글루코스, 1mM GlutaMAX, 0.5mM 카르니틴을 포함하는 DMEM-기반 기질 제한 배지에서 24시간 동안 처리하였다. 세포를 0.1% DMSO(비히클, n=6), UA 50 μM(양성 대조군, n=6) 및 2-배 희석으로 50 μM에서 시작하는 3-포인트 농도-반응 곡선의 테스트 화합물(플레이트당 및 농도당 n=4)로 처리하였다.

[1377] 검정 20분 전에, 세포를 검정 배지(111mM NaCl, 4.7mM KCl, 1.25mM CaCl2, 2mM MgSO4, 1.2mM NaH2PO4, 2.5mM 글루코스, 0.5mM 카르니틴 및 5mM HEPES, 검정일에 37℃에서 pH 7.4로 조정됨)로 2회 세척하였다. 그런 다음, 세포를 비-CO2 인큐베이터에서 20분 동안 인큐베이션하였다. 검정을 시작하기 직전에, 세포에 XF 팔미테이트-BSA FAO 기질(시홀스 바이오사이언스(Seahorse Bioscience))을 166 μM 팔미테이트의 최종 농도로 보충하였다.

[1378] 산소 소비율은 기초 수준에서 그리고 1 μM의 FCCP를 첨가한 후에 결정하였다. 기초 수준에서 각 테스트 화합물 농도의 효능 백분율(PE)은 양성 대조군(50 μM UA)으로 정규화된 유도에 해당하며, 다음과 같이 계산하였다: *PE=((화합물의 신호 - 평균 신호 대조군)/(평균 신호 대조군 - 평균 신호 비히클))×100.*

[1379] **실시예 7: 약동학적 검정**

[1380] *간 마이크로솜 안정성: 반감기/고유 청소율 형식*

[1381] 테스트 화합물(1 μM)의 안정성은 보조인자 NADPH의 존재하에 간 마이크로솜(모든 종에 대해 0.5mg 단백질/㎖)과 함께 37℃에서 인큐베이션한 후 측정하였다. 0분, 5분, 10분, 20분 및 40분에 분취량을 제거하고, 반응을 종료시키고, 용매를 첨가하여 화합물을 추출하여 배양물(incubate)을 이중으로 제조하였다. 모 화합물의 소실을 LC-MS/MS로 모니터링하고, 반감기를 인큐베이션 시간 경과에 따라 결정하였다. 반감기 값을 사용하여 시험관내 고유 청소율을 계산하고, ㎕/분/mg 단백질로 나타내었다.

[1382] *동결보존된 간세포 안정성: 반감기/고유 청소율 형식*

[1383] 동결보존된 간세포 안정성: 반감기/고유 청소율 형식 - 테스트 화합물(1 μM)의 안정성을 현탁액에서 ㎖당 0.5백만개 세포(마우스의 경우 ㎖당 0.25백만개 세포)의 세포 밀도로 동결보존된 간세포와 함께 37℃에서 인큐베이션한 후 측정하였다. 120분의 기간에 걸쳐 7개의 시점에서 분취량을 제거하고, 반응을 종료시키고, 용매를 첨가하여 화합물을 추출하여 배양물을 이중으로 제조하였다. 모 화합물의 소실을 LC-MS/MS로 모니터링하고, 반감기를 인큐베이션 시간 경과에 따라 결정하였다. 얻은 반감기 값을 사용하여 시험관내 고유 청소율을 계산하고, ㎕/분/백만개 세포로 나타내었다.

[1384] **실시예 8: 용해도 검정**

[1385] 100% DMSO 중 테스트 화합물의 스톡 용액을 사용하여, 0.1M 인산 완충 식염수(PBS)(pH 7.4) 중 200 μM의 공칭 농도로 최종 DMSO 함량이 2%인 중복 희석액을 제조하였다. 테스트 화합물의 보정 표준은 100% DMSO 중 200 μM 및 10 μM로 제조하였다. PBS 및 DMSO 희석액을 실온에서 2시간 동안 진탕 플랫폼에서 평형화시킨 후, Multiscreen HTS 용해도 필터 플레이트(밀리포어(Millipore))를 사용하여 여과하였다.

[1386] 여과액을 LC-UV-MS로 분석하고, UV 흡광도 피크를 2개의 DMSO 보정 표준의 흡광도 피크와 비교하여 PBS 중 화합물의 농도를 결정하였다. 측정된 UV 피크에서 예상되는 분자 이온의 존재를 확인하기 위해 질량 분석법을 사용하였다. 검정의 유효 범위는 5 μM 내지 200 μM이다.

[1387] **실시예 9: 마우스에서 경구 투여 후 혈장에서의 테스트 화합물의 생체이용률**

[1388] *생체내 샘플링을 위한 프로토콜 번호 1*

[1389] 수컷 CD-1 마우스에게 각각 1 mg/kg 및 10 mg/kg의 목표 용량 수준으로 단일 정맥내 또는 단일 경구 용량의 테스트 화합물을 투여하였다.

[1390] 정맥내 전달을 위해, 테스트 화합물을 20% DMSO, 30% PEG400, 50% 물로 제형화하였다. 경구 전달을 위해, 테스트 화합물을 DMSO 15%, 85%(물 중 0.5% 메틸셀룰로스/0.25% Tween 80) 용액으로 제형화하였다. 두 제형 모두에 대해, 테스트 화합물을 먼저 DMSO에 용해시킨 후 물로 희석하여 목적하는 투여 농도를 달성하였다. 제조 후, 투여 비히클을 투여 전에 계속 교반하였다. 마우스는 연구 기간 내내 음식과 물에 자유롭게 접근할 수 있었다.

[1391] 정맥내 투여된 동물의 경우, 전혈을 5분, 15분, 1시간, 2시간 및 4시간에 수집한 반면, 경구 투여된 동물은 30분, 1시간, 4시간, 6시간에 수집하였다.

[1392] *생체내 샘플링을 위한 프로토콜 번호 2*

[1393] 수컷 CD-1 마우스에게 10mg/kg의 목표 용량 수준으로 한 번에 하나의 테스트 화합물을 단일 경구 투여하거나 또는 0.5 mg/kg의 공칭 목표 용량으로 한 번에 최대 5개의 테스트 화합물의 카세트를 단일 정맥내 투여로 투여하였다.

[1394] 정맥내 전달을 위해, 테스트 화합물을 20% DMSO, 30% PEG400, 50% 물로 제형화하였다. 경구 전달을 위해, 테스트 화합물을 DMSO 15%, 85%(물 중 0.5% 메틸셀룰로스/0.25% Tween 80) 용액으로 제형화하였다. 두 제형 모두에 대해, 테스트 화합물을 먼저 DMSO에 용해시킨 후, 물로 희석하여 목적하는 투여 농도를 달성하였다. 제조 후, 투여 비히클을 투여 전에 계속 교반하였다. 마우스는 연구 기간 내내 음식과 물에 자유롭게 접근할 수 있었다.

[1395] 정맥내 투여된 동물의 경우, 전혈을 5분, 10분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간 및 8시간에 수집한 반면, 경구 투여된 동물은 15분, 4시간 및 24시간에 수집하였다.

[1396] *샘플 분석*

[1397] 혈장 샘플의 대표적인 분취량을 대조군 매트릭스로 적절하게 희석하여 테스트 화합물 농도가 보정 곡선의 범위 내에 있도록 한 다음, 분석 내부 표준을 포함하는 아세토나이트릴/물의 혼합물로 매트릭스 단백질을 침전시켜 추출하였다. 연구 샘플을 종 및 성별에 따라 일치하는 대조군 매트릭스에서 준비된 일련의 보정 및 품질 관리 표준에 대해 테스트 화합물에 대해 검정하였다. 투여 시점에 취한 투여 제형 대표적인 분취량(3회 반복)을 DMSO로 연속 희석한 다음, 대조군 마우스 혈장의 분취량에 스파이킹하였다.

[1398] *데이터 분석*

[1399] 약동학적 분석은 마우스에게 투여된 테스트 물품의 평균 데이터, 비구획 분석 및 공칭 용량을 사용하여 수행하였다. 정량화 가능한 농도 $AUC_{0-마지막}$(h.ng/㎖ 또는 h.ng/g)까지 또는 무한대 $AUC_{0-\infty}$(h.ng/㎖ 또는 h.ng/g)까지의 혈장 대 시간 곡선 아래 영역을 선형 업/로그 다운 방법(linear up/log down method)에 따라 계산하였다. 정량 한계 미만의 농도는 0으로 설정하였다. 정맥내 투여 후 AUC에 대한 경구 투여 후 AUC의 비를 계산함으로써 생체이용률을 계산하고, 백분율로 나타내었다.

[1400] 본 발명의 소정의 화합물은 이들의 수용해도와 무관하게 예기치 않게 개선된 생체이용률을 나타내었다. 화합물의 생체이용률은 이들의 용매화 속도에 의해 제한된다. 따라서, 더 높은 수용해도를 갖는 화합물이 개선된 가용화 및 증가된 생체이용률을 제공할 것으로 예상된다. 놀랍게도, 도 9에 도시된 바와 같이, 6행에 인용된 화합물은 낮은 수용해도에도 불구하고 예기치 않게 개선된 생체이용률을 제공하였다.

[1401] **실시예 10: 마우스에서 근육 및 뇌 조직 투과의 측정**

[1402] *생체내 샘플링을 위한 프로토콜*

[1403] 수컷 CD-1 마우스에게 10 mg/kg의 목표 용량 수준으로 테스트 화합물의 단일 경구 용량을 투여하였다. 테스트 화합물을 DMSO 15%, 85%(물 중 0.5% 메틸셀룰로스/0.25% Tween 80) 용액으로 제형화하였다. 테스트 화합물을 먼저 DMSO에 용해시킨 후, 물로 희석하여 목적하는 투여 농도를 달성하였다. 제조 후, 투여 비히클을 투여 전에 계속 교반하였다. 마우스는 연구 기간 내내 음식과 물에 자유롭게 접근할 수 있었다.

[1404] 뇌 및 근육 조직은 15분, 2시간, 4시간 및 8시간을 포함하여 서로 다른 시점에서 수집하였다. 뇌 및 골격근 조직을 제거하고, 식염수로 헹구었다. 샘플을 액체 질소로 동결된 건조 스냅으로 블로팅하였다.

[1405] *샘플 분석*

[1406] 조직 샘플의 대표적인 분취량을 대조군 매트릭스로 적절하게 희석하여 테스트 화합물 농도가 보정 곡선 내에 있도록 한 다음, 분석 내부 표준을 포함하는 아세토나이트릴/물의 혼합물로 매트릭스 단백질을 침전시켜 추출하였다. 연구 샘플을 종 및 성별에 따라 일치하는 대조군 매트릭스에서 준비된 일련의 보정 및 품질 관리 표준에 대해 테스트 화합물에 대해 검정하였다. 투여 시점에 취한 투여 제형 대표적인 분취량(3회 반복)을 DMSO로 연속 희석한 다음, 대조군 마우스 조직의 분취량에 스파이킹하였다. 근육 및 뇌의 농도는 균일화 희석 인자에 대해 보정하였으며, ng/g 조직으로 보고하였다.

[1407] *데이터 분석*

[1408] 약동학적 분석은 마우스에게 투여된 테스트 물품의 평균 데이터, 비구획 분석 및 공칭 용량을 사용하여 수행하였다. 각 테스트 화합물에 대해, 평균 조직 농도를 시점별로 계산하고, Cmax(ng/g 조직)(최대 농도)를 결정하였다.

[1409] **실시예 11: 항-페롭토시스 검정**

[1410] 화합물의 항-페롭토시스 활성은 페롭토시스 유도제 1S,3R-RSL 3(CAS 번호: 1219810-16-8; 이하 RSL3)과 공동처리한 후 세포 생존율을 측정함으로써 결정하였다. CellTiter-Glo® 2.0 검정을 사용하여 세포 생존율을 측정하였다. 검정은 존재하는 ATP의 양을 정량화함으로써 배양에서 생존 가능한 세포의 수를 결정하는 균질한 방법을 제공하며, 이는 대사적으로 활성인 세포의 존재를 나타낸다.

[1411] 제1일에, C2C12 근아세포(ATCC #CRL-1772)를 흰색 벽의 투명한 버텀 96w 플레이트에서 10% 열 불활성화 소태아 혈청(FBS) 및 페니실린-스트렙토마이신(100 U/mℓ)이 첨가된 일반 DMEM 배지에 1,500개 세포/웰로 시딩하였다. 제2일에, 세포를 RSL3 1.25μM의 존재 또는 부재하에 0.1%의 DMSO(비히클, 플레이트당 n=8), 양성 대조군으로서 1.25μM의 RSL3(플레이트당 n=8) 및 2-배 희석으로 50μM에서 시작하는 5-포인트 농도-반응 곡선의 테스트 화합물(플레이트당 및 농도당 n=4)로 처리하였다. 제3일에, CellTiter-Glo 시약(2x 스톡)(프로메가)을 첨가하고, 오비탈 진탕기에서 2분 동안 혼합하고, 암실에서 실온에서 10분 동안 인큐베이션한 후, FLUOstar OPTIMA 판독기(0.25초)를 사용하여 발광을 측정하였다. 각 테스트 화합물 농도의 효능 백분율(PE)은 RSL3 1.25μM 단독 및 각 테스트 화합물 농도 단독과 비교하여 세포 생존율의 구제(rescue)에 해당한다:

[1412] $$PE = \left(\frac{신호(화합물[n\ \mu M] + RSL3\ [1.25\ \mu M]) - 평균\ 신호\ (RSL3\ [1.25\ \mu M])}{평균\ 신호\ (화합물\ [n\ \mu M])} \right) * 100$$

[1413] 0%의 점수는 화합물이 항-페롭토시스 활성을 갖지 않음을 의미한다. 100%의 점수는 화합물이 완전한 세포 생존율을 구제하고 가능한 최대 항-페롭토시스 활성을 가짐을 의미한다.

[1414] **참조에 의한 원용**

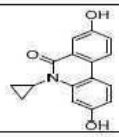
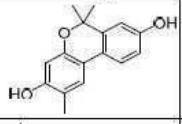
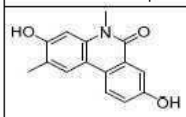
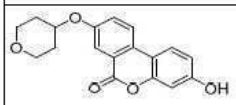
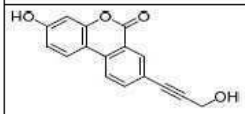
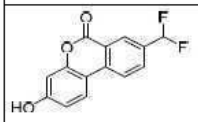
[1415] 본 명세서에 인용된 모든 미국 특허와 미국 및 PCT 공개는 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[1416] **등가물**

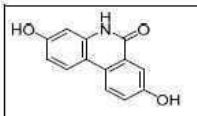
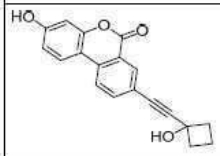
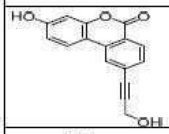
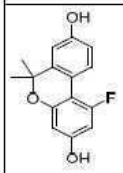
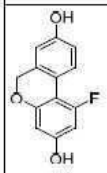
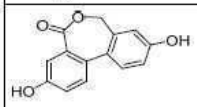
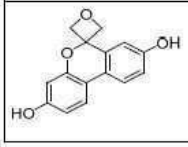
[1417] 당업자는 단지 일상적인 실험을 사용하여 본 명세서에 기술된 본 발명의 특정 실시형태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 이러한 등가물은 다음 청구범위에 포함되도록 의도된다.

도면

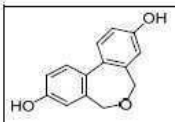
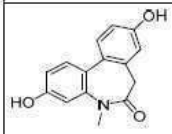
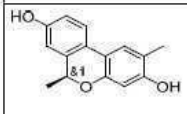
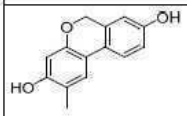
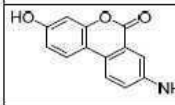
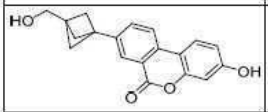
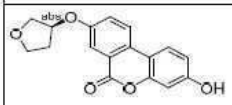
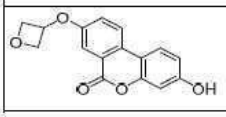
도면1a

구조	미토파지 (TOM20): 50μM에서의 효능(%), *****=≥200, ****=100-199,***=50-99,**=0-49, *=<0, -=테스트하지 않음	항염증 (IL-6 MSD): 50μM에서의 효능(%), ***=50-100,**=0-49, *=<0, -=테스트하지 않음	ATP 함량 (Cell-Titer Glo): 50μM에서의 효능(%), ***=25-100,**=0-24, *=<0, -=테스트하지 않음
	**	***	***
	**	***	***
	*****	***	***
	***	***	*
	*****	***	**
	**	**	**

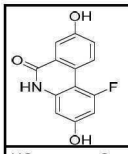
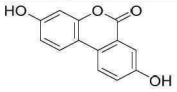
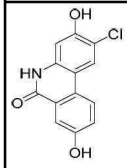
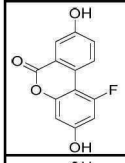
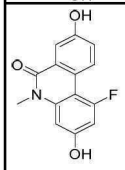
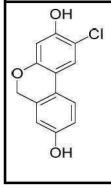
도면1b

	**	***	***
	**	**	*
	****	**	**
	****	***	***
	***	***	***
	***	***	**
	**	***	***

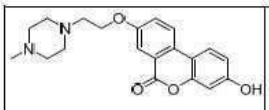
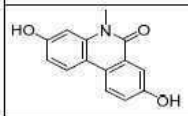
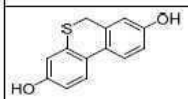
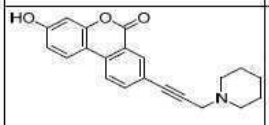
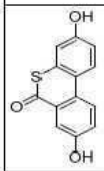
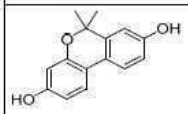
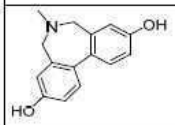
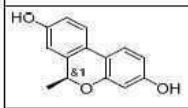
도면1c

	**	***	**
	***	***	***
	***	***	***
	***	***	***
	***	**	**
	**	**	**
	**	**	**
	**	**	**

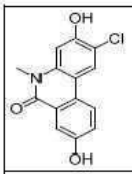
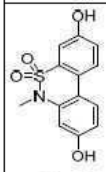
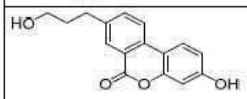
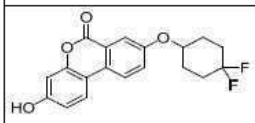
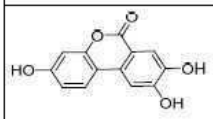
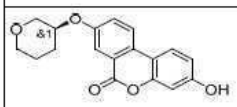
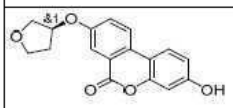
도면1d

	***	***	**
	***	***	***
	**	***	**
	***	***	**
	***	***	***
	**	***	***

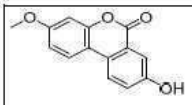
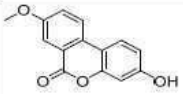
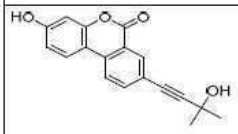
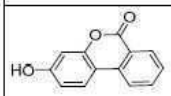
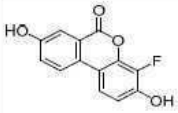
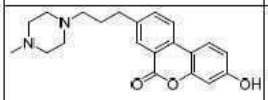
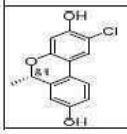
도면1e

	***	**	**
	*****	***	***
	****	***	***
	****	*	*
	****	***	***
	****	***	***
	***	***	**
	***	***	***

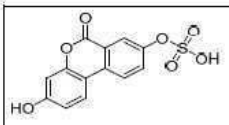
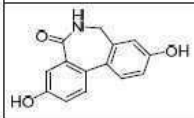
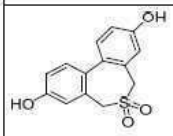
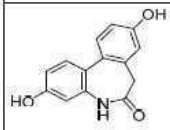
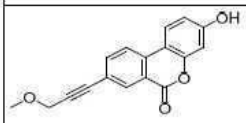
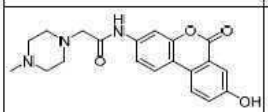
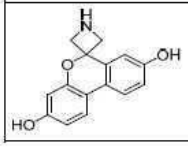
도면1f

	***	**	**
	**	***	***
	**	**	**
	***	**	**
	***	**	***
	**	**	*
	**	**	**

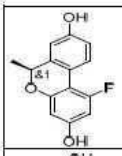
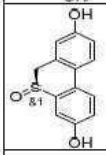
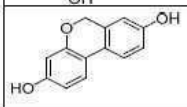
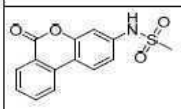
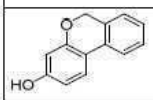
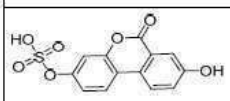
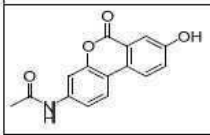
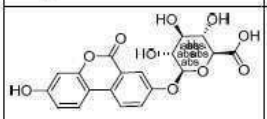
도면1g

	**	*	**
	*	**	**
	**	**	**
	**	**	**
	**	**	**
	***	**	**
	***	***	***

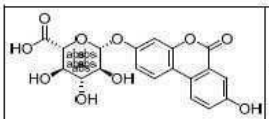
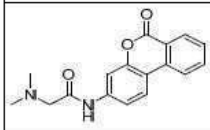
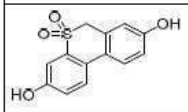
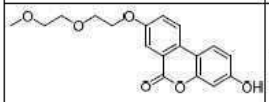
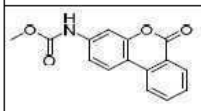
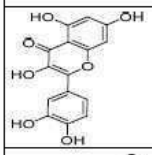
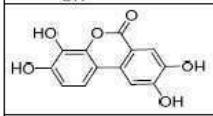
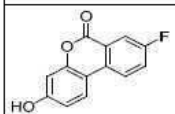
도면1h

	**	**	**
	**	***	**
	**	*	**
	**	**	**
	****	**	*
	**	*	*
	**	**	**

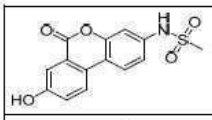
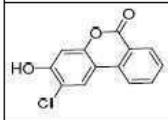
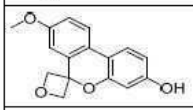
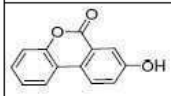
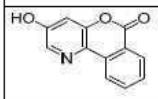
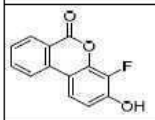
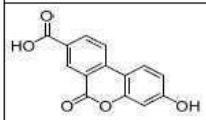
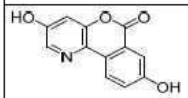
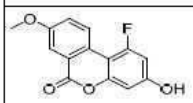
도면1i

	**	***	***
	**	**	**
	****	**	***
	**	*	**
	***	***	***
	**	**	**
	–	*	**
	**	**	*

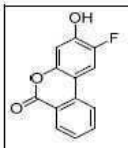
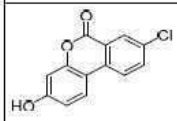
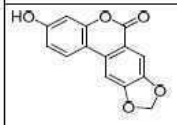
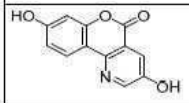
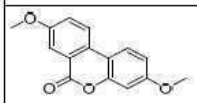
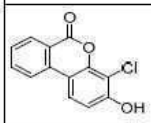
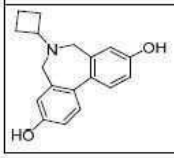
도면1j

	**	**	*
	**	*	**
	**	***	***
	***	**	***
	**	**	**
	**	**	**
	**	**	**
	**	**	*

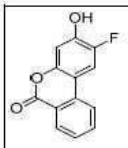
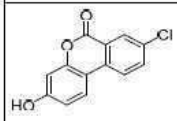
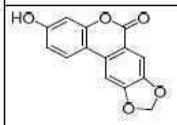
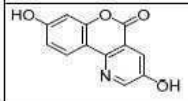
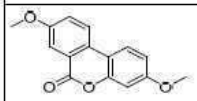
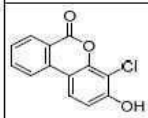
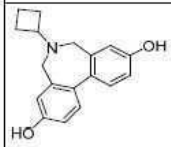
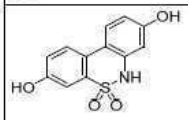
도면1k

	**	**	**
	**	***	*
	**	**	**
	**	**	*
	**	*	*
	**	*	*
	*	*	*
	**	*	*
	**	**	**

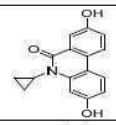
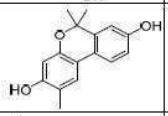
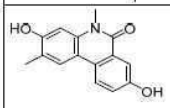
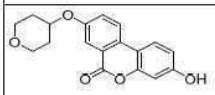
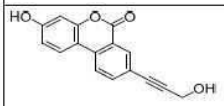
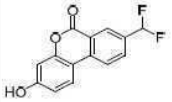
도면11

	**	**	**
	**	*	**
	***	**	**
	**	**	**
	**	*	**
	**	*	**
	***	**	***

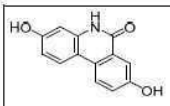
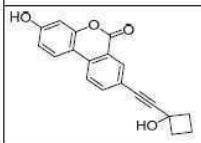
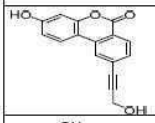
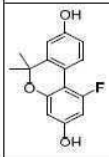
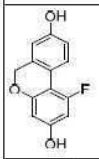
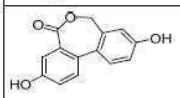
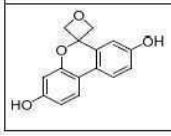
도면1m

	**	**	**
	**	*	**
	***	**	**
	**	**	**
	**	*	**
	**	*	**
	***	**	***
	*	**	*

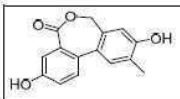
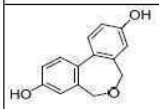
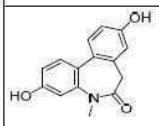
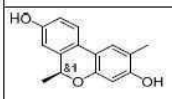
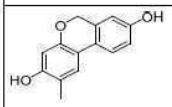
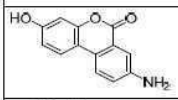
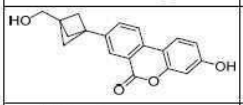
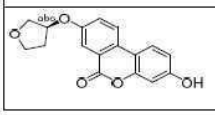
도면2a

구조	동적 용해도 : C (μM),***=≥100,**=50-99, *=0-49, -= 테스트하지 않음	h 간세포 : CLint (μL / 분 /1Mio 세포), ***=≥200,**=100-199, *=0-99, -=테스트하지 않음	HLM: CLint (uL/ 분 /mg 단백질), ***=≥100,**=50-99, *=0-49, -= 테스트하지 않음	MLM: CLint (uL/ 분 /mg 단백질), ***=≥100,**=50-99, *=0-49, -= 테스트하지 않음
	***	–	*	*
	***	***	*	*
	*	***	*	*
	*	*	*	**
	*	**	**	***
	*	**	*	***

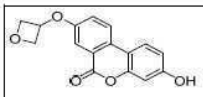
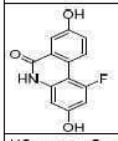
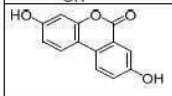
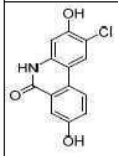
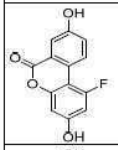
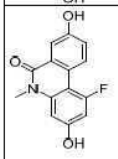
도면2b

	***	*	*	–
	*	*	*	**
	*	**	*	***
	***	*	–	–
	***	***	*	***
	***	**	*	*
	**	***	*	*

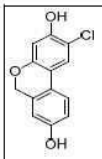
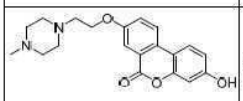
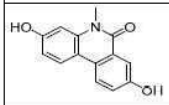
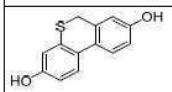
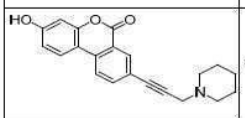
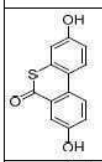
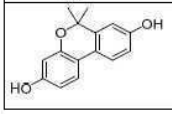
도면2c

	**	***	–	–
	**	–	–	–
	***	*	*	*
	***	***	*	–
	***	***	*	*
	*	–	*	*
	*	–	–	–
	*	–	**	***

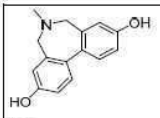
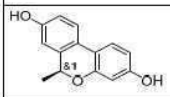
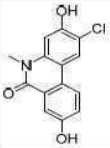
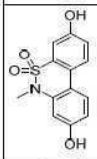
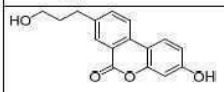
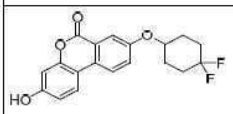
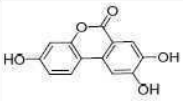
도면2d

	*	–	***	***
	*	*	*	*
	*	**	*	***
	*	*	*	*
	*	***	*	***
	*	***	*	**

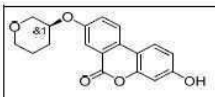
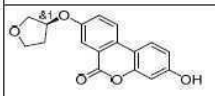
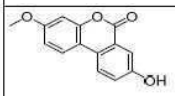
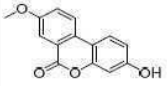
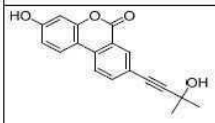
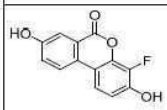
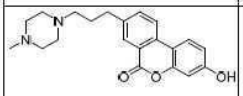
도면2e

	***	***	–	*
	***	–	*	***
	*	**	*	**
	***	–	–	–
	*	–	*	**
	*	–	*	***
	***	***	*	*

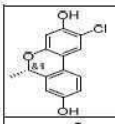
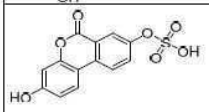
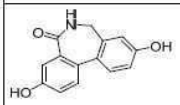
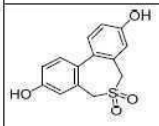
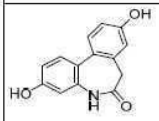
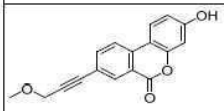
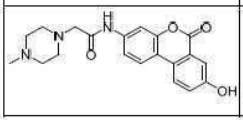
도면2f

	***	0	*	–
	***	***	*	*
	*	***	*	*
	***	–	*	*
	*	–	*	**
	*	*	*	*
	***	–	–	–

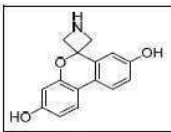
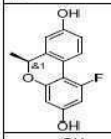
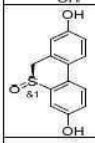
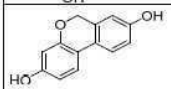
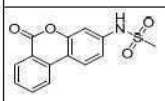
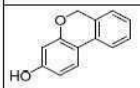
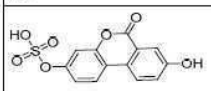
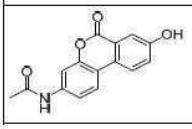
도면2g

	*	–	*	**
	*	–	**	***
	–	***	–	–
	*	–	***	–
	*	–	*	*
	*	–	*	**
	*	–	*	***

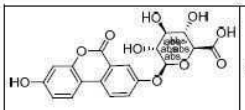
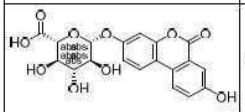
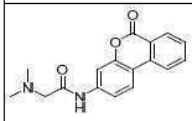
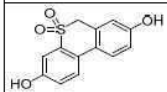
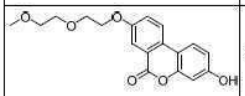
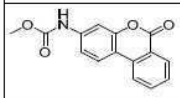
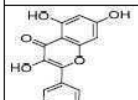
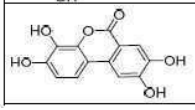
도면2h

	***	***	*	*
	***	–	–	–
	***	–	*	*
	***	–	*	*
	***	–	*	*
	*	–	*	***
	*	–	*	**

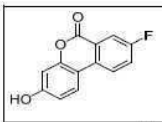
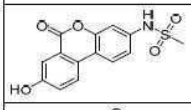
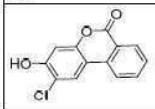
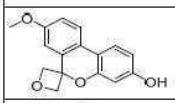
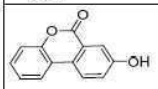
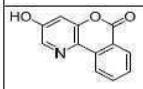
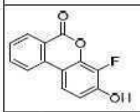
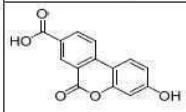
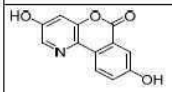
도면2i

	***	–	*	*
	***	***	–	*
	***	–	*	*
	***	*	–	–
	*	–	*	***
	***	–	**	***
	***	–	–	–
	*	–	**	***

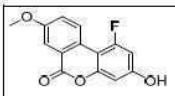
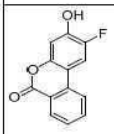
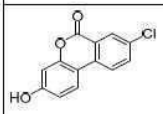
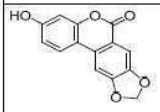
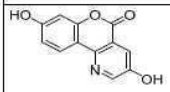
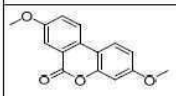
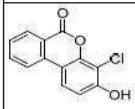
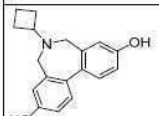
도면2j

	***	–	–	–
	***	–	–	–
	*	–	–	–
	***	–	**	*
	*	–	*	***
	*	–	**	***
	*	–	–	–
	***	–	–	–

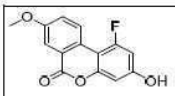
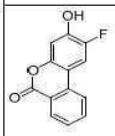
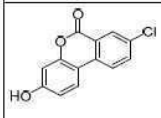
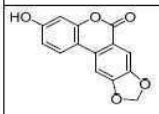
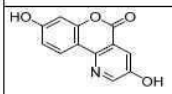
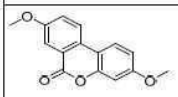
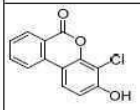
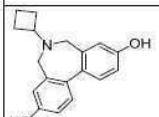
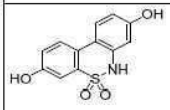
도면2k

	*	–	***	***
	*	–	*	***
	*	–	*	*
	*	–	–	–
	*	–	***	***
	***	–	*	*
	–	–	**	**
	***	–	*	*
	*	–	*	*

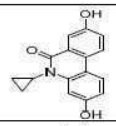
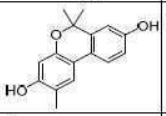
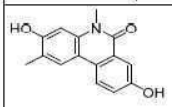
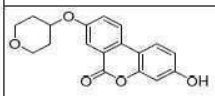
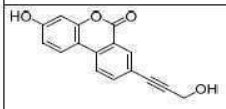
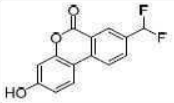
도면21

	*	–	***	***
	*	–	*	**
	*	–	***	***
	*	–	*	***
	***	–	*	**
	*	–	***	***
	*	–	*	**
	***	–	*	*

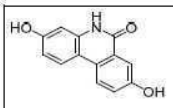
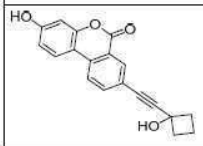
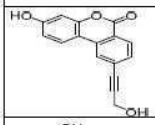
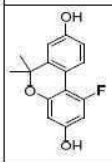
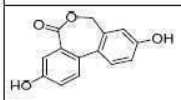
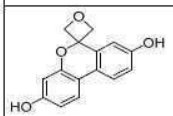
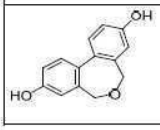
도면2m

	*	–	***	***
	*	–	*	**
	*	–	***	***
	*	–	*	***
	***	–	*	**
	*	–	***	***
	*	–	*	**
	***	–	*	*
	***	–	*	*

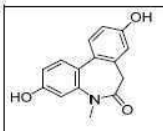
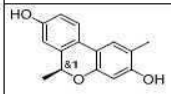
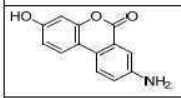
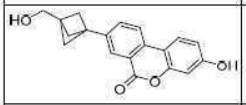
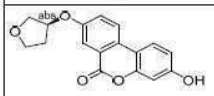
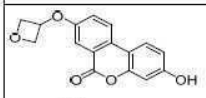
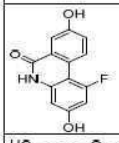
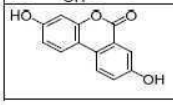
도면3a

구조	근관에서의 호흡 - 최대 효능, ***** = ≥200, ****=100-199,***=50-99,**=0-49, *=<0, -= 테스트하지 않음	근관에서의 호흡 - 최대 효능 농도(μM), **=26-50, *=0-25
	*****	**
	****	**
	*****	**
	****	*
	****	**
	***	**

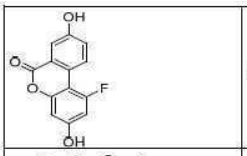
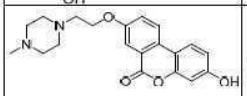
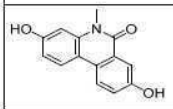
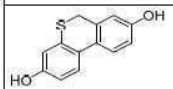
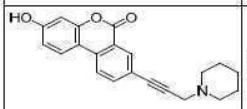
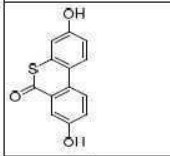
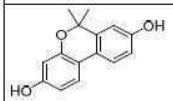
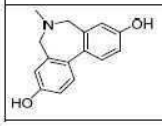
도면3b

	*	**
	****	*
	****	**
	****	*
	***	**
	***	**
	****	**

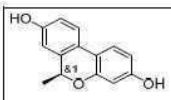
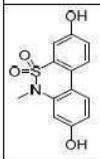
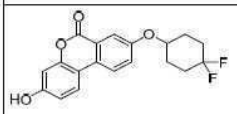
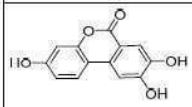
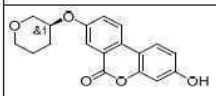
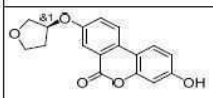
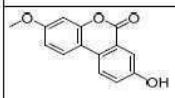
도면3c

	*****	**
	****	**
	***	*
	****	*
	****	*
	*	**
	*	*
	****	**

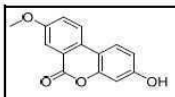
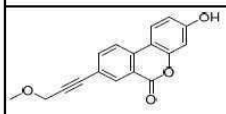
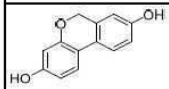
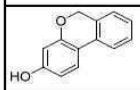
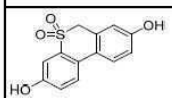
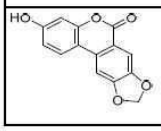
도면3d

	****	**
	**	*
	***	**
	****	**
	****	**
	****	**
	****	**
	***	**

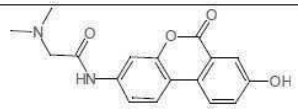
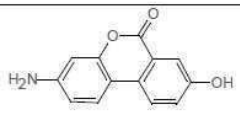
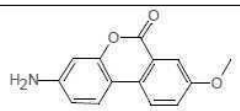
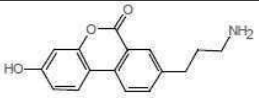
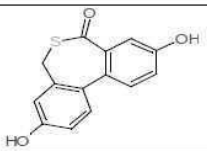
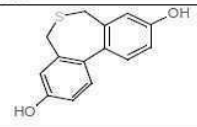
도면3e

	****	**
	****	**
	*	*
	****	**
	*****	*
	****	**
	**	*

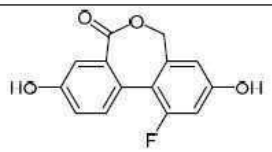
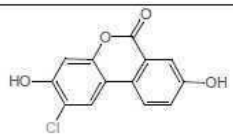
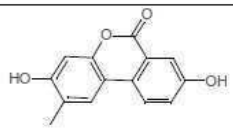
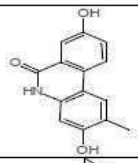
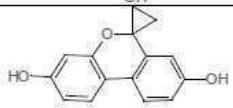
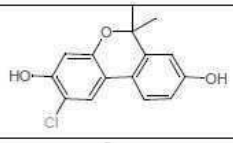
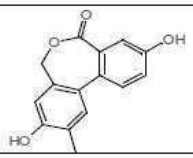
도면3f

	***	*
	***	*
	*****	**
	***	*
	****	*
	***	**

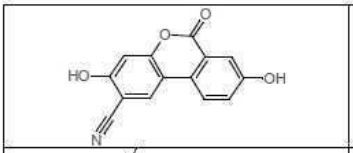
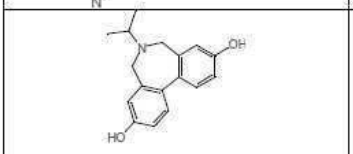
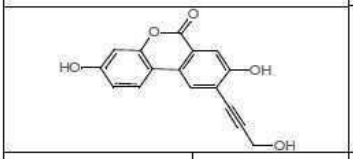
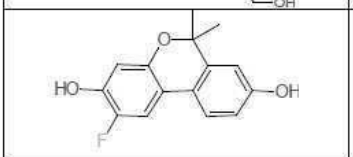
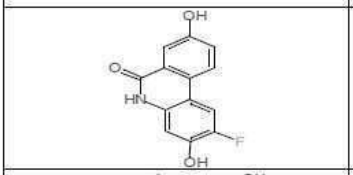
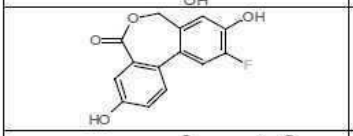
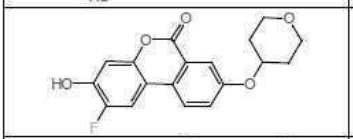
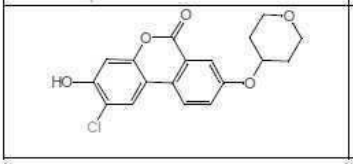
도면4a

구조	미토파지(TOM20): 50μM에서의 효능(%), *****=≥200, ****=100-199,***=50-99,**=0-49, *=<0, -= 테스트하지 않음	(IL-6 MSD)에 대한 항염증 : 50μM에서의 효능(%), ***=50-100,**=0-49, *=<0, -= 테스트하지 않음	ATP 함량 (Cell-Titer Glo): 50μM에서의 효능(%), ***=25-100,**=0-24, *=<0, -= 테스트하지 않음	미토파지(TOM20): 최대 효능(%), ******=≥250, *****=100-249, ****=75-99, ***=50-74, **=25-49,*=0-24, -= 테스트하지 않음	미토파지(TOM20): 최대 효능 농도(mM), ***=26-50,**=11-25, *0.1-10 -= 테스트하지 않음
		***	**	-	-
	**	**	**	-	-
	****	***	***	-	-
	****	**	***	-	-
	**	***	**	-	-
	*	***	**	-	-

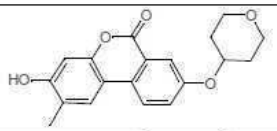
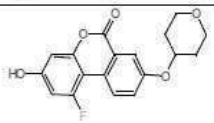
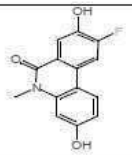
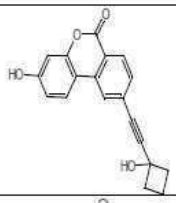
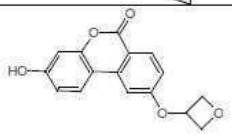
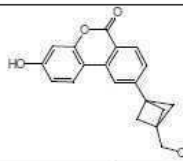
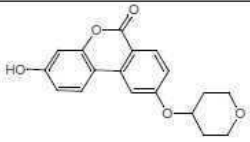
도면4b

	**	**	**	-	-
	**	***	**	-	-
	***	**	**	-	-
	**	***	*	-	-
	****	***	***	-	-
	**	***	**	-	-
	**	**	**	-	-

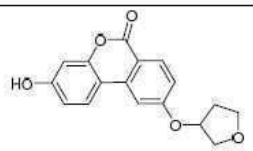
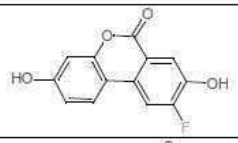
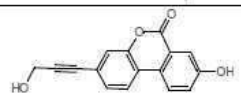
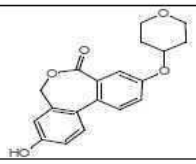
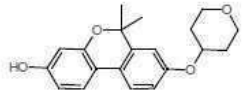
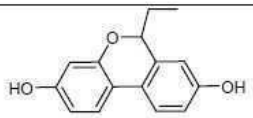
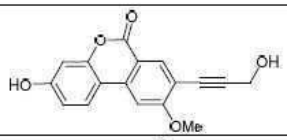
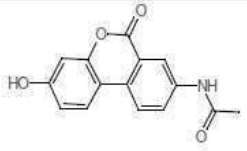
도면4c

	**	**	*	-	-
	**	**	**	-	-
	*****	**	***	-	-
	**	**	**	-	-
	**	***	**	-	-
	**	**	**	-	-
	***	***	***	-	-
	**	*	***	-	-

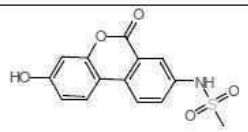
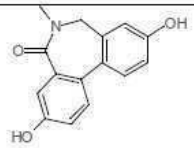
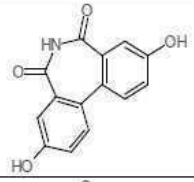
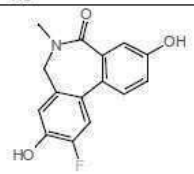
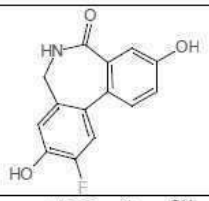
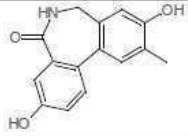
도면4d

	*	**	***	_	_
	**	**	**	_	_
	**	**	***	_	_
	**	**	***	_	_
	**	**	**	_	_
	****	**	***	_	_
	**	**	**	_	_

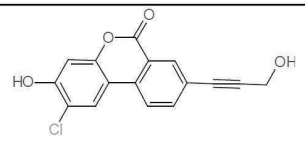
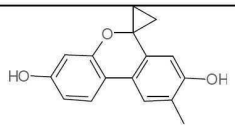
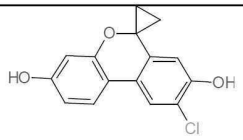
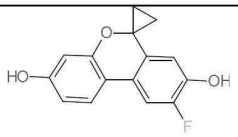
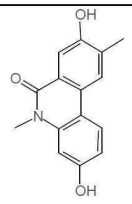
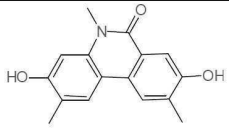
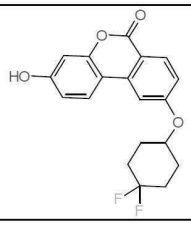
도면4e

	**	**	**	-	-
	**	**	**	-	-
	*****	*	***	-	-
	*	**	**	-	-
	**	**	*	-	-
	***	***	***	-	-
	***	*	**	-	-
	***	**	***	****	**

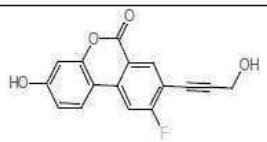
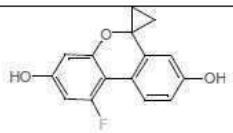
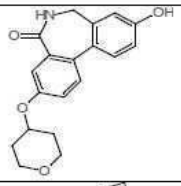
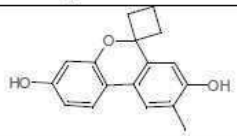
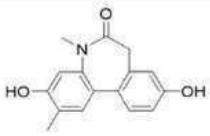
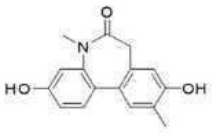
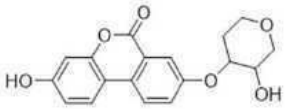
도면4f

	***	**	**	***	***
	****	***	**	*****	***
	*	***	**	****	**
	****	**	*	*****	***
	-	**	**	-	**
	-	**	**	-	**
	-	**	**	-	**

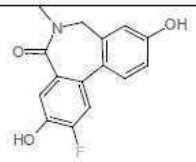
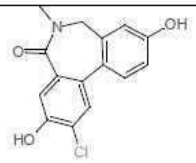
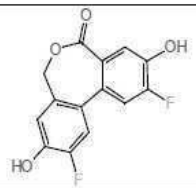
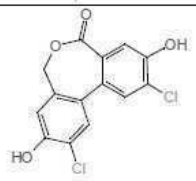
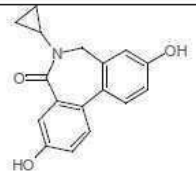
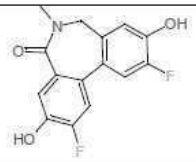
도면4g

	****	*	**	*****	***
	***	***	***	****	***
	-	***	***	-	*
	-	***	***	-	***
	*****	***	***	******	***
	-	**	***	-	*
	-	*	***	-	**

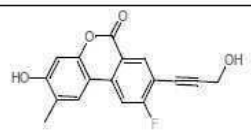
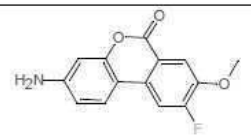
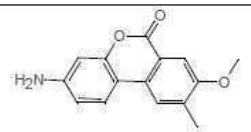
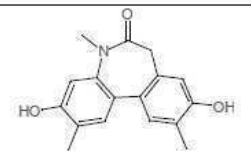
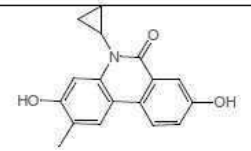
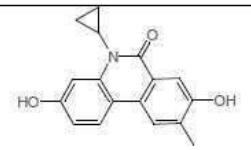
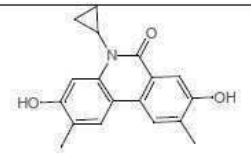
도면4h

	*****	***	**	******	***
	****	***	***	*****	***
	-	***	**	-	**
	***	***	**	****	***
	***	***	**	*****	**
	**	***	**	**	*
	-	***	**	-	*

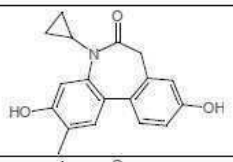
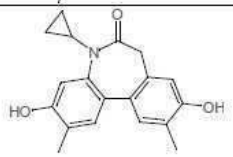
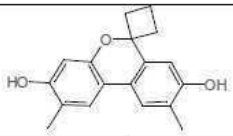
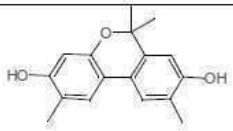
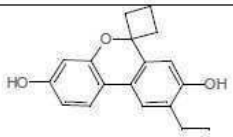
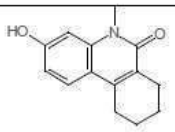
도면4i

	*	**	**	*	**
	**	**	**	*	*
	**	**	*	*	*
	**	**	**	**	***
	**	***	**	**	***
	*	*	*	**	**

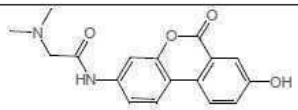
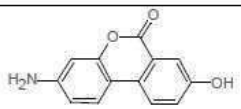
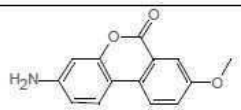
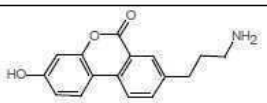
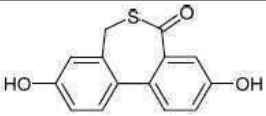
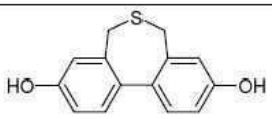
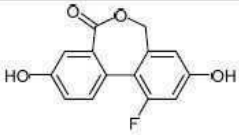
도면4j

	_	***	***	_	*
	_	**	**	_	***
	_	*	**	_	***
	_	***	**	_	*
	*	***	**	*	**
	_	***	***	_	*
	_	***	***	_	***

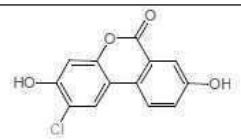
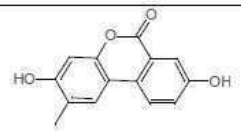
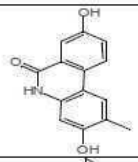
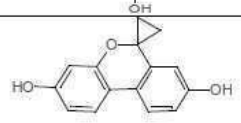
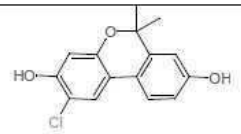
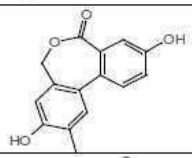
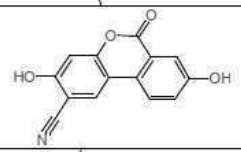
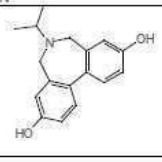
도면4k

	****	***	***	*****	***
	***	***	***	*****	**
	-	***	**	-	**
	***	***	***	****	***
	*	*	***	***	**
	-	**	*	-	*

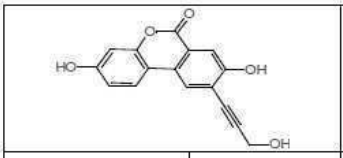
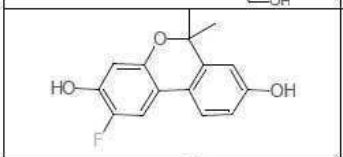
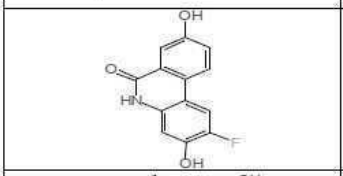
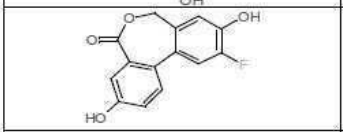
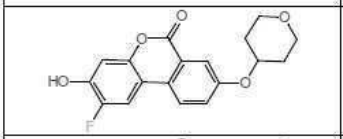
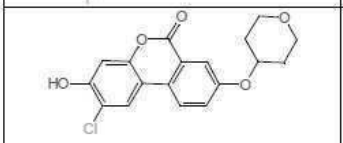
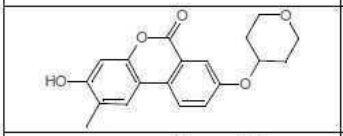
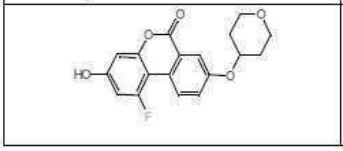
도면5a

구조	동적 용해도 : C (μM), ***= ≥100, **=50-99, *=0-49, -= 테스트하지 않음
	*
	*
	*
	***
	***
	***
	***

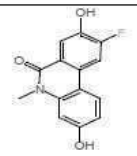
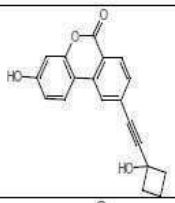
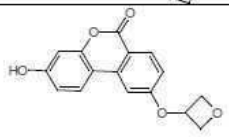
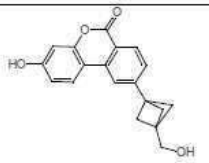
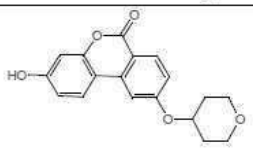
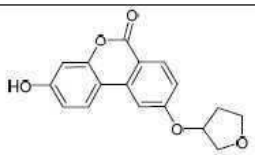
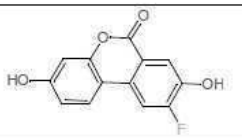
도면5b

	*
	*
	*
	***
	
	***
	***
	***

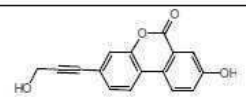
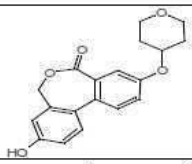
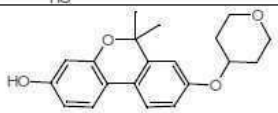
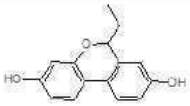
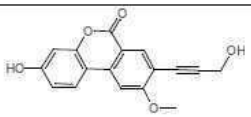
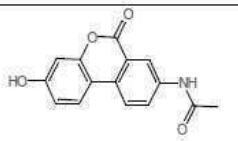
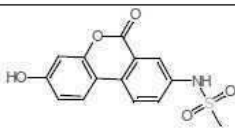
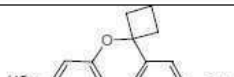
도면5c

	*
	***
	*
	***
	*
	*
	*
	*

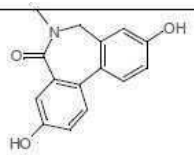
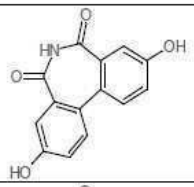
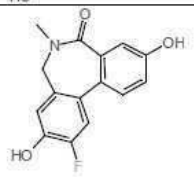
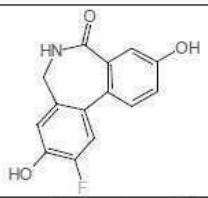
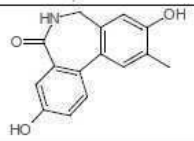
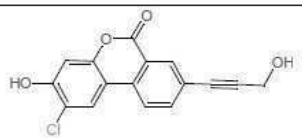
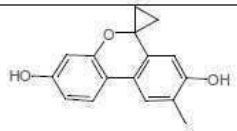
도면5d

	*
	*
	*
	*
	*
	*
	***

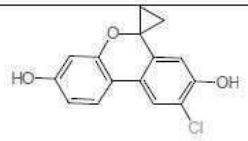
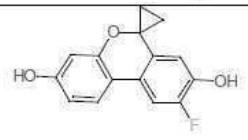
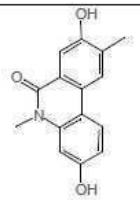
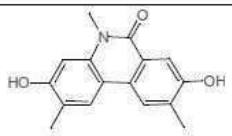
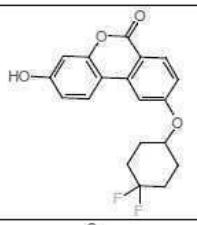
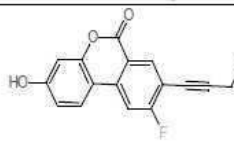
도면5e

	*
	*
	*
	***
	*
	*
	*
	***

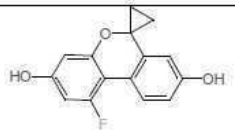
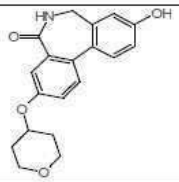
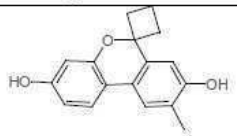
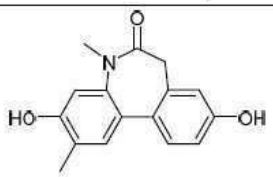
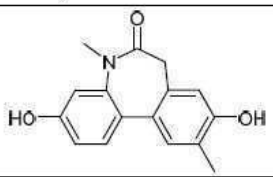
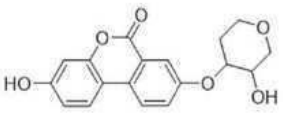
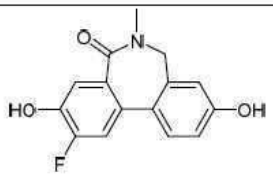
도면5f

	***
	***
	***
	***
	***
	***
	***

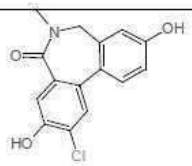
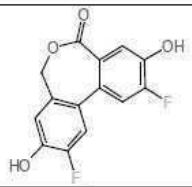
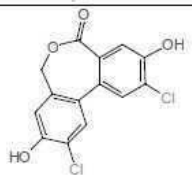
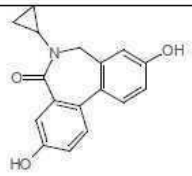
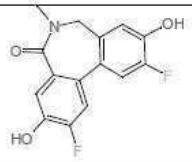
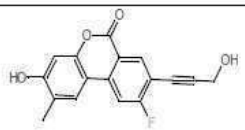
도면5g

	**
	***
	*
	*
	*
	*

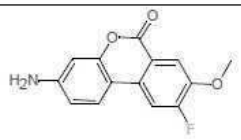
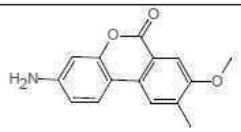
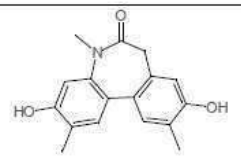
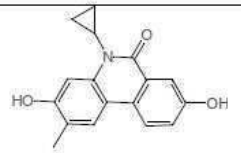
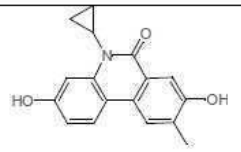
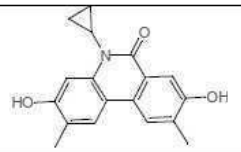
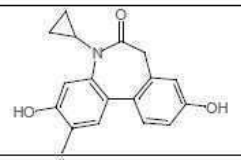
도면5h

	-
	***
	***
	***
	*
	***
	***

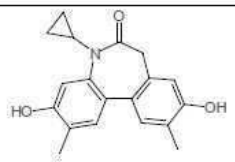
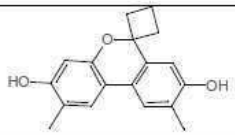
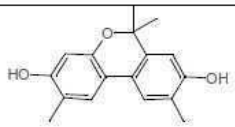
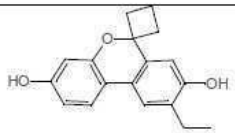
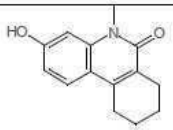
도면5i

	***
	***
	-
	***
	*
	*

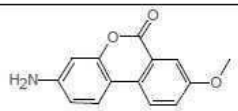
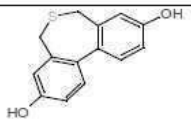
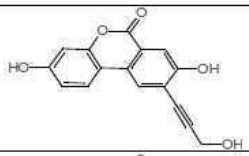
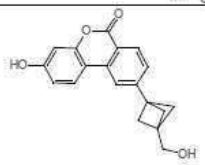
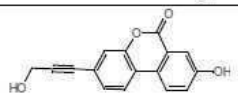
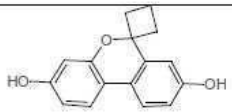
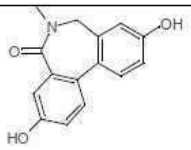
도면5j

	*
	*
	*
	*
	**
	**
	*

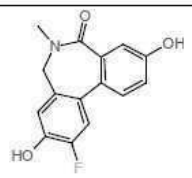
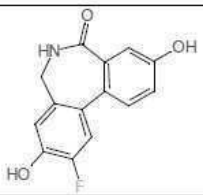
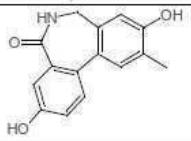
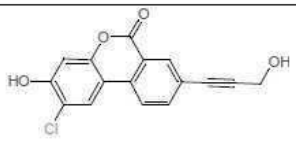
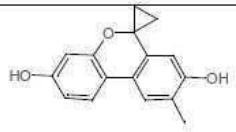
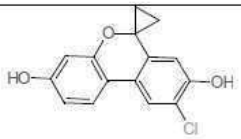
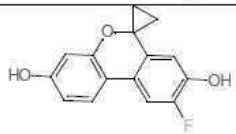
도면5k

	***
	*
	***
	**
	*

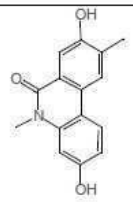
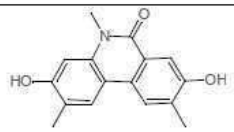
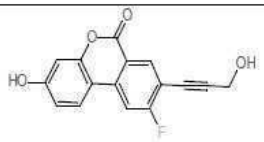
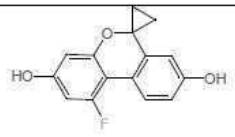
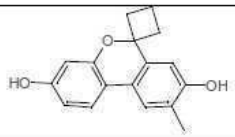
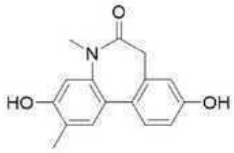
도면6a

구조	근관에서의 호흡 - 최대 효능 (%), ***** = ≥200, **** = 100-199, ***=50- 99, **=0-49, *=<0, - = 테스트하지 않음	근관에서의 호흡 - 최대 효능 농도 (μM), **=26-50, *=0-25
	****	**
	****	**
	*****	**
	*****	**
	****	**
	***	**
	**	**

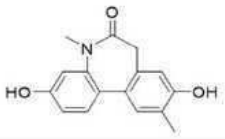
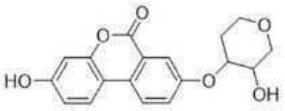
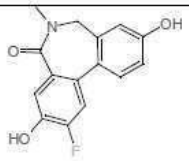
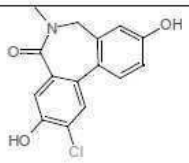
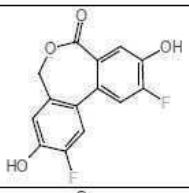
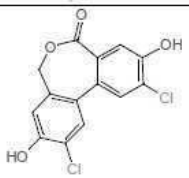
도면6b

	****	*
	***	**
	***	**
	***	**
	****	**
	***	**
	***	**

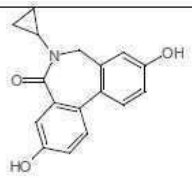
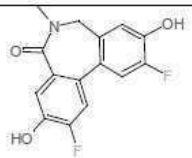
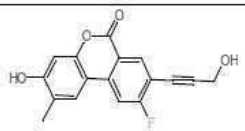
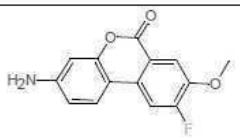
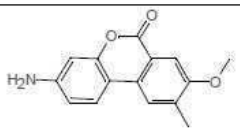
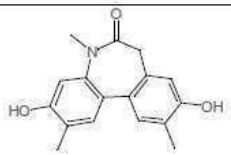
도면6c

	****	**
	*****	*
	***	**
	****	**
	****	**
	****	*

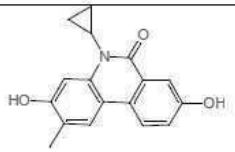
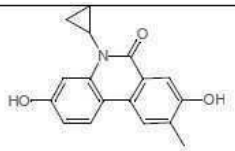
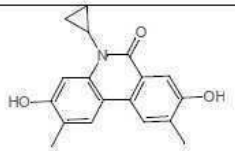
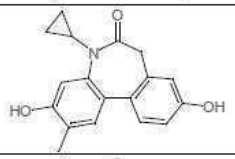
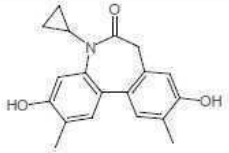
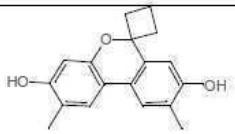
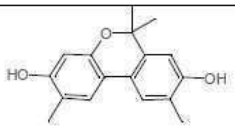
도면6d

	****	*
	***	**
	***	*
	***	**
	**	**
	***	**

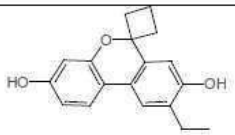
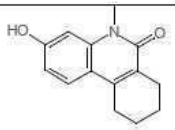
도면6e

	***	**
	**	**
	***	**
	***	*
	***	*
	****	*

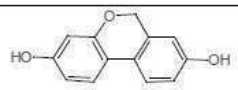
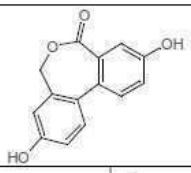
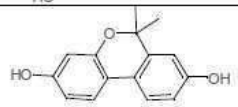
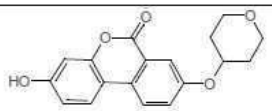
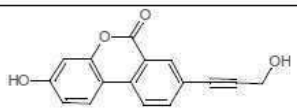
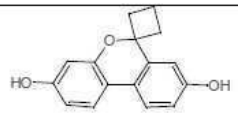
도면6f

	****	*
	*****	**
	***	**
	****	*
	**	**
	*****	*
	***	*

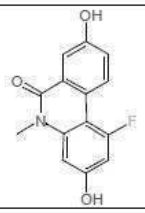
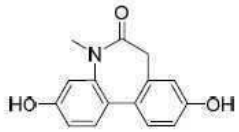
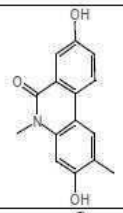
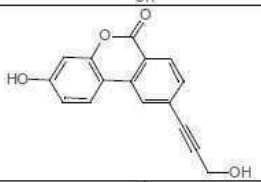
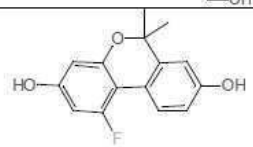
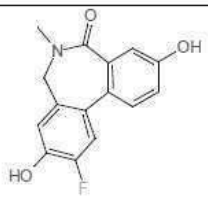
도면6g

	****	*
	***	**

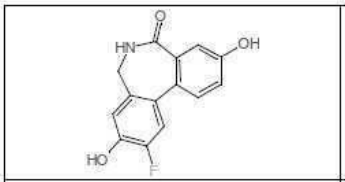
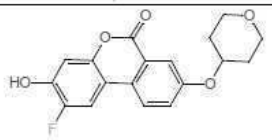
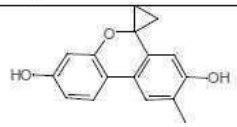
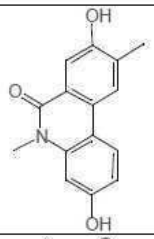
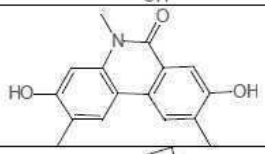
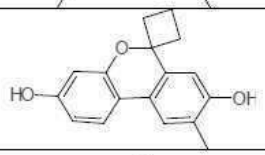
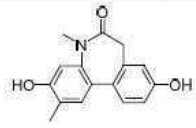
도면7a

구조	뇌 Cmax (ng/g 조직), ***= ≥100, **=51-100, *=0-50	근육 Cmax (ng/g 조직), ***= ≥100, **=51-100, *=0-50	Vss, 정상 상태에서의 분포량 (l/kg), ***= ≥5, **=2.6-5, *=0-2.5	폐 Cmax (ng/g 조직), *****= ≥500, ****=351-500, ***= 251-350, **=151-250, *=75-150	간 Cmax (ng/g 조직), *****= ≥500, ****=351-500, ***= 251-350, **=151-250, *=75-150
	*	*	***	_	_
	*	***	*	_	_
	*	*	*	_	_
	***	***	**	_	_
	*	**	*	_	_
	*	*	_	**	**

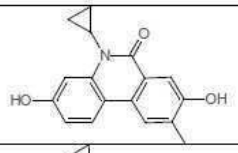
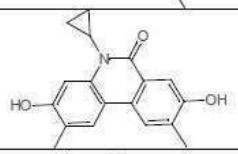
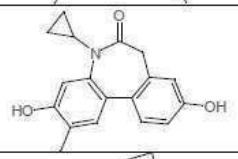
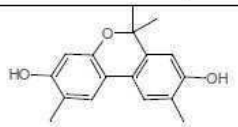
도면7b

	*	*	*	-	-
	*	**	***	-	-
	*	*	*	-	-
	*	-	-	-	-
	*	*	***	-	-
	*	*	-	***	***

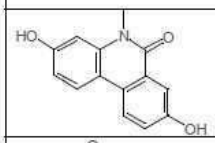
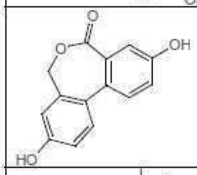
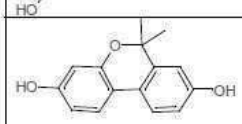
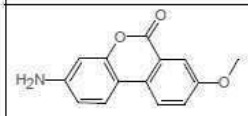
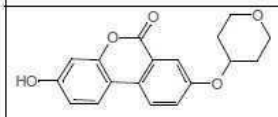
도면7c

	*	**	_	*****	***
	*	*	_	_	_
	*	_	*	_	_
	*	*	_	**	*
	*	*	_	*****	**
	*	*	_	*****	***
	*	**	_	**	***

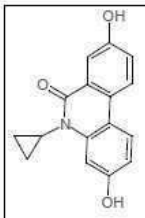
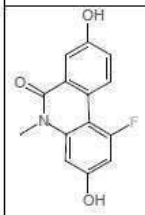
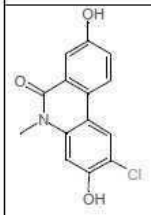
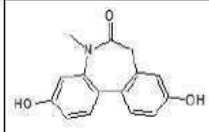
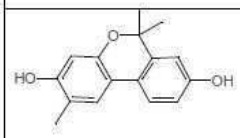
도면7d

	*	*	_	*	****
	**	*	_	*****	****
	*	*	_	****	*
	*	*	_	**	***
	*	*	_	****	*

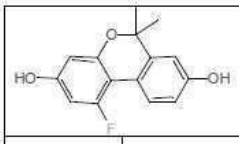
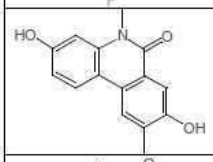
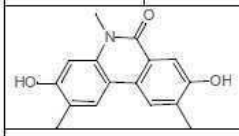
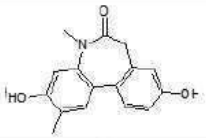
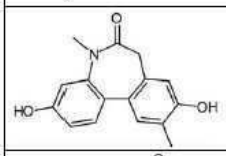
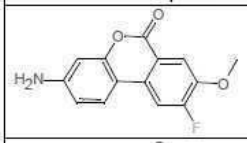
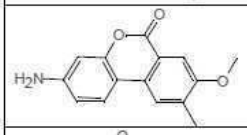
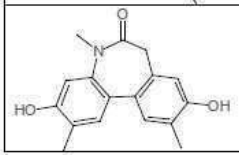
도면8a

구조	항-레룹토시스 활성 최대 효능 퍼센트 (%), *****=80-100, ****=60-79, ***=40-59, **=20-39, *=0-19	최대 효능 퍼센트에서의 농도 (μM), ***=35-50, **=20-34, *=0-19
우롤리틴 A	***	***
우롤리틴 C	****	**
	*****	***
	*****	***
	*****	*
	**	***
	****	***

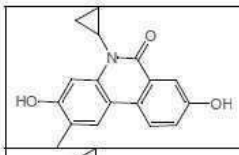
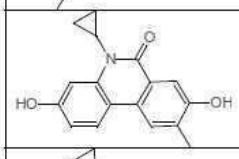
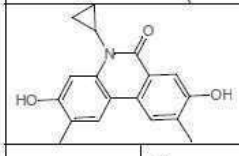
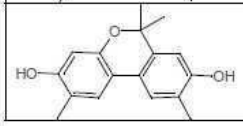
도면8b

	*****	***
	*****	***
	*****	***
	**	***
	*****	*

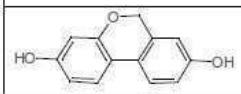
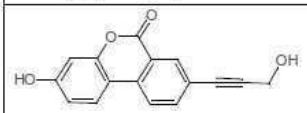
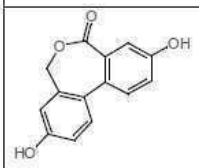
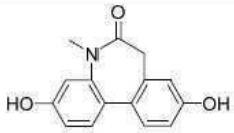
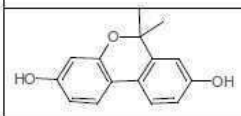
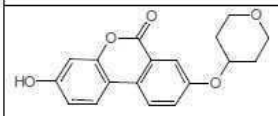
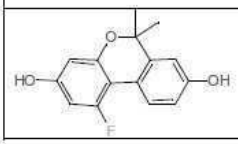
도면8c

	*****	***
	*****	*
	*****	**
	*****	***
	****	***
	*	***
	**	***
	****	***

도면8d

	****	*
	****	*
	*****	*
	*****	*

도면9

화합물	용해도 (μM) 동적 용해도 : C (μM), ***= ≥100, **=50-99, *=0-49	생체이용률 (%), ****= ≥50, ***=25-49, *=10-24, *=0-9
	***	*
	*	*
	***	*
	***	***
	***	***
	*	***
	***	****