

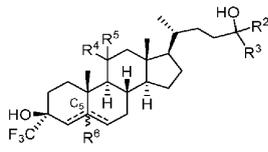
**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)****(11) 공개번호** 10-2023-0142639  
**(43) 공개일자** 2023년10월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**C07J 9/00** (2006.01) **A61K 31/575** (2006.01)  
**A61P 1/00** (2006.01) **A61P 19/02** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01) **A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 25/20** (2006.01) **A61P 25/22** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01) **C07J 17/00** (2006.01)  
**C07J 43/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
**C07J 9/00** (2013.01)  
**A61K 31/575** (2013.01)
- (21) 출원번호 **10-2023-7032535(분할)**
- (22) 출원일자(국제) **2017년10월18일**  
 심사청구일자 **없음**
- (62) 원출원 **특허 10-2019-7014199**  
 원출원일자(국제) **2017년10월18일**  
 심사청구일자 **2020년10월16일**
- (85) 번역문제출일자 **2023년09월21일**
- (86) 국제출원번호 **PCT/US2017/057277**
- (87) 국제공개번호 **WO 2018/075699**  
 국제공개일자 **2018년04월26일**
- (30) 우선권주장  
 62/409,761 2016년10월18일 미국(US)  
*(뒷면에 계속)*
- (71) 출원인  
**세이지 테라퓨틱스, 인크.**  
 미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 퍼스트 스트리트 215
- (72) 발명자  
**살리투로, 프란체스코 지.**  
 미국 01752 매사추세츠주 말보로 베이커 드라이브 25  
**로비쇼, 엘버트 제이.**  
 미국 02141 매사추세츠주 케임브리지 915 에어하트 스트리트 2  
*(뒷면에 계속)*
- (74) 대리인  
**양영준, 김영**

전체 청구항 수 : 총 18 항

**(54) 발명의 명칭 옥시스테롤 및 그의 사용 방법****(57) 요약**

화학식 (I)에 따른 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염, 및 그의 제약 조성물이 제공되며; 여기서  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , 및  $R^6$ 은 본원에 정의된 바와 같다. 본 발명의 화합물은 다양한 상태의 예방 및 치료에 유용한 것으로 고려된다.



(52) CPC특허분류

*A61P 1/00* (2018.01)  
*A61P 19/02* (2018.01)  
*A61P 25/16* (2018.01)  
*A61P 25/18* (2018.01)  
*A61P 25/20* (2018.01)  
*A61P 25/22* (2018.01)  
*A61P 25/28* (2018.01)  
*C07J 17/00* (2013.01)  
*C07J 43/003* (2013.01)

(30) 우선권주장

62/409,772	2016년10월18일	미국(US)
62/409,767	2016년10월18일	미국(US)
62/409,764	2016년10월18일	미국(US)
62/409,774	2016년10월18일	미국(US)

(72) 발명자

**마르티네즈 보텔라, 가브리엘**

미국 01778 매사추세츠주 웨이랜드 파멘터 로드 17  
**해리슨, 보이드 엘.**

미국 08550 뉴저지주 프린스턴 정션 위트스톤 코트  
9

**그리핀, 앤드류**

캐나다 에이치9씨2와이 퀘벡주 킬 비자흐 뒤 바렛  
232

**라, 대니얼**

미국 02467 매사추세츠주 체스트넛 힐 랜돌프 로드  
51

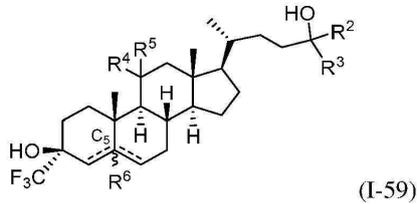
---

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I-59)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



여기서,

각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이거나, 또는

$R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 3-8원 고리를 형성하고;

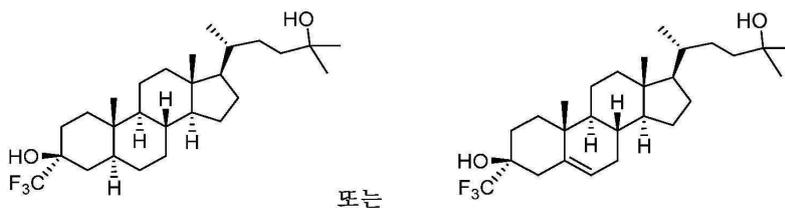
각각의  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 할로, 또는  $-OR^C$ 이고, 여기서  $R^C$ 는 수소 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬이거나, 또는

$R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고;

$R^6$ 은 부재하거나 또는 수소이고;

===== 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른 =====는 단일 결합이고; ===== 둘 다가 단일 결합인 경우에,  $R^6$ 은 수소이고; ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에,  $R^6$ 은 부재하고;

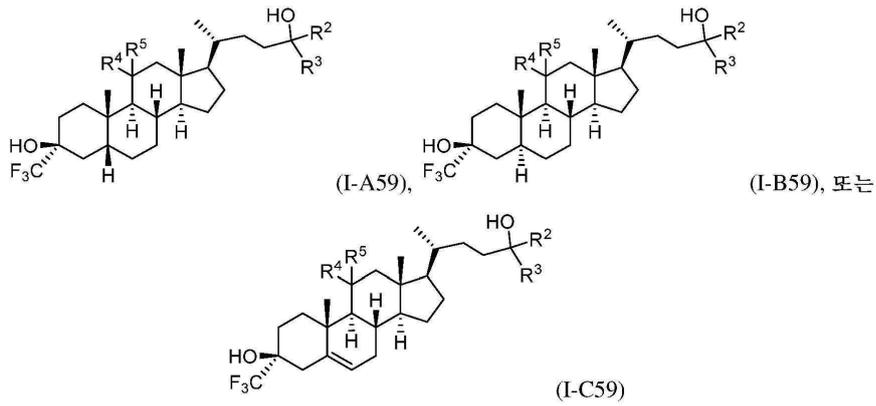
단 하기 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 제외된다.



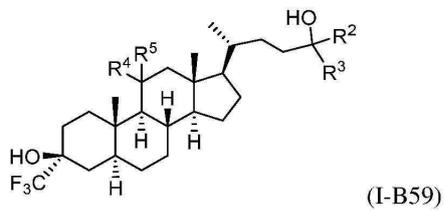
청구항 2

제1항에 있어서, 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

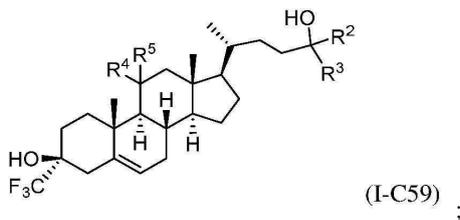
(a) 화학식 (I-A59), (I-B59), 또는 (I-C59)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-59)의 화합물:



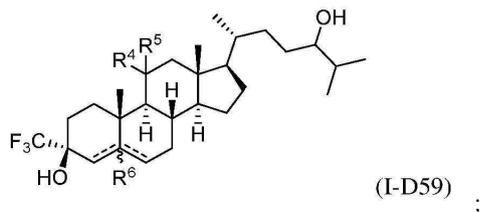
(b) 화학식 (I-B59)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-59)의 화합물:



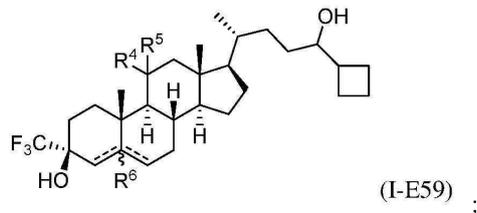
(c) 화학식 (I-C59)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-59)의 화합물:



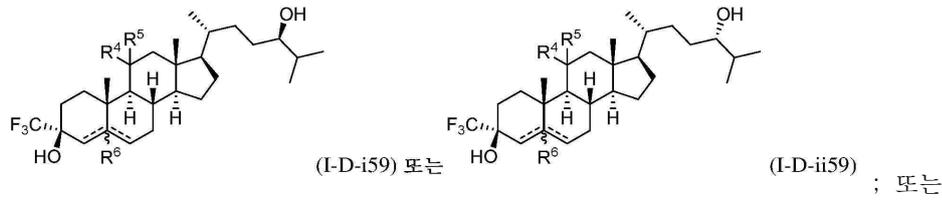
(d) 화학식 (I-D59)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물:



(e) 화학식 (I-E59)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-59)의 화합물:



(f) 화학식 (I-D-i59) 또는 (I-D-ii59)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-59)의 화합물:

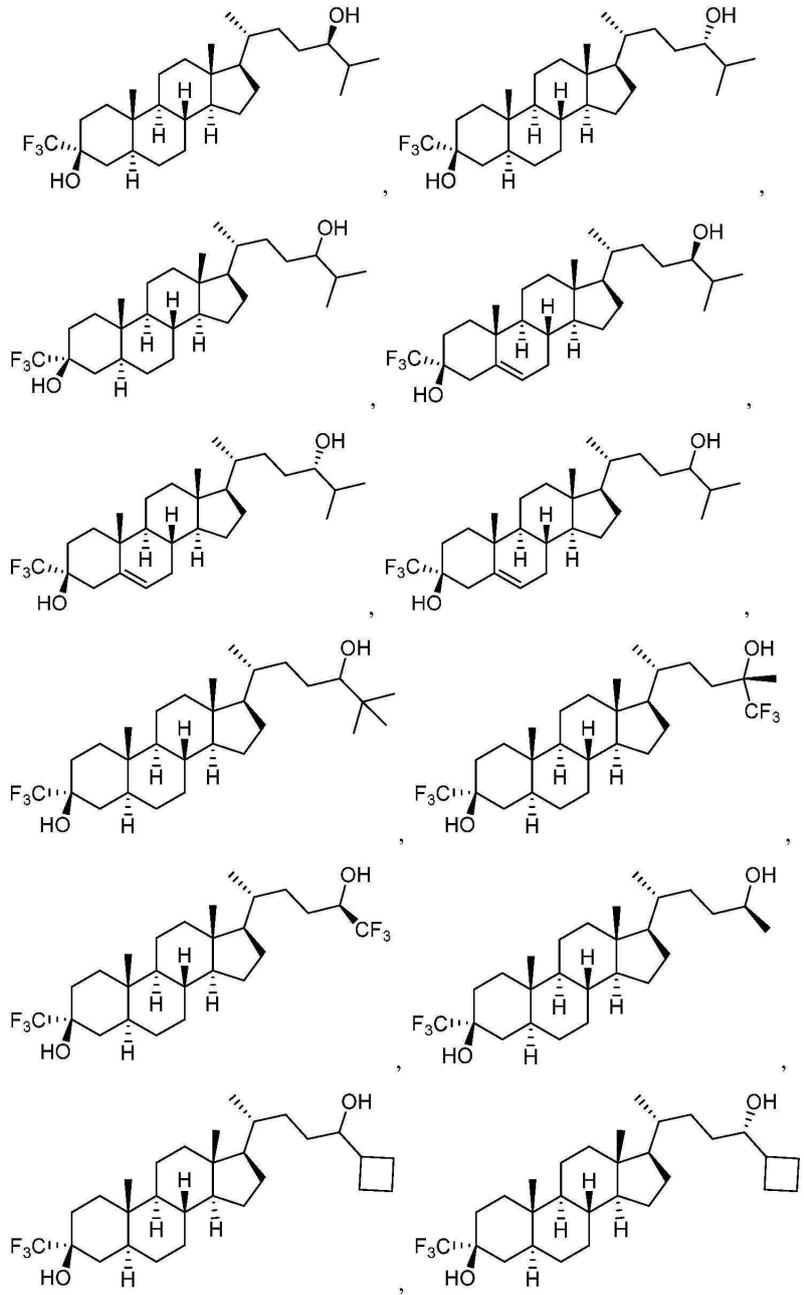


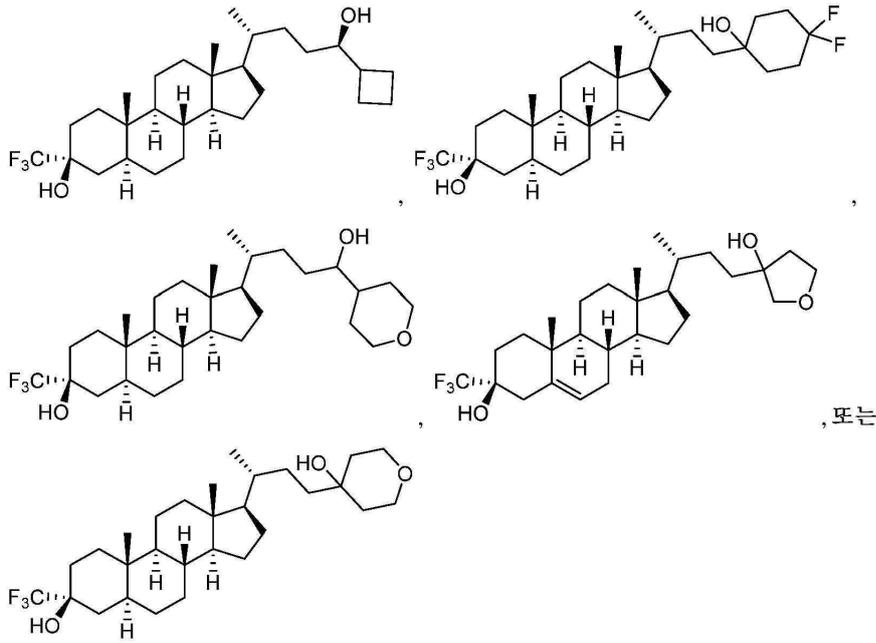
(g) 화학식 (I-E-i59) 또는 (I-E-ii59)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-59)의 화합물:



청구항 3

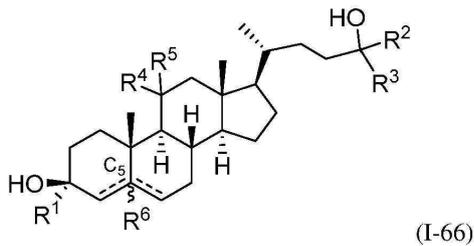
제1항에 있어서, 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:





청구항 4

화학식 (I-66)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서,

R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 아르알킬, 치환 또는 비치환된 헤테로아르알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

R<sup>3</sup>은 수소, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이고;

각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 또는 -OR<sup>C</sup>이고, 여기서 R<sup>C</sup>는 수소 또는 비치환된 또는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬이거나, 또는

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 육소 기를 형성하고;

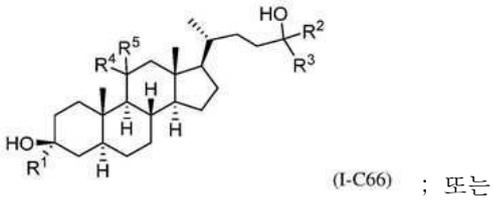
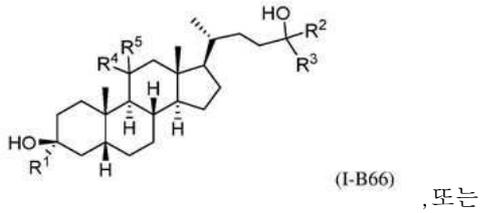
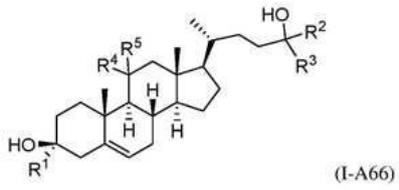
R<sup>6</sup>은 부재하거나 또는 수소이고;

====는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른 =====는 단일 결합이고; ===== 둘 다가 단일 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 수소이고; ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 부재한다.

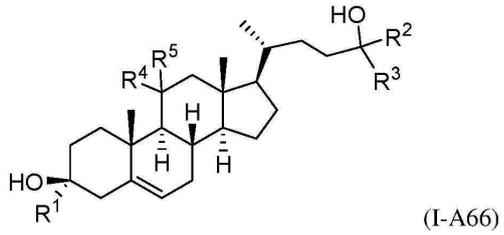
청구항 5

제4항에 있어서, 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

(a) 화학식 (I-A66), (I-B66), 또는 (I-C66)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-66)의 화합물:

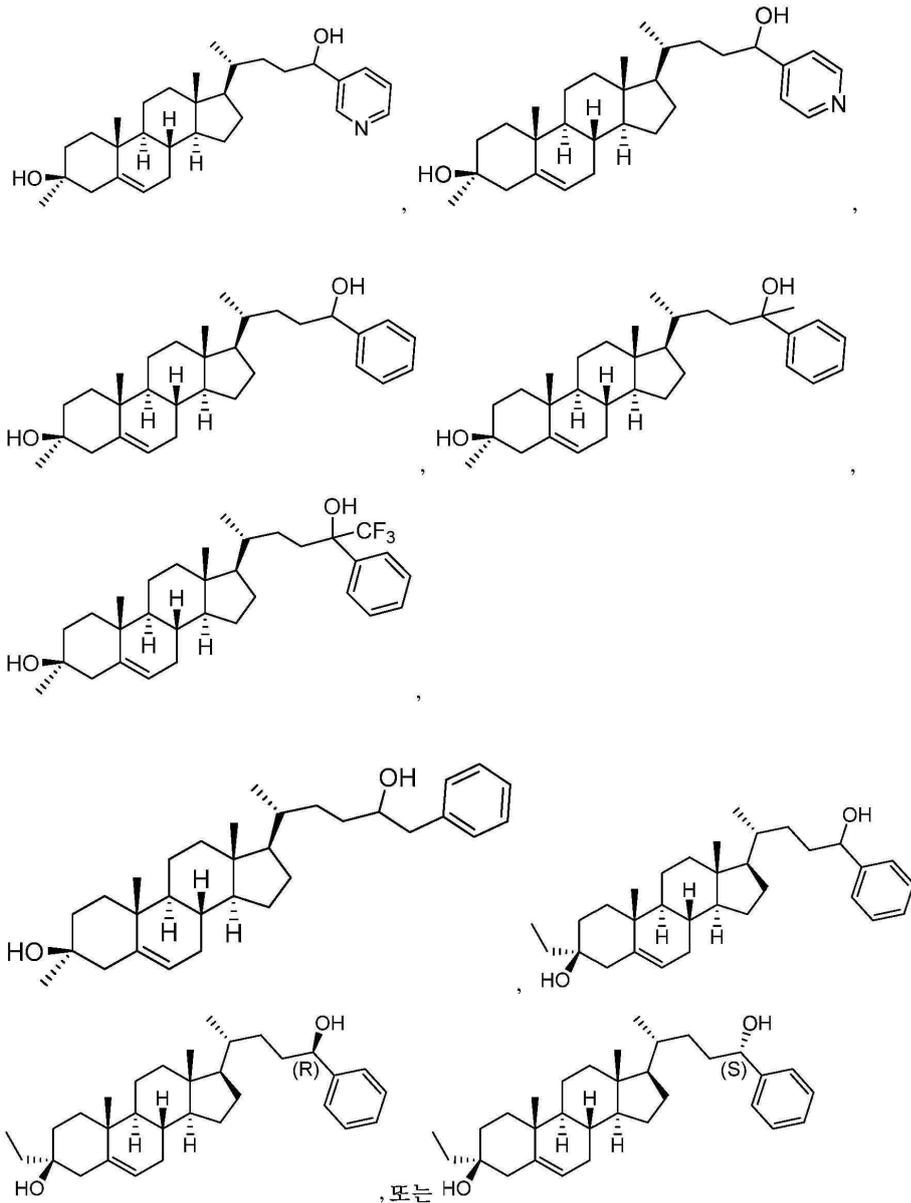


(b) 화학식 (I-A66)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-66)의 화합물:



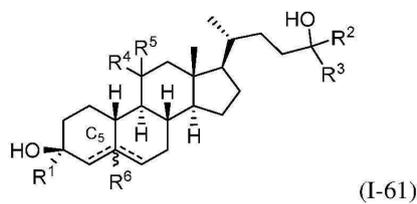
**청구항 6**

제4항에 있어서, 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 7

화학식 (I-61)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서,

R<sup>1</sup>은 수소 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이거나 또는

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 3-8원 고리를 형성하고;

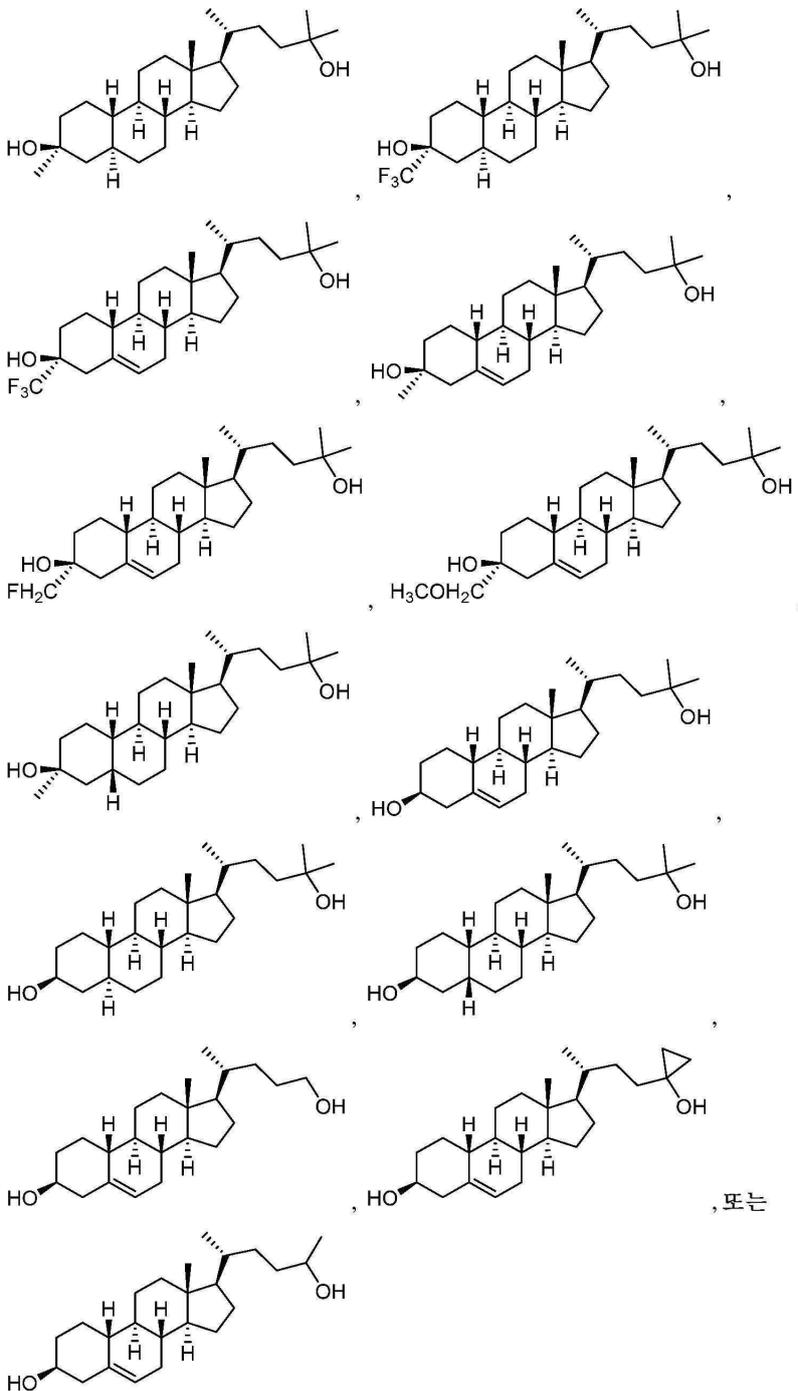
각각의  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 할로, 또는  $-OR^C$ 이고, 여기서  $R^C$ 는 수소 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬이거나, 또는

$R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고;

$R^6$ 은 부재하거나 또는 수소이고;

===== 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른 =====는 단일 결합이고; ===== 둘 다가 단일 결합인 경우에,  $R^6$ 은 수소이고; ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에,  $R^6$ 은 부재하고;

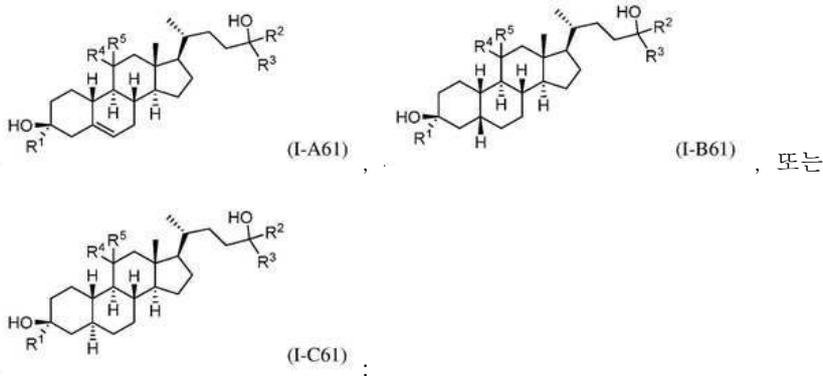
단 하기 화합물은 제외된다:



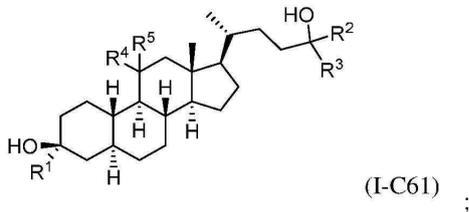
청구항 8

제7항에 있어서, 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

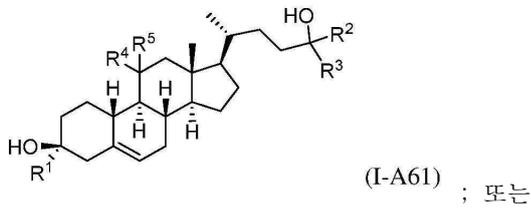
(a) 화학식 (I-A61), (I-B61), 또는 (I-C61)의 화합물인 화학식 (I-61)의 화합물:



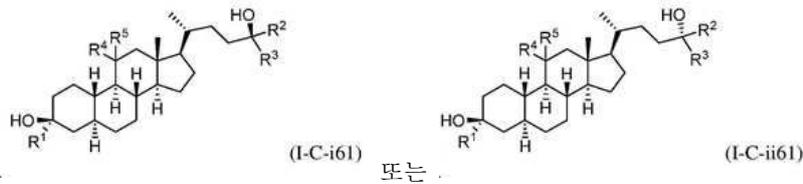
(b) 화학식 (I-C61)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-61)의 화합물:



(c) 화학식 (I-A61)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-61)의 화합물:

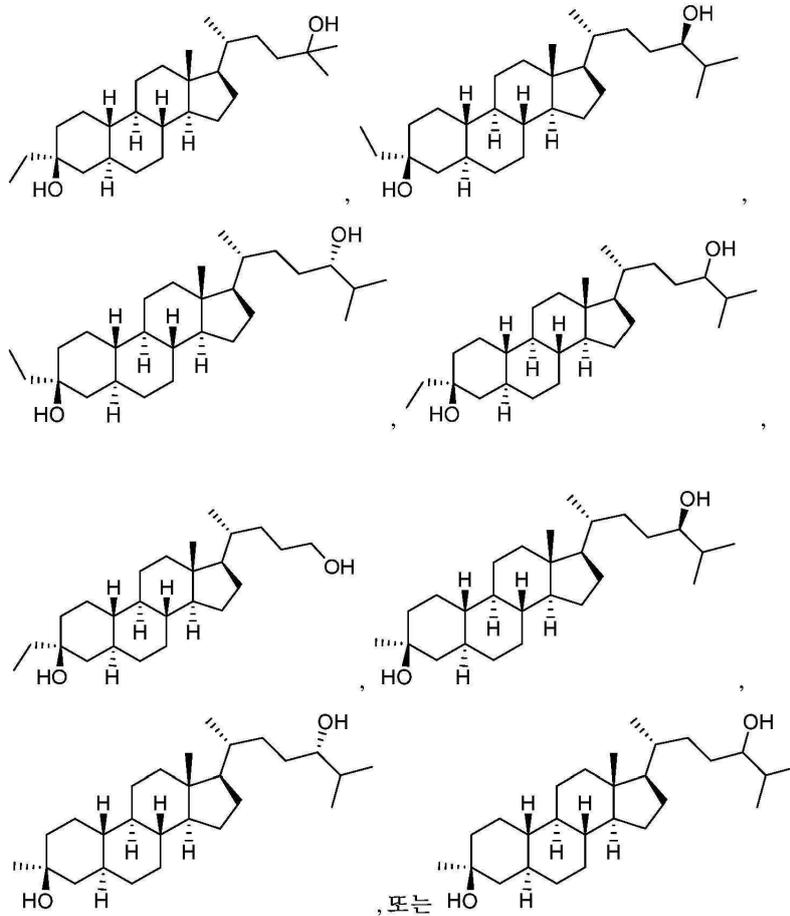


(d) 화학식 (I-C-i61) 또는 (I-C-ii61)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-61)의 화합물:



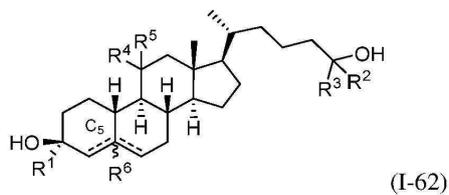
청구항 9

제7항에 있어서, 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



청구항 10

화학식 (I-62)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서,

$R^1$ 은 수소 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬이고;

각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴이거나 또는

$R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 3-8원 고리를 형성하고;

각각의  $R^4$  및  $R^5$ 는 독립적으로 수소, 할로, 또는  $-OR^C$ 이고, 여기서  $R^C$ 는 수소 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬이거나, 또는

$R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고;

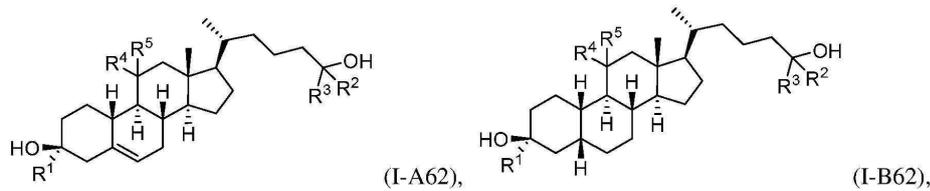
$R^6$ 은 부재하거나 또는 수소이고;

===== 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른 =====는 단일 결합이고; ===== 둘 다가 단일 결합인 경우에,  $R^6$ 은 수소이고; ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에,  $R^6$ 은 부재한다.

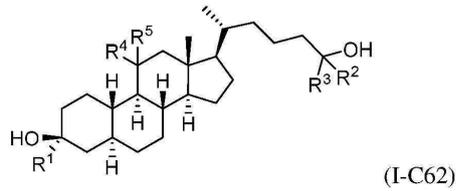
**청구항 11**

제10항에 있어서, 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

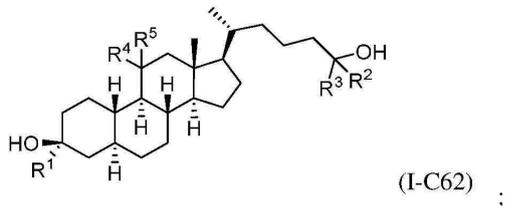
(a) 화학식 (I-A62), (I-B62), 또는 (I-C62)의 화합물인 화학식 (I-62)의 화합물:



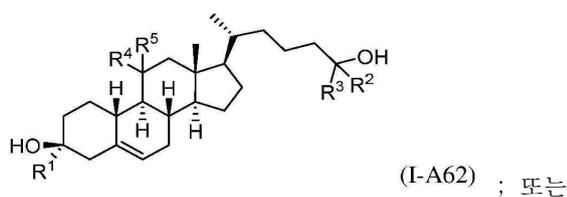
또는



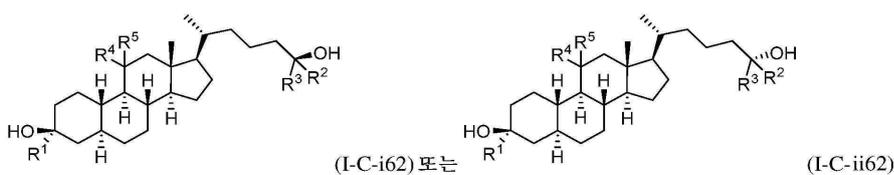
(b) 화학식 (I-C62)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-62)의 화합물:



(c) 화학식 (I-A62)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-62)의 화합물:

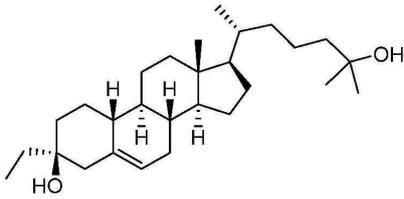


(d) 화학식 (I-C-i62) 또는 (I-C-ii62)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-62)의 화합물:



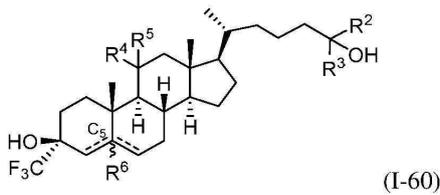
청구항 12

제10항에 있어서, 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



청구항 13

화학식 (I-60)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:



여기서,

각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이거나, 또는

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 치환 또는 비치환된 3-8원 고리를 형성하고;

각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 또는 -OR<sup>C</sup>이고, 여기서 R<sup>C</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이거나, 또는

R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고;

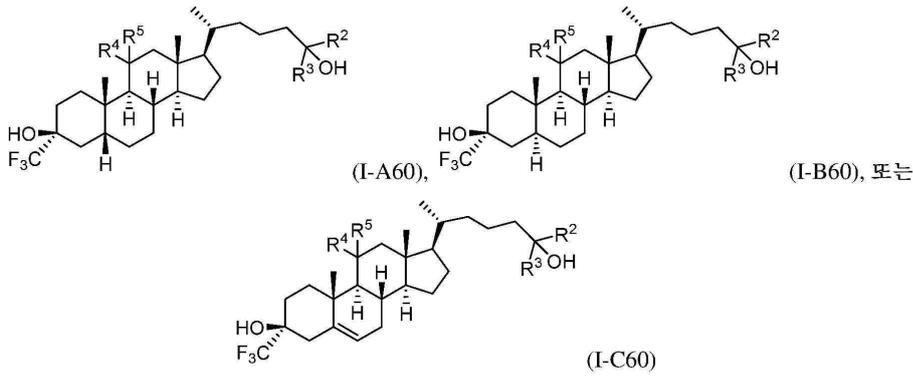
R<sup>6</sup>은 부재하거나 또는 수소이고;

===== 는 단일 또는 이중 결합을 나타내고, 여기서 ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른 =====는 단일 결합이고; ===== 둘 다가 단일 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 수소이고; ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 부재한다.

청구항 14

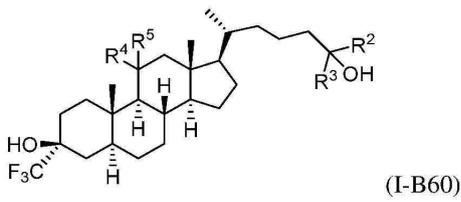
제13항에 있어서, 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염:

(a) 화학식 (I-A60), (I-B60), 또는 (I-C60)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-60)의 화합물:



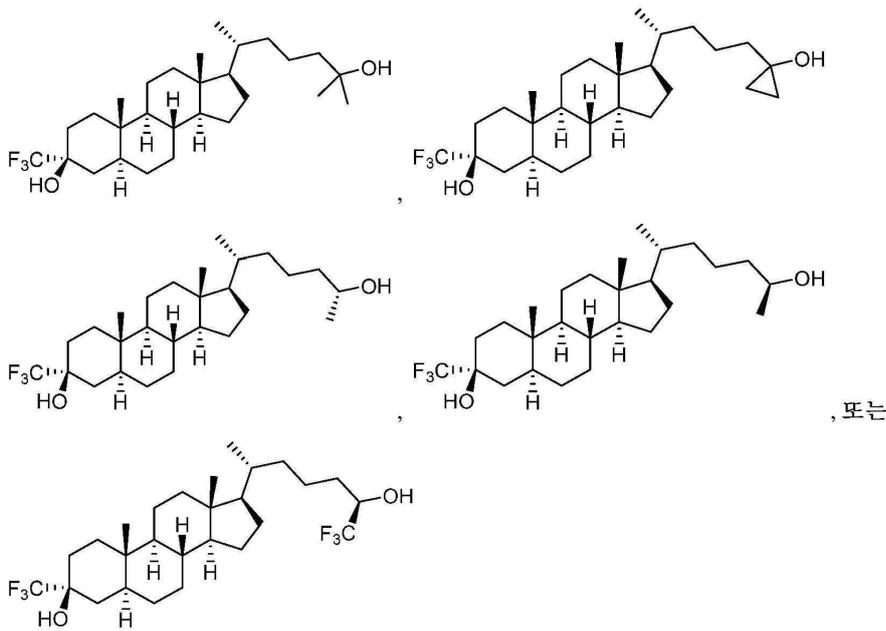
; 또는

(b) 화학식 (I-B60)의 화합물로부터 선택된 화학식 (I-60)의 화합물:



**청구항 15**

제13항에 있어서, 하기의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.



**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

**청구항 17**

장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제약상 허용되는 염, 또는 제16항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 장애를 치료 또는 예방하는 방법이며, 여기서

(a) 장애가 위장 (GI) 장애, 위장관 (Gi tract)에 영향을 미치는 구조적 장애, 항문 장애, 결장 폴립, 암, 또는

결장염이거나;

(b) 장애가 GI 장애이고, 여기서 GI 장애는 변비, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD), 궤양성 결장염, 또는 크론병이거나;

(c) 장애가 GI 장애이고, 여기서 GI 장애는 염증성 장 질환이거나;

(d) 장애가 항문 장애이고, 여기서 항문 장애는 치핵, 내치핵, 외치핵, 치열, 항문주위 농양, 또는 치루이거나;

(e) 장애가 암, 당뇨병, 또는 스테롤 합성 장애이거나;

(f) 장애가 대사 장애이거나;

(g) 장애가 자가면역 장애이거나;

(h) 장애가 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 크론병, 궤양성 결장염, 및 판상 건선인 방법.

### 청구항 18

CNS-관련 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제약상 허용되는 염, 또는 제16항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CNS-관련 상태를 치료 또는 예방하는 방법이며, 여기서

(a) CNS-관련 상태가 적응 장애, 불안 장애, 인지 장애, 해리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애, 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애, 수면 장애, 물질-관련 장애, 인격 장애, 자폐증 스펙트럼 장애, 신경발달 장애, 다발성 경화증, 스테롤 합성 장애, 통증, 의학적 상태에 속발성인 뇌병증, 발작 장애, 졸중, 외상성 뇌 손상, 운동 장애, 시각 장애, 청각 상실, 또는 이명이거나;

(b) CNS-관련 상태가 불안 장애이고, 여기서 불안 장애는 강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 또는 사회 공포증 이거나;

(c) CNS-관련 상태가 인지 장애이고, 여기서 인지 장애는 알츠하이머병 또는 치매의 다른 형태이거나;

(d) CNS-관련 상태가 기분 장애이고, 여기서 기분 장애는 우울증, 산후 우울증, 양극성 장애, 기분저하 장애, 또는 자살경향성이거나;

(e) CNS-관련 상태가 정신병적 장애이고, 여기서 정신병적 장애는 정신분열증이거나;

(f) CNS-관련 상태가 정신병적 장애이고, 여기서 정신병적 장애는 분열정동 장애이거나;

(g) CNS-관련 상태가 수면 장애이고, 여기서 수면 장애는 불면증이거나;

(h) CNS-관련 상태가 인격 장애이고, 여기서 인격 장애는 강박 인격 장애이거나;

(i) CNS-관련 상태가 자폐증 스펙트럼 장애이거나;

(j) CNS-관련 상태가 자폐증 스펙트럼 장애이고, 여기서 자폐증 스펙트럼 장애는 생크 군 단백질에 대한 돌연변이를 수반하거나;

(k) CNS-관련 상태가 자폐증 스펙트럼 장애이고, 여기서 자폐증 스펙트럼 장애는 생크3 단백질에 대한 돌연변이를 수반하거나;

(l) CNS-관련 상태가 신경발달 장애이고, 여기서 신경발달 장애는 레트 증후군 또는 결절성 경화증 복합증이거나;

(m) CNS-관련 상태가 통증이고, 여기서 통증은 급성 또는 만성 통증이거나;

(n) CNS-관련 상태가 의학적 상태에 속발성인 뇌병증이고, 여기서 의학적 상태에 속발성인 뇌병증은 간성 뇌병증 또는 항-NMDA 수용체 뇌염이거나;

(o) CNS-관련 상태가 발작 장애이고, 여기서 발작 장애는 간질 지속상태 또는 단일유전자 형태의 간질이거나;

(p) CNS-관련 상태가 발작 장애이고, 여기서 발작 장애는 단일유전자 형태의 간질이고, 단일유전자 형태의 간질은 드라베병이거나;

(q) CNS-관련 상태가 운동 장애이고, 여기서 운동 장애는 헌팅톤병 또는 파킨슨병이거나;

(r) CNS-관련 상태가 스테롤 합성 장애인 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2016년 10월 18일에 출원된 U.S. 가출원 번호 62/409,761, 2016년 10월 18일에 출원된 U.S. 가출원 번호 62/409,767, 2016년 10월 18일에 출원된 U.S. 가출원 번호 62/409,772, 2016년 10월 18일에 출원된 U.S. 가출원 번호 62/409,774, 2016년 10월 18일에 출원된 U.S. 가출원 번호 62/409,764에 대한 우선권 및 그의 이익을 주장하고, 각각은 그의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

**배경 기술**

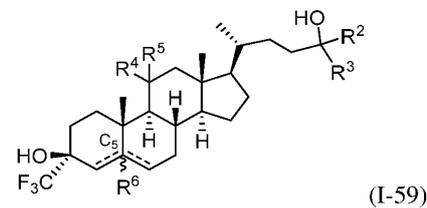
[0003] NMDA 수용체는 NR1, NR2 및/또는 NR3 서브유닛으로 이루어진 이형체 복합체이며, 외인성 및 내인성 리간드에 대한 별개의 인식 부위를 갖는다. 이들 인식 부위는 글리신, 및 글루타메이트 효능제 및 조절제에 대한 결합 부위를 포함한다. NMDA 수용체는 말초 조직 및 CNS에서 발견되며, 여기서 이들은 흥분성 시냅스 전달에 관여한다. 이들 수용체의 활성화는 일부 상황에서 시냅스 가소성에 기여하며, 기타의 상황에서는 흥분독성에 기여한다. 이들 수용체는 글루타메이트 및 글리신의 결합 후 Ca<sup>2+</sup>를 허용하는 리간드-게이팅 이온 채널이며, 흥분성 신경전달 및 정상의 CNS 기능에 필수적이다. 양성 조절제는 인지 증진제로서 및 글루타메이트성 전달이 감소되거나 또는 결손성인 정신 장애의 치료에서 잠재적 임상 용도를 갖는 치료제로서 유용할 수 있다 (예를 들면 문헌 [Horak et al., J. of Neuroscience, 2004, 24(46), 10318-10325] 참조). 대조적으로, 음성 조절제는 글루타메이트성 전달이 병리학적으로 증가된 정신 장애 (예를 들면, 치료 저항성 우울증)의 치료에서 잠재적 임상 용도를 갖는 치료제로서 유용할 수 있다.

[0004] 옥시스테롤은 NMDA 수용체 기능의 조절제인 콜레스테롤 유사체이다. NMDA 발현 및 기능과 연관된 상태의 예방 및 치료를 위한, NMDA 수용체를 조절하는 신규 옥시스테롤에 대한 필요가 존재한다. 본원에 기재된 화합물, 조성물, 및 방법도 이러한 목적에 관한 것이다.

**발명의 내용**

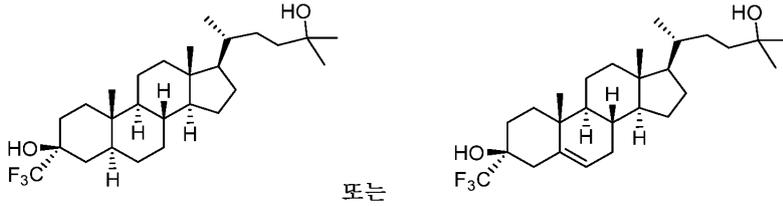
[0005] NMDA-매개 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 광범위한 장애를 예방 및/또는 치료하는데 유용한 치환된 옥시스테롤이 본원에 제공된다. 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물 및 그의 사용 및 치료 방법이 추가로 제공된다.

[0006] 한 측면에서, 화학식 (I-59)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공되며,



[0007] 여기서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이거나, 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성하고; 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 또는 -OR<sup>c</sup>이며, 여기서 R<sup>c</sup>는 수소 또는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고; R<sup>6</sup>은 부재하거나 또는 수소이고; 는 단일 또는 이중 결합을 나타내며, 여기서 중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른 는 단일 결합이고; 2개의 가 단일 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 수소이고; 중 하나가 이중 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 부재하고; 단

하기 화합물은 제외된다:



[0009]

[0010]

[0011]

[0012]

[0013]

[0014]

[0015]

일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소 또는 알킬 (예를 들어,  $C_1-C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 할로알킬 (예를 들어,  $C_1-C_6$  할로알킬)이다.

일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 알킬 (예를 들어, 치환된  $C_1-C_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 비치환된 알킬 (예를 들어, 비치환된  $C_1-C_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로  $C_1-C_6$  할로알킬 (예를 들어, 트리플루오로메틸) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로  $C_2-C_6$  알킬 (예를 들어, 이소프로필 또는 tert-부틸) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_3-C_6$  알킬 (예를 들어, 이소프로필 또는 tert-부틸)이다.

일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$  중 적어도 1개는  $C_3-C_6$  알킬 (예를 들어, 이소프로필 또는 tert-부틸), 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이거나; 또는  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 이소프로필 또는 tert-부틸이고  $R^3$ 은 메틸 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 치환된 이소프로필 또는 치환된 tert-부틸이고  $R^3$ 은 비치환된 메틸 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환된 이소프로필 또는 비치환된 tert-부틸이고  $R^3$ 은 비치환된 메틸 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 tert-부틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 치환된 tert-부틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환된 tert-부틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 트리플루오로메틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 트리플루오로메틸이고  $R^3$ 은 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 트리플루오로메틸이고  $R^3$ 은 치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 트리플루오로메틸이고  $R^3$ 은 비치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 메틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 치환된 메틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환된 메틸이고  $R^3$ 은 수소이다.

일부 실시양태에서, 3-8 원 고리는 이중 또는 동중이다. 일부 추가 실시양태에서, 이중 또는 동중 3-8 원 고리는 알킬, 할로알킬, 3-6 원 고리, 치환 또는 비치환된 알콕시, 또는 OH로 치환된다.

일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 -OH 또는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소이고  $R^5$ 는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 수소이다.

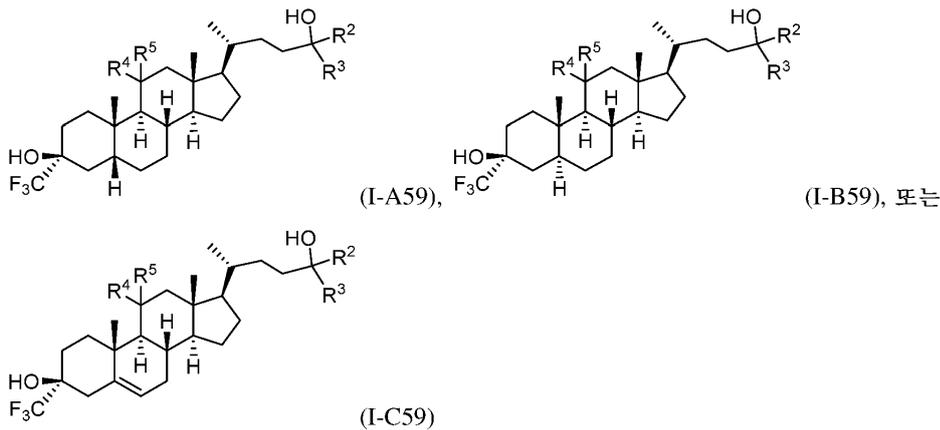
일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5-원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_2-C_6$  알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소프로필 또는 치환 또는 비치환된 tert-부틸)이고  $R^3$ 은  $C_1-C_6$  알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환된  $C_2-C_6$  알킬

(예를 들어, 비치환된 이소프로필 또는 비치환된 tert-부틸)이고 R<sup>3</sup>은 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 6-원 고리를 형성한다.

[0016] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 이소프로필이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 치환된 이소프로필이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 치환된 이소프로필이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 카르보시클릭 (예를 들어, 시클로헥실) 또는 헤테로시클릭 (예를 들어, 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로피라닐) 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 치환된다 (예를 들어, 1개 또는 2개의 할로 또는 알킬 기로 치환된 고리). 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 시클로부틸이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 테트라히드로피라닐이고 R<sup>3</sup>은 수소이다.

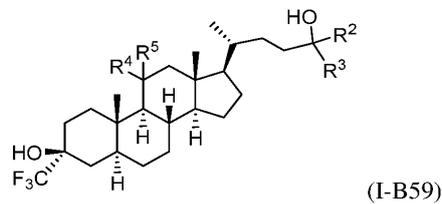
[0017] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 치환된 시클로부틸이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 치환된 테트라히드로피라닐이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 비치환된 시클로부틸이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 비치환된 테트라히드로피라닐이고 R<sup>3</sup>은 수소이다.

[0018] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-A59), (I-B59), 또는 (I-C59)의 화합물로부터 선택된다:



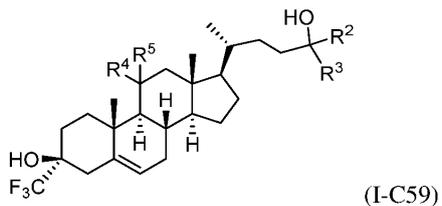
[0019]

[0020] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-B59)의 화합물로부터 선택된다:



[0021]

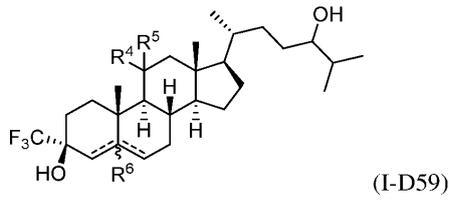
[0022] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-C59)의 화합물로부터 선택된다:



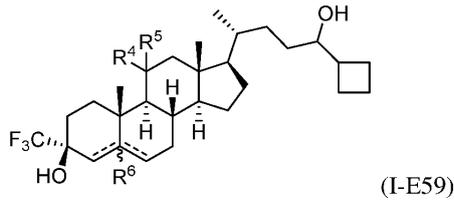
[0023]

[0024] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 적어도 1개는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이거나; 또는

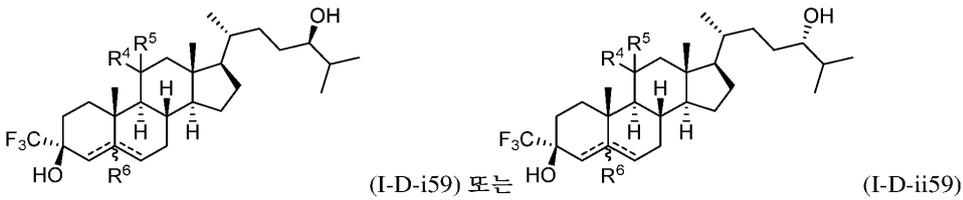
$R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-D59)의 화합물로부터 선택된다:



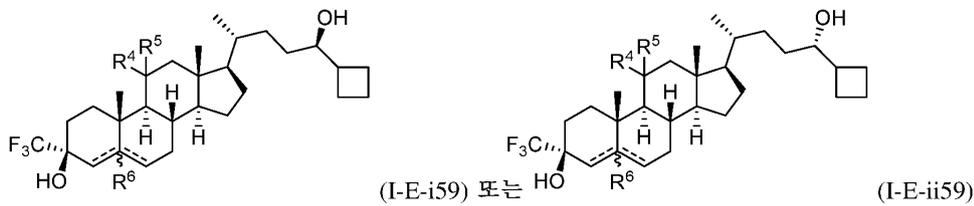
일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-E59)의 화합물로부터 선택된다:



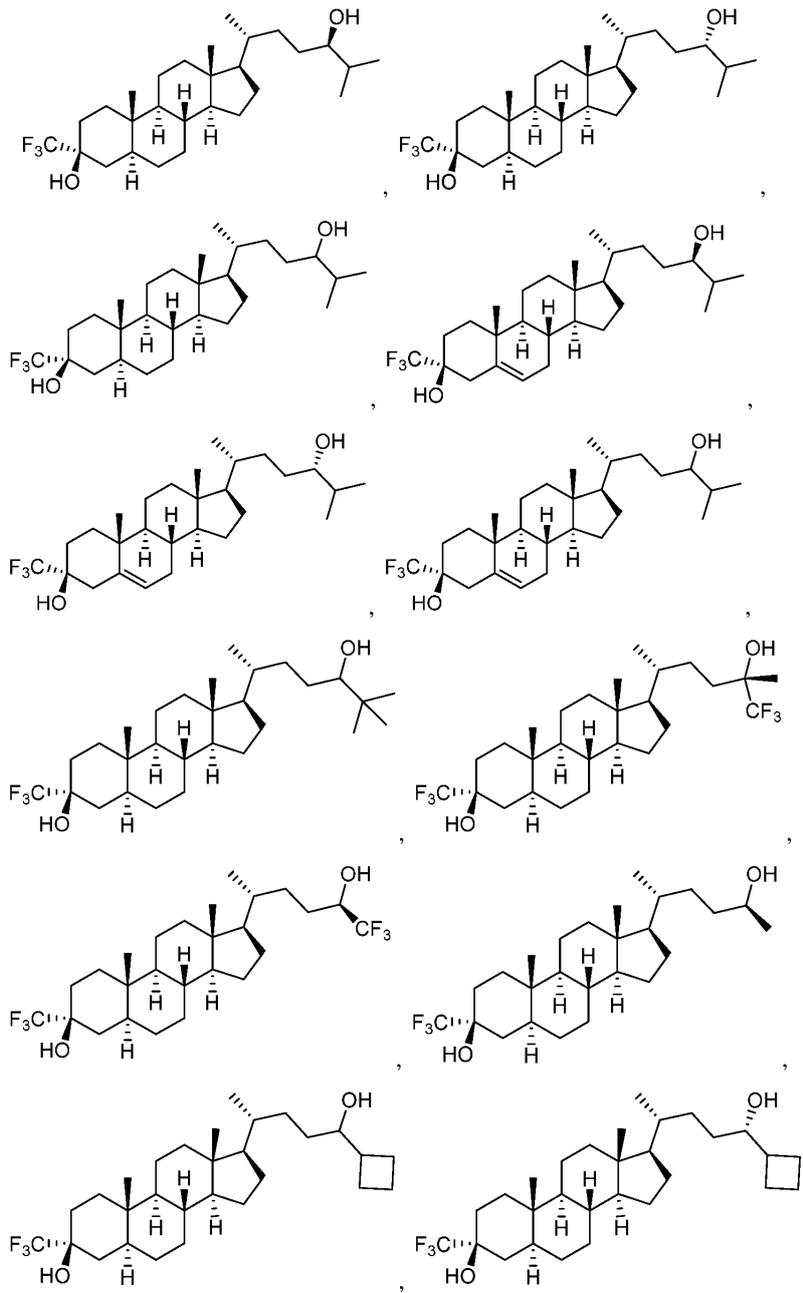
일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-D-i59) 또는 (I-D-ii59)의 화합물로부터 선택된다:



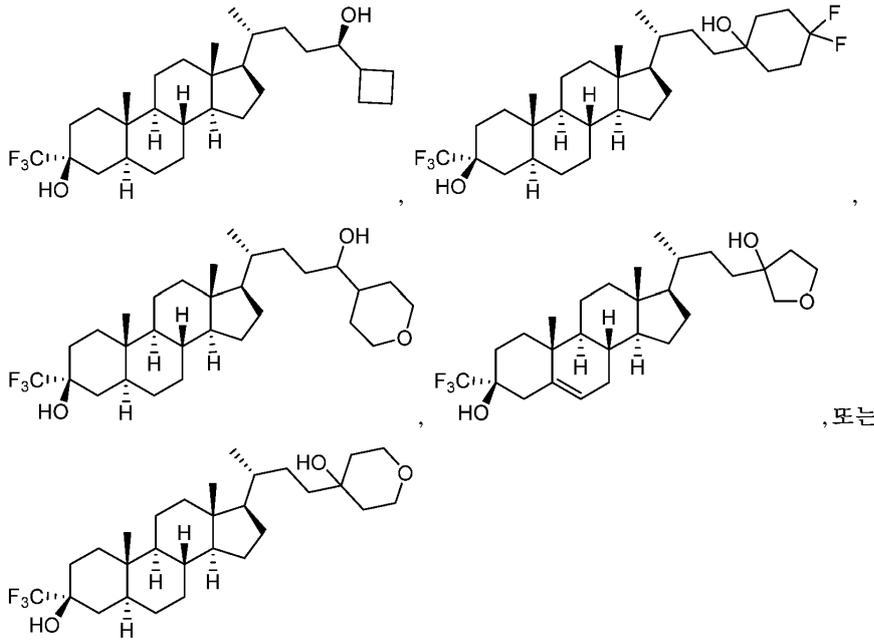
일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-E-i59) 또는 (I-E-ii59)의 화합물로부터 선택된다:



[0032] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기와 같다:



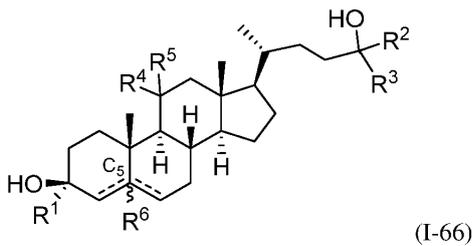
[0033]



[0034]

[0035]

한 측면에서, 화학식 (I-66)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공되며,



[0036]

[0037]

여기서, R<sup>1</sup>은 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이고; R<sup>2</sup>는 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; R<sup>3</sup>은 수소, 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 또는 -OR<sup>C</sup>이며, 여기서 R<sup>C</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 (예를 들어, 비치환 또는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고; R<sup>6</sup>은 부재하거나 또는 수소이고; ===== 는 단일 또는 이중 결합을 나타내며, 여기서 ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른 ===== 는 단일 결합이고; ===== 둘 다가 단일 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 수소이고; ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 부재한다.

[0038]

일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>이고, 여기서 R<sup>A</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이다.

[0039]

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로아릴은 예를 들어 시아노, 할로젠, OH, 또는 알콕시로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0040]

일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 페닐), 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 피리딜), 또는 아르알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 벤질)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 페닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환

된 페닐), 피리딜 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 피리딜), 또는 벤질 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 벤질)이다.

[0041] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소 또는 알킬 (예를 들어,  $C_1$ - $C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소, 비치환된 알킬 (예를 들어, 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬), 또는 할로알킬 (예를 들어,  $-CF_3$ )이다.

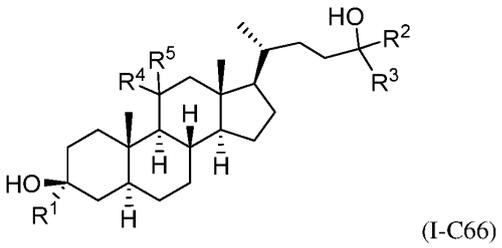
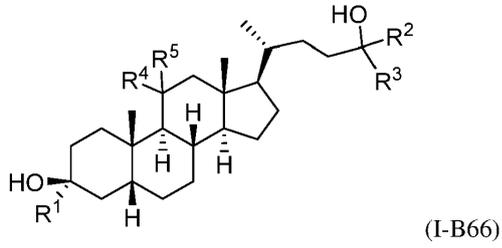
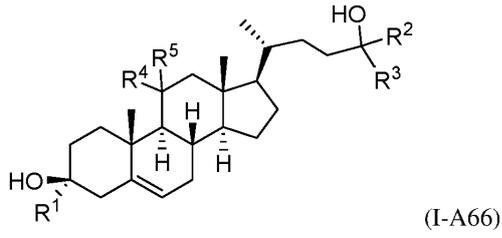
[0042] 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는  $-OH$  또는 할로 (예를 들어,  $-F$ )이다.

[0043] 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소이고  $R^5$ 는 할로 (예를 들어,  $-F$ )이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 할로 (예를 들어,  $-F$ )이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 수소이다.

[0044] 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 페닐), 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 피리딜), 아르알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 벤질), 또는 헤테로아르알킬이고  $R^3$ 은 수소 또는 알킬 (예를 들어, 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬, 예를 들어,  $C_1$ - $C_6$  할로알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 페닐), 헤테로아릴(예를 들어, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 피리딜), 아르알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 벤질), 또는 헤테로아르알킬이고  $R^3$ 은 수소,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 이다.

[0045] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 알킬 (예를 들어,  $C_1$ - $C_6$  알킬)이고,  $R^2$ 는 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 페닐), 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 피리딜), 아르알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 벤질), 또는 헤테로아르알킬이고,  $R^3$ 은 수소,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은  $-CH_3$  또는  $-CH_2CH_3$ 이고,  $R^2$ 는 비치환된 페닐, 비치환된 피리딜, 또는 비치환된 벤질이고,  $R^3$ 은 수소,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 이다.

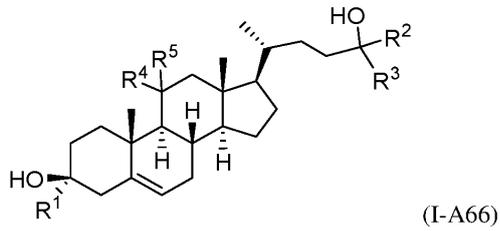
[0046] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-66)의 화합물은 화학식 (I-A66), (I-B66), 또는 (I-C66)의 화합물로부터 선택된다:



[0047]

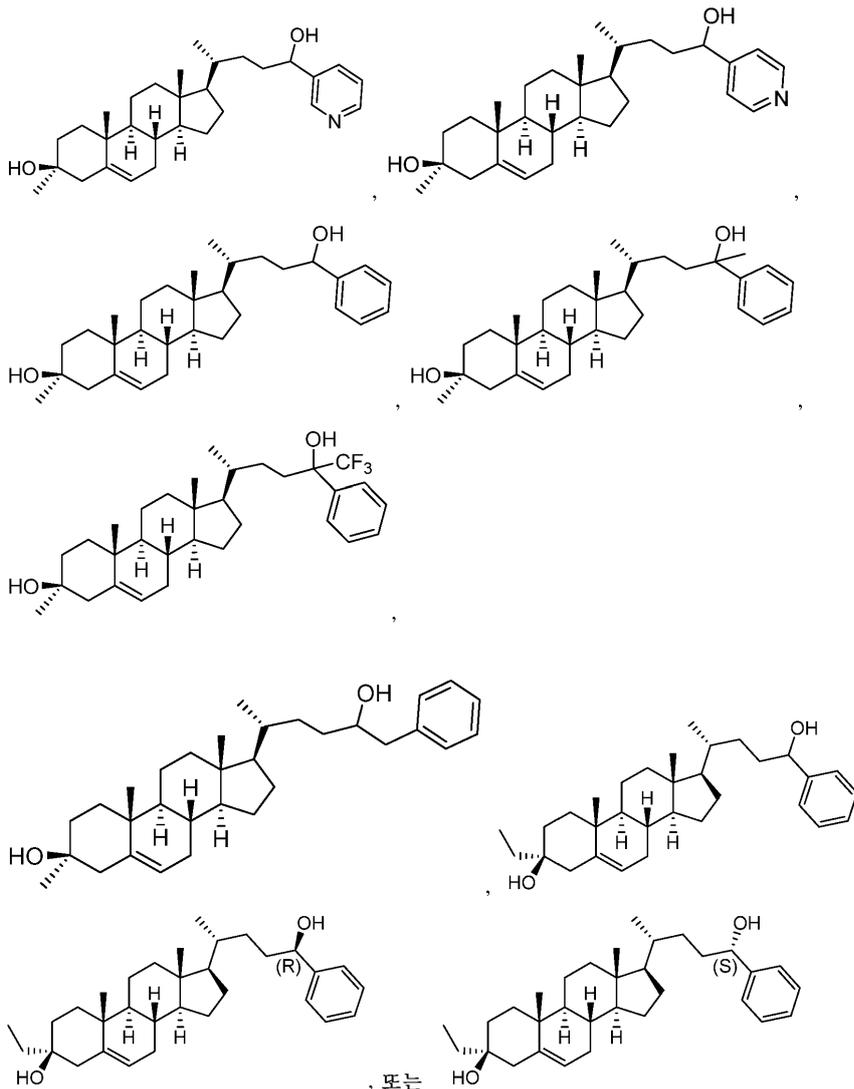
[0048]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-66)의 화합물은 화학식 (I-A66)의 화합물로부터 선택된다:



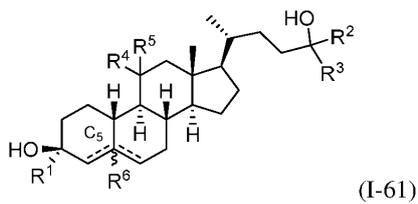
[0049]

[0050] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기와 같다:



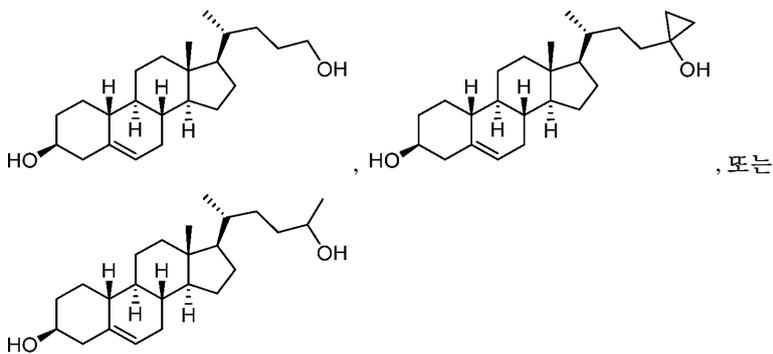
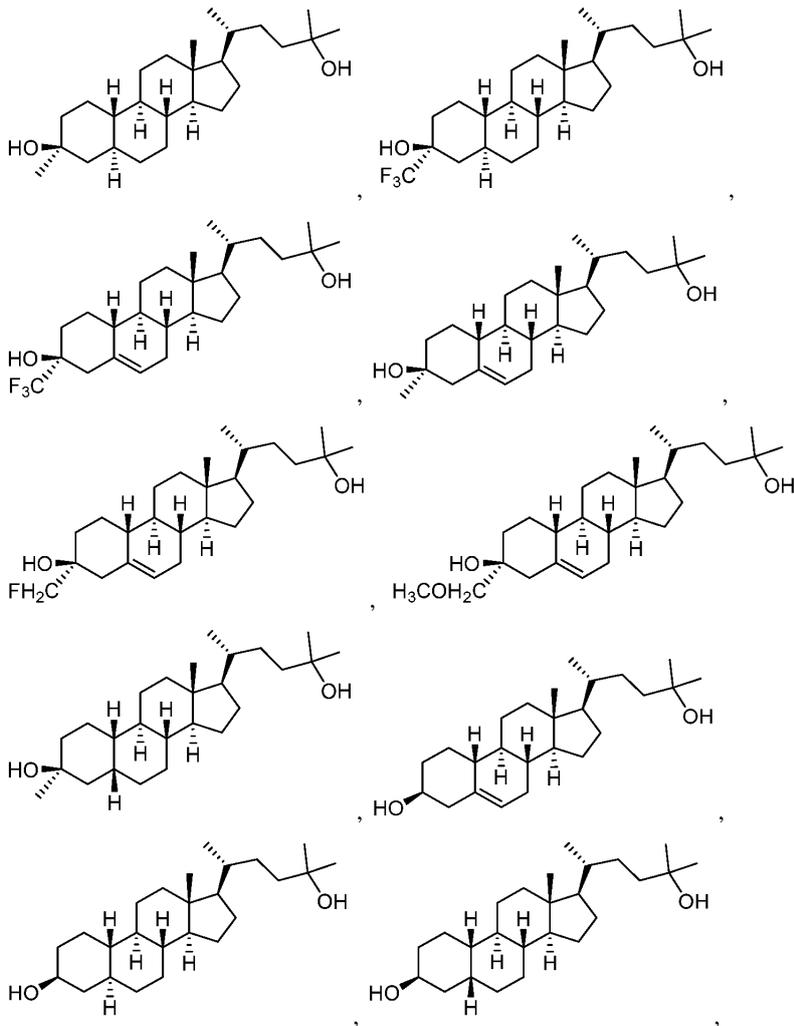
[0051]

[0052] 한 측면에서, 화학식 (I-61)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공되며,



[0053]

[0054] 여기서, R<sup>1</sup>은 수소 또는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이고; 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이거나 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성하고; 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 또는 -OR<sup>C</sup>이며, 여기서 R<sup>C</sup>는 수소 또는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고; R<sup>6</sup>은 부재하거나 또는 수소이고;  $\text{====}$  는 단일 또는 이중 결합을 나타내며, 여기서  $\text{====}$  중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른  $\text{====}$  는 단일 결합이고;  $\text{====}$  둘 다가 단일 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 수소이고;  $\text{====}$  중 하나가 이중 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 부재하고; 단 하기 화합물은 제외된다:



[0057] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 알킬 (예를 들어,  $C_1$ - $C_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은  $C_2$ - $C_6$  알킬 (예를 들어,  $C_3$ - $C_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환 또는 비치환된  $C_2$ - $C_6$  알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 메틸 또는 에틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 메틸 또는 치환 또는 비치환된 에틸)이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환 또는 비치환된 메틸 또는 치환 또는 비치환된 에틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은  $-CH_2OR^A$ 이고, 여기서  $R^A$ 는  $C_1$ - $C_6$  알킬 (예를 들어,  $C_1$ - $C_3$  알킬)이다.

[0058] 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소 또는  $C_1$ - $C_6$  알킬, (예를 들어,  $C_2$ - $C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소

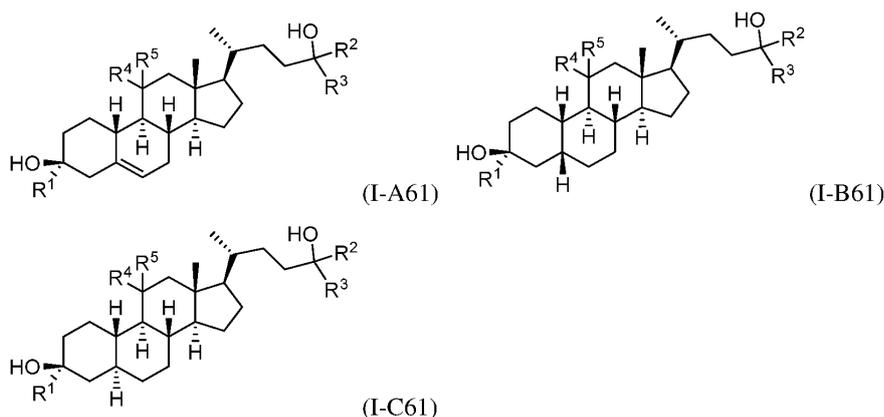
또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 이소프로필 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소프로필)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 이소프로필이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 할로알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬)이다.

[0059] 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, 이소프로필)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소프로필)이다.

[0060] 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 -OH 또는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 수소이고 R<sup>5</sup>는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 수소이다.

[0061] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고 R<sup>3</sup>은 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고 R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 에틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 에틸)이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 메틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 에틸이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 에틸이고, R<sup>2</sup>는 이소프로필이고, R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 에틸이고, R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 이소프로필이고, R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 에틸이고, R<sup>2</sup>는 이소프로필이고, R<sup>3</sup>은 메틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 에틸이고, R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 이소프로필이고, R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 메틸이다.

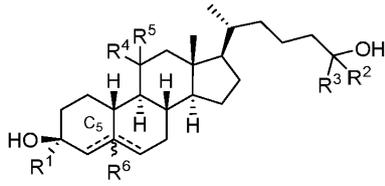
[0062] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-61)의 화합물은 화학식 (I-A61), (I-B61), 또는 (I-C61)의 화합물이다:



[0063]



[0073] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I-62)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 특징으로 하고,



(I-62)

[0074]

[0075] 여기서, R<sup>1</sup>은 수소 또는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이고; 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 알킬, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이거나 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성하고; 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>은 독립적으로 수소, 할로, 또는 -OR<sup>C</sup>이며, 여기서 R<sup>C</sup>는 수소 또는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고; R<sup>6</sup>은 부재하거나 또는 수소이고; ===== 는 단일 또는 이중 결합을 나타내며, 여기서 ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른 ===== 는 단일 결합이고; ===== 둘 다가 단일 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 수소이고; ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 부재한다.

[0076] 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 메틸 또는 에틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 메틸 또는 치환 또는 비치환된 에틸)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 메틸 또는 치환 또는 비치환된 에틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>이고, 여기서 R<sup>A</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이다.

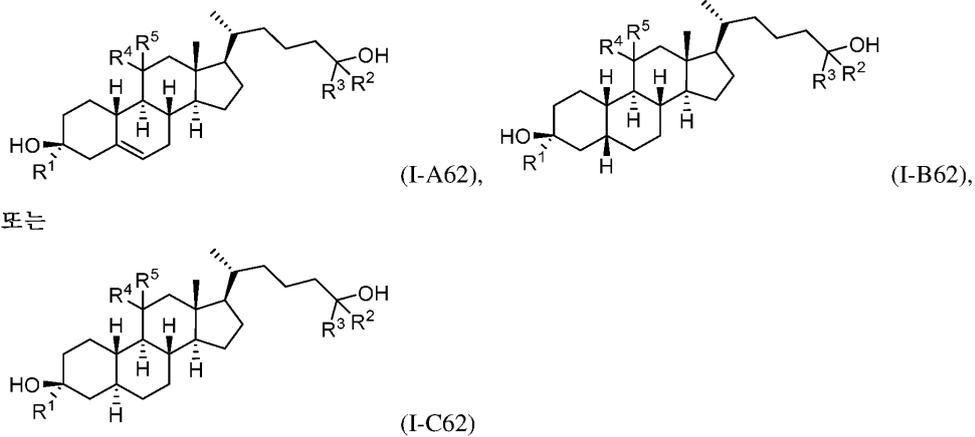
[0077] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 할로알킬, (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬)이다.

[0078] 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성한다.

[0079] 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 -OH 또는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 수소이고 R<sup>5</sup>는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 수소이다.

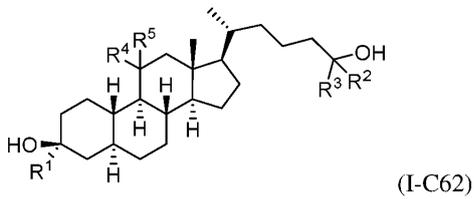
[0080] 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 에틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 에틸)이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 메틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 에틸이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 메틸이다.

[0081] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-62)의 화합물은 화학식 (I-A62), (I-B62), 또는 (I-C62)의 화합물이다:



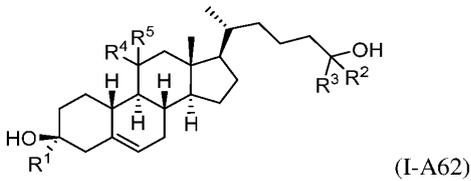
[0082]

[0083] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-62)의 화합물은 화학식 (I-C62)의 화합물로부터 선택된다:



[0084]

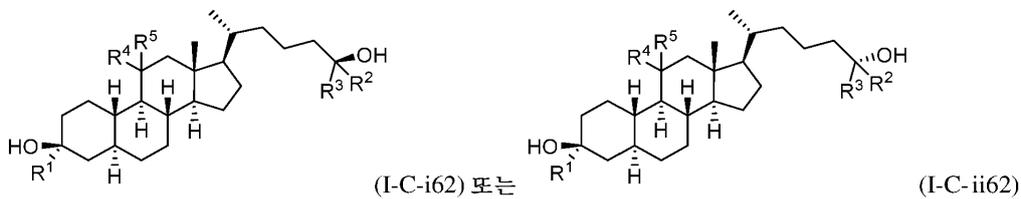
[0085] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-62)의 화합물은 화학식 (I-A62)의 화합물로부터 선택된다:



[0086]

[0087] 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 에틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 에틸)이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 메틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 에틸이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 메틸이다.

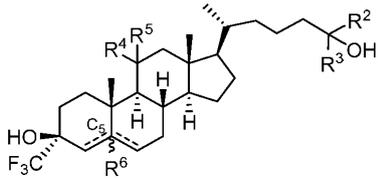
[0088] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-62)의 화합물은 화학식 (I-C-i62) 또는 (I-C-ii62)의 화합물로부터 선택된다:



[0089]

[0090] 일부 실시양태에서, 화합물은 이다.

[0091] 한 측면에서, 화학식 (I-60)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공되며,



[0092] (I-60)

[0093] 여기서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성하고; 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 또는 -OR<sup>C</sup>이며, 여기서 R<sup>C</sup>는 수소 또는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고; R<sup>6</sup>은 부재하거나 또는 수소이고; ===== 는 단일 또는 이중 결합을 나타내며, 여기서 ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른 ===== 는 단일 결합이고; ===== 둘 다가 단일 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 수소이고; ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 부재한다.

[0094] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 할로알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0095] 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 비치환된 알킬 (예를 들어, 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 (예를 들어, 트리플루오로메틸) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 고리를 형성한다.

[0096] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로판을 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

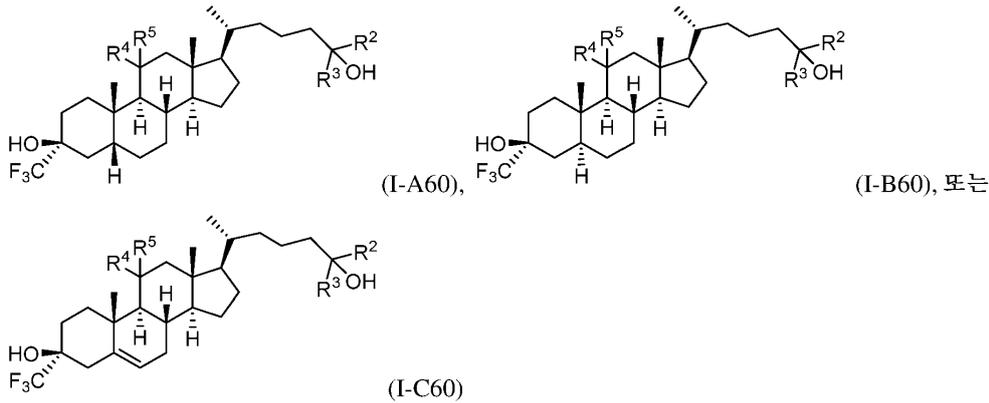
[0097] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 트리플루오로메틸이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 아릴 또는 헤테로아릴이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 메틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 비치환된 메틸이다.

[0098] 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 -OH 또는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성한다.

[0099] 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 수소이고 R<sup>5</sup>는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 수소이다.

[0100] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-60)의 화합물은 화학식 (I-A60), (I-B60), 또는 (I-C60)의 화합물로부터 선택된

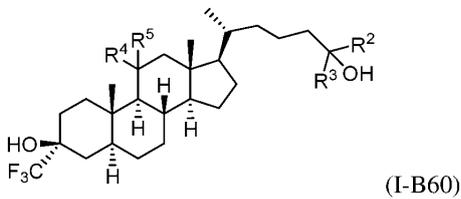
다:



[0101]

[0102]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-60)의 화합물은 화학식 (I-B60)의 화합물로부터 선택된다:



[0103]

[0104]

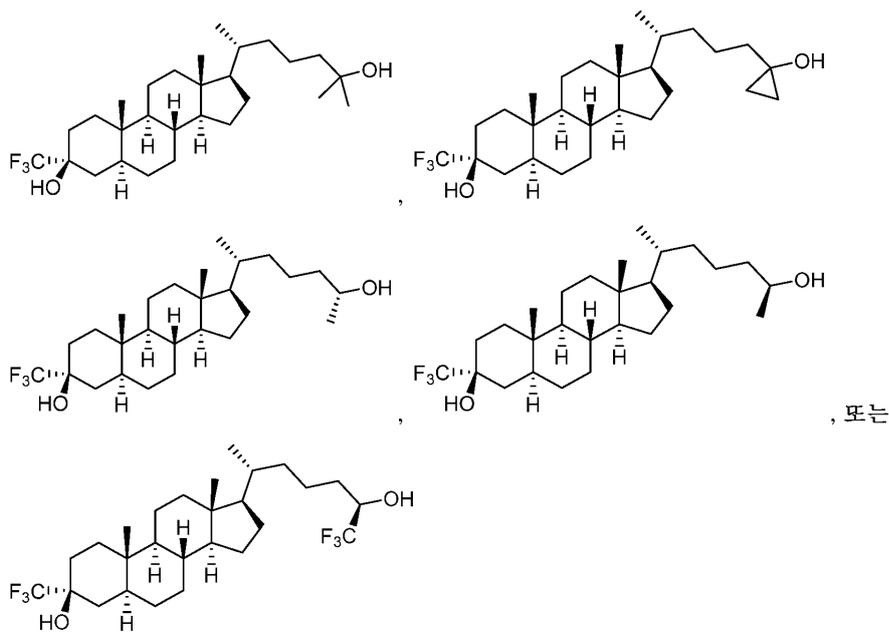
일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 적어도 1개는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴 이거나; 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성한다.

[0105]

일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 메틸이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 비치환된 메틸이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소이다.

[0106]

일부 실시양태에서, 화합물은 하기와 같다:



[0107]

[0108]

한 측면에서, 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물이 본원에 제공된다.

[0109]

한 측면에서, 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성

물을 투여하는 것을 포함하는, 진정 또는 마취를 유도하는 방법이 본원에 제공된다.

- [0110] 한 측면에서, 본원에 기재된 장애의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 본원에 기재된 장애를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 장애는 대사 장애이다.
- [0112] 일부 실시양태에서, 장애는 자가면역 장애이다.
- [0113] 일부 실시양태에서, 장애는 류마티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 강직성 척추염, 건선성 관절염, 크론병, 궤양성 결장염 및 판상 건선이다.
- [0114] 일부 실시양태에서, 장애는 위장 (GI) 장애, 예를 들어, 변비, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD) (예를 들면, 궤양성 결장염, 크론병), GI에 영향을 미치는 구조적 장애, 항문 장애 (예를 들면, 치핵, 내치핵, 외치핵, 치열, 항문주위 농양, 치루), 결장 폴립, 암, 결장염이다.
- [0115] 일부 실시양태에서, 장애는 염증성 장 질환이다.
- [0116] 일부 실시양태에서, 장애는 암, 당뇨병, 또는 스테로이드 합성 장애이다.
- [0117] 일부 실시양태에서, 장애는 신경정신 루푸스, 우울증, OCD, 헌팅턴병, ALS, 알츠하이머병, 치매, 파킨슨병, MS, 급성 간부전, 글리신 뇌병증, 이명, 신경병증성 통증, 편두통, 유전 간질, 발작, 운동실조, 레보도파-유발 이상 운동증, 유약 X, 레트 증후군, 자폐증 스펙트럼 장애, 투렛병, 정신분열증 및 외상성 뇌 손상이다.
- [0118] 한 측면에서, CNS-관련 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, CNS-관련 상태를 치료 또는 예방하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, CNS-관련 상태는 적응 장애, 불안 장애 (강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 및 사회 공포증 포함), 인지 장애 (알츠하이머병 및 치매의 다른 형태 (예를 들어, 전두측두엽 치매) 포함), 해리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애 (우울증 (예를 들어, 산후 우울증), 양극성 장애, 기분저하 장애, 자살경향성 포함), 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애 (분열정동 장애 포함), 수면 장애 (불면증 포함), 물질-관련 장애, 인격 장애 (강박 인격 장애 포함), 자폐증 스펙트럼 장애 (생크 (Shank) 군 단백질 (예를 들어, 생크3)에 대한 돌연변이를 수반하는 장애 포함), 신경발달 장애 (레트 증후군, 결정성 경화증 복합증 포함), 다발성 경화증, 스테로이드 합성 장애, 통증 (급성 및 만성 통증; 두통, 예를 들어 편두통 포함), 의학적 상태에 속발성인 뇌병증 (간성 뇌병증 및 항-NMDA 수용체 뇌염 포함), 발작 장애 (간질 지속상태 및 단일유전자 형태의 간질 예컨대 드라베병 포함), 졸중, 외상성 뇌 손상, 운동 장애 (헌팅턴병 및 파킨슨병 포함), 시각 장애, 청각 상실, 및 이명이다.
- [0119] 일부 실시양태에서, 장애는 헌팅턴병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 파킨슨병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 염증성 질환 (예를 들면, 루푸스)이다.
- [0120] 일부 실시양태에서, 장애는 스테로이드 합성 장애이다.
- [0121] 일부 실시양태에서, 장애는 스미스-렘리-오피츠 증후군 (SLOS)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 테스모스테롤 로시스이다. 일부 실시양태에서, 장애는 시토스테롤혈증이다. 일부 실시양태에서, 장애는 뇌건성 황색종증 (CTX)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 메발로네이트 키나제 결핍 (MKD)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 SC4MOL 유전자 돌연변이 (SMO 결핍)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 니만-픽병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 자폐증 스펙트럼 장애 (ASD)이다. 일부 실시양태에서, 장애는 페닐케톤뇨증과 연관된다.
- [0122] 다른 목적 및 이점은 하기의 상세한 설명, 실시예 및 청구범위를 고려하여 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백해질 것이다.
- [0123] 정의
- [0124] 화학적 정의
- [0125] 구체적 관능기 및 화학 용어의 정의는 하기에 보다 상세히 기재된다. 화학 원소는 문헌 [Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside cover]에 따라 확인되고, 구체적 관능기는 일반적으로, 상기 문헌에 기재된 바와 같이 정의된다. 추가적으로, 유기 화학의 일반적 원리, 뿐만 아니라 구체적 관능성 모이어티 및 반응성은 문헌 [Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University

Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 및 Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987]에 기재되어 있다.

- [0126] 본원에 기재된 화합물은 1개 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기하 이성질체의 형태일 수 있거나, 또는 라세미 혼합물 및 1종 이상의 입체이성질체가 풍부한 혼합물을 포함한, 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다. 이성질체는 키랄 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해 혼합물로부터 분리될 수 있거나; 또는 바람직한 이성질체는 비대칭 합성에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 및 Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다. 본 발명은 추가적으로 본원에 기재된 화합물을 실질적으로 다른 이성질체가 없는 개별 이성질체로서 및 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물로서 포괄한다.
- [0127] 본원에 사용된 조성물의 "거울상이성질체 과잉률" ("e.e.") 또는 "% 거울상이성질체 과잉률" ("%e.e.")은 조성물 중에 존재하는 다른 거울상이성질체에 대한 1종의 거울상이성질체의 과잉률을 지칭한다. 예를 들면, 조성물은 90%의 1종의 거울상이성질체, 예를 들어, S 거울상이성질체 및 10%의 다른 거울상이성질체 즉, R 거울상이성질체를 함유할 수 있다.
- [0128]  $e.e. = (90-10)/100 = 80\%$ .
- [0129] 따라서, 90%의 1종의 거울상이성질체 및 10%의 다른 거울상이성질체를 함유하는 조성물은 80%의 거울상이성질체 과잉률을 갖는다고 한다.
- [0130] 본원에 사용된 조성물의 "부분입체이성질체 과잉률" ("d.e.") 또는 "% 부분입체이성질체 과잉률" ("%d.e.")은 조성물 중에 존재하는 1종 이상의 상이한 부분입체이성질체에 대한 1종의 부분입체이성질체의 과잉률을 지칭한다. 예를 들면, 조성물은 90%의 1종의 부분입체이성질체 및 10%의 1종 이상의 상이한 부분입체이성질체를 함유할 수 있다.
- [0131]  $d.e. = (90-10)/100 = 80\%$ .
- [0132] 따라서, 90%의 1종의 부분입체이성질체 및 10%의 1종 이상의 상이한 부분입체이성질체를 함유하는 조성물은 80%의 부분입체이성질체 과잉률을 갖는다고 한다.
- [0133] 대안적 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또한 1종 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들면, 수소는 예를 들어  $^2\text{H}$  (D 또는 중수소) 또는  $^3\text{H}$  (T 또는 삼중수소)일 수 있고; 탄소는 예를 들어  $^{13}\text{C}$  또는  $^{14}\text{C}$ 일 수 있고; 산소는 예를 들어  $^{18}\text{O}$ 일 수 있고; 질소는 예를 들어  $^{15}\text{N}$  등일 수 있다. 다른 실시양태에서, 특정한 동위원소 (예를 들면,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$  또는  $^{15}\text{N}$ )는 화합물의 특정 부위를 차지하는 원소의 총 동위원소 존재비의 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 적어도 99.9%를 나타낼 수 있다.
- [0134] 일정 범위의 값이 열거되는 경우, 이는 이러한 범위 내의 각각의 값과 하위 범위를 포괄하는 것으로 의도된다. 예를 들어 "C<sub>1-6</sub> 알킬"은 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>, C<sub>1-6</sub>, C<sub>1-5</sub>, C<sub>1-4</sub>, C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-6</sub>, C<sub>2-5</sub>, C<sub>2-4</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>3-6</sub>, C<sub>3-5</sub>, C<sub>3-4</sub>, C<sub>4-6</sub>, C<sub>4-5</sub>, 및 C<sub>5-6</sub> 알킬을 포괄하는 것으로 의도된다.
- [0135] 하기 용어는 하기에 제시된 의미를 갖도록 의도되며, 상세한 설명 및 본 발명의 의도하는 범주를 이해하는데 있어서 유용하다. 화합물, 그러한 화합물을 함유하는 제약 조성물 및 그러한 화합물 및 조성물의 사용 방법을 포함할 수 있는 본 발명의 기재시, 하기 용어는 존재할 경우 달리 나타내지 않는 한 하기 의미를 갖는다. 또한, 본원에서 기재시 하기에서 정의된 임의의 모이어티는 다양한 치환기로 치환될 수 있으며, 각각의 정의는 하기 명시된 바와 같은 그의 범주 내에서 상기 치환된 모이어티를 포함하는 것으로 의도된다. 달리 언급되지 않는

한, 용어 "치환된"은 하기 명시된 바와 같이 정의하고자 한다. 추가로, 용어 "기" 및 "라디칼"은 본원에서 사용시 상호교환가능한 것으로 간주될 수 있는 것으로 이해하여야 한다. 단수 관사는 그 관사의 문법적 대상 중 하나 이상 (즉, 적어도 하나)을 지칭하기 위해 본원에 사용될 수 있다. 예를 들어, "유사체"는 1종의 유사체 또는 1종 초과와 유사체를 의미한다.

- [0136] "지방족"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 카르보시클릴 기를 지칭한다.
- [0137] "시클로알킬알킬"은 알킬 기가 시클로알킬 기로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 시클로알킬알킬 기는 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸, 시클로펜틸메틸, 시클로헥실메틸, 시클로헵틸메틸, 시클로옥틸메틸, 시클로프로필에틸, 시클로부틸에틸, 시클로펜틸에틸, 시클로헥실에틸, 시클로헵틸에틸 및 시클로옥틸에틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0138] "헤테로시클릴알킬"은 알킬 기가 헤테로시클릴 기로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 헤테로시클릴알킬 기는 피롤리디닐메틸, 피페리디닐메틸, 피페라지닐메틸, 모르폴리닐메틸, 피롤리디닐에틸, 피페리디닐에틸, 피페라지닐에틸, 모르폴리닐에틸 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0139] "아르알킬"은 본원에 정의된 바와 같은 알킬 및 아릴의 하위세트이며, 임의로 치환된 아릴 기로 치환된 임의로 치환된 알킬 기를 지칭한다.
- [0140] "알킬"은 1 내지 20개의 탄소 원자를 갖는 직쇄형 또는 분지형 포화 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 (" $C_{1-20}$  알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는다 (" $C_{1-12}$  알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 (" $C_{1-10}$  알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 (" $C_{1-9}$  알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 (" $C_{1-8}$  알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 (" $C_{1-7}$  알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" $C_{1-6}$  알킬", 또한 본원에서 "저급 알킬"로 지칭됨). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 (" $C_{1-5}$  알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 (" $C_{1-4}$  알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 (" $C_{1-3}$  알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자를 갖는다 (" $C_{1-2}$  알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 1개의 탄소 원자를 갖는다 (" $C_1$  알킬"). 일부 실시양태에서, 알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 (" $C_{2-6}$  알킬").  $C_{1-6}$  알킬 기의 예는 메틸 ( $C_1$ ), 에틸 ( $C_2$ ), n-프로필 ( $C_3$ ), 이소프로필 ( $C_3$ ), n-부틸 ( $C_4$ ), tert-부틸 ( $C_4$ ), sec-부틸 ( $C_4$ ), 이소-부틸 ( $C_4$ ), n-펜틸 ( $C_5$ ), 3-펜타닐 ( $C_5$ ), 아밀 ( $C_5$ ), 네오펜틸 ( $C_5$ ), 3-메틸-2-부타닐 ( $C_5$ ), 3급 아밀 ( $C_5$ ), 및 n-헥실 ( $C_6$ )을 포함한다. 알킬 기의 추가의 예는 n-헵틸 ( $C_7$ ), n-옥틸 ( $C_8$ ) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬 기는 독립적으로 임의로 치환되며, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알킬") 또는 예를 들어 1개 이상의 치환기, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬"). 특정 실시양태에서, 알킬 기는 비치환된  $C_{1-10}$  알킬 (예를 들어,  $-CH_3$ )이다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 치환된  $C_{1-10}$  알킬이다. 통상의 알킬 약어는 Me ( $-CH_3$ ), Et ( $-CH_2CH_3$ ), iPr ( $-CH(CH_3)_2$ ), nPr ( $-CH_2CH_2CH_3$ ), n-Bu ( $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 또는 i-Bu ( $-CH_2CH(CH_3)_2$ )를 포함한다.
- [0141] "알킬렌"은 2개의 수소가 제거되어 2가 라디칼을 제공하며, 치환 또는 비치환될 수 있는 알킬 기를 지칭한다. 비치환된 알킬렌 기는 메틸렌 ( $-CH_2-$ ), 에틸렌 ( $-CH_2CH_2-$ ), 프로필렌 ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), 부틸렌 ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ), 펜틸렌 ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ), 헥실렌 ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들면 1개 이상의 알킬 (메틸) 기로 치환된 예시의 치환된 알킬렌 기는 치환된 메틸렌 ( $-CH(CH_3)-$ ,  $-(C(CH_3)_2)-$ ), 치환된 에틸렌  $-CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2-$ ), 치환된 프로필렌 ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ ) 등을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 탄소의 범위 또는 개수가 특정한 알킬렌 기에 대해 제공되는 경우에, 범위 또는 개수는 선형 탄소 2가 쇠에서 탄소의 범위 또는 개수를 지칭하는 것으로 이해된다. 알킬렌 기는 본원에 기재된 1개 이상의 치환기로 치환되거나 또는 비치환될 수 있다.

[0142] "알케닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합 (예를 들면, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합) 및 임의로 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 (예를 들면, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합)을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼 ("C<sub>2-20</sub> 알케닐")을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 알케닐은 삼중 결합을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-10</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-9</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-8</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-7</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-6</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-5</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-4</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-3</sub> 알케닐"). 일부 실시양태에서, 알케닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2</sub> 알케닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부이거나 (예컨대, 2-부테닐에서와 같음) 또는 말단 (예컨대, 1-부테닐에서와 같음)일 수 있다. C<sub>2-4</sub> 알케닐 기의 예는 에틸렌 (C<sub>2</sub>), 1-프로펜 (C<sub>3</sub>), 2-프로펜 (C<sub>3</sub>), 1-부텐 (C<sub>4</sub>), 2-부텐 (C<sub>4</sub>), 부타디엔 (C<sub>4</sub>) 등을 포함한다. C<sub>2-6</sub> 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C<sub>2-4</sub> 알케닐 기뿐만 아니라 펜텐 (C<sub>5</sub>), 펜타디엔 (C<sub>5</sub>), 헥센 (C<sub>6</sub>) 등을 포함한다. 알케닐의 추가의 예는 헵텐 (C<sub>7</sub>), 옥텐 (C<sub>8</sub>), 옥타트리엔 (C<sub>8</sub>) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알케닐 기는 독립적으로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알케닐") 또는 예를 들어 1개 이상의 치환기, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환된다 ("치환된 알케닐"). 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 비치환된 C<sub>2-10</sub> 알케닐이다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 치환된 C<sub>2-10</sub> 알케닐이다.

[0143] "알킬닐"은 2 내지 20개의 탄소 원자, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 삼중 결합) 및 임의로 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의 탄소-탄소 이중 결합)을 갖는 직쇄형 또는 분지형 탄화수소 기의 라디칼 ("C<sub>2-20</sub> 알킬닐")을 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 알킬닐은 이중 결합을 함유하지 않는다. 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-10</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 9개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-9</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-8</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 7개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-7</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-6</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 5개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-5</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-4</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2 내지 3개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2-3</sub> 알킬닐"). 일부 실시양태에서, 알킬닐 기는 2개의 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>2</sub> 알킬닐"). 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부이거나 (예컨대, 2-부티닐에서와 같음) 또는 말단 (예컨대, 1-부티닐에서와 같음)일 수 있다. C<sub>2-4</sub> 알킬닐 기의 예는 에틸 (C<sub>2</sub>), 1-프로피닐 (C<sub>3</sub>), 2-프로피닐 (C<sub>3</sub>), 1-부티닐 (C<sub>4</sub>), 2-부티닐 (C<sub>4</sub>) 등을 비제한적으로 포함한다. C<sub>2-6</sub> 알케닐 기의 예는 상기 언급된 C<sub>2-4</sub> 알킬닐 기뿐만 아니라 펜티닐 (C<sub>5</sub>), 헥시닐 (C<sub>6</sub>) 등을 포함한다. 알킬닐의 추가의 예는 헵티닐 (C<sub>7</sub>), 옥티닐 (C<sub>8</sub>) 등을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 알킬닐 기는 독립적으로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 알킬닐") 또는 예를 들어 1개 이상의 치환기; 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 1 내지 3개의 치환기, 또는 1개의 치환기로 치환된다 ("치환된 알킬닐"). 특정 실시양태에서, 알킬닐 기는 비치환된 C<sub>2-10</sub> 알킬닐이다. 특정 실시양태에서, 알킬닐 기는 치환된 C<sub>2-10</sub> 알킬닐이다.

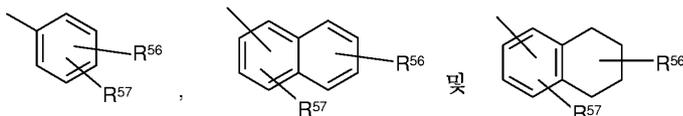
[0144] 본원에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 모 쇠 내에 1개 이상 (예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개)의 헤테로원자 (예를 들어, 산소, 황, 질소, 붕소, 규소, 인)를 추가로 포함하며, 여기서 1개 이상의 헤테로원자가 모 탄소쇄 내에서 이웃하는 탄소 원자 사이에 삽입되고/거나 1개 이상의 헤테로원자가 탄소 원자 및 모 분자 사이에, 즉 부착 지점 사이에 삽입되는, 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로C<sub>1-10</sub> 알킬")를 지칭한다.

일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 9개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로C<sub>1-9</sub> 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 8개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로C<sub>1-8</sub> 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 7개의 탄소 원자 및 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로C<sub>1-7</sub> 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 6개의 탄소 원자 및 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 기 ("헤테로C<sub>1-6</sub> 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 5개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로C<sub>1-5</sub> 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 4개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로C<sub>1-4</sub> 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 3개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로C<sub>1-3</sub> 알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1 내지 2개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로C<sub>1-2</sub>알킬")이다. 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 1개의 탄소 원자 및 1개의 헤테로원자를 갖는 포화 기이다 ("헤테로C<sub>1</sub> 알킬"). 일부 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 2 내지 6개의 탄소 원자 및 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 포화 기 ("헤테로C<sub>2-6</sub> 알킬")이다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 헤테로알킬 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 헤테로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로알킬"). 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 비치환된 헤테로C<sub>1-10</sub> 알킬이다. 특정 실시양태에서, 헤테로알킬 기는 치환된 헤테로C<sub>1-10</sub> 알킬이다.

[0145] "아릴"은 방향족 고리계에 제공되는 6-14개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 모노시클릭 또는 폴리시클릭 (예를 들면, 비시클릭 또는 트리시클릭) 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6, 10 또는 14개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다("C<sub>6-14</sub> 아릴"). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>6</sub> 아릴"; 예를 들면, 페닐). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>10</sub> 아릴"; 예를 들면, 나프틸 예컨대 1-나프틸 및 2-나프틸). 일부 실시양태에서, 아릴 기는 14개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>14</sub> 아릴"; 예를 들면, 안트라실). "아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴 기와 융합되며, 여기서 라디칼 또는 부착 지점은 아릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 또한 포함하고, 이러한 경우에, 탄소 원자의 수는 아릴 고리계 내의 탄소 원자의 수를 계속해서 지정한다. 전형적인 아릴 기는 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 벤젠, 크리센, 코로넨, 플루오란텐, 플루오렌, 헥사센, 헥사펜, 헥살렌, as-인다센, s-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 옥타센, 옥타펜, 옥탈렌, 오발렌, 펜타-2,4-디엔, 펜타센, 펜탈렌, 펜타펜, 페릴렌, 페날렌, 페난트렌, 피센, 플레이아덴, 피렌, 피란트렌, 루비센, 트리페닐렌 및 트리나프탈렌으로부터 유도된 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특히 아릴 기는 페닐, 나프틸, 인데닐 및 테트라히드로나프틸을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 아릴 기는 독립적으로 임의로 치환되고, 즉, 비치환되거나 ("비치환된 아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 아릴"). 특정 실시양태에서, 아릴 기는 비치환된 C<sub>6-14</sub> 아릴이다. 특정 실시양태에서, 아릴 기는 치환된 C<sub>6-14</sub> 아릴이다.

[0146] 특정 실시양태에서, 아릴 기는 할로, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 할로알킬, 시아노, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시, 및 아미노로부터 선택된 1개 이상의 기로 치환된다.

[0147] 대표적인 치환된 아릴의 예는 하기를 포함하고,



[0148]

[0149] 여기서 R<sup>56</sup> 및 R<sup>57</sup> 중 1개는 수소일 수 있으며, R<sup>56</sup> 및 R<sup>57</sup> 중 적어도 1개는 각각 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 할로알킬, 4-10-원 헤테로시클릴, 알카노일, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알콕시, 헤테로아릴옥시, 알킬아미노, 아릴아미노, 헤테로아릴아미노, NR<sup>58</sup> COR<sup>59</sup>, NR<sup>58</sup> SOR<sup>59</sup>, NR<sup>58</sup> SO<sub>2</sub>R<sup>59</sup>, COO알킬, COO아릴, CONR<sup>58,59</sup> R<sup>59</sup>, CONR<sup>58</sup> OR<sup>59</sup>, NR<sup>58,59</sup> R<sup>59</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>58,59</sup> R<sup>59</sup>, S-알킬, SO

알킬, SO<sub>2</sub>알킬, S아릴, SO아릴, SO<sub>2</sub>아릴로부터 선택되거나; 또는 R<sup>56</sup> 및 R<sup>57</sup>은 연결되어 N, O 또는 S의 군으로부터 선택된 1개 이상의 헤테로원자를 임의로 함유하는 5 내지 8개의 원자의 시클릭 고리 (포화 또는 불포화)를 형성할 수 있다. R<sup>60</sup> 및 R<sup>61</sup>은 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클릭, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 치환된 C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 5-10원 헤테로아릴 또는 치환된 5-10원 헤테로아릴이다.

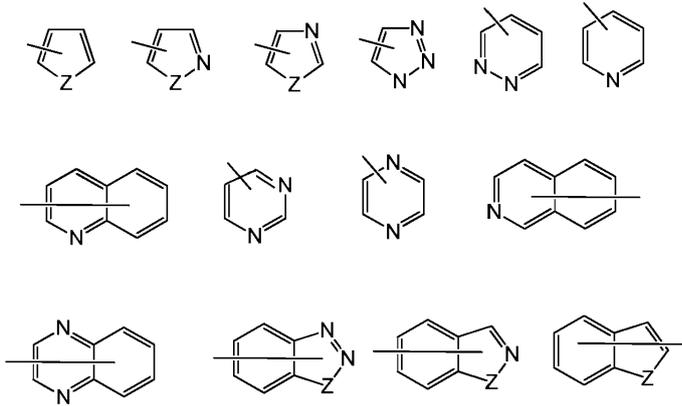
[0150] "융합된 아릴"은 그의 고리 탄소 중 2개를 제2의 아릴 또는 헤테로아릴 고리 또는 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리와 공동으로 갖는 아릴을 지칭한다.

[0151] "헤테로아릴"은 방향족 고리계에 제공된 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 5-10원 모노시클릭 또는 비시클릭 4n+2 방향족 고리계 (예를 들어, 시클릭 배열에 공유된 6 또는 10개의 π 전자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다 ("5-10원 헤테로아릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로아릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로아릴 비시클릭 고리계는 1 또는 2개의 고리에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로아릴"은 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 헤테로아릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 포함하고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로아릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. "헤테로아릴"은 또한 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 고리가 1개 이상의 아릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 아릴 또는 헤테로아릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 포함하고, 이러한 경우에, 고리원의 수는 융합된 (아릴/헤테로아릴) 고리계 내의 고리원의 수를 지정한다. 1개의 고리가 헤테로원자를 함유하지 않는 비시클릭 헤테로아릴 기 (예를 들어, 인돌릴, 퀴놀리닐, 카르바졸릴 등)에서, 부착 지점은 어느 하나의 고리, 즉 헤테로원자를 보유하는 고리 (예를 들어, 2-인돌릴) 또는 헤테로원자를 함유하지 않는 고리 (예를 들어, 5-인돌릴) 상에 존재할 수 있다.

[0152] 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 - 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 - 10원 방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 - 10원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 - 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 - 8원 방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 - 8원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 방향족 고리계 내에 제공된 고리 탄소 원자 및 1 - 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 - 6원 방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 - 6원 헤테로아릴"). 일부 실시양태에서, 5 - 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 - 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 - 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 - 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 - 6원 헤테로아릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로아릴 기는 독립적으로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로아릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로아릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 비치환된 5-14원 헤테로아릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로아릴 기는 치환된 5-14원 헤테로아릴이다.

[0153] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피롤릴, 푸라닐 및 티오펜릴을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴 및 이소티아졸릴을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴 및 티아디아졸릴을 포함한다. 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 테트라졸릴을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리디닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 피리다지닐, 피리미디닐 및 피라지닐을 포함한다. 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 각각 트리아지닐 및 테트라지닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로아릴 기는, 비제한적으로, 아제피닐, 옥세피닐 및 티에피닐을 포함한다. 예시적인 5,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜릴, 이소벤조티오펜릴, 벤조푸라닐, 벤조이소푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사디아졸릴, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈티아디아졸릴, 인돌리지닐, 및 푸리닐을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 6,6-비시클릭 헤테로아릴 기는 나프티리디닐, 프테리디닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 프탈라지닐, 및 퀴나졸리닐을 비제한적으로 포함한다.

[0154] 대표적인 헤테로아릴의 예는 하기를 포함한다:



[0155]

[0156] 여기서 각각의 Z는 카르보닐, N, NR<sup>65</sup>, O, 및 S로부터 선택되고; R<sup>65</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬, 4-10원 헤테로시클릴, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴이다.

[0157] "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭"은 비-방향족 고리계에 3 내지 10개의 고리 탄소 원자 및 0개의 헤테로원자를 갖는 비-방향족 시클릭 탄화수소 기의 라디칼을 지칭한다 ("C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>3-8</sub> 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>3-6</sub> 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>3-6</sub> 카르보시클릴"). 일부 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>5-10</sub> 카르보시클릴"). 예시적인 C<sub>3-6</sub> 카르보시클릴 기는 시클로프로필 (C<sub>3</sub>), 시클로프로페닐 (C<sub>3</sub>), 시클로부틸 (C<sub>4</sub>), 시클로부테닐 (C<sub>4</sub>), 시클로펜틸 (C<sub>5</sub>), 시클로펜테닐 (C<sub>5</sub>), 시클로헥실 (C<sub>6</sub>), 시클로헥세닐 (C<sub>6</sub>), 시클로헥사디에닐 (C<sub>6</sub>) 등을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 C<sub>3-8</sub> 카르보시클릴 기는 상기 언급된 C<sub>3-6</sub> 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로헵틸 (C<sub>7</sub>), 시클로헵테닐 (C<sub>7</sub>), 시클로헵타디에닐 (C<sub>7</sub>), 시클로헵타트리에닐 (C<sub>7</sub>), 시클로옥틸 (C<sub>8</sub>), 시클로옥테닐 (C<sub>8</sub>), 비시클로[2.2.1]헵타닐 (C<sub>7</sub>), 비시클로[2.2.2]옥타닐 (C<sub>8</sub>) 등을 비제한적으로 포함한다. 예시적인 C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴 기는 상기 언급된 C<sub>3-8</sub> 카르보시클릴 기뿐만 아니라 시클로노닐 (C<sub>9</sub>), 시클로노네닐 (C<sub>9</sub>), 시클로데실 (C<sub>10</sub>), 시클로데세닐 (C<sub>10</sub>), 옥타히드로-1H-인덴일 (C<sub>9</sub>), 테카히드로나프탈레닐 (C<sub>10</sub>), 스피로[4.5]데카닐 (C<sub>10</sub>) 등을 비제한적으로 포함한다. 상기 예가 예시하는 바와 같이, 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 카르보시클릴")이거나, 또는 융합, 가교된 고리계 또는 스피로 고리계 예컨대 비시클릭 계 ("비시클릭 카르보시클릴")를 함유하며, 포화일 수 있거나 또는 부분 불포화일 수 있다. "카르보시클릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 카르보시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되며, 여기서 부착 지점은 카르보시클릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 포함하고, 이러한 경우에 탄소의 수는 카르보시클릭 고리계 내의 탄소의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 카르보시클릴 기는 독립적으로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 카르보시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 카르보시클릴"). 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 비치환된 C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴이다. 특정 실시양태에서, 카르보시클릴 기는 치환된 C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴이다.

[0158] 일부 실시양태에서, "카르보시클릴"은 3 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 카르보시클릴 기이다 ("C<sub>3-10</sub> 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>3-8</sub> 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>3-6</sub> 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 6개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>5-6</sub> 시클로알킬"). 일부 실시양태에서, 시클로알킬 기는 5 내지 10개의 고리 탄소 원자를 갖는다 ("C<sub>5-10</sub> 시클로알킬"). C<sub>5-6</sub> 시클로알킬 기의 예는 시클로펜틸 (C<sub>5</sub>) 및 시클로헥실 (C<sub>6</sub>)을 포함한다. C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된 C<sub>5-6</sub> 시클로알킬 기뿐만 아니라 시클로프로필 (C<sub>3</sub>) 및 시클로부틸 (C<sub>4</sub>)을 포함한다. C<sub>3-8</sub> 시클로알킬 기의 예는 상기 언급된

C<sub>3-6</sub> 시클로알킬 기뿐만 아니라 시클로헥틸 (C<sub>7</sub>) 및 시클로옥틸 (C<sub>8</sub>)을 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 각각의 경우의 시클로알킬 기는 독립적으로, 비치환되거나 ("비치환된 시클로알킬") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 시클로알킬"). 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 비치환된 C<sub>3-10</sub> 시클로알킬이다. 특정 실시양태에서, 시클로알킬 기는 치환된 C<sub>3-10</sub> 시클로알킬이다.

[0159] "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭"은 고리 탄소 원자 및 1 내지 4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된 것인 3- 내지 10-원 비-방향족 고리계의 라디칼을 지칭한다 ("3-10원 헤테로시클릴"). 1개 이상의 질소 원자를 함유하는 헤테로시클릴 기에서, 부착 지점은 원자가가 허용하는 바에 따라, 탄소 또는 질소 원자일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 모노시클릭 ("모노시클릭 헤테로시클릴")이거나, 또는 융합, 가교된 고리계 또는 스피로 고리계, 예컨대 비시클릭계 ("비시클릭 헤테로시클릴")일 수 있고, 포화될 수 있거나 또는 부분적으로 불포화될 수 있다. 헤테로시클릴 비시클릭 고리계는 1 또는 2개의 고리 내에 1개 이상의 헤테로원자를 포함할 수 있다. "헤테로시클릴"은 또한, 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 카르보시클릴 기와 융합되며, 여기서, 부착 지점은 카르보시클릴 고리 상 또는 헤테로시클릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계; 또는 상기 정의된 바와 같은 헤테로시클릴 고리가 1개 이상의 아릴 또는 헤테로아릴 기와 융합되며, 여기서, 부착 지점은 헤테로시클릴 고리 상에 존재하는 것인 고리계를 포함하고, 이러한 경우에 고리원의 수는 헤테로시클릴 고리계 내의 고리원의 수를 계속해서 지정한다. 달리 명시되지 않는 한, 각 경우의 헤테로시클릴은 독립적으로 임의로 치환되고, 즉 비치환되거나 ("비치환된 헤테로시클릴") 또는 1개 이상의 치환기로 치환된다 ("치환된 헤테로시클릴"). 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 비치환된 3-10원 헤테로시클릴이다. 특정 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 치환된 3-10원 헤테로시클릴이다.

[0160] 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1-4개의 고리 헤테로원자를 가지며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 황, 붕소, 인 및 규소로부터 선택된 것인 5-10원 비-방향족 고리계이다 ("5-10원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1 - 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 - 8원 비-방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 - 8원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 헤테로시클릴 기는 고리 탄소 원자 및 1 - 4개의 고리 헤테로원자를 갖는 5 - 6원 비-방향족 고리계이며, 여기서 각각의 헤테로원자는 독립적으로, 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다 ("5 - 6원 헤테로시클릴"). 일부 실시양태에서, 5 - 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 - 3개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5 - 6원 헤테로시클릴은 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된 1 - 2개의 고리 헤테로원자를 갖는다. 일부 실시양태에서, 5-6원 헤테로시클릴은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개의 고리 헤테로원자를 갖는다.

[0161] 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 3-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아지리디닐, 옥시라닐, 티오레닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 4-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 테트라히드로푸라닐, 디히드로푸라닐, 테트라히드로티오페닐, 디히드로티오페닐, 피롤리디닐, 디히드로피롤릴 및 피롤릴-2,5-디온을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 디옥솔라닐, 옥사솔푸라닐, 디솔푸라닐 및 옥사졸리딘-2-온을 포함한다. 3개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 트리아졸리닐, 옥사디아졸리닐 및 티아디아졸리닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로피리디닐 및 티아닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 피페라지닐, 모르폴리닐, 디티아닐, 디옥사닐을 포함한다. 2개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 트리아지나닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 7-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아제파닐, 옥세파닐 및 티에파닐을 포함한다. 1개의 헤테로원자를 함유하는 예시적인 8-원 헤테로시클릴 기는, 비제한적으로, 아조카닐, 옥세카닐 및 티오카닐을 포함한다. C<sub>6</sub> 아릴 고리에 융합된 예시적인 5-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 5,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭됨)는, 비제한적으로, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤조티에닐, 벤족사졸리노닐 등을 포함한다. 아릴 고리에 융합된 예시적인 6-원 헤테로시클릴 기 (또한 본원에서 6,6-비시클릭 헤테로시클릭 고리로 지칭됨)는, 비제한적으로, 테트라히드로퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐 등을 포함한다.

[0162] "질소-함유 헤테로시클릴" 기는 적어도 1개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 비-방향족 시클릭 기, 예를 들어 비제한적으로, 모르폴린, 피페리딘 (예를 들어 2-피페리디닐, 3-피페리디닐 및 4-피페리디닐), 피롤리딘

(예를 들어 2-피롤리디닐 및 3-피롤리디닐), 아제티딘, 피롤리돈, 이미다졸린, 이미다졸리디논, 2-피라졸린, 피라졸리딘, 피페라진, 및 N-알킬 피페라진 예컨대 N-메틸 피페라진을 의미한다. 특정한 예는 아제티딘, 피페리돈 및 피페라존을 포함한다.

[0163] 화합물 또는 화합물 상에 존재하는 기를 기재하기 위해 사용되는 경우에 "헤테로"는, 상기 화합물 또는 기 내의 1개 이상의 탄소 원자가 질소, 산소 또는 황 헤테로원자에 의해 대체된 것을 의미한다. 헤테로는 1 내지 5개, 특히 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 상기 기재된 임의의 히드록시알킬 기, 예컨대 알킬, 예를 들면 헤테로알킬, 시클로알킬, 예를 들면 헤테로시클릴, 아릴, 예를 들면 헤테로아릴, 시클로알케닐, 예를 들면 시클로헤테로알케닐 등에도 적용될 수 있다.

[0164] "아실"은 라디칼  $-C(O)R^{20}$ 을 지칭하고, 여기서  $R^{20}$ 은 수소, 본원에 정의된 바와 같은 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알킬닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. "알카노일"은  $R^{20}$ 이 수소 이외의 것인 아실 기이다. 대표적인 아실 기는 포르말 ( $-CHO$ ), 아세틸 ( $-C(=O)CH_3$ ), 시클로헥실카르보닐, 시클로헥실메틸카르보닐, 벤조일 ( $-C(=O)Ph$ ), 벤질카르보닐 ( $-C(=O)CH_2Ph$ ),  $-C(O)-C_1-C_8$  알킬,  $-C(O)-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$  아릴),  $-C(O)-(CH_2)_t(5-10$ 원 헤테로아릴),  $-C(O)-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$  시클로알킬), 및  $-C(O)-(CH_2)_t(4-10$ 원 헤테로시클릴)을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 t는 0 내지 4의 정수이다. 특정 실시양태에서,  $R^{21}$ 은 할로 또는 히드록시로 치환된  $C_1-C_8$  알킬; 또는  $C_3-C_{10}$  시클로알킬, 4-10원 헤테로시클릴,  $C_6-C_{10}$  아릴, 아릴알킬, 5-10원 헤테로아릴 또는 헤테로아릴알킬이며, 이들 각각은 비치환된  $C_1-C_4$  알킬, 할로, 비치환된  $C_1-C_4$  알콕시, 비치환된  $C_1-C_4$  할로알킬, 비치환된  $C_1-C_4$  히드록시알킬, 또는 비치환된  $C_1-C_4$  할로알콕시 또는 히드록시로 치환된다.

[0165] "알콕시"는 기  $-OR^{29}$ 를 지칭하고, 여기서  $R^{29}$ 는 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알킬닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 또는 치환 또는 비치환된 헤테로아릴이다. 특정한 알콕시 기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥소시, 및 1,2-디메틸부톡시이다. 특정한 알콕시 기는 저급 알콕시, 즉 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것이다. 추가의 특정한 알콕시 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는다.

[0166] 특정 실시양태에서,  $R^{29}$ 는 아미노, 치환된 아미노,  $C_6-C_{10}$  아릴, 아릴옥시, 카르복실, 시아노,  $C_3-C_{10}$  시클로알킬, 4-10원 헤테로시클릴, 할로젠, 5-10원 헤테로아릴, 히드록실, 니트로, 티오알콕시, 티오아릴옥시, 티올, 알킬-S(O)-, 아릴-S(O)-, 알킬-S(O)<sub>2</sub>- 및 아릴-S(O)<sub>2</sub>-로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환기, 예를 들어 1 내지 5개의 치환기, 특히 1 내지 3개의 치환기, 특히 1개의 치환기를 갖는 기이다. 예시적인 '치환된 알콕시' 기는  $-O-(CH_2)_t(C_6-C_{10}$  아릴),  $-O-(CH_2)_t(5-10$ 원 헤테로아릴),  $-O-(CH_2)_t(C_3-C_{10}$  시클로알킬), 및  $-O-(CH_2)_t(4-10$ 원 헤테로시클릴) (여기서 t는 0 내지 4의 정수이고, 존재하는 임의의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 기는 그 자체로 비치환된  $C_1-C_4$  알킬, 할로, 비치환된  $C_1-C_4$  알콕시, 비치환된  $C_1-C_4$  할로알킬, 비치환된  $C_1-C_4$  히드록시알킬 또는 비치환된  $C_1-C_4$  할로알콕시 또는 히드록시로 치환될 수 있음)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 특정한 예시적인 '치환된 알콕시' 기는  $-OCF_3$ ,  $-OCH_2CF_3$ ,  $-OCH_2Ph$ ,  $-OCH_2$ -시클로프로필,  $-OCH_2CH_2OH$  및  $-OCH_2CH_2NMe_2$ 이다.

[0167] "아미노"는 라디칼  $-NH_2$ 를 지칭한다.

[0168] "옥소 기"는  $-C(=O)-$ 를 지칭한다.

[0169] "치환된 아미노"는 화학식  $-N(R^{38})_2$ 의 아미노 기를 지칭하고, 여기서  $R^{38}$ 은 수소, 치환 또는 비치환된 알킬, 치환 또는 비치환된 알케닐, 치환 또는 비치환된 알킬닐, 치환 또는 비치환된 카르보시클릴, 치환 또는 비치환된 헤테로시클릴, 치환 또는 비치환된 아릴, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 또는 아미노 보호기이고,  $R^{38}$  중 적어도 1개는 수소가 아니다. 특정 실시양태에서, 각각의  $R^{38}$ 은 독립적으로 수소,  $C_1-C_8$  알킬,  $C_3-C_8$  알케닐,  $C_3-C_8$  알키

닐, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 4-10원 헤테로시클릴, 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬; 또는 할로 또는 히드록시로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬; 할로 또는 히드록시로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알케닐; 할로 또는 히드록시로 치환된 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 알키닐; 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(5-10원 헤테로아릴), -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬), 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(4-10원 헤테로시클릴) (여기서, t는 0 내지 8의 정수이고, 이들 각각은 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 할로, 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬, 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 히드록시알킬, 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알콕시 또는 히드록시에 의해 치환됨)으로부터 선택되거나; 또는 2개의 R<sup>38</sup> 기가 연결되어 알킬렌 기를 형성한다.

[0170] 예시의 "치환된 아미노" 기는 -NR<sup>39</sup>-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬, -NR<sup>39</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> 아릴), -NR<sup>39</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(5-10원 헤테로아릴), -NR<sup>39</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> 시클로알킬) 및 -NR<sup>39</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>(4-10원 헤테로시클릴)를 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 t는 0 내지 4의 정수, 예를 들면 1 또는 2이며, 각각의 R<sup>39</sup>는 독립적으로 H 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> 알킬을 나타내며; 존재하는 임의의 알킬 기는 그 자체가 할로, 치환 또는 비치환된 아미노 또는 히드록시에 의하여 치환될 수 있으며; 존재하는 임의의 아릴, 헤테로아릴, 시클로알킬 또는 헤테로시클릴 기는 그 자체가 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, 할로, 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시, 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알킬, 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 히드록시알킬 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 할로알콕시 또는 히드록시에 의하여 치환될 수 있다. 의심을 피하기 위해 용어 '치환된 아미노'는 하기 정의된 바와 같은 기 알킬아미노, 치환된 알킬아미노, 알킬아릴아미노, 치환된 알킬아릴아미노, 아릴아미노, 치환된 아릴아미노, 디알킬아미노, 및 치환된 디알킬아미노를 포함한다. 치환된 아미노는 일치환 아미노 및 이치환 아미노 기 둘 다를 포함한다.

[0171] "카르복시"는 라디칼 -C(O)OH를 지칭한다.

[0172] "시아노"는 라디칼 -CN을 지칭한다.

[0173] "할로" 또는 "할로젠"은 플루오로 (F), 클로로 (Cl), 브로모 (Br) 및 아이오도 (I)를 지칭한다. 특정한 실시양태에서, 할로 기는 플루오로 또는 클로로이다.

[0174] "할로알킬"은 알킬 기가 1개 이상의 할로젠으로 치환된 알킬 라디칼을 지칭한다. 전형적인 할로알킬 기는 트리플루오로메틸 (-CF<sub>3</sub>), 디플루오로메틸 (-CHF<sub>2</sub>), 플루오로메틸 (-CH<sub>2</sub>F), 클로로메틸 (-CH<sub>2</sub>Cl), 디클로로메틸 (-CHCl<sub>2</sub>), 트리브로모메틸 (-CH<sub>2</sub>Br) 등을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0175] "히드록시"는 라디칼 -OH를 지칭한다.

[0176] "니트로"는 라디칼 -NO<sub>2</sub>를 지칭한다.

[0177] "티오케토"는 기 =S를 지칭한다.

[0178] 본원에 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 기는 임의로 치환된다 (예를 들어, "치환" 또는 "비치환된" 알킬, "치환" 또는 "비치환된" 알케닐, "치환" 또는 "비치환된" 알키닐, "치환" 또는 "비치환된" 카르보시클릴, "치환" 또는 "비치환된" 헤테로시클릴, "치환" 또는 "비치환된" 아릴 또는 "치환" 또는 "비치환된" 헤테로아릴 기). 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의로"가 선행하든지 선행하지 않든지 간에, 기 (예를 들어, 탄소 또는 질소 원자) 상에 존재하는 적어도 1개의 수소가 허용 가능한 치환기, 예를 들어 치환 시에 안정한 화합물, 예를 들어, 예컨대 재배열, 고리화, 제거 또는 다른 반응에 의한 변환을 자발적으로 겪지 않는 화합물을 생성시키는 치환기로 대체된 것을 의미한다. 달리 나타내지 않는 한, "치환된" 기는 이러한 기의 1개 이상의 치환가능한 위치에 치환기를 가지며, 임의의 주어진 구조에서 1개 초과 위치가 치환되는 경우, 치환기는 각각의 위치에서 동일하거나 또는 상이하다. 용어 "치환된"은 유기 화합물의 모든 허용가능한 치환기, 안정한 화합물의 형성을 가져오는 본원에 기재된 임의의 치환기로의 치환을 포함하는 것으로 고려된다. 본 발명은 안정한 화합물에 도달하기 위해 임의의 및 모든 상기 조합을 고려한다. 본 발명의 목적상, 헤테로원자, 예컨대 질소는 수소 치환기 및/또는 헤테로원자의 원자기를 충족시키고 안정한 모이어티의 형성을 유도하는 본원에 기재된 바와 같은 임의의 적합한 치환기를 가질 수 있다.

[0179] 예시적인 탄소 원자 치환기는 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -ON(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>,

$-N(R^{bb})_3^+X^-$ ,  $-N(OR^{cc})R^{bb}$ ,  $-SH$ ,  $-SR^{aa}$ ,  $-SSR^{cc}$ ,  $-C(=O)R^{aa}$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CHO$ ,  $-C(OR^{cc})_2$ ,  $-CO_2R^{aa}$ ,  $-OC(=O)R^{aa}$ ,  $-OCO_2R^{aa}$ ,  
 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ ,  $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ ,  $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ ,  $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ ,  $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ ,  $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ ,  
 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ ,  $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ ,  $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ ,  $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ ,  $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ ,  $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ ,  
 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ ,  $-SO_2N(R^{bb})_2$ ,  $-SO_2R^{aa}$ ,  $-SO_2OR^{aa}$ ,  $-OSO_2R^{aa}$ ,  $-S(=O)R^{aa}$ ,  $-OS(=O)R^{aa}$ ,  $-Si(R^{aa})_3$ ,  $-OSi(R^{aa})_3$ ,  
 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ ,  $-C(=O)SR^{aa}$ ,  $-C(=S)SR^{aa}$ ,  $-SC(=S)SR^{aa}$ ,  $-SC(=O)SR^{aa}$ ,  $-OC(=O)SR^{aa}$ ,  $-SC(=O)OR^{aa}$ ,  $-SC(=O)R^{aa}$ ,  
 $-P(=O)_2R^{aa}$ ,  $-OP(=O)_2R^{aa}$ ,  $-P(=O)(R^{aa})_2$ ,  $-OP(=O)(R^{aa})_2$ ,  $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ ,  $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ ,  $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ ,  
 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ ,  $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ ,  $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ ,  $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ ,  $-P(R^{cc})_2$ ,  $-P(R^{cc})_3$ ,  $-OP(R^{cc})_2$ ,  $-OP(R^{cc})_3$ ,  
 $-B(R^{aa})_2$ ,  $-B(OR^{cc})_2$ ,  $-BR^{aa}(OR^{cc})$ ,  $C_{1-10}$  알킬,  $C_{1-10}$  할로알킬,  $C_{2-10}$  알케닐,  $C_{2-10}$  알키닐,  $C_{3-10}$  카르보시클릴, 3-14  
 원 헤테로시클릴,  $C_{6-14}$  아릴, 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않으며, 여기서 각각의 알킬,  
 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의  
 $R^{dd}$  기로 치환되거나; 또는 탄소 원자 상의 2개의 같은자리 수소는 기 =O, =S, =NN(R<sup>bb</sup>)<sub>2</sub>, =NNR<sup>bb</sup>C(=O)R<sup>aa</sup>,  
 =NNR<sup>bb</sup>C(=O)OR<sup>aa</sup>, =NNR<sup>bb</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, =NR<sup>bb</sup>, 또는 =NOR<sup>cc</sup>로 대체되고;

[0180] 각 경우의 R<sup>aa</sup>는 독립적으로 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 할로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>2-10</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C<sub>6-14</sub> 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R<sup>aa</sup> 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>dd</sup> 기로 치환되고;

[0181] 각 경우의 R<sup>bb</sup>는 독립적으로 수소, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 할로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>2-10</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C<sub>6-14</sub> 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R<sup>bb</sup> 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>dd</sup> 기로 치환되고;

[0182] 각 경우의 R<sup>cc</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 할로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>2-10</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C<sub>6-14</sub> 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R<sup>cc</sup> 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>dd</sup> 기로 치환되고;

[0183] 각 경우의 R<sup>dd</sup>는 독립적으로 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OR<sup>ee</sup>, -ON(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>ff</sup>)<sub>3</sub><sup>+</sup>X<sup>-</sup>, -N(OR<sup>ee</sup>)R<sup>ff</sup>, -SH, -SR<sup>ee</sup>, -SSR<sup>ee</sup>, -C(=O)R<sup>ee</sup>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -OC(=O)R<sup>ee</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>C(=O)R<sup>ee</sup>, -NR<sup>ff</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -NR<sup>ff</sup>C(=O)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)R<sup>ee</sup>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)OR<sup>ee</sup>, -C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>C(=NR<sup>ff</sup>)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>ff</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>ee</sup>, -OSO<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -S(=O)R<sup>ee</sup>, -Si(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>, -OSi(R<sup>ee</sup>)<sub>3</sub>, -C(=S)N(R<sup>ff</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>ee</sup>, -C(=S)SR<sup>ee</sup>, -SC(=S)SR<sup>ee</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>ee</sup>, -P(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(R<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>ee</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시

클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C<sub>6-10</sub> 아릴, 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>gg</sup> 기로 치환되거나, 또는 2개의 같은자리 R<sup>dd</sup> 치환기는 연결되어 =O 또는 =S를 형성할 수 있고;

[0184] 각 경우의 R<sup>ee</sup>는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, C<sub>6-10</sub> 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 및 3-10원 헤테로아릴로부터 선택되고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>gg</sup> 기로 치환되고;

[0185] 각 경우의 R<sup>ff</sup>는 독립적으로 수소, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-10원 헤테로시클릴, C<sub>6-10</sub> 아릴, 및 5-10원 헤테로아릴로부터 선택되거나, 또는 2개의 R<sup>ff</sup> 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하고, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>gg</sup> 기로 치환되고;

[0186] 각 경우의 R<sup>gg</sup>는, 독립적으로, 할로젠, -CN, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>H, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -OC<sub>1-6</sub> 알킬, -ON(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>3</sub>X<sup>+</sup>, -NH(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>X<sup>+</sup>, -NH<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬)X<sup>+</sup>, -NH<sub>3</sub>X<sup>+</sup>, -N(OC<sub>1-6</sub> 알킬)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -N(OH)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NH(OH), -SH, -SC<sub>1-6</sub> 알킬, -SS(C<sub>1-6</sub> 알킬), -C(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OC(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OC(=O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NHC(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -N(C<sub>1-6</sub> 알킬)C(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NHCO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NHC(=O)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=NH)O(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OC(=NH)(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OC(=NH)OC<sub>1-6</sub> 알킬, -C(=NH)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -C(=NH)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -C(=NH)NH<sub>2</sub>, -OC(=NH)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OC(NH)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -OC(NH)NH<sub>2</sub>, -NHC(NH)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, -NHSO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 알킬, -SO<sub>2</sub>OC<sub>1-6</sub> 알킬, -OSO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 알킬, -SOC<sub>1-6</sub> 알킬, -Si(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>3</sub>, -OSi(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>3</sub>, -C(=S)N(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C(=S)NH(C<sub>1-6</sub> 알킬), C(=S)NH<sub>2</sub>, -C(=O)S(C<sub>1-6</sub> 알킬), -C(=S)SC<sub>1-6</sub> 알킬, -SC(=S)SC<sub>1-6</sub> 알킬, -P(=O)<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub> 알킬), -P(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OP(=O)(C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OC<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, C<sub>6-10</sub> 아릴, 3-10원 헤테로시클릴, 5-10원 헤테로아릴이거나; 또는 2개의 같은자리 R<sup>gg</sup> 치환기는 결합하여 =O 또는 =S를 형성할 수 있고; 여기서 X-는 반대이온이다.

[0187] "반대이온" 또는 "음이온성 반대이온"은 전자 중성을 유지하기 위해 양이온성 4급 아미노 기와 회합되는 음으로 하전된 기이다. 예시적 반대이온으로는 할라이드 이온 (예를 들어, F<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>), NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, OH<sup>-</sup>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>-2</sup> 술포네이트 이온 (예를 들어, 메탄술포네이트, 트리플루오로메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 10-캄포르 술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 나프탈렌-1-술포산-5-술포네이트, 에탄-1-술포산-2-술포네이트 등) 및 카르복실레이트 이온 (예를 들어, 아세테이트, 에타노에이트, 프로파노에이트, 벤조에이트, 글리세레이트, 락테이트, 타르트레이트, 글리콜레이트 등)을 들 수 있다.

[0188] 질소 원자는 원자가가 허용하는 바에 따라 치환 또는 비치환될 수 있으며, 1급, 2급, 3급 또는 4급 질소 원자를 포함한다. 예시적인 질소 원자 치환기는 수소, -OH, -OR<sup>aa</sup>, -N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CN, -C(=O)R<sup>aa</sup>, -C(=O)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>bb</sup>)R<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)OR<sup>aa</sup>, -C(=NR<sup>cc</sup>)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>cc</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>cc</sup>, -SOR<sup>aa</sup>, -C(=S)N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>cc</sup>, -C(=S)SR<sup>cc</sup>, -P(=O)<sub>2</sub>R<sup>aa</sup>, -P(=O)(R<sup>aa</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(NR<sup>cc</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-10</sub> 할로알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>2-10</sub> 알키닐, C<sub>3-10</sub> 카르보시클릴, 3-14원 헤테로시클릴, C<sub>6-14</sub> 아릴, 및 5-14원 헤테로아릴을 포함하나 이에 제한되지는 않거나, 또는 질소 원자에 부착된 2개의 R<sup>cc</sup> 기는 연결되어 3-14원 헤테로시클릴 또는 5-14원 헤테로아릴 고리를 형성하며, 여기서 각각의 알킬, 알케닐, 알키닐, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴은 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5개의 R<sup>dd</sup> 기로 치환되고, 여기서 R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup>, R<sup>cc</sup>, 및 R<sup>dd</sup>는 상기에 정의

된 바와 같다.

- [0189] 이들 및 다른 예시적인 치환기가 상세한 설명, 실시예, 및 청구범위에 보다 상세히 기재된다. 본 발명은 치환기의 상기 예시적인 목록에 의해 어떠한 방식으로든 제한되지 않는다.
- [0190] 다른 정의
- [0191] 용어 "제약상 허용되는 염"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비에 상응하는 염을 지칭한다. 제약상 허용되는 염은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌 [Berge *et al.*, describes pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences* (1977) 66:1-19]. 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 제약상 허용되는 비독성 산 부가염의 예는 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 인산, 황산 및 과염소산을 사용하거나 또는 유기 산 예컨대 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산 또는 말론산을 사용하여 형성되거나, 또는 관련 기술분야에서 사용되는 다른 방법 예컨대 이온 교환을 사용함으로써 형성된 아미노 기의 염이다. 다른 제약상 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠술포네이트, 벤조에이트, 비스페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포이트, 에탄술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미술포이트, 헥타노에이트, 헥사노에이트, 히드로아이오다이드, 2-히드록시-에탄술포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 술포이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙테네이트, 피술포이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술포이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔술포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및  $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$  염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 제약상 허용되는 염은 적절한 경우에, 반대이온 예컨대 할라이드, 히드록시드, 카복실레이트, 술포이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 술포네이트, 및 아릴 술포네이트를 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.
- [0192] 투여가 고려되는 "대상체"는 인간 (즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어 소아 대상체 (예를 들어, 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체 (예를 들어, 청년, 중년 성인 또는 노년 성인)) 및/또는 비-인간 동물, 예를 들어 포유동물, 예컨대 영장류 (예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이 및/또는 개를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 특정 실시양태에서, 이러한 대상체는 비-인간 동물이다. 용어 "인간", "환자" 및 "대상체"는 본원에서 상호교환 가능하게 사용된다.
- [0193] 질환, 장애 및 상태는 본원에서 상호교환가능하게 사용된다.
- [0194] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환, 장애 또는 상태의 증중도를 감소시키거나 또는 질환, 장애 또는 상태의 진행을 지연시키거나 또는 느리게 하는, 대상체가 명시된 질환, 장애 또는 상태를 앓고 있는 동안 발생하는 작용을 고려하고 ("치료적 치료"), 또한 대상체가 명시된 질환, 장애 또는 상태를 앓기 시작하기 이전에 발생하는 작용을 고려한다 ("예방적 치료").
- [0195] 일반적으로, 화합물의 "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 도출하기에 충분한 양을 지칭한다. 관련 기술분야의 통상의 기술자가 이해하는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 목적하는 생물학적 종점, 화합물의 약동학, 치료되는 질환, 투여 방식 및 대상체의 연령, 건강 및 상태와 같은 인자에 의존하여 달라질 수 있다. 유효량은 치료적 및 예방적 치료를 포괄한다.
- [0196] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "치료 유효량"은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하거나, 질환, 장애 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 화합물의 치료 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 요법과 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료 유효량"은 전체 요법을 개선시키거나, 질환 또는 상태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피시키거나, 또 다른 치료제의 치료 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.
- [0197] 본원에 사용된 바와 같이 및 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 "예방 유효량"은 질환, 장애 또는 상태, 또는 질

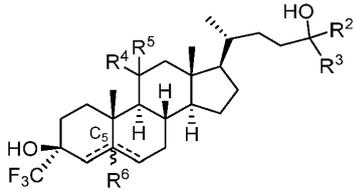
환, 장애 또는 상태와 연관된 1종 이상의 증상을 예방하거나, 그의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 화합물의 예방 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 예방에서 예방 이익을 제공하는, 단독의 또는 다른 작용제와 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방 유효량"은 전체 예방을 개선시키거나 또는 또 다른 예방제의 예방 효능을 증진시키는 양을 포괄할 수 있다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0198] 본원에 일반적으로 기재된 바와 같이, 본 발명은 NMDA-매개 장애를 포함하나 이에 제한되지는 않는, 광범위한 장애를 예방 및/또는 치료하는 데 유용한 치환된 옥시스테롤을 제공한다.

[0199] 화합물

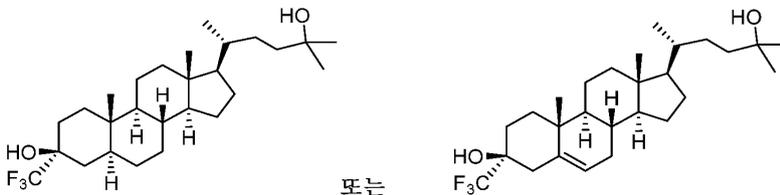
[0200] 한 측면에서, 화학식 (I-59)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공되며,



(I-59)

[0201]

[0202] 여기서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴 이거나, 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성하고; 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 또는 -OR<sup>C</sup>이며, 여기서 R<sup>C</sup>는 수소 또는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고; R<sup>6</sup>은 부재하거나 또는 수소이고; =====는 단일 또는 이중 결합을 나타내며, 여기서 ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른 =====는 단일 결합이고; ===== 둘 다가 단일 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 수소이고; ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 부재하고; 단 하기 화합물은 제외된다:



[0203]

[0204] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 수소 또는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 할로알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬)이다.

[0205] 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 알킬 (예를 들어, 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 비치환된 알킬 (예를 들어, 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬 (예를 들어, 트리플루오로메틸) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, 이소프로필 또는 tert-부틸) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소 또는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, 이소프로필 또는 tert-부틸)이다.

[0206] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 적어도 1개는 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, 이소프로필 또는 tert-부틸), 카르보시클

틸, 또는 헤테로시클릴이거나; 또는  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 이소프로필 또는 tert-부틸이고  $R^3$ 은 메틸 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 치환된 이소프로필 또는 치환된 tert-부틸이고  $R^3$ 은 비치환된 메틸 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환된 이소프로필 또는 비치환된 tert-부틸이고  $R^3$ 은 비치환된 메틸 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 tert-부틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 치환된 tert-부틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환된 tert-부틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 트리플루오로메틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 트리플루오로메틸이고  $R^3$ 은 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 트리플루오로메틸이고  $R^3$ 은 치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 트리플루오로메틸이고  $R^3$ 은 비치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 메틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 치환된 메틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환된 메틸이고  $R^3$ 은 수소이다.

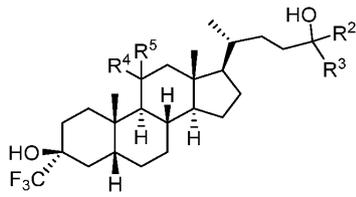
[0207] 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 -OH 또는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소이고  $R^5$ 는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 수소이다.

[0208] 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 5-원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_2$ - $C_6$  알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소프로필 또는 치환 또는 비치환된 tert-부틸)이고  $R^3$ 은  $C_1$ - $C_6$  알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환된  $C_2$ - $C_6$  알킬 (예를 들어, 비치환된 이소프로필 또는 비치환된 tert-부틸)이고  $R^3$ 은 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 6-원 고리를 형성한다.

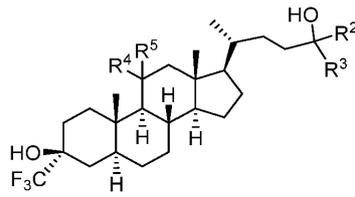
[0209] 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 이소프로필이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 치환된 이소프로필이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 치환된 이소프로필이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 카르보시클릭 (예를 들어, 시클로헥실) 또는 헤테로시클릭 (예를 들어, 테트라히드로피라닐 또는 테트라히드로피라닐) 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리는 치환된다 (예를 들어, 1개 또는 2개의 할로 또는 알킬 기로 치환된 고리). 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 시클로부틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 테트라히드로피라닐이고  $R^3$ 은 수소이다.

[0210] 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 치환된 시클로부틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 치환된 테트라히드로피라닐이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환된 시클로부틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 비치환된 테트라히드로피라닐이고  $R^3$ 은 수소이다.

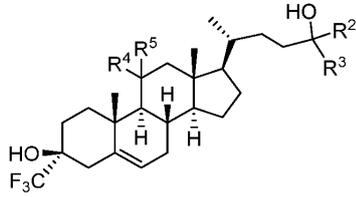
[0211] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-A59), (I-B59), 또는 (I-C59)의 화합물로부터 선택된다:



(I-A59),



(I-B59), 또는

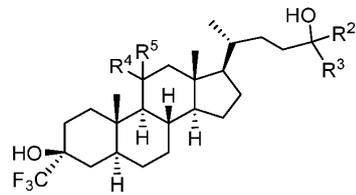


(I-C59)

[0212]

[0213]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-B59)의 화합물로부터 선택된다:

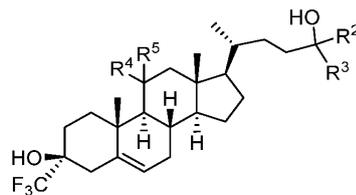


(I-B59)

[0214]

[0215]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-C59)의 화합물로부터 선택된다:

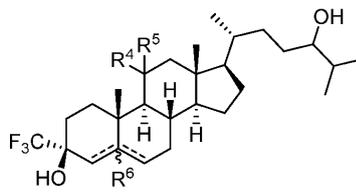


(I-C59)

[0216]

[0217]

일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup> 중 적어도 1개는 수소, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이거나; 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-D59)의 화합물로부터 선택된다:

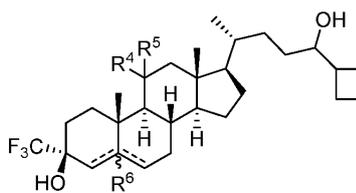


(I-D59)

[0218]

[0219]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-E59)의 화합물로부터 선택된다:

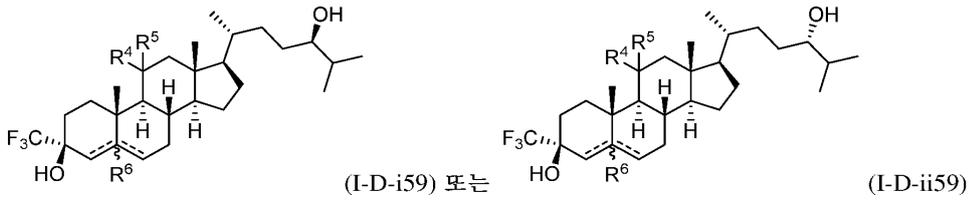


(I-E59)

[0220]

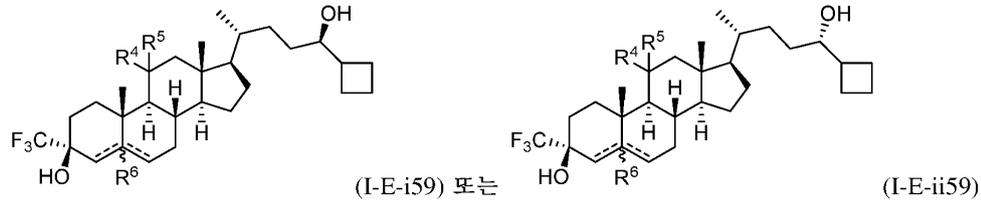
[0221]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-D-i59) 또는 (I-D-ii59)의 화합물로부터 선택된다:



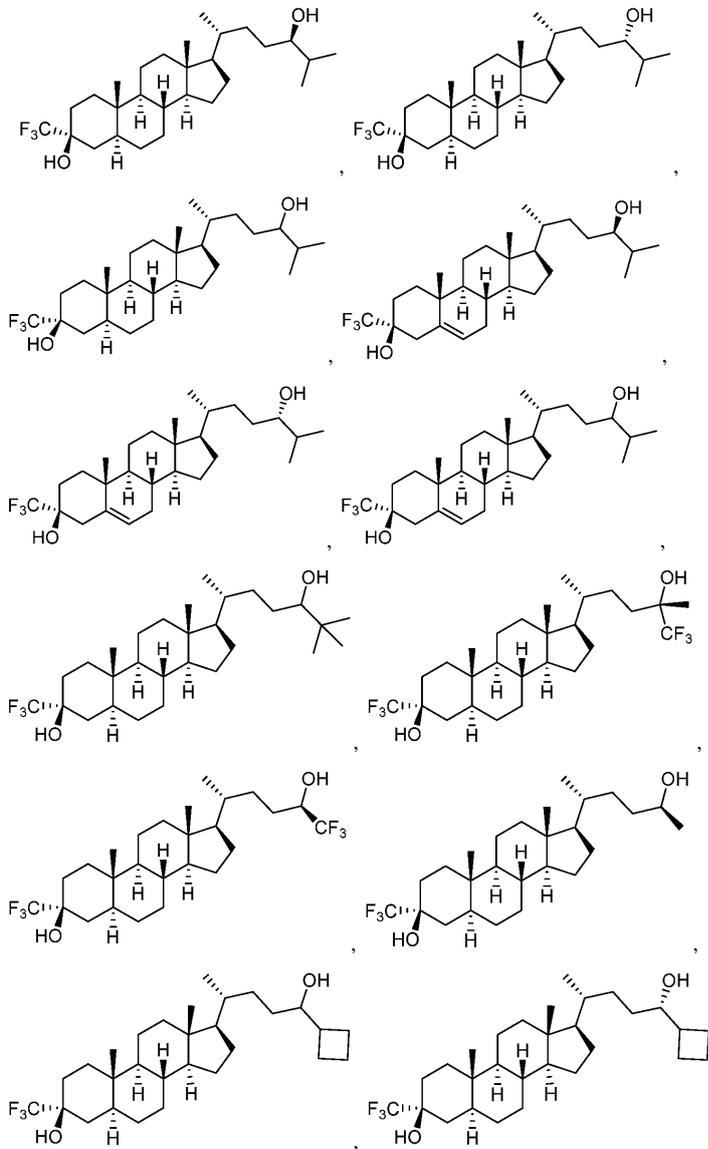
[0222]

[0223] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-59)의 화합물은 화학식 (I-E-i59) 또는 (I-E-ii59)의 화합물로부터 선택된다:

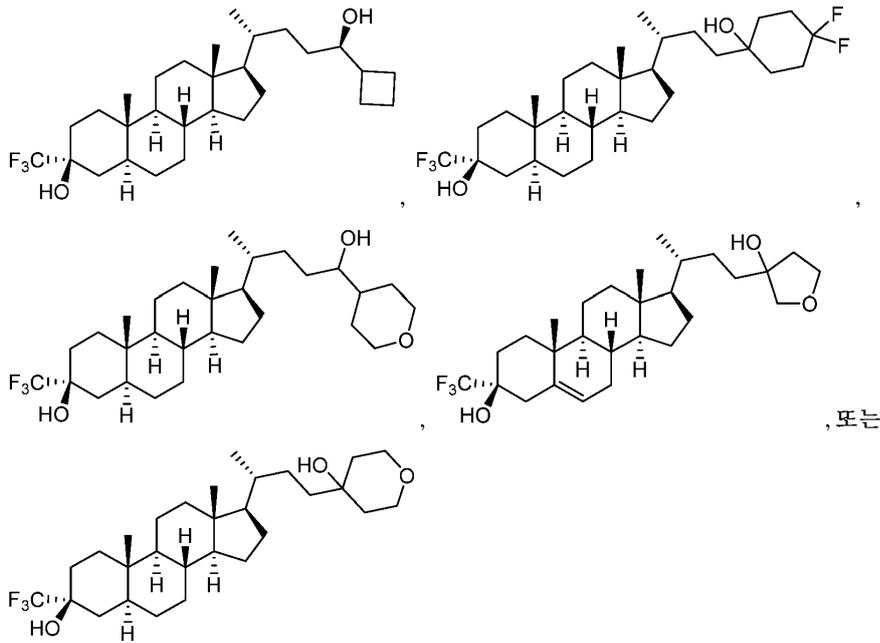


[0224]

[0225] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기와 같다:



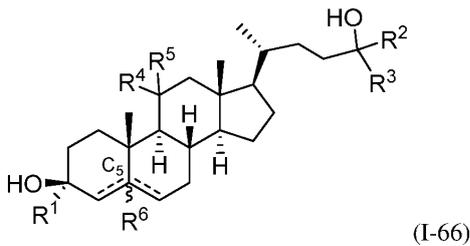
[0226]



[0227]

[0228]

한 측면에서, 화학식 (I-66)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공되며,



[0229]

[0230]

여기서, R<sup>1</sup>은 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이고; R<sup>2</sup>는 아르알킬, 헤테로아르알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; R<sup>3</sup>은 수소, 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 또는 -OR<sup>C</sup>이며, 여기서 R<sup>C</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬 (예를 들어, 비치환 또는 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고; R<sup>6</sup>은 부재하거나 또는 수소이고; 는 단일 또는 이중 결합을 나타내며, 여기서 중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른 는 단일 결합이고; 둘 다가 단일 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 수소이고; 중 하나가 이중 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 부재한다.

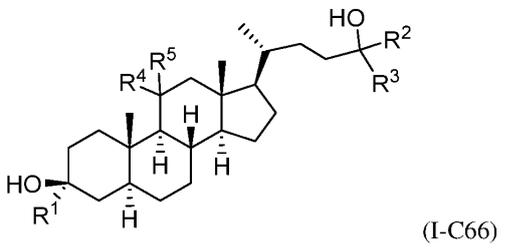
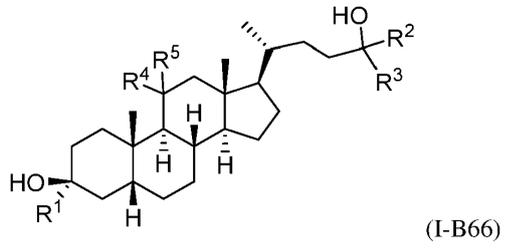
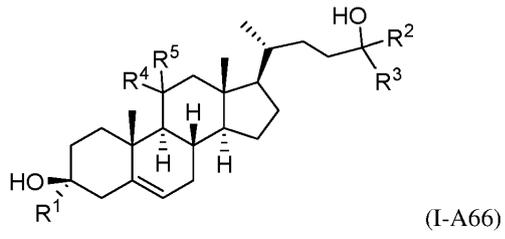
[0231]

일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, 또는 -CF<sub>3</sub>)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, 또는 -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>이고, 여기서 R<sup>A</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이다.

[0232]

일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 페닐), 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 피리딜), 또는 아르알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 벤질)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 페닐 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 페닐), 피리딜 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 피리딜), 또는 벤질 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 벤질)이다.

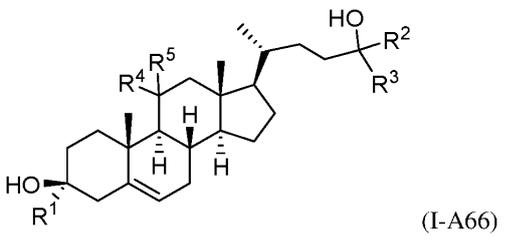
- [0233] 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소 또는 알킬 (예를 들어,  $C_1-C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^3$ 은 수소, 비치환된 알킬 (예를 들어, 비치환된  $C_1-C_6$  알킬), 또는 할로알킬 (예를 들어,  $-CF_3$ )이다.
- [0234] 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는  $-OH$  또는 할로 (예를 들어,  $-F$ )이다.
- [0235] 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소이고  $R^5$ 는 할로 (예를 들어,  $-F$ )이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 할로 (예를 들어,  $-F$ )이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 수소이다.
- [0236] 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 페닐), 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 피리딜), 아르알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 벤질), 또는 헤테로아르알킬이고  $R^3$ 은 수소 또는 알킬 (예를 들어, 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, 예를 들어,  $C_1-C_6$  할로알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 페닐), 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 피리딜), 아르알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 벤질), 또는 헤테로아르알킬이고  $R^3$ 은 수소,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 이다.
- [0237] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 알킬 (예를 들어,  $C_1-C_6$  알킬)이고,  $R^2$ 는 아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 페닐), 헤테로아릴 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 헤테로아릴, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 피리딜), 아르알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 아르알킬, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 벤질), 또는 헤테로아르알킬이고,  $R^3$ 은 수소,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은  $-CH_3$  또는  $-CH_2CH_3$ 이고,  $R^2$ 는 비치환된 페닐, 비치환된 피리딜, 또는 비치환된 벤질이고,  $R^3$ 은 수소,  $-CH_3$ , 또는  $-CF_3$ 이다.
- [0238] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-66)의 화합물은 화학식 (I-A66), (I-B66), 또는 (I-C66)의 화합물로부터 선택된다:



[0239]

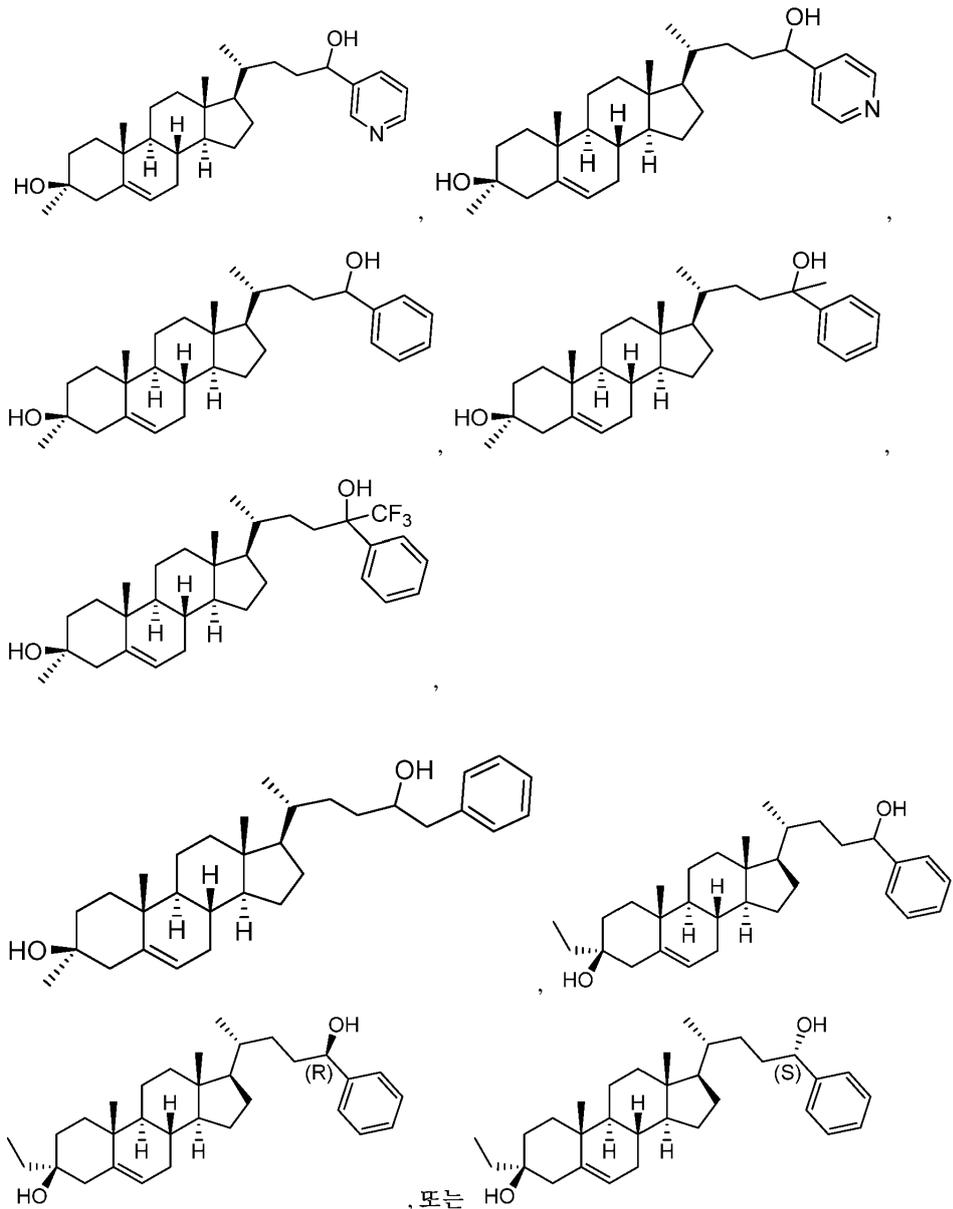
[0240]

일부 실시양태에서, 화학식 (I-66)의 화합물은 화학식 (I-A66)의 화합물로부터 선택된다:



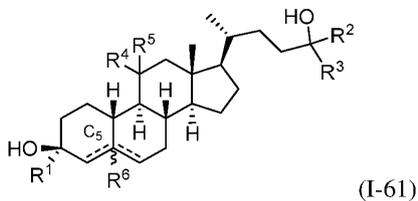
[0241]

[0242] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기와 같다:



[0243]

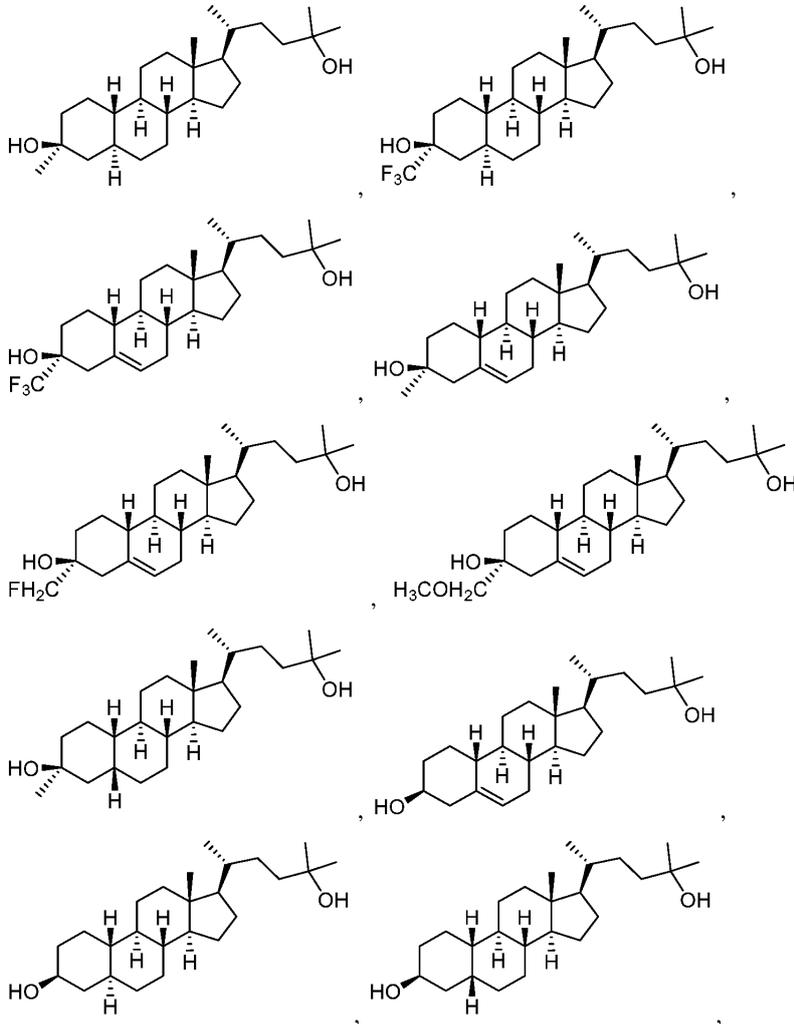
[0244] 한 측면에서, 화학식 (I-61)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공되며,



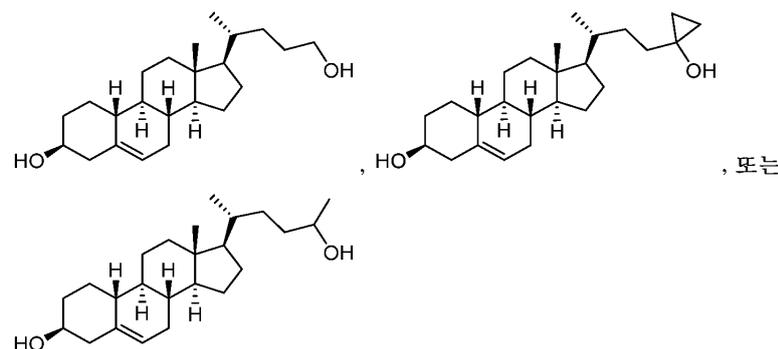
[0245]

[0246] 여기서, R<sup>1</sup>은 수소 또는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이고; 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이거나 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성하고; 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 또는 -OR<sup>C</sup>이며, 여기서 R<sup>C</sup>는 수소 또는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고; R<sup>6</sup>은 부재하거나 또는 수소이고;  $\text{====}$  는 단일 또는 이중 결합을 나타내며, 여기서  $\text{====}$  중 하나가 이중 결

합인 경우에, 다른  $\text{R}^6$ 는 단일 결합이고;  $\text{R}^6$  둘 다가 단일 결합인 경우에,  $\text{R}^6$ 은 수소이고;  $\text{R}^6$  중 하나가 이중 결합인 경우에,  $\text{R}^6$ 은 부재하고; 단 하기 화합물은 제외된다:



[0247]



[0248]

[0249]

일부 실시양태에서,  $\text{R}^1$ 은 알킬 (예를 들어,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $\text{R}^1$ 은  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  알킬 (예를 들어,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $\text{R}^1$ 은 치환 또는 비치환된  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$  알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $\text{R}^1$ 은 메틸 또는 에틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 메틸 또는 치환 또는 비치환된 에틸)이다. 일부 실시양태에서,  $\text{R}^1$ 은 치환 또는 비치환된 메틸 또는 치환 또는 비치환된 에틸이다. 일부 실시양태에서,  $\text{R}^1$ 은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에서,  $\text{R}^1$ 은

$-CH_2OR^A$ 이고, 여기서  $R^A$ 는  $C_1-C_6$  알킬 (예를 들어,  $C_1-C_3$  알킬)이다.

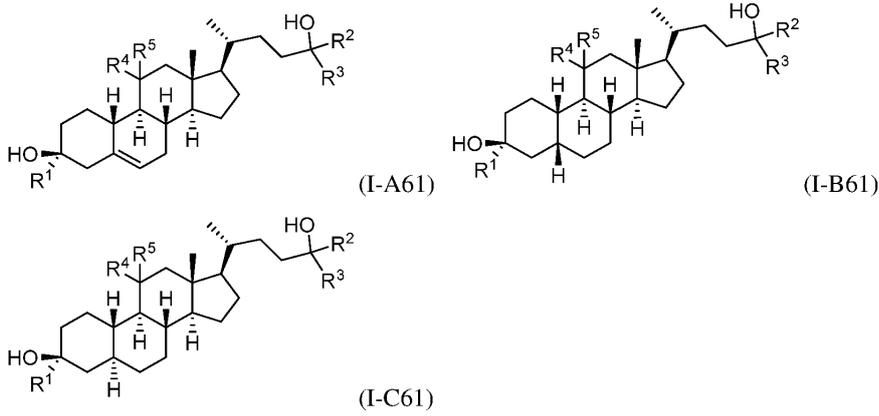
[0250] 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬, (예를 들어,  $C_2-C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 이소프로필 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소프로필)이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 치환 또는 비치환된 이소프로필이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 할로알킬 (예를 들어,  $C_1-C_6$  할로알킬)이다.

[0251] 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 알킬 (예를 들어,  $C_1-C_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성한다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬 (예를 들어,  $C_2-C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬, (예를 들어, 치환 또는 비치환된  $C_2-C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_3-C_6$  알킬 (예를 들어, 이소프로필)이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된  $C_3-C_6$  알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 이소프로필)이다.

[0252] 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는  $-OH$  또는 할로 (예를 들어,  $-F$ )이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소이고  $R^5$ 는 할로 (예를 들어,  $-F$ )이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 할로 (예를 들어,  $-F$ )이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 수소이다.

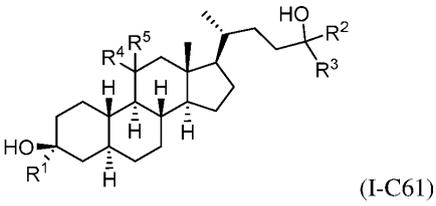
[0253] 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는  $C_1-C_6$  알킬이고  $R^3$ 은  $C_2-C_6$  알킬 (예를 들어,  $C_3-C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 치환 또는 비치환된  $C_1-C_6$  알킬이고  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된  $C_2-C_6$  알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된  $C_3-C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 에틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 에틸)이고  $R^2$  및  $R^3$ 은 메틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 메틸)이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환 또는 비치환된 에틸이고  $R^2$  및  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 에틸이고,  $R^2$ 는 이소프로필이고,  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환 또는 비치환된 에틸이고,  $R^2$ 는 치환 또는 비치환된 이소프로필이고,  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 에틸이고,  $R^2$ 는 이소프로필이고,  $R^3$ 은 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환 또는 비치환된 에틸이고,  $R^2$ 는 치환 또는 비치환된 이소프로필이고,  $R^3$ 은 치환 또는 비치환된 메틸이다.

[0254] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-61)의 화합물은 화학식 (I-A61), (I-B61), 또는 (I-C61)의 화합물이다:



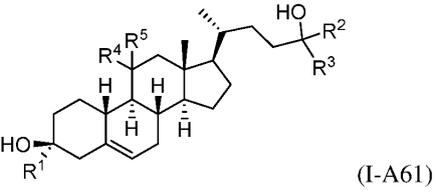
[0255]

[0256] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-61)의 화합물은 화학식 (I-C61)의 화합물로부터 선택된다:



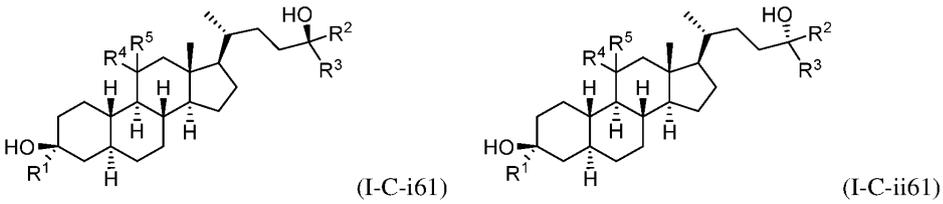
[0257]

[0258] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-61)의 화합물은 화학식 (I-A61)의 화합물로부터 선택된다:



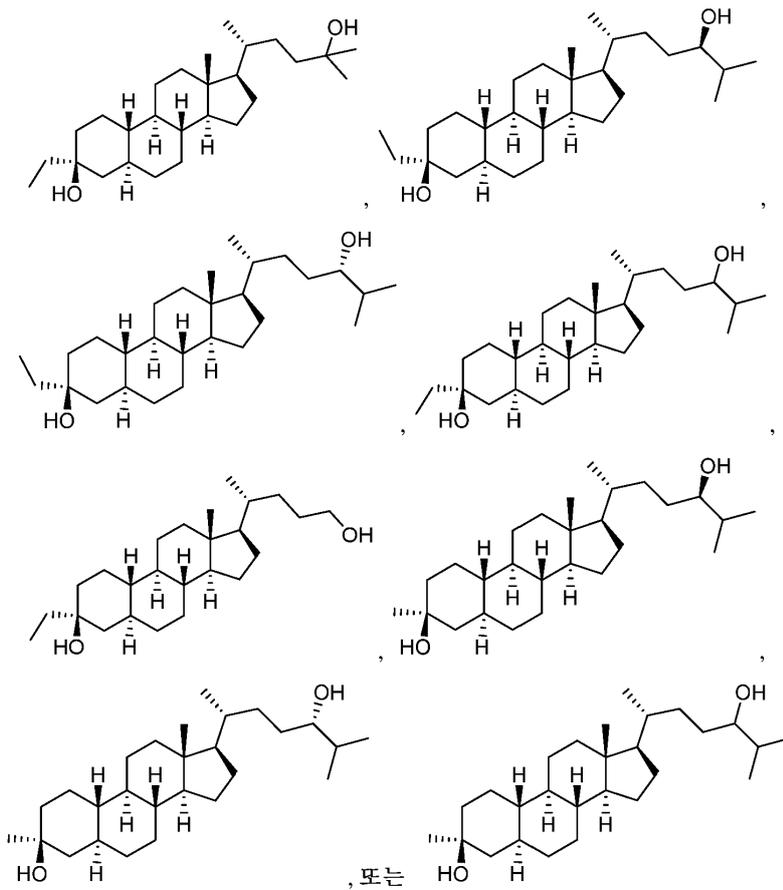
[0259]

[0260] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-61)의 화합물은 화학식 (I-C-i61) 또는 (I-C-ii61)의 화합물로부터 선택된다:



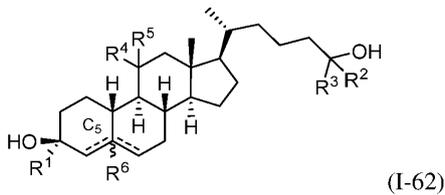
[0261]

[0262] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기와 같다:



[0263]

[0264] 한 측면에서, 본 발명은 화학식 (I-62)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 특징으로 하고



[0265]

[0266] 여기서,  $R^1$ 은 수소 또는 알킬 (예를 들어,  $C_1$ - $C_6$  알킬)이고; 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 카르보시클릴, 또는 헤테로시클릴이거나 또는  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성하고; 각각의  $R^4$  및  $R^5$ 은 독립적으로 수소, 할로, 또는  $-OR^C$ 이며, 여기서  $R^C$ 는 수소 또는 알킬 (예를 들어,  $C_1$ - $C_6$  알킬)이거나, 또는  $R^4$  및  $R^5$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고;  $R^6$ 은 부재하거나 또는 수소이고;  $\text{-----}$ 는 단일 또는 이중 결합을 나타내며, 여기서  $\text{=====}$  중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른  $\text{=====}$ 는 단일 결합이고;  $\text{=====}$  둘 다 단일 결합인 경우에,  $R^6$ 은 수소이고;  $\text{=====}$  중 하나가 이중 결합인 경우에,  $R^6$ 은 부재한다.

[0267] 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 알킬 (예를 들어,  $C_1$ - $C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환 또는 비치환된  $C_2$ - $C_6$  알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된  $C_3$ - $C_6$  알킬)이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 메틸 또는 에틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 메틸 또는 치환 또는 비치환된 에틸)이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 치환 또는 비치환된 메틸 또는 치환 또는 비치환된 에틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^1$ 은 트리플루오로메틸이다. 일부 실시양태에

서, R<sup>1</sup>은 -CH<sub>2</sub>OR<sup>A</sup>이고, 여기서 R<sup>A</sup>는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 알킬)이다.

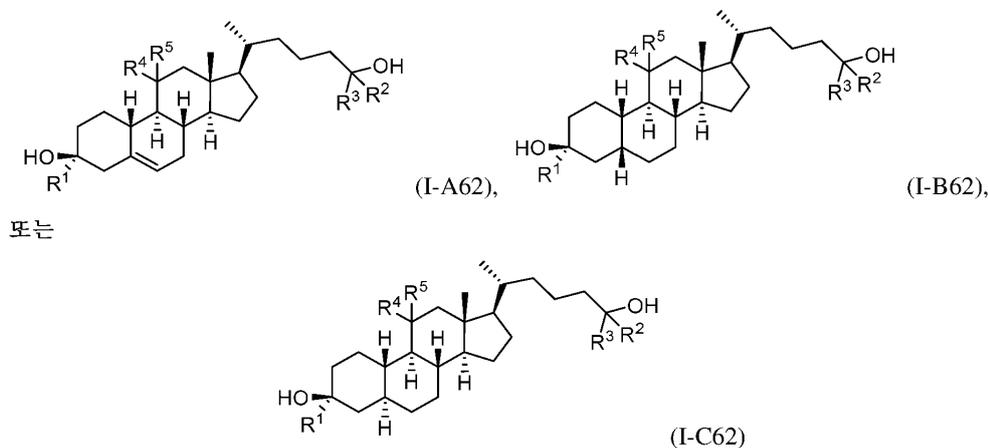
[0268] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, (예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 수소 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 할로알킬, (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬)이다.

[0269] 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성한다.

[0270] 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 -OH 또는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성한다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup>는 수소이고 R<sup>5</sup>는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 수소이다.

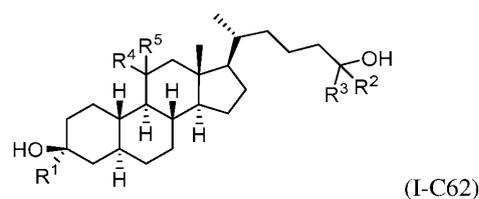
[0271] 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 에틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 에틸)이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 메틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 에틸이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 메틸이다.

[0272] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-62)의 화합물은 화학식 (I-A62), (I-B62), 또는 (I-C62)의 화합물이다:



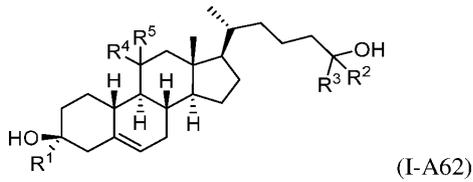
[0273]

[0274] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-62)의 화합물은 화학식 (I-C62)의 화합물로부터 선택된다:



[0275]

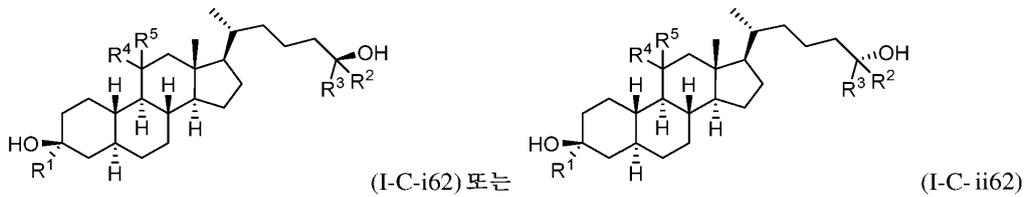
[0276] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-62)의 화합물은 화학식 (I-A62)의 화합물로부터 선택된다:



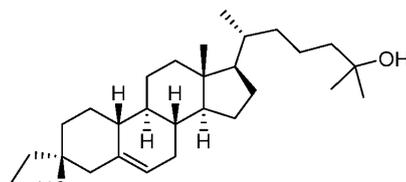
[0277]

[0278] 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 에틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 에틸)이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 메틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 메틸)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>1</sup>은 치환 또는 비치환된 에틸이고 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 치환 또는 비치환된 메틸이다.

[0279] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-62)의 화합물은 화학식 (I-C-i62) 또는 (I-C-ii62)의 화합물로부터 선택된다:

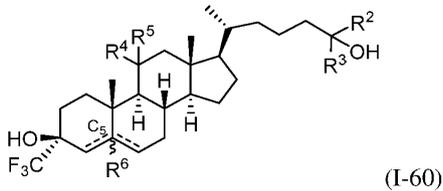


[0280]



[0281] 일부 실시양태에서, 화합물은 이다.

[0282] 한 측면에서, 화학식 (I-60)에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이 본원에 제공되며,



[0283]

[0284] 여기서, 각각의 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 독립적으로 수소, 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬), 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나, 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성하고; 각각의 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 독립적으로 수소, 할로, 또는 -OR<sup>C</sup>이며, 여기서 R<sup>C</sup>는 수소 또는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬)이거나, 또는 R<sup>4</sup> 및 R<sup>5</sup>는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성하고; R<sup>6</sup>은 부재하거나 또는 수소이고; ===== 는 단일 또는 이중 결합을 나타내며, 여기서 ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, 다른 ===== 는 단일 결합이고; ===== 둘 다가 단일 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 수소이고; ===== 중 하나가 이중 결합인 경우에, R<sup>6</sup>은 부재한다.

[0285] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 할로알킬 (예를 들어, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 할로알킬)이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0286] 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 알킬 (예를 들어,  $C_1$ - $C_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 치환 또는 비치환된 알킬 (예를 들어, 치환 또는 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 비치환된 알킬 (예를 들어, 비치환된  $C_1$ - $C_6$  알킬) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로  $C_1$ - $C_6$  할로알킬 (예를 들어, 트리플루오로메틸) 또는 수소이다. 일부 실시양태에서, 각각의  $R^2$  및  $R^3$ 은 독립적으로 아릴 또는 헤테로아릴이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-원 고리를 형성한다.

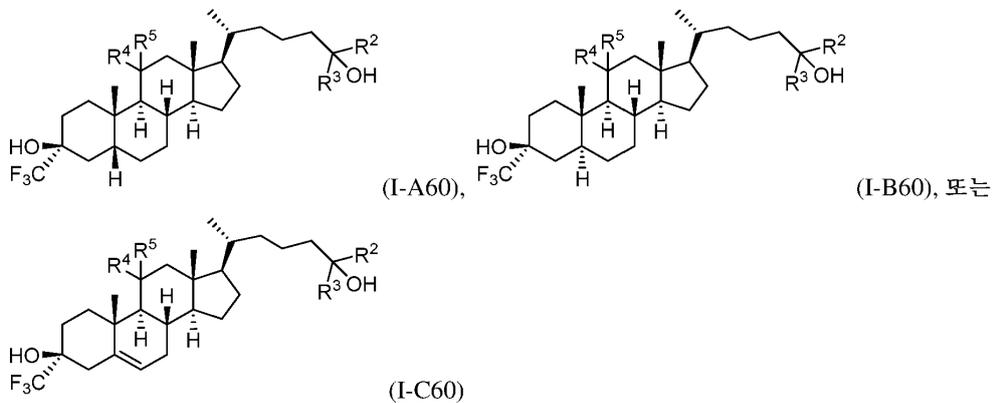
[0287] 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 시클로프로판을 형성한다. 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 카르보시클릭 또는 헤테로시클릭 고리를 형성한다.

[0288] 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 카르보시클릴 또는 헤테로시클릴이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 트리플루오로메틸이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$ 는 아릴 또는 헤테로아릴이고  $R^3$ 은 수소이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 메틸 (예를 들어, 치환 또는 비치환된 메틸)이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 치환된 메틸이다. 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$ 은 비치환된 메틸이다.

[0289] 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 -OH 또는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 옥소 기를 형성한다.

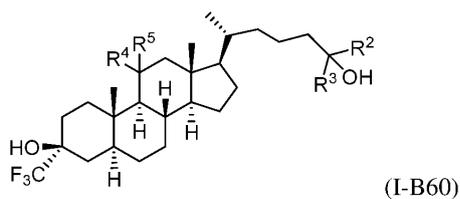
[0290] 일부 실시양태에서,  $R^4$ 는 수소이고  $R^5$ 는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 할로 (예를 들어, -F)이다. 일부 실시양태에서,  $R^4$  및  $R^5$ 는 수소이다.

[0291] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-60)의 화합물은 화학식 (I-A60), (I-B60), 또는 (I-C60)의 화합물로부터 선택된다:



[0292]

[0293] 일부 실시양태에서, 화학식 (I-60)의 화합물은 화학식 (I-B60)의 화합물로부터 선택된다:



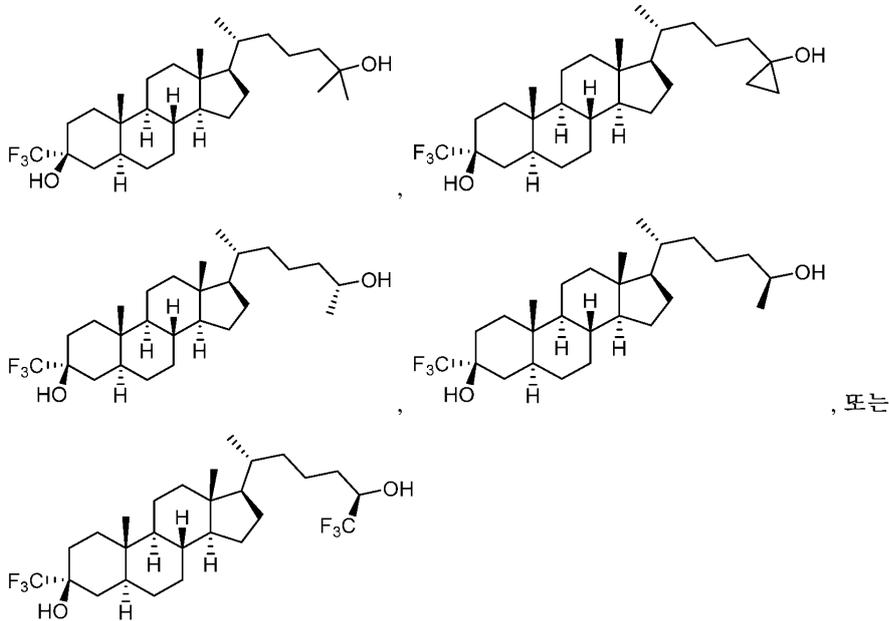
[0294]

[0295] 일부 실시양태에서,  $R^2$  및  $R^3$  중 적어도 1개는  $C_1$ - $C_6$  알킬, 카르보시클릴, 헤테로시클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴

이거나; 또는 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 3-8 원 고리를 형성한다.

[0296] 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 메틸이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 비치환된 메틸이고 R<sup>3</sup>은 수소이다. 일부 실시양태에서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>은 수소이다.

[0297] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기와 같다:



[0298]

[0299] 대안적 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물은 또한 1종 이상의 동위원소 치환을 포함할 수 있다. 예를 들면, 수소는 <sup>2</sup>H (D 또는 중수소) 또는 <sup>3</sup>H (T 또는 삼중수소)일 수 있고; 탄소는 예를 들어 <sup>13</sup>C 또는 <sup>14</sup>C일 수 있고; 산소는 예를 들어 <sup>18</sup>O일 수 있고; 질소는 예를 들어 <sup>15</sup>N 등일 수 있다. 다른 실시양태에서, 특정한 동위원소 (예를 들면, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>18</sup>O 또는 <sup>15</sup>N)는 화합물의 특정한 부위를 차지하는 원소의 총 동위원소 존재비의 적어도 1%, 적어도 5%, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 99% 또는 적어도 99.9%를 나타낼 수 있다.

[0300] 제약 조성물

[0301] 또 다른 측면에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 유효량의 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0302] 약제로서 사용될 경우, 본원에 제공된 화합물은 제약 조성물의 형태로 전형적으로 투여된다. 이러한 조성물은 제약 기술분야에 널리 공지된 방식으로 제조되고 적어도 1종의 활성 화합물을 포함할 수 있다.

[0303] 한 실시양태에서, 제약 조성물과 관련하여 담체는 비경구 담체, 경구 또는 국소 담체이다.

[0304] 본 발명은 또한 약제 또는 의약으로 사용하기 위한 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약 조성물에 관한 것이다.

[0305] 일반적으로, 본원에 제공된 화합물은 치료 유효량으로 투여된다. 실제 투여되는 화합물의 양은 전형적으로 치료될 상태, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제 화합물, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함한 관련 상황에 비추어 의사에 의해 결정될 것이다.

[0306] 본원에 제공된 제약 조성물은 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥내, 근육내 및 비강내를 포함한 다양한 경로에 의하여 투여될 수 있다. 의도한 전달 경로에 의존하여, 본원에 제공된 화합물은 바람직하게는 주사가 가능한 또는 경구 조성물로서 또는 경피 투여를 위한 살브로서, 로션으로서 또는 패치로서 제제화된다.

[0307] 경구 투여를 위한 조성물은 벌크 액체 용액 또는 현탁액 또는 벌크 분말의 형태를 취할 수 있다. 그러나, 보다

통상적으로, 조성물은 정확한 투여를 용이하게 하기 위해 단위 투여 형태로 제공된다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 적합한 제약 부형제와 함께 함유한다. 전형적인 단위 투여 형태는 액체 조성물의 예비충전된 미리 측정된 앰플 또는 시린지, 또는 고체 조성물의 경우에는 환제, 정제, 캡슐 등을 포함한다. 이러한 조성물에서, 화합물은 보통 소량 성분 (약 0.1 내지 약 50 중량% 또는 바람직하게는 약 1 내지 약 40 중량%)이며, 나머지는 각종 비히클 또는 담체 및 원하는 투여 형태를 형성하는 것을 돕는 가공 보조제이다.

- [0308] 경구 투여에 적합한 액체 형태는 적합한 수성 또는 비수성 비히클을 완충제, 현탁화제 및 분배제, 착색제, 향미제 등과 함께 포함할 수 있다. 고체 형태는 예를 들어, 하기 성분 또는 유사한 성질의 화합물 중 어느 것을 포함할 수 있다: 결합제 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 진분 또는 락토스, 붕해제 예컨대 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분; 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘; 활택제 예컨대 콜로이드성 이산화규소; 감미제 예컨대 수크로스 또는 사카린; 또는 향미제 예컨대 페퍼민트, 메틸 살리실레이트 또는 오렌지 향미제.
- [0309] 주사가능한 조성물은 전형적으로 관련 기술분야에 공지된 주사가능한 무균 염수 또는 포스페이트-완충 염수 또는 다른 주사가능한 담체를 기재로 한다. 상기와 같이, 이러한 조성물 중의 활성 화합물은 전형적으로 종종 약 0.05 내지 10 중량%인 소량 성분이며, 나머지는 주사가능한 담체 등이다.
- [0310] 경피 조성물은 전형적으로 활성 성분(들)을 일반적으로 약 0.01 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 중량%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 중량%, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 약 15 중량% 범위의 양으로 함유하는 국소 연고 또는 크림으로서 제제화된다. 연고로서 제제화되는 경우, 활성 성분은 전형적으로 파라인계 또는 수산화성 연고 베이스와 조합될 것이다. 대안적으로, 활성 성분은, 예를 들어 수중유 크림 베이스와 함께 크림으로 제제화될 수 있다. 이러한 경피 제제는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 일반적으로 활성 성분 또는 제제의 피부 침투 안정성을 증진시키기 위한 추가의 성분을 포함한다. 모든 이러한 공지된 경피 제제 및 성분이 본원에 제공된 범주 내에 포함된다.
- [0311] 본원에 제공된 화합물은 또한 경피 장치에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 경피 투여는 저장소 또는 다공성 막 유형 또는 고체 매트릭스 종류의 패치를 사용하여 달성될 수 있다.
- [0312] 경구로 투여가능한, 주사가능한 또는 국소로 투여가능한 조성물에 대해 상기 기재된 성분은 단지 대표예이다. 다른 물질뿐만 아니라 가공 기술 등은 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]의 파트 8에 제시되어 있다.
- [0313] 경구 투여가능한, 주사 가능한 또는 국소 투여가능한 조성물에 대해 상기 기재된 성분은 단지 대표예이다. 다른 물질뿐만 아니라, 가공 기술 등은 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, Publisher: Lippincott Williams & Wilkins]의 파트 8에 제시되어 있다.
- [0314] 본 발명의 화합물은 또한 지속 방출 형태로 또는 지속 방출 약물 전달 시스템으로부터 투여될 수 있다. 대표적인 지속 방출 물질의 설명은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences]에서 찾아볼 수 있다.
- [0315] 본 발명은 또한 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물의 제약상 허용되는 제제에 관한 것이다. 한 실시양태에서, 제제는 물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 제제는 시클로텍스트린 유도체를 포함한다. 가장 흔한 시클로텍스트린은, 연결된 당 모이어티 상에, 메틸화, 히드록시알킬화, 아실화, 및 술포알킬에테르 치환을 포함하나 이에 제한되지는 않는 1개 이상의 치환기를 임의로 포함하는 6, 7 및 8개의  $\alpha$ -1,4-연결된 글루코스 단위로 각각 이루어진  $\alpha$ -,  $\beta$ - 및  $\gamma$ -시클로텍스트린이다. 특정 실시양태에서, 시클로텍스트린은 술포알킬 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린, 예컨대 예를 들어, 또한 캡티솔®로 공지된 술포부틸 에테르  $\beta$ -시클로텍스트린이다. 예를 들면, 미국 5,376,645 참조. 특정 실시양태에서, 제제는 헥사프로필- $\beta$ -시클로텍스트린을 포함한다. 보다 특정한 실시양태에서, 제제는 헥사프로필- $\beta$ -시클로텍스트린 (물 중 10-50%)을 포함한다.
- [0316] 본 발명은 또한 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물의 제약상 허용되는 산 부가염에 관한 것이다. 제약상 허용되는 염을 제조하는데 사용될 수 있는 산은 비독성 산 부가염, 즉 약리학상 허용되는 음이온, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로아이오다이드, 히드로브로마이드, 니트레이트, 술페이트, 비술페이트, 포스페이트, 아세테이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 말레에이트, 푸마레이트, 벤조에이트, 파라-톨루엔술포네이트 등을 함유하는 염을 형성하는 것이다.
- [0317] 하기 제제에는 본 발명에 따라 제조될 수 있는 대표적인 제약 조성물을 예시한다. 그러나, 본 발명은 하기 제

약 조성물로 제한되지는 않는다.

- [0318] 예시적인 제제 1 - 정제: 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 240-270 mg 정제 (정제당 활성 화합물 80-90 mg)로 형성된다.
- [0319] 예시적인 제제 2 - 캡슐: 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:1 중량비로 전분 희석제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 혼합물은 250 mg 캡슐 (캡슐당 활성 화합물 125 mg)에 채워진다.
- [0320] 예시적인 제제 3 - 액체: 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 (125 mg)을 수크로스 (1.75 g) 및 크산탄 검 (4 mg)과 혼합할 수 있고, 생성된 혼합물을 블렌딩하고, No. 10 메쉬 U.S. 체에 통과시킨 후, 물 중의 미정질 셀룰로스 및 소듐 카르복시메틸 셀룰로스 (11:89, 50 mg)의 미리 제조한 용액과 혼합할 수 있다. 벤조산나트륨 (10 mg), 향미제 및 착색제를 물로 희석하고, 교반하면서 첨가한다. 이어서, 5 mL의 총 부피를 생성시키도록 충분한 물을 첨가할 수 있다.
- [0321] 예시적인 제제 4 - 정제: 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 450-900 mg 정제 (활성 화합물 150-300 mg)로 형성된다.
- [0322] 예시적인 제제 5 - 주사: 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 5 mg/mL의 농도로 완충 무균 염수 주사가 가능한 수성 매질 중에 용해 또는 현탁될 수 있다.
- [0323] 예시적인 제제 6 - 정제: 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 90-150 mg 정제 (정제당 활성 화합물 30-50 mg)로 형성된다.
- [0324] 예시적인 제제 7 - 정제: 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 30-90 mg 정제 (정제당 활성 화합물 10-30 mg)로 형성된다.
- [0325] 예시적인 제제 8 - 정제: 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 0.3-30 mg 정제 (정제당 활성 화합물 0.1-10 mg)로 형성된다.
- [0326] 예시적인 제제 9 - 정제: 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 150-240 mg 정제 (정제당 활성 화합물 50-80 mg)로 형성된다.
- [0327] 예시적인 제제 10 - 정제: 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 대략 1:2 중량비로 건조 젤라틴 결합제와 건조 분말로서 혼합될 수 있다. 미량의 스테아르산마그네슘이 윤활제로서 첨가된다. 혼합물은 정제 프레스에서 270-450 mg 정제 (정제당 활성 화합물 90-150 mg)로 형성된다.
- [0328] 주사 용량 수준은 모두 약 1 내지 약 120시간, 특히 24 내지 96시간 동안 약 0.1 mg/kg/시 내지 적어도 10 mg/kg/시 범위이다. 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 또는 그 초과와 사전로딩 볼루스가 또한 적절한 정상 상태 수준을 달성하기 위해 투여될 수 있다. 최대 총 용량은 40 내지 80 kg 인간 환자의 경우 약 2 g/일을 초과하는 것으로는 예상되지 않는다.
- [0329] 장기간 상태의 예방 및/또는 치료의 경우, 치료 요법은 일반적으로 수개월 또는 수년에 걸쳐 연장되므로 환자 편의성 및 용인성을 위하여 경구 투여가 바람직하게 된다. 경구 투여의 경우, 1일 1 내지 5회, 특히 2 내지 4회, 전형적으로 3회의 경구 용량이 대표적인 요법이다. 이들 투여 패턴을 사용하면, 각각의 용량은 본원에 제공된 화합물 약 0.01 내지 약 20 mg/kg을 제공하며, 바람직한 용량은 각각 약 0.1 내지 약 10 mg/kg, 특히 약 1 내지 약 5 mg/kg을 제공한다.
- [0330] 경피 용량은 일반적으로 주사 용량을 사용하여 달성되는 것과 유사하거나 그보다 더 낮은 혈액 수준을 제공하도록 선택된다.
- [0331] CNS-장애의 발병을 예방하는데 사용되는 경우에, 본원에 제공된 화합물은 상태가 발생할 위험이 있는 대상체에 게, 전형적으로 의사의 권고 감독 하에 상기 기재된 투여량 수준에서 투여될 것이다. 특정한 상태가 발생할 위

험이 있는 대상체는 일반적으로 이러한 상태의 가족력을 갖는 대상체, 또는 유전자 검사 또는 스크리닝에 의해 이러한 상태가 발생하기 특히 쉬운 것으로 확인된 대상체를 포함한다.

[0332] 치료 방법 및 용도

[0333] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물, 예를 들어, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은, PMDA 수용체의 양성 알로스테릭 조절을 필요로 하는 대상체에게 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 PMDA 수용체의 양성 알로스테릭 조절을 수행하는 방법, 또는 NMDA 수용체의 음성 알로스테릭 조절을 필요로 하는 대상체에게 화학식의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 NMDA 수용체의 음성 알로스테릭 조절을 수행하는 방법에 사용될 수 있다.

[0334] 본원에 기재된 바와 같은 본 발명의 화합물, 예를 들어, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 NMDA 기능을 조절하고 따라서 예를 들어, 대상체에서 CNS-관련 상태의 치료 및 예방을 위한 옥시스테롤로서 작용하도록 일반적으로 설계된다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염은 일반적으로 혈액 뇌 장벽을 침투하도록 설계된다 (예를 들어, 혈액 뇌 장벽을 가로질러 수송되도록 설계된다). 본원에 사용된 조절은, 예를 들어, NMDA 수용체 기능의 억제 또는 강화를 지칭한다. 특정 실시양태에서, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 NMDA의 음성 알로스테릭 조절제 (NAM)로서 작용하고, NMDA 수용체 기능을 억제한다. 특정 실시양태에서, 본 발명, 예를 들어, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 NMDA의 양성 알로스테릭 조절제 (PAM)로서 작용하고, NMDA 수용체 기능을 강화한다. 특정 실시양태에서, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 자연 발생 기질에 의한 NMDA 수용체 기능의 강화 또는 억제를 차단 또는 감소시킨다. 이러한 화합물은 NMDA의 음성 알로스테릭 조절제 (NAM) 또는 양성 알로스테릭 조절제 (PAM)로서 작용하지 않는다. 일부 실시양태에서, 장애는 암이다. 일부 실시양태에서, 장애는 당뇨병이다. 일부 실시양태에서, 장애는 스테롤 합성 장애이다. 일부 실시양태에서, 장애는 위장 (GI) 장애, 예를 들어, 변비, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD) (예를 들면, 궤양성 결장염, 크론병), GI에 영향을 미치는 구조적 장애, 항문 장애 (예를 들면, 치핵, 내치핵, 외치핵, 치열, 항문주위 농양, 치루), 결장 폴립, 암, 또는 결장염이다. 일부 실시양태에서, 장애는 염증성 장 질환이다.

[0335] NMDA-조절과 관련된 예시적인 상태는 위장 (GI) 장애, 예를 들어, 변비, 과민성 장 증후군 (IBS), 염증성 장 질환 (IBD) (예를 들면, 궤양성 결장염, 크론병), GI에 영향을 미치는 구조적 장애, 항문 장애 (예를 들면, 치핵, 내치핵, 외치핵, 치열, 항문주위 농양, 치루), 결장 폴립, 암, 결장염, 및 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 CNS 상태를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0336] NMDA-조절과 관련된 예시적인 상태 (예를 들면, CNS 상태)는, 적응 장애, 불안 장애 (강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 사회 공포증, 범불안 장애 포함), 인지 장애 (알츠하이머병 및 치매의 다른 형태 예컨대 피질기저 치매- 진행성 핵상 마비, 전두-측두엽 치매, 원발성 진행성 실어증, 파킨슨병 치매, 및 루이 소체 치매 포함), 해리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애 (우울증 (예를 들어, 산후 우울증), 양극성 장애, 기분저하 장애, 자살경향성 포함), 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애 (분열정동 장애 포함), 수면 장애 (불면증 포함), 물질 오용-관련 장애, 인격 장애 (강박 인격 장애 포함), 자폐증 스펙트럼 장애 (생크 군 단백질 (예를 들어, 생크3)에 대한 돌연변이를 수반하는 장애 포함), 신경발달 장애 (레트 증후군 포함), 다발성 경화증, 스테롤 합성 장애, 스미스-렘리-오피츠 증후군, 통증 (급성 통증, 만성 통증, 및 신경병증성 통증 포함), 발작 장애 (간질 지속상태 및 단일유전자 형태의 간질 예컨대 드라베병, 결정성 경화증 복합증 (TSC), 및 영아 연속 포함), 졸중, 지주막하 출혈, 뇌내 출혈, 뇌 허혈, 외상성 뇌 손상, 운동 장애 (헌팅톤병 및 파킨슨병 포함), 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 대사 뇌병증 (페닐케톤뇨 포함), 산후 정신병, 항-NMDA 수용체 항체의 높은 역가와 연관된 증후군 (항-NMDA 수용체 뇌염 포함), 신경변성 장애, 신경염증, 신경정신병성 루푸스, 니만-픽 C 장애, 및 이명을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0337] 특정 실시양태에서, 본 발명의 화합물, 예를 들어, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 진정 또는 마취를 유도하는데 사용될 수 있다.

[0338] 특정 실시양태에서, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적응 장애, 불안 장애 (강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 사회 공포증, 범불안 장애 포함), 인지 장애 (알츠하이머병 및 치매의 다른 형태 예컨대 피질기저 치매- 진행성 핵상 마비, 전두-측두엽 치매, 원발성 진행성 실어증, 파킨슨병 치매, 및 루이 소체 치매 포함), 해리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애 (우울증 (예를 들어, 산후 우울

증), 양극성 장애, 기분저하 장애, 자살경향성 포함), 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애 (분열정동 장애 포함), 수면 장애 (불면증 포함), 물질 오용-관련 장애, 인격 장애 (강박 인격 장애 포함), 자폐증 스펙트럼 장애 (생크 군 단백질 (예를 들어, 생크3)에 대한 돌연변이를 수반하는 장애 포함), 신경발달 장애 (레트 증후군 포함), 다발성 경화증, 스테로일 합성 장애, 스미스-렘리-오피츠 증후군, 통증 (급성 통증, 만성 통증, 및 신경병증성 통증 포함), 발작 장애 (간질 지속상태 및 단일유전자 형태의 간질 예컨대 드라베병, 결절성 경화증 복합증 (TSC), 및 영아 연속 포함), 졸중, 지주막하 출혈, 뇌내 출혈, 뇌 허혈, 외상성 뇌 손상, 운동 장애 (헌팅톤병 및 파킨슨병 포함), 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 대사 뇌병증 (페닐케톤뇨 포함), 산후 정신병, 항-NMDA 수용체 항체의 높은 역가와 연관된 증후군 (항-NMDA 수용체 뇌염 포함), 신경변성 장애, 신경염증, 신경정신병성 루푸스, 니만-픽 C 장애, 및 이명의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0339] 특정 실시양태에서, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 적응 장애, 불안 장애 (강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 사회 공포증, 범불안 장애 포함), 인지 장애 (알츠하이머 병 및 치매의 다른 형태 예컨대 피질기저 치매- 진행성 핵상 마비, 전두-측두엽 치매, 원발성 진행성 실어증, 파킨슨병 치매, 및 루이 소체 치매 포함), 물질 오용-관련 장애, 헤리성 장애, 섭식 장애, 기분 장애 (우울증 (예를 들어, 산후 우울증), 양극성 장애, 기분저하 장애, 자살경향성 포함), 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애 (분열정동 장애 포함), 인격 장애 (강박 인격 장애 포함), 자폐증 스펙트럼 장애 (생크 군 단백질 (예를 들어, 생크3)에 대한 돌연변이를 수반하는 장애 포함) 또는 산후 정신병의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0340] 특정 실시양태에서, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염은 신경 발달 장애 (레트 증후군 포함), 다발성 경화증, 스테로일 합성 장애, 스미스-렘리-오피츠 증후군, 통증 (급성 통증, 만성 통증, 및 신경병증성 통증 포함), 발작 장애 (간질 지속상태 및 단일유전자 형태의 간질 예컨대 드라베병, 결절성 경화증 복합증 (TSC), 및 영아 연속 포함), 졸중, 지주막하 출혈, 뇌내 출혈, 뇌 허혈, 외상성 뇌 손상, 운동 장애 (헌팅톤병 및 파킨슨병 포함), 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 대사 뇌병증 (페닐케톤뇨 포함), 항-NMDA 수용체 항체의 높은 역가와 연관된 증후군 (항-NMDA 수용체 뇌염 포함), 신경변성 장애, 신경염증, 신경정신병성 루푸스, 니만-픽 C 장애 또는 이명의 치료 또는 예방에 유용하다.

[0341] 일부 실시양태에서, NMDA 수용체 기능의 PAM으로서 작용하는 본 발명의 화합물, 예를 들어, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물은 정신분열증 또는 다른 정신병적 장애 (분열정동 장애 포함), 수면 장애 (불면증 포함), 자폐증 스펙트럼 장애 (생크 군 단백질 (예를 들어, 생크3)에 대한 돌연변이를 수반하는 장애 포함), 다발성 경화증, 운동 장애 (헌팅톤병 및 파킨슨병 포함), 주의력 결핍 장애, 주의력 결핍 과잉행동 장애, 대사 뇌병증 (페닐케톤뇨 포함), 산후 정신병 및 항-NMDA 수용체 항체의 높은 역가와 연관된 증후군 (항-NMDA 수용체 뇌염 포함)을 포함한 상태 (예를 들면, CNS-관련 상태)의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0342] 일부 실시양태에서, NMDA 수용체 기능의 NAM으로서 작용하는 본 발명의 화합물, 예를 들어, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물은 불안 장애 (강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 사회 공포증, 범불안 장애 포함), 기분 장애 (우울증 (예를 들어, 산후 우울증), 양극성 장애, 기분저하 장애, 자살경향성 포함), 인격 장애 (강박 인격 장애 포함), 신경발달 장애 (레트 증후군 포함), 통증 (급성 및 만성 통증 포함), 발작 장애 (간질 지속상태 및 단일유전자 형태의 간질 예컨대 드라베병, 및 결절성 경화증 복합증 (TSC) 포함), 졸중, 외상성 뇌 손상, 적응 장애, 신경정신병성 루푸스, 및 이명을 포함한 상태 (예를 들면, CNS-관련 상태)의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0343] 일부 실시양태에서, NMDA 수용체 기능의 PAM 또는 NAM으로서 작용하는 본 발명의 화합물, 예를 들어, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물은 인지 장애 (알츠하이머병 및 치매의 다른 형태 예컨대 피질기저 치매- 진행성 핵상 마비, 전두-측두엽 치매, 원발성 진행성 실어증, 파킨슨병 치매, 및 루이 소체 치매 포함), 스테로일 합성 장애 및 섭식 장애를 포함한 상태 (예를 들면, CNS-관련 상태)의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0344] 또 다른 측면에서, 뇌 흥분성과 연관된 상태에 걸린 것으로 의심되거나 걸린 대상체에게 유효량의 본 발명의 화합물 예를 들어, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 뇌 흥분성을 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0345] 또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 예를 들어, 화학식 I-59, I-66, I-61, I-62 또는 I-60의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염과 또 다른 약리학제 활성제의 조합을 제공한다. 본원에 제공된 화합물은 단독 활성제로서 투여될 수 있거나 또는 이들은 다른 작용제와 조합되어 투여될 수 있다. 조합 투여는, 예를 들어 개별, 순차, 공동 및 교대 투여를 포함한, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 분명한 임의의 기술에 의해 진행될 수 있다.

- [0346] 운동 장애
- [0347] 운동 장애를 치료하는 방법이 또한 본원에 기재된다. 본원에 사용된 "운동 장애"는 과다운동성 운동 장애 및 관련 근육 제어 이상과 연관된 다양한 질환 및 장애를 지칭한다. 예시적인 운동 장애는 파킨슨병 및 파킨슨증 (특히 운동완만에 의해 규정됨), 이상긴장증, 무도병 및 헌팅톤병, 운동실조, 진전 (예를 들어, 본태성 진전), 근간대성경련 및 놀람, 틱 및 투렛 증후군, 하지 불안 증후군, 강직 인간 증후군, 및 보행 장애를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0348] 진전은 1개 이상의 신체 부분 (예를 들어, 손, 팔, 눈, 얼굴, 머리, 성대 주름, 몸통, 다리)의 진동 또는 비틀림을 수반할 수 있는, 불수의적이며 때로는 리듬성인 근육 수축 및 이완이다. 진전은 유전성, 퇴행성 및 특발성 장애 예컨대 윌슨병, 파킨슨병, 및 본태성 진전 각각; 대사 질환 (예를 들어, 갑상선-부갑상선-, 간 질환 및 저혈당증); 말초 신경병증 (샤르코-마리-투스, 루시-레비, 당뇨병, 복합 부위 통증 증후군과 연관됨); 독소 (니코틴, 수은, 납, CO, 망가니즈, 비소, 톨루엔); 약물-유발 수면발작 (트리시클릭, 리튬, 코카인, 알콜, 아드레날린, 기관지확장제, 테오필린, 카페인, 스테로이드, 발프로에이트, 아미오다론, 갑상선 호르몬, 빈크리스틴); 및 심인성 장애를 포함한다. 임상적 진전은 생리학적 진전, 증진된 생리학적 진전, 본태성 진전 증후군 (전형적 본태성 진전, 원발성 기립성 진전, 및 작업- 및 자세-특이성 진전 포함), 이상긴장성 진전, 파킨슨병 진전, 소뇌 진전, 홈스 진전 (즉, 적색핵 진전), 구개 진전, 신경병증성 진전, 독성 또는 약물-유발 진전, 및 심인성 진전으로 분류될 수 있다. 진전의 다른 형태는 소뇌 진전 또는 의도 진전, 이상긴장성 진전, 본태성 진전, 기립성 진전, 파킨슨병 진전, 생리학적 진전, 심인성 진전 또는 적색핵 진전을 포함한다.
- [0349] 소뇌 진전 또는 의도 진전은 의도적인 운동 후에 발생하는 사지의 느린 광범위한 진전이다. 소뇌 진전은, 예를 들어 종양, 졸중, 질환 (예를 들어, 다발성 경화증, 유전성 퇴행성 장애)으로 인한 소뇌 내의 병변 또는 소뇌에 대한 손상에 의해 유발된다.
- [0350] 이상긴장성 진전은, 지속적인 불수의근 수축이 비틀림 및 반복적인 움직임 및/또는 통증성 및 비정상적 체위 또는 자세를 유발하는 운동 장애인 이상긴장증에 이환된 개체에서 발생한다. 이상긴장성 진전은 신체 내의 임의의 근육에 영향을 미칠 수 있다. 이상긴장성 진전은 불규칙적으로 발생하며, 종종 절대 안정에 의해 완화될 수 있다.
- [0351] 본태성 진전 또는 양성 본태성 진전은 진전의 가장 흔한 유형이다. 본태성 진전은 일부에서는 경증이고 비진행성일 수 있으며, 천천히 진행될 수 있는데 신체의 한 측면에서 시작하지만 3년 내에 양 측면에 영향을 미친다. 손은 가장 종종 영향을 받지만, 머리, 음성, 혀, 다리 및 몸통이 또한 수반될 수 있다. 사람이 노화함에 따라, 진전 빈도가 감소될 수 있지만, 중증도가 증가될 수 있다. 고조된 감정, 스트레스, 열, 신체적 소진, 또는 저혈당은 진전을 촉발하고/거나 그의 중증도를 증가시킬 수 있다. 증상은 일반적으로 시간 경과에 따라 진화하며, 발병 후 가시적이면서도 지속성일 수 있다.
- [0352] 기립성 진전은 기립 직후에 다리 및 몸통에서 발생하는 빠른 (예를 들어, 12 Hz 초과) 리듬성 근육 수축을 특징으로 한다. 넓적다리 및 다리에서 경련이 느껴지며, 환자는 한 지점에서 기립하도록 요청된 경우에 제어불가능하게 흔들릴 수 있다. 기립성 진전은 본태성 진전을 갖는 환자에서 발생할 수 있다.
- [0353] 파킨슨병 진전은 운동을 제어하는 뇌 내의 구조에 대한 손상에 의해 유발된다. 파킨슨병 진전은 종종 파킨슨병의 전조이며, 전형적으로 틱, 입술, 다리 및 몸통에도 영향을 미칠 수 있는 손의 "환약말이(pill-rolling)" 행동으로 나타난다. 파킨슨병 진전의 발병은 전형적으로 60세 이후에 시작된다. 운동은 한쪽 사지 또는 신체의 한 측면에서 시작되고, 다른 측면을 포함하도록 진행될 수 있다.
- [0354] 생리학적 진전은 정상 개체에서 발생할 수 있고, 임상 유의성을 갖지 않을 수 있다. 이는 모든 수의근 군에서 나타날 수 있다. 생리학적 진전은 특정 약물, 알콜 금단, 또는 과다활동 갑상선 및 저혈당증을 포함한 의학적 상태에 의해 유발될 수 있다. 진전은 통상적으로 약 10 Hz의 진동수를 갖는다.
- [0355] 심인성 진전 또는 히스테리성 진전은 안정시에 또는 체위 또는 동적 운동 도중에 발생할 수 있다. 심인성 진전을 갖는 환자는 전환 장애 또는 또 다른 정신 질환을 가질 수 있다.
- [0356] 적색핵 진전은 안정시에, 체위시에, 및 의도시에 존재할 수 있는 거칠고 느린 진전을 특징으로 한다. 진전은 중뇌에서의 적핵에 영향을 미치는 상태, 전형적 비통상적 졸중과 연관되어 있다.
- [0357] 파킨슨병은 도파민을 생산하는 뇌 내의 신경 세포에 영향을 미친다. 증상은 근육 강직성, 진전, 및 언어 및 보행의 변화를 포함한다. 파킨슨증은 진전, 운동완만, 강직성, 및 체위 불안정성을 특징으로 한다. 파킨슨증은

파킨슨병에서 발견되는 증상들을 공유하지만, 진행성 신경변성 질환이 아니라 증상 복합군이다.

- [0358] 이상긴장증은, 비정상적이며 종종 반복적인 운동 또는 체위를 유발하는 지속적 또는 간헐적 근육 수축을 특징으로 하는 운동 장애이다. 이상긴장성 운동은 패턴화된 비틀림일 수 있으며, 진전성일 수 있다. 이상긴장증은 종종 자발적 행위에 의해 개시 또는 악화되며, 오버플로우 근육 활성화와 연관되어 있다.
- [0359] 무도병은 전형적으로 어깨, 둔부 및 얼굴에 영향을 미치는 갑작스러운 불수의 운동을 특징으로 하는 신경계 장애이다.
- [0360] 헌팅톤병은 뇌 내의 신경 세포가 소모되도록 하는 유전성 질환이다. 증상은 비제어된 운동, 둔함(clumsiness), 및 균형 문제를 포함한다. 헌팅톤병은 걷기, 말하기 및 삼키기를 방해할 수 있다.
- [0361] 운동실조는 신체 운동의 완전한 제어가 상실되는 것을 지칭하고, 손가락, 손, 팔, 다리, 신체, 언어, 및 안구 운동에 영향을 미칠 수 있다.
- [0362] 근간대성경련 및 놀람은, 음향, 촉각, 시각 또는 진정 자극일 수 있는 돌발적인 예상외의 자극에 대한 반응이다.
- [0363] 틱은 통상적으로 돌발적으로 발병되고 짧고 반복적이지만 비-리듬성인 불수의 운동이며, 전형적으로 정상 행동을 모방하고, 종종 정상 활동의 배경에서 벗어나 발생한다. 틱은 운동 또는 음성 틱으로서 분류될 수 있으며, 운동 틱은 운동과 연관되어 있고, 음성 틱은 소리와 연관되어 있다. 틱은 단순 또는 복합으로 특징화될 수 있다. 예를 들어, 단순 운동 틱은 특정한 신체 부분에 한정된 몇 개의 근육만을 수반한다.
- [0364] 투렛 증후군은 다수의 운동 틱 및 적어도 1종의 음성 틱을 특징으로 하는, 소아기에 발병되는 유전성 신경정신 장애이다.
- [0365] 하지 불안 증후군은 안정시에 하지를 움직이고자 하는 압도적인 충동을 특징으로 하는 신경계 감각운동 장애이다.
- [0366] 강직 인간 증후군은 통상적으로 하배부 및 하지에 수반되는 근육의 불수의 통증성 연속 및 강직성을 특징으로 하는 진행성 운동 장애이다. 과도한 요추 과전만을 동반하는 강직-하지 보행이 전형적으로 발생한다. 척추주위 척 근육의 연속 운동 단위 활동에 대한 EMG 기록 상의 특징적인 이상이 전형적으로 관찰된다. 변이형은, 전형적으로 원위 하지 및 발에 영향을 미치는 초점성 강직을 유발하는 "강직-사지 증후군"을 포함한다.
- [0367] 보행 장애는 신경근육, 관절염성, 또는 다른 신체 변화로부터 유발되는 걷는 방식 또는 스타일에서의 이상을 지칭한다. 보행은 비정상적 이동의 원인이 되는 시스템에 따라 분류되며, 편마비성 보행, 양마비성 보행, 신경병증성 보행, 근병증성 보행, 파킨슨병 보행, 무도병형 보행, 운동실조성 보행, 및 감각 보행을 포함한다.
- [0368] 기분 장애
- [0369] 기분 장애, 예를 들어 임상 우울증, 출산후 우울증 또는 산후 우울증, 주산기 우울증, 비정형 우울증, 벨랑콜리성 우울증, 정신병적 주요 우울증, 긴장성 우울증, 계절성 정동 장애, 기분저하증, 이중 우울증, 우울성 인격 장애, 재발성 단기 우울증, 경도 우울 장애, 양극성 장애 또는 조울 장애, 만성 의학적 상태로 인한 우울증, 치료-저항성 우울증, 불응성 우울증, 자살경향성, 자살 관념, 또는 자살 행동을 치료하는 방법이 본원에 또한 제공된다.
- [0370] 임상 우울증은 주요 우울증, 주요 우울 장애 (MDD), 중증 우울증, 단극성 우울증, 단극성 장애, 및 재발성 우울증으로도 공지되어 있으며, 낮은 자존감 및 일상적인 즐거운 활동에 대한 흥미 또는 기쁨의 상실을 동반하는, 전반적이고 지속적인 저조한 기분을 특징으로 하는 정신 장애를 지칭한다. 임상 우울증을 갖는 일부 사람들은 수면 곤란, 체중 감소, 및 일반적으로 흥분되고 과민한 느낌을 갖는다. 임상 우울증은 개체가 느끼고 생각하고 행동하는 방식에 영향을 미치며, 다양한 정서적 및 신체적 문제를 초래할 수 있다. 임상 우울증을 갖는 개체는 일상 활동을 하기에 곤란할 수 있으며, 개체가 삶을 더 이상 살아갈 가치가 없는 것으로 느끼도록 할 수 있다.
- [0371] 출산후 우울증 (PND)은 산후 우울증 (PPD)으로도 지칭되며, 출산 후 여성에게 이환되는 임상 우울증의 유형을 지칭한다. 증상은 슬픔, 피로, 수면 및 식사 습관의 변화, 감소된 성욕, 울음 삽화, 불안, 및 과민성을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, PND는 치료-저항성 우울증 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 치료-저항성 우울증)이다. 일부 실시양태에서, PND는 불응성 우울증 (예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 불응성 우울증)이다.

- [0372] 일부 실시양태에서, PND를 갖는 대상체는 임신 동안 우울증 또는 우울증의 증상을 또한 경험하였다. 이러한 우울증은 본원에서 주산기 우울증으로 지칭된다. 한 실시양태에서, 주산기 우울증을 경험한 대상체는 PND를 경험할 위험이 증가된다.
- [0373] 비정형 우울증 (AD)은 기분 반응성 (예를 들어, 역설적 무쾌감증) 및 긍정성, 유의한 체중 증가 또는 증가된 식욕을 특징으로 한다. AD를 앓고 있는 환자는 과도한 수면 또는 졸림 (과다수면), 사지가 무거운 감각, 및 지각된 대인관계 거부에 대한 과민성의 결과로서의 유의한 사회적 장애를 또한 가질 수 있다.
- [0374] 멜랑콜리성 우울증은 대부분의 또는 모든 활동에서의 기쁨의 상실 (무쾌감증), 즐거운 자극에 반응하는 것에 대한 실패, 슬픔 또는 상실감보다 더 현저한 우울한 기분, 과도한 체중 감소, 또는 과도한 죄책감을 특징으로 한다.
- [0375] 정신병적 주요 우울증 (PMD) 또는 정신병적 우울증은 개체가 정신병적 증상 예컨대 망상 및 환각을 경험하는, 특히 멜랑콜리성 성질의 주요 우울 삽화를 지칭한다.
- [0376] 긴장성 우울증은 운동 행동 장애 및 다른 증상을 수반하는 주요 우울증을 지칭한다. 개체는 목언 및 혼미상태가 될 수 있고, 부동이거나 목적없는 또는 기이한 운동을 나타낸다.
- [0377] 계절성 정동 장애 (SAD)는 개체가 가을 또는 겨울에 오는 우울 삽화의 계절성 패턴을 갖는 계절성 우울증의 유형을 지칭한다.
- [0378] 기분저하증은 동일한 신체적 및 인지 문제가 명백한 단극성 우울증과 관련된 상태를 지칭한다. 이들은 중증이 아니며, 더 장기간 (예를 들어, 적어도 2년) 지속되는 경향이 있다.
- [0379] 이중 우울증은 적어도 2년 동안 지속되고 주요 우울증의 기간이 간간히 끼어드는 매우 우울한 기분 (기분저하증)을 지칭한다.
- [0380] 우울성 인격 장애 (DPD)는 우울 양상을 갖는 인격 장애를 지칭한다.
- [0381] 재발성 단기 우울증 (RBD)은, 개체가 1개월에 약 1회의 우울 삽화를 가지며 각각의 삽화가 2주 이하, 전형적으로 2-3일 미만 지속되는 것인 상태를 지칭한다.
- [0382] 경도 우울 장애 또는 경도 우울증은 적어도 2종의 증상이 2주 동안 존재하는 우울증을 지칭한다.
- [0383] 양극성 장애 또는 조울 장애는 감정의 고조 (조증 또는 경조증) 및 저조 (우울증)를 포함한 극단적인 기분 동요를 유발한다. 조증 기간 동안 개체는 비정상적으로 행복하거나, 활기차거나 또는 과민한 느낌을 갖거나 이러한 행동을 할 수 있다. 이들은 종종 결과를 거의 고려하지 않고 의사 결정을 제대로 하지 못하게 된다. 수면 욕구가 통상적으로 감소한다. 우울증 기간 동안 울고, 다른 사람과 눈은 잘 맞추지 못하고, 삶에 대한 부정적 견해를 가질 수 있다. 이러한 장애를 갖는 사람에서의 자살 위험은 20년 동안 6%보다 훨씬 더 많이 높고, 자해는 30-40%로 발생한다. 다른 정신 건강 문제, 예컨대 불안 장애 및 물질 사용 장애는 흔히 양극성 장애와 연관된다.
- [0384] 만성 의학적 상태로 인한 우울증은 만성 의학적 상태 예컨대 암 또는 만성 통증, 화학요법, 만성 스트레스로 인한 우울증을 지칭한다.
- [0385] 치료-저항성 우울증은 개체가 우울증에 대해 치료받았으나 증상이 개선되지 않은 상태를 지칭한다. 예를 들어, 치료-저항성 우울증을 갖는 개체의 경우에는 항우울제 또는 심리 상담 (정신요법)이 우울증 증상을 경감시키지 못한다. 일부 경우에, 치료-저항성 우울증을 갖는 개체에서는 증상이 개선되더라도 복귀된다. 불응성 우울증은 삼환계 항우울제, MAOI, SSRI, 및 이중 및 삼중 흡수 억제제 및/또는 불안완화제 약물을 포함한 표준 약리학적 치료, 뿐만 아니라 비-약리학적 치료 (예를 들어, 정신요법, 전기경련 요법, 미주 신경 자극 및/또는 경두개 자기 자극)에 대해 저항성인 우울증을 앓고 있는 환자에서 발생한다.
- [0386] 자살경향성, 자살 관념, 자살 행동은 개체가 자살하려는 경향을 지칭한다. 자살 관념은 자살에 대한 생각 또는 비통상적인 집착에 관한 것이다. 자살 관념의 범위는 매우 넓으며, 예를 들어 잠깐의 생각에서부터 광범위한 생각, 상세한 계획, 역할 수행, 불완전한 시도에 이른다. 증상은 자살에 대해 말하는 것, 자살 수단을 구하는 것, 사회적 접촉으로부터 회피하는 것, 죽음에 대해 집착하는 것, 특정 상황에 대해 갈려있거나 희망없는 것으로 느끼는 것, 알콜 또는 약물의 사용이 증가하는 것, 위험하거나 자기-파괴적인 일들을 행하는 것, 사람들에게게 다시 보지 못할 것처럼 작별을 고하는 것을 포함한다.

- [0387] 우울증의 증상은 지속적인 불안 또는 슬픈 느낌, 무력감, 절망, 비판, 무가치, 낮은 활력, 안절부절, 수면 곤란, 불면, 과민성, 피로, 운동 문제, 즐거운 활동 또는 취미에 대한 흥미의 상실, 집중력 상실, 활력 상실, 부족한 자존감, 긍정적 생각 또는 계획의 부재, 과도한 수면, 과식, 식욕 상실, 불면증, 자해, 자살 생각, 및 자살 시도를 포함한다. 증상의 존재, 중증도, 빈도 및 지속기간은 사례별로 달라질 수 있다. 우울증의 증상 및 그의 완화는 의사 또는 심리학자에 의해 (예를 들어, 정신 상태 검사에 의해) 확인될 수 있다.
- [0388] 불안 장애
- [0389] 불안 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 불안 장애는 비정상적 및 병리학적 공포 및 불안의 여러 다양한 형태를 포괄하는 포괄적 용어이다. 현행 정신과 진단 기준은 매우 다양한 불안 장애를 인식하고 있다.
- [0390] 범불안 장애는 어느 하나의 대상 또는 상황에 집중하지 못하는 장기-지속성 불안을 특징으로 하는 흔한 만성 장애이다. 범불안을 앓고 있는 환자는 비-특이적 지속적 공포 및 걱정을 경험하며, 일상 사항을 지나치게 걱정하게 된다. 범불안 장애는 노인에게 이환되는 가장 흔한 불안 장애이다.
- [0391] 공황 장애에서, 사람은 종종 진전, 동요, 혼동, 어지럼증, 오심, 호흡 곤란에 의해 나타나는 강한 두려움 및 염려의 짧은 발작으로 고생한다. 갑자기 발생하고 10분 미만 내에 절정에 이르는 공포 또는 불쾌감으로서 APA에 의해 정의되는 이들 공황 발작은 수시간 동안 지속될 수 있고, 스트레스, 공포 또는 심지어 운동에 의해 촉발될 수 있으며; 구체적 원인이 항상 분명하지는 않다. 재발성의 갑작스러운 공황 발작 이외에, 공황 장애의 진단은 또한 상기 발작이 만성적인 결과: 발작의 잠재적 결과에 대한 우려, 미래 발작의 지속적 공포 또는 발작과 관련된 행동의 상당한 변화를 가지고 있을 것을 요구한다. 따라서, 공황 장애를 앓고 있는 사람은 특정한 공황 삽화를 훨씬 벗어난 증상을 경험한다. 종종, 심박동의 정상적인 변화도 공황 환자에 의해 인지되면, 환자가 자신의 심장에 문제가 있다고 생각하게 하거나 또는 또 다른 공황 발작을 가질 것이라고 생각하게 한다. 일부 경우에, 신체 기능에 대한 의식의 고조 (과다각성)가 공황 발작 동안 발생하며, 여기서 임의의 지각되는 생리학적 변화는 가능한 생명 위협 질병 (즉, 극단적인 심기증)으로서 해석된다.
- [0392] 강박 장애는 주로 반복적 강박사고 (고통적, 지속적 및 침투적 사고 또는 이미지) 및 강박행위 (특정 행동 또는 의식을 수행하려는 욕구)를 특징으로 하는 불안 장애의 유형이다. OCD 사고 패턴은, 실제로는 존재하지 않는 인과 관계에서의 신념을 수반한다는 점에서, 미신에 비유될 수 있다. 종종, 과정은 전적으로 비논리적이며; 예를 들어, 임박한 피해에 대한 강박사고를 완화시키기 위해 특정 패턴으로 걷는 강박행위가 사용될 수 있다. 또한 다수의 경우에, 강박행위는 전적으로 설명불가능하며, 단순하게는 신경과민에 의해 촉발되는 의식을 완성시키려는 욕구이다. 소수의 경우에, OCD 환자는 어떠한 명백한 강박행위 없이 강박사고만을 경험할 수도 있으며; 훨씬 더 적은 수의 환자는 단지 강박행위만을 경험한다.
- [0393] 불안 장애의 가장 큰 단일 카테고리는 특정한 자극 또는 상황에 의해 공포 및 불안이 촉발되는 모든 경우를 포함한 공포증 카테고리이다. 환자는 전형적으로 동물에서부터 장소 내지는 체액에 이르는 임의의 것일 수 있는 그의 두려움의 대상을 대면하는 것으로부터의 괴로운 결과를 예상한다.
- [0394] 외상후 스트레스 장애 또는 PTSD는 외상 경험으로부터 발생하는 불안 장애이다. 외상후 스트레스는 극단적인 상황, 예컨대 싸움, 강간, 인질극 상황, 또는 심지어 중대 사고로부터 유발될 수 있다. 이는 또한 중증 스트레스원에 대한 장기간 (만성) 노출로부터 발생할 수 있으며, 예를 들어 개별 전투는 견뎌내지만 연속적인 싸움에 대응할 수 없는 군인이 그러하다. 흔한 증상은 플래쉬백, 회피성 행동 및 우울증을 포함한다.
- [0395] 간질
- [0396] 간질은 시간 경과에 따라 반복되는 발작을 특징으로 하는 뇌 장애이다. 간질의 유형은 전신 간질, 예를 들어 소아기 결신 간질, 소아 근간대성 간질, 각성시 대발작을 갖는 간질, 웨스트 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 부분 간질, 예를 들어 측두엽 간질, 전두엽 간질, 소아기의 양성 초점성 간질을 포함할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.
- [0397] 간질발생
- [0398] 간질발생은 정상 뇌가 간질 (발작이 발생하는 만성 상태)를 일으키는 점진적 과정이다. 간질발생은 초기 발작 (예를 들면, 간질 지속상태)에 의해 유발된 뉴런 손상으로부터 초래된다.
- [0399] 간질 지속상태 (SE)
- [0400] 간질 지속상태 (SE)는, 예를 들어 경련성 간질 지속상태, 예를 들어 조기 간질 지속상태, 확립된 간질

지속상태, 불응성 간질 지속상태, 초-불응성 간질 지속상태; 비-경련성 간질 지속상태, 예를 들어 전신 간질 지속상태, 복합 부분 간질 지속상태; 전신 주기성 간질양 뇌파; 및 주기성 편측 간질양 뇌파를 포함할 수 있다. 경련성 간질 지속상태는 경련성 간질성 발작 지속상태의 존재를 특징으로 하며, 초기 간질 지속상태, 확립된 간질 지속상태, 불응성 간질 지속상태, 초-불응성 간질 지속상태를 포함할 수 있다. 초기 간질 지속상태는 1차 요법으로 치료된다. 확립된 간질 지속상태는 1차 요법으로의 치료에도 불구하고 지속되는 간질성 발작 지속상태를 특징으로 하며, 2차 요법이 투여된다. 불응성 간질 지속상태는 1차 및 2차 요법으로의 치료에도 불구하고 지속되는 간질성 발작 지속상태를 특징으로 하며, 전신 마취제가 일반적으로 투여된다. 초불응성 간질 지속상태는 1차 요법, 2차 요법 및 24시간 이상 동안의 전신 마취제로의 치료에도 불구하고 지속되는 간질성 발작 지속상태를 특징으로 한다.

[0401] 비-경련성 간질 지속상태는, 예를 들어 초점성 비-경련성 간질 지속상태, 예를 들어 복합 부분 비-경련성 간질 지속상태, 단순 부분 비-경련성 간질 지속상태, 비정형적 비-경련성 간질 지속상태; 전신 비-경련성 간질 지속상태, 예를 들어 후기 발병 결신 비-경련성 간질 지속상태, 비정형 결신 비-경련성 간질 지속상태, 또는 정형 결신 비-경련성 간질 지속상태를 포함할 수 있다.

[0402] 발작

[0403] 발작은 뇌에서의 비정상적 전기 활성의 삽화 후에 발생하는 신체적 소견 또는 행동 변화이다. 용어 "발작"은 종종 "경련"과 상호교환가능하게 사용된다. 경련은 사람의 신체가 급격하고 제어불가능하게 흔들리는 경우이다. 경련 동안, 사람의 근육은 반복적으로 수축 및 이완된다.

[0404] 행동 및 뇌 활성의 유형을 기반으로, 발작은 2종의 광범위한 카테고리로 나뉘어진다: 전신 또는 부분 (또한 국부 또는 초점으로 지칭됨). 발작의 유형을 분류하는 것은 환자가 간질에 걸렸는지의 여부를 의사가 진단하는 것을 돕는다.

[0405] 전신 발작은 전체 뇌 전반에 걸쳐 전기 임펄스에 의해 유발되는 반면에, 부분 발작은 뇌의 상대적으로 작은 부분에서의 전기 임펄스에 의해 (적어도 초기에) 유발된다. 발작을 일으키는 뇌의 부분은 때때로 초점으로 칭해진다.

[0406] 전신 발작의 6종의 유형이 존재한다. 가장 흔하고 극적인, 따라서 가장 널리 공지되어 있는 것은 대발작으로도 불리는 전신 경련이다. 이러한 유형의 발작에서, 환자는 의식을 상실하고 통상적으로 쓰러진다. 의식 상실에 이어서, 30 내지 60초 동안의 전신 강직 (발작의 "긴장" 기로 칭함), 이어서 30 내지 60초 동안의 격렬한 떨림 ("간대" 기)이 후속하며, 그 후 환자는 깊은 잠에 빠진다 ("발작후" 또는 발작-후 기). 대발작 동안, 상해 및 사고, 예컨대 교설벽 및 요실금이 발생할 수 있다.

[0407] 결신 발작은 증상이 거의 또는 전혀 없는 단기 의식 상실 (단지 몇 초)을 유발한다. 환자, 매우 종종 아동은 전형적으로 활동을 중단하고 멍하게 응시한다. 이들 발작은 갑자기 시작 및 종료되며, 1일 수회 발생할 수 있다. 환자는 "놓친 시간"을 인지할 수 있는 것을 제외하고는, 통상적으로 발작이 있었음을 인지하지 못한다.

[0408] 근간대성 발작은 통상적으로 신체의 양 측면 상의 산발성 떨림으로 이루어진다. 환자는 때때로 떨림을 단기 전기 충격으로도 설명한다. 격렬한 경우, 이들 발작은 물체를 떨어뜨리거나 또는 불수의적으로 던지는 것을 유발할 수 있다.

[0409] 간대성 발작은 신체의 양 측면을 동시에 수반하는 반복적인 리듬성 떨림이다.

[0410] 긴장성 발작은 근육 강직을 특징으로 한다.

[0411] 무긴장성 발작은, 특히 팔 및 다리에서의 근긴장도의 돌발적이고 전반적인 상실로 이루어지며, 이는 종종 넘어짐을 유발한다.

[0412] 본원에 기재된 발작은 간질성 발작; 급성 반복 발작; 군발성 발작; 연속 발작; 지속 발작; 장기 발작; 재발성 발작; 간질 지속상태 발작, 예를 들어 불응성 경련성 간질 지속상태, 비-경련성 간질 지속상태 발작; 불응성 발작; 근간대성 발작; 긴장성 발작; 긴장성-간대성 발작; 단순 부분 발작; 복합 부분 발작; 속발성 전신 발작; 비정형 결신 발작; 결신 발작; 무긴장성 발작; 양성 롤란딩 발작; 열성 발작; 정서적 발작; 초점성 발작; 흥소 발작; 전신 개시 발작; 영아 연속; 잭슨 발작; 광범성 양측성 근간대성경련 발작; 다초점성 발작; 신생아 발병 발작; 야간 발작; 후두엽 발작; 외상후 발작; 비정형적 발작; 실반 발작; 시각 반사 발작; 또는 금단 발작을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 발작은 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 결정성 경화증 복합증, 레트

증후군 또는 PCDH19 여성 소아 간질과 연관된 전신 발작이다.

- [0413] 약어
- [0414] PCC: 피리디늄 클로로크로메이트; t-BuOK: 포타슘 tert-부톡시드; 9-BBN: 9-보라비시클로[3.3.1]노난; Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>: 비스(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(0); AcCl: 아세틸 클로라이드; i-PrMgCl: 이소프로필마그네슘 클로라이드; TBSCl: tert-부틸(클로로)디메틸실란; (i-PrO)<sub>4</sub>Ti: 티타늄 테트라이소프로폭시드; BHT: 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페녹시드; Me: 메틸; i-Pr: 이소-프로필; t-Bu: tert-부틸; Ph: 페닐; Et: 에틸; Bz: 벤조일; BzCl: 벤조일 클로라이드; CsF: 플루오린화세슘; DCC: 디시클로헥실카르보디이미드; DCM: 디클로로메탄; DMAP: 4-디메틸아미노피리딘; DMP: 데스-마르틴 피아이오디난; EtMgBr: 에틸마그네슘 브로마이드; EtOAc: 에틸 아세테이트; TEA: 트리에틸아민; AlaOH: 알라닌; Boc: t-부톡시카르보닐. Py: 피리딘; TBAF: 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드; THF: 테트라히드로푸란; TBS: t-부틸디메틸실릴; TMS: 트리메틸실릴; TMSCF<sub>3</sub>: (트리플루오로메틸)트리메틸실란; Ts: p-톨루엔술포닐; Bu: 부틸; Ti(OiPr)<sub>4</sub>: 테트라이소프로폭시티타늄; LAH: 수소화알루미늄리튬; LDA: 리튬 디이소프로필아미드; LiOH.H<sub>2</sub>O: 수산화리튬 수화물; MAD: 메틸 알루미늄 비스(2,6-디-tert-부틸-4-메틸페녹시드); MeCN: 아세토니트릴; NBS: N-브로모숙신이미드; Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: 황산나트륨; Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 티오황산나트륨; PE: 석유 에테르; MeCN: 아세토니트릴; MeOH: 메탄올; Boc: t-부톡시카르보닐; MTBE: 메틸 tert-부틸 에테르; DMSO: 디메틸설폭시드; DMF: N,N-디메틸포름아미드; 9-BBN: 9-보라비시클로[3.3.1]노난; MePPh<sub>3</sub>Br: 브로모(메틸)트리페닐포스포란; MeMgBr: 메틸마그네슘 브로마이드; MeLi: 메틸리튬; NaHCO<sub>3</sub>: 중탄산나트륨.
- [0415] 실시예
- [0416] 본원에 기재된 본 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 하기 실시예를 제시한다. 본 출원에 기재된 합성 및 생물학적 실시예는 본원에 제공된 화합물, 제약 조성물 및 방법을 예시하기 위해 제공되며, 어떠한 방식으로든 그의 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0417] 달리 나타내지 않는 한, 본원에 배정된 입체화학 (예를 들어, 스테로이드의 C24 위치에 대한 "R" 또는 "S"의 배정)은 임의로 (예를 들어, 무작위로) 배정될 수 있다. 예를 들어, C24 위치는 절대 배위가 "S"인 경우에 "R" 배위로 그려질 수 있다. 또한 C24 위치는 절대 배위가 "R"인 경우에 "S" 배위로 그려질 수 있다.
- [0418] 비대칭 중심의 절대 배위는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물의 비대칭 중심의 절대 배위는 화합물의 X선 단결정 구조로부터 규명될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물의 X선 결정 구조에 의해 규명된 비대칭 중심의 절대 배위는 동일하거나 유사한 합성 방법론으로부터 수득된 또 다른 화합물에서 상응하는 비대칭 중심의 절대 배위를 추론하는데 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물의 X선 결정 구조에 의해 규명된 비대칭 중심의 절대 배위는 분광학적 기술, 예를 들어, NMR 분광분석법, 예를 들어 <sup>1</sup>H NMR 분광분석법 또는 <sup>19</sup>F NMR 분광분석법과 커플링하여 또 다른 화합물에서 상응하는 비대칭 중심의 절대 배위를 추론하는데 사용될 수 있다.
- [0419] 물질 및 방법
- [0420] 본원에 제공된 화합물은 하기 일반적 방법 및 절차를 사용하여 용이하게 입수가 가능한 출발 물질로부터 제조할 수 있다. 전형적인 또는 바람직한 공정 조건 (즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어진 경우에, 달리 언급되지 않는 한, 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있다는 것이 인지될 것이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정한 반응물 또는 용매에 따라 변경될 수 있으나, 이러한 조건은 상용 최적화에 의해 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정될 수 있다.
- [0421] 추가적으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백한 바와 같이, 특정 관능기가 바람직하지 않은 반응을 겪는 것을 방지하기 위해, 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 특정한 관능기에 대한 적합한 보호기의 선택 뿐만 아니라 보호 및 탈보호에 적합한 조건은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 예를 들어, 다수의 보호기, 및 그의 도입 및 제거는 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, Second Edition, Wiley, New York, 1991], 및 그에 인용된 참고문헌에 기재되어 있다.
- [0422] 본원에 제공된 화합물은 공지된 표준 절차에 의해 분리 및 정제될 수 있다. 이러한 절차는 재결정화, 칼럼 크로마토그래피, HPLC, 또는 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)를 포함한다 (그러나 이에 제한되지는 않는다). 하기 반응식은 본원에 열거된 대표적인 옥시스테롤의 제조에 관하여 상세하게 제시한다. 본원에 제공된 화합물

은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 공지되거나 또는 상업적으로 입수가 가능한 출발 물질 및 시약으로부터 제조될 수 있다. 본원에 제공된 거울상이성질체/부반입체이성질체의 분리/정제에 사용하기 위해 입수가 가능한 예시적인 키랄 칼럼은 키랄팩(ChiralPak)® AD-10, 키랄셀(CHIRALCEL)® OB, 키랄셀® OB-H, 키랄셀® OD, 키랄셀® OD-H, 키랄셀® OF, 키랄셀® OG, 키랄셀® OJ 및 키랄셀® OK를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

- [0423] 본원에 보고된 <sup>1</sup>H-NMR (예를 들어, 약 0.5 내지 약 4 ppm의 δ (ppm) 사이의 영역의 경우)은 화합물의 NMR 스펙트럼의 예시적인 해석 (예를 들어, 예시적인 피크 통합)인 것으로 이해될 것이다. 정제용 HPLC에 대한 예시적인 일반적 방법: 칼럼: 워터스 알브릿지(Waters RBridge) 프랩 10 μm C18, 19\*250 mm. 이동상: 아세트오니트릴, 물 (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) (30 L 물, 24 g NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, 30 mL NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O). 유량: 25 mL/분.
- [0424] 분석용 HPLC에 대한 예시적인 일반적 방법: 이동상: A: 물 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>), B: 아세트오니트릴 구배: 1.6 또는 2 분 내 5%-95% B 유량: 1.8 또는 2 mL/분; 칼럼: 엑스브리지(XBridge) C18, 4.6\*50mm, 3.5 μm, 45°C.
- [0425] SFC에 대한 예시적인 일반적 방법: 칼럼: 키랄팩® AD CSP (250 mm \* 30 mm, 10 μm), 구배: 45% B, A= NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O, B= MeOH, 유량: 60 mL/분. 예를 들어, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML은 하기를 나타낼 것이다: "칼럼: 키랄팩 AD-3 150x4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO<sub>2</sub> B:에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C".
- [0426] 실시예 1: NMDA 강화
- [0427] NMDA 강화
- [0428] 포유동물 세포의 전-세포 패치 클램프 (이온웍스 바라쿠다 (IWB))
- [0429] 전-세포 패치-클램프 기술을 사용하여, 포유동물 세포에서 발현되는 GlunN1/GluN2A 글루타메이트 수용체에 대한 화합물의 효과를 조사하였다.
- [0430] HEK293 세포를 아데노바이러스 5 DNA로 형질전환시키고 인간 GRIN1/GRIN2A 유전자를 코딩하는 cDNA로 형질감염시켰다. 발현 플라스미드에 혼입된 G418 및 제오신-저항 유전자 및 배지 중 G418 및 제오신으로 유지된 선택 압력을 사용하여 안정한 형질감염체를 선택하였다. 세포를 10% 태아 소 혈청, 100 μg/ml 페니실린 G 나트륨, 100 μg/ml 스트렙토마이신 술페이트, 100 μg/ml 제오신, 5 μg/ml 블라스티시딘 및 500 μg/ml G418로 보충된 둘베코 변형 이글 배지/영양 혼합물 (D-MEM/F-12)에서 배양하였다.
- [0431] 시험 물질품 효과는 8-지점 농도-반응 포맷 (4회 반복 웰/농도)으로 평가하였다. 모든 시험 및 대조 용액은 0.3% DMSO 및 0.01% 콜리포르(Kolliphor)® EL (C5135, 시그마(Sigma))을 함유하였다. 시험 물질품 제제를 자동화 액체 취급 시스템 (사이클론(SciClone) ALH3000, 캘리퍼 라이프사이언시스(Caliper LifeSciences))을 사용하여 384-웰 화합물 플레이트에 로딩하였다. 측정은 하기 절차에 따라 이온 웍스 바라쿠다 플랫폼을 사용하여 수행하였다:
- [0432] 전기생리학적 절차:
- [0433] 세포내 용액 (mM): 50 mM CsCl, 90 mM CsF, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM EGTA, 10 mM HEPES. CsOH를 사용하여 pH 7.2로 조정한다.
- [0434] 세포외 용액, HB-PS (조성, mM 단위): NaCl, 137; KCl, 1.0; CaCl<sub>2</sub>, 5; HEPES, 10; 글루코스, 10; pH는 NaOH에 의해 7.4로 조정됨 (사용시까지 냉장됨).
- [0435] 유지 전위: -70 mV, 효능제/PAM 적용 동안 전위: -40 mV.
- [0436] 기록 절차:
- [0437] 세포외 완충제를 PPC 플레이트 웰 내로 로딩한다 (웰당 11 μL). 세포 현탁액을 PPC 평면 전극의 웰 내로 피펫팅할 것이다 (웰당 9 μL).
- [0438] 전-세포 기록 구성을, 온-보드 패치 클램프 증폭기에 의해 막 전류를 기록하면서 패치 천공을 통해 확립한다.
- [0439] 2가지 기록 (스캔)이 수행된다. 제1은, 시험 물질품 단독의 사전-적용 동안 (사전-적용 기간 - 5분) 및 제2는, 시험 물질품의 양성 조정 효과를 검출하기 위한 시험 물질품 및 효능제 (EC<sub>20</sub> L-글루타메이트 및 30 μM 글리신) 공

동-적용 동안.

- [0440] 시험 물질품 투여: 제1 사전-적용은 20  $\mu$ L의 2X 농축 시험 물질품 용액의 첨가로 이루어지고, 제2는, 10  $\mu$ L/s로의 20  $\mu$ L의 1X 농축 시험 물질품 및 효능제의 첨가 (2초의 총 적용 시간)로 이루어진다.
- [0441] 실시예 2: NAM 및 PAM
- [0442] 포유동물 세포의 전-세포 패치 클램프 (이온웍스 바라쿠다 (IWB))
- [0443] 전-세포 패치-클램프 기술을 사용하여, 포유동물 세포에서 발견되는 GluN1/GluN2A 및 GluN2B 글루타메이트 수용체에 대한 시험 화합물의 양성 알로스테릭 조정 활성의 효과를 조사하였다.
- [0444] HEK293 세포를 아데노바이러스 5 DNA로 형질전환시키고 인간 GRIN1/GRIN2A 유전자를 코딩하는 cDNA로 형질감염 시켰다. 발현 플라스미드에 혼입된 G418 및 제오신-저항 유전자 및 배지 중 G418 및 제오신으로 유지된 선택 압력을 사용하여 안정한 형질감염체를 선택하였다. 세포를 10% 태아 소 혈청, 100  $\mu$ g/ml 페니실린 G 나트륨, 100  $\mu$ g/ml 스트렙토마이신 술페이트, 100  $\mu$ g/ml 제오신, 5  $\mu$ g/ml 블라스티시딘 및 500  $\mu$ g/ml G418로 보충된 돌베코 변형 이글 배지/영양 혼합물 (D-MEM/F-12)에서 배양하였다.
- [0445] 시험 물질품 효과는 8-지점 농도-반응 포맷 (4회 반복 웰/농도)으로 평가하였다. 모든 시험 및 대조 용액은 0.3% DMSO 및 0.01% 콜리포르® EL (C5135, 시그마)을 함유하였다. 시험 물질품 제제를 자동화 액체 취급 시스템 (사이클론 ALH3000, 캘리퍼 라이프사이언시스)을 사용하여 384-웰 화합물 플레이트에 로딩하였다. 측정은 하기 절차에 따라 이온 웍스 바라쿠다 플랫폼을 사용하여 수행하였다:
- [0446] 전기생리학적 절차:
- [0447] a) 세포내 용액 (mM): 50 mM CsCl, 90 mM CsF, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 mM EGTA, 10 mM HEPES. CsOH를 사용하여 pH 7.2로 조정한다.
- [0448] b) 세포외 용액, HB-PS (조성, mM 단위): NaCl, 137; KCl, 1.0; CaCl<sub>2</sub>, 5; HEPES, 10; 글루코스, 10; pH는 NaOH에 의해 7.4로 조정됨 (사용시까지 냉장됨).
- [0449] c) 유지 전위: -70 mV, 효능제/PAM 적용 동안 전위: -40 mV.
- [0450] 기록 절차:
- [0451] a) 세포외 완충제를 PPC 플레이트 웰 내로 로딩할 것이다 (웰당 11  $\mu$ L). 세포 현탁액을 PPC 평면 전극의 웰 내로 피펫팅할 것이다 (웰당 9  $\mu$ L).
- [0452] b) 전-세포 기록 구성을, 온-보드 패치 클램프 증폭기에 의해 막 전류를 기록하면서 패치 친공을 통해 확립할 것이다.
- [0453] c) 2가지 기록 (스캔)이 수행될 것이다. 제1은, 시험 물질품 단독의 사전-적용 동안 (사전-적용 기간 - 5분) 및 제2는, 시험 물질품의 양성 조정 효과를 검출하기 위한 시험 물질품 및 효능제 (EC<sub>20</sub> L-글루타메이트 및 30  $\mu$ M 글리신) 공동-적용 동안.
- [0454] 시험 물질품 투여: 제1 사전-적용은 20  $\mu$ L의 2X 농축 시험 물질품 용액의 첨가로 이루어지고, 제2는, 10  $\mu$ L/s로의 20  $\mu$ L의 1X 농축 시험 물질품 및 효능제의 첨가 (2초의 총 적용 시간)로 이루어질 것이다.
- [0455] 채널에 대한 양성 알로스테릭 조정제 (PAM)의 강화 효과
- [0456] 채널에 대한 양성 알로스테릭 조정제 (PAM)의 강화 효과는 하기와 같이 계산될 것이고:
- [0457] % 활성화 =  $(I_{PAM} / I_{EC_{10-30}}) \times 100\% - 100\%$
- [0458] 여기서  $I_{PAM}$ 은 다양한 농도의 시험 물질품의 존재 하에서의 L-글루타메이트 EC<sub>10-30</sub> - 도출된 전류일 것이고,  $I_{EC_{20}}$ 은 L-글루타메이트 EC<sub>20</sub>에 의해 도출된 평균 전류일 것이다.
- [0459] PAM 농도-반응 데이터는 하기 형태의 방정식에 피팅될 것이고:
- [0460] % 활성화 = % L-글루타메이트 EC<sub>20</sub> +  $\{(\% \text{ MAX} - \% \text{ L-글루타메이트 EC}_{20}) / [1 + ([\text{시험}] / \text{EC}_{50})^N]\}$ ,

- [0461] 여기서 [시험]은 PAM (시험 물질)의 농도일 것이고, EC<sub>50</sub>은 반수-최대 활성화를 생성하는 PAM의 농도일 것이고, N은 힐 계수일 것이고, % L-글루타메이트 EC<sub>20</sub>은 L-글루타메이트 EC<sub>20</sub>에 의해 도출된 전류의 백분율일 것이고, % MAX는 L-글루타메이트 EC<sub>20</sub>에 의해 공동-허용된 PAM의 최고 용량에 의해 활성화된 전류의 백분율이고, % 활성화는 각각의 PAM 농도에서 L-글루타메이트 EC<sub>10-30</sub>에 의해 도출된 전류의 백분율일 것이다.
- [0462] 유발된 전류의 최대 진폭이 측정되고, 피크 전류 진폭 (PCA)으로 정의된다.
- [0463] 자동화 패치-클램프 시스템 (큐패치(QPatch) HTX):
- [0464] 본 연구에서, GRIN1/2A 하위유형의 글루타메이트-활성화 채널로 안정하게 형질감염된 HEK 293 세포를 최대 미만의 NMDA 농도 (300  $\mu$ M NMDA, 8  $\mu$ M 글리신과 공동-적용)와 함께 사용하여 시험 화합물의 음성 알로스테릭 조절을 조사할 것이다.
- [0465] 세포 배양
- [0466] 일반적으로, 세포는 약 80% 내지 90%의 전면성장물로 계대배양될 것이다. 전기생리학적 측정을 위해 세포는 배양 완전 배지를 함유하는 멸균 배양 플라스크로부터 약 80% 내지 90%의 전면성장물에서 수거될 것이다. 세포는 PBS 중 현탁액으로서 큐패치 16X 또는 큐패치 HTX 시스템으로 원심분리기/세척기로 직접 옮겨질 것이다.
- [0467] 표준 실험실 조건: 세포는 37°C에서, 5% CO<sub>2</sub> (상대 습도 약 95%)를 함유하는 가습 분위기에서 인큐베이션될 것이다.
- [0468] 배양 배지: 세포는 10% 태아 소 혈청, 1% 페니실린/스트렙토마이신 용액, 및 50  $\mu$ M AP-5 차단제로 보충된 둘베코 변형 이글 배지 및 영양 혼합물 F-12의 1:1 혼합물 (D-MEM/F-12 1x, 액체, L-글루타민 함유)을 함유하는 멸균 배양 플라스크에서 계속 유지될 것이고, 계대배양될 것이다.
- [0469] 항생제: 상기 제시된 바와 같은 완전 배지는 100  $\mu$ g/mL 히그로마이신, 15  $\mu$ g/mL 블라스티시딘 및 1  $\mu$ g/mL 퓨로마이신으로 보충된다.
- [0470] 발현의 유도: 실험 시작 24시간 전에 2.5  $\mu$ g/mL 테트라시클린이 첨가된다.
- [0471] 용량 제제
- [0472] 용량 수준은 공급된 그대로의 시험 화합물의 관점의 것이다. 비히클은 10 mM의 원액 농도를 달성하기 위해 첨가될 것이다 (-10°C 내지 -30°C에서 저장). 1.0 mM의 추가의 원액이 DMSO 중에서 제조될 것이다. 원액 용법의 세부사항 (해동, 용량 제제)은 미가공 데이터에 보고될 것이다. 원액 용법의 시간 주기는 보고서에 상술될 것이다.
- [0473] 시험 화합물 농도
- [0474] 용량 수준은 공급된 그대로의 시험 화합물의 관점의 것이다. 비히클은 10 mM의 원액 농도를 달성하기 위해 첨가될 것이다 (-10°C 내지 -30°C에서 저장). 1.0 mM의 추가의 원액이 DMSO 중에서 제조될 것이다. 원액 용법의 세부사항 (해동, 용량 제제)은 미가공 데이터에 보고될 것이다. 원액 용법의 시간 주기는 보고서에 상술될 것이다.
- [0475] 1.0  $\mu$ M의 1종의 시험 농도가 시험될 것이다.
- [0476] 모든 시험 용액은 전기생리학적 실험 직전에 원액을 Mg-무함유 배스 용액만으로 또는 NMDA (300  $\mu$ M) 및 글리신 (8.0  $\mu$ M)을 함유하는 Mg-무함유 배스 용액으로 희석하는 것에 의해 제조될 것이고, 사용 중일 때 실온 (19°C 내지 30°C)에서 유지될 것이다. 0.1% DMSO가 비히클로서 사용될 것이다.
- [0477] 제조 빈도: 각각의 시험 농도에 대해, 새로운 시험 화합물 용액이 매일 제조될 것이다.
- [0478] 용량 제제의 안정성: 모든 제조 시간이 미가공 데이터에 보고될 것이다. 시험 화합물의 불안정성에 관한 임의의 관찰사항이 미가공 데이터에 언급될 것이다.
- [0479] 용량 제제의 저장: 실험 당일, 용량 제제는 사용 중일 때 실온 (19°C 내지 30°C)에서 유지될 것이다.
- [0480] 배스 용액
- [0481] 실험을 준비하는 경우 및 기가-옴-밀봉을 형성하는 경우, 하기 표준 배스 용액이 사용될 것이다:

- [0482] 염화나트륨: 137 mM; 염화칼륨: 4 mM; 염화칼슘: 1.8 mM; 염화마그네슘: 1 mM; HEPES: 10 mM; D-글루코스: 10 mM; 크레모포르: 0.02%; pH (NaOH): 7.4
- [0483] 1x 배스 용액은, 적어도 7일마다 글루코스 무함유 10x 배스 용액 및 100x 글루코스 용액을 물로 희석하는 것에 의해 제조될 것이다. 둘 다의 원액을 본 연구의 실험 시작 전에 제조하여 1°C 내지 9°C (10x 배스 용액) 또는 -10°C 내지 -30°C (100x 글루코스 용액)에서 저장하였다. 실험에 사용된 배스 용액(들)의 배치 번호(들)는 미가공 데이터에 보고될 것이다. 사용 중일 때, 1x 배스 용액은 실온 (19°C 내지 30°C)에서 유지될 것이다. 사용 중이 아닐 때, 1x 배스 용액은 1°C 내지 9°C에서 저장될 것이다.
- [0484] 기가-밀봉이 형성된 후, 하기 Mg-무함유 배스 용액이 사용될 것이다:
- [0485] 염화나트륨: 137 mM; 염화칼륨: 4 mM; 염화칼슘: 2.8 mM; HEPES: 10 mM; D-글루코스: 10 mM; 크레모포르: 0.02%; pH (NaOH): 7.4
- [0486] 이러한 Mg-무함유 배스 용액은 1x 용액으로서 제조될 것이고, 1°C 내지 9°C에서 저장될 것이다. 이는 적어도 10일마다 새로이 제조될 것이다.
- [0487] 세포내 용액
- [0488] 1x 세포내 용액은, 본 연구의 실험 시작 전에 제조되고 분취되어 -10°C 내지 -30°C에서 저장된, 동결된 1x 세포내 용액으로부터 매일 해동될 것이다. 사용 중일 때, 1x 세포내 용액은 실온 (19°C 내지 30°C)에서 유지될 것이다. 나머지 1x 세포내 용액은 냉장고 (1°C 내지 9°C)에서 저장될 것이다. 1x 세포내 용액은 하기 약술된 성분을 포함할 것이다:
- [0489] 염화칼륨: 130 mM; 염화마그네슘: 1 mM; Mg-ATP: 5 mM; HEPES: 10 mM; EGTA: 5 mM; pH (KOH): 7.2
- [0490] 세포 처리
- [0491] 본 연구를 위해, 세포는 NMDA/글리신, 시험 화합물 또는 시험 화합물/NMDA/글리신에 의해 계속 관류될 것이다.
- [0492] 모든 경우에, 적용 사이에는 시험 화합물에 의한 적어도 30-초 예비세척 단계가 수행될 것이다. 세부사항에 대해서는 하기 표 A를 참조한다.
- [0493] 각각의 실험 유형은 적어도 n=3의 단리된 세포에서 분석될 것이다. NMDA 및 글리신 원액은 본 연구의 실험 시작 전에 제조되어 실험일까지 동결 저장될 것이다 (-10°C 내지 -30°C). 전기생리학적 실험 직전에, 동결된 원액이 해동되고 희석될 것이다.
- [0494] 대조군: NMDA 수용체의 성공적인 발현을 보증하기 위해, 비히클 (0.1% DMSO) 및 D-(-)-2-아미노-5-포스포노펜탄산 (AP-5) (100 μM)의 효과가 2주마다 3개의 세포에서 측정될 것이다.
- [0495] AP-5의 50 mM 원액을 본 연구의 실험 시작 전에 제조하고, 분취하고, 실험일까지 동결 저장하였다 (-10°C 내지 -30°C). 전기생리학적 실험 직전에, 동결된 원액이 해동되고, 이어서 100 μM의 최종 관류 농도를 획득하기 위해 NMDA (300 μM) 및 글리신 (8.0 μM)을 함유하는 Mg-무함유 배스 용액 중에 희석될 것이다.
- [0496] 실험 절차
- [0497] 세포를 무혈청 배지 중 현탁액으로서 큐패치 HTX 시스템으로 옮기고, 실험 동안 세포 저장 탱크 / 교반기 내에 유지시켰다. 세포내 용액을 포함한 세포에 적용되는 모든 용액은 실온 (19°C 내지 30°C)에서 유지될 것이다.
- [0498] 밀봉 공정 동안 상기 기재된 표준 배스 용액이 사용될 것이다. 피펫 용액을 포함한 세포에 적용되는 모든 용액은 실온 (19°C 내지 30°C)에서 유지될 것이다. 패치 전극과 형질감염된 개별 HEK293 세포 사이에서의 기가움 밀봉의 형성 후, 오직 Mg-무함유 배스 용액만이 관류될 것이고, 세포 막은 세포 내부로의 전기적 접근을 보증하기 위해 파괴될 것이다 (전-세포 패치-구성). 내향 전류는 패치-클램핑된 세포에의 5초 동안의 300 μM NMDA (및 8.0 μM 글리신)의 적용 시 측정될 것이다. 전체 실험 동안 세포는 -80 mV의 유지 전위에서 전압-클램핑될 것이다.
- [0499] 시험 화합물의 분석을 위해, NMDA 수용체는 하기 기재된 300 μM NMDA 및 8.0 μM 글리신 및 시험 화합물 조합에 의해 자극될 것이다. 시험 화합물에 의한 30-초 예비세척 단계가 적용 사이에 수행될 것이다.

[0500] 표 A: 적용 프로토콜; 시험 화합물의 사용 의존성

적용 번호	지속기간 (s)	적용
1	4	NMDA / 글리신
2	30	배스
3	4	NMDA / 글리신
2회 반복		
4	30	1 $\mu$ M 시험 화합물
5	4	1 $\mu$ M 시험 화합물 + NMDA / 글리신
6회 반복		
6	30	배스
7	4	NMDA / 글리신
2회 반복		

[0501]

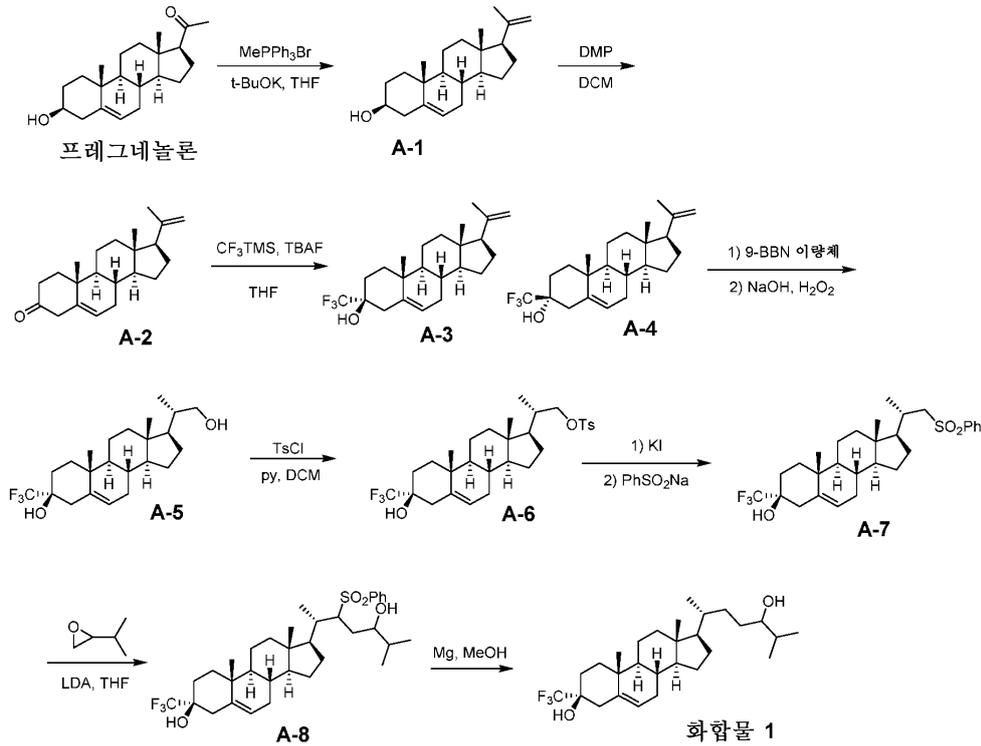
[0502] 표 B: 적용 프로토콜; 대조군 실험

적용 번호	지속기간 (s)	적용
1	4	NMDA / 글리신
2	30	배스
3	4	NMDA / 글리신
2회 반복		
4	30	배스
5	4	NMDA / 글리신
6회 반복		
6	30	배스
7	4	NMDA / 글리신 + 100 $\mu$ M AP-5
2회 반복		

[0503]

[0504] 실시예 3

[0505] 화합물 1의 합성.



[0506]

[0507]

단계 1. THF (4.5 L) 중  $\text{MePPh}_3\text{Br}$  (1.28 kg, 3.6 mol)의 혼합물에  $\text{N}_2$  하에  $15^\circ\text{C}$ 에서  $t\text{-BuOK}$  (404 g, 3.6 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. 프레그네놀론 (950 g, 2.9 mol)을  $65^\circ\text{C}$  미만에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 합한 혼합물을  $15^\circ\text{C}$ 에서 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수성 (1 L)으로 켄칭하였다. THF 층을 분리하였다. 수층을  $\text{EtOAc}$  (2 x 2 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 고체를 추가로 환류 하에  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 15 L)를 사용한 연화처리에 의해 정제하여 A-1 (940 g, 99%)을 고체로서 수득하였다.

[0508]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.40-5.32 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.36-2.16 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.92-1.62 (m, 9H), 1.61-1.39 (m, 6H), 1.29-1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.59 (s, 3H).

[0509]

단계 2. DCM (8 L) 중 A-1 (800 g, 2.54 mol)의 용액에  $\text{DMP}$  (2.14 kg, 5.08 mol)를  $35^\circ\text{C}$ 에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을  $35^\circ\text{C}$ 에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과된 케이크를 DCM (3 x 1 L)으로 세척하였다. 합한 유기 상을 포화  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /포화  $\text{NaHCO}_3$  수성 (3:1, 2 x 1.5 L), 염수 (1.5 L)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 A-2 (794 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0510]

단계 3. THF (100 mL) 중  $\text{TBAF}$  (3.04 mL, THF 중 1 M, 3.04 mmol, 알드리치(Aldrich))의 용액에  $\text{TMSCF}_3$  (25.8 g, 182 mmol)에 이어서 THF (100 mL) 중 A-2 (19 g, 60.8 mmol)의 용액을  $0^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에  $0^\circ\text{C}$ 에서  $\text{TBAF}$  (200 mL, THF 중 1 M, 200 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (100 mL)을 첨가하고, 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물에  $\text{PE}/\text{EtOAc}$  (400 mL, 1:1)를 첨가하고, 유기 층을 분리하고, 이를 다른 2개의 배치 (2 x A-2 10 g)와 합하였다. 합한 유기 층을 물 (300 mL), 염수 (300 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 잔류물을 DCM (150 mL) 중에 용해시키고, PE (750 mL)로 희석하였다. 용액을 실리카 겔 칼럼 (500 g, 100~200 메쉬)에 붓고,  $\text{PE}:\text{DCM}:\text{EtOAc} = 5:1:0.05$ 에서  $5:1:0.1$ 로 용리시켜 오일로서 A-4 (12 g, 17% 수율) 및 불순한 A-3을 수득하였다. 불순한 A-3을  $\text{MeCN}$  (250 mL)으로부터 재결정화시켜 정제된 A-3 (6.5 g)을 고체로서 수득하였다.  $\text{MeCN}$  여과물로부터 회수된 A-3을 실리카 겔 크로마토

그래피 (PE:DCM:EtOAc = 50:1:1에서 20:1:1)에 적용하여 조 생성물을 수득하였고, 이를 MeCN (20 mL)으로부터 재결정화시켜 정제된 A-3 (1 g, 16% 총 수율)을 고체로서 수득하였다.

- [0511] 주: A-3 및 A-4는  $^3\text{J}_\text{H}, \text{CF}_3$  (FDCS)으로부터 동일하였다. (J. Org. Chem. 2015, 80, 1754.)
- [0512] A-3:
- [0513]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.43-5.33 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H); 2.49 (s, 2H); 2.11-1.97 (m, 4H), 1.95-1.32 (m, 14H), 1.30-0.98 (m, 7H), 0.59 (s, 3H).
- [0514] A-4:
- [0515]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.54-5.41 (m, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.72 (s, 1H); 2.78-2.65 (m, 1H); 2.18-1.97 (m, 3H), 1.95-1.35 (m, 16H), 1.32-0.98 (m, 7H), 0.59 (s, 3H).
- [0516] 단계 4. THF (80 mL) 중 A-3 (8 g, 20.9 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체 (5.85 g, 24 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 혼합물에 EtOH (12 mL), NaOH (41.8 mL, 5 M, 수성) 및  $\text{H}_2\text{O}_2$  (20.9 mL, 10 M, 수성)를 적가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반한 다음 냉각시켰다. 혼합물에  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (100 mL, 25%, 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 실리카 겔 칼럼 (PE:EtOAc = 10:1에서 5:1)에 의해 정제하여, A-5 (7.1 g, 85%)를 고체로서 수득하였다.
- [0517]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.42-5.32 (m, 1H), 3.64 (dd, J = 3.2, 10.4 Hz, 1H), 3.37 (dd, J = 6.8, 10.4 Hz, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.32-1.92 (m, 4H), 1.92-1.70 (m, 4H), 1.70-1.29 (m, 8H), 1.29-0.91 (m, 11H), 0.71 (s, 3H).
- [0518] 단계 5. DCM (30 mL) 및 피리딘 (21 mL) 중 A-5 (7.1 g, 17.7 mmol)의 용액에 TsCl (6.74 g, 35.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (5 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물에 물 (100 mL) 및 EtOAc (200 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, HCl (100 mL, 0.1 M), 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 A-6 (9.8 g, 100%)을 고체로서 수득하였다.
- [0519]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.48-5.29 (m, 1H), 3.97 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10-1.88 (m, 5H), 1.82-1.35 (m, 9H), 1.30-0.82 (m, 12H), 0.64 (s, 3H).
- [0520] 단계 6. DMF (5 mL) 중 A-6 (1.05 g, 1.89 mmol)의 용액에 KI (1.25 g, 7.56 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에  $\text{PhSO}_2\text{Na}$  (0.93 g, 5.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (10 mL) 및 DCM (30 mL)을 첨가하였다. 유기 층을 분리하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, PE/DCM (10 mL, 5:1)으로부터 연화처리하여 A-7 (600 mg, 61%)을 고체로서 수득하였다.
- [0521]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98-7.87 (m, 2H), 7.70-7.52 (m, 3H), 5.39-5.31 (m, 1H), 3.14 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.20-1.88 (m, 5H), 1.88-1.68 (m, 4H), 1.60-1.33 (m, 5H), 1.30-0.82 (m, 12H), 0.66 (s, 3H).
- [0522] 단계 7. THF (10 mL) 중 *i*-Pr<sub>2</sub>NH (576 mg, 5.70 mmol)의 용액에 -70°C에서 *n*-BuLi (1.9 mL, 헥산 중 2.5 M, 4.75 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 가온하였다. THF (8 mL) 중 A-7 (1 g, 1.9 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 -70°C에서 THF (2 mL) 중 2-이소프로필옥시란 (245 mg, 2.85 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하고, 10°C로 가온하고, 10°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL, 포화 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 A-8 (1.2 g 조 물질)

을 오일로서 수득하였다.

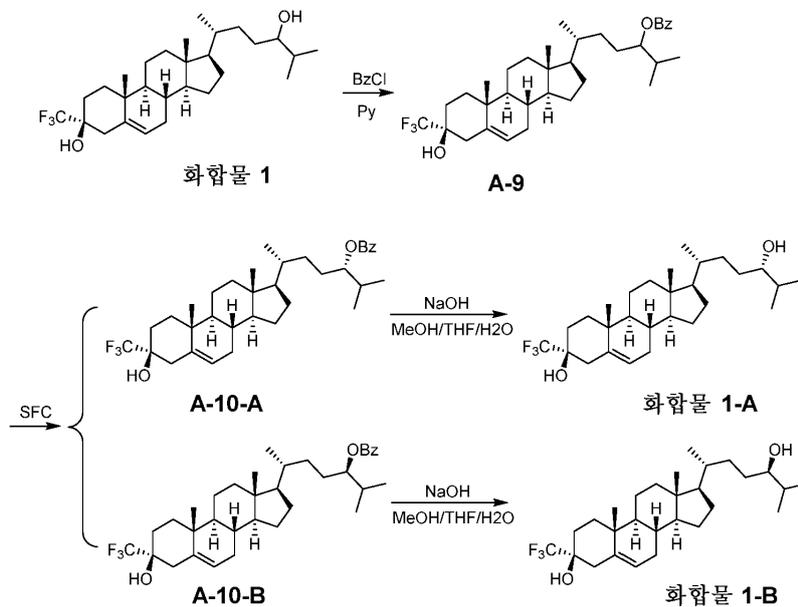
[0523] 단계 8. MeOH (60 mL) 중 A-8 (1.2 g, 1.96 mmol)의 용액에 NiBr<sub>2</sub> (5 mg, 0.023 mmol)를 첨가하고, Mg 분말 (3.79 g, 156 mmol)을 60°C에서 30분 내에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl (160 mL, 2 M)에 붓고, PE/EtOAc (2 x 200 mL, 1:1)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (100~200 메쉬, PE:EtOAc = 50:1에서 10:1)에 의해 2회 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (200~300 메쉬, PE:DCM:아세톤 = 1:1:0.01)에 의해 2회 정제하고, MeCN/물 (3:1, 5 mL)로부터 재결정화시켜 화합물 1 (50 mg, 5%)을 고체로서 수득하였다.

[0524] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41-5.32 (m, 1H), 3.39-3.28 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.90-1.60 (m, 5H), 1.55-1.33 (m, 8H), 1.31-1.10 (m, 6H), 1.09-0.90 (m, 15H), 0.68 (s, 3H).

[0525] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.278분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>O [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 453, 실측치 453.

[0526] 실시예 4.

[0527] 화합물 1-A 및 1-B의 합성.



[0528]

[0529] 단계 1. 피리딘 (3 mL) 중 화합물 1 (100 mg, 0.212 mmol)의 용액에 25°C에서 벤조일 클로라이드 (59.7 mg, 0.425 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc= 10/1)에 의해 정제하여 목적 생성물 A-9 (150 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.

[0530] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.544분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M+Na]<sup>+</sup> 597, 실측치 597.

[0531] 단계 2. A-9 (580 mg, 1.00 mmol)를 SFC 분리 (칼럼: AD (250 mm \* 30 mm, 5 μm), 구배: 45% B (A= NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O, B= MeOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 A-10-A (200 mg, 34%, 95.5% d.e. SFC에 의함 (칼럼: 키랄팩 AD-3 100x4.6mm I.D., 3μm, 이동상: A: CO<sub>2</sub> B: 이소-프로판올 (0.05% DEA). 구배: 4.5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 1분 동안 5% B. 유량: 2.8mL/분 칼럼 온도: 40°C))를 고체로서, 및 A-10-B (215 mg, 37%, 99.5% d.e. SFC에 의함 (칼럼: 키랄팩 AD-3 100x4.6mm I.D., 3μm, 이동상: A: CO<sub>2</sub> B: 이소-프로판올 (0.05% DEA). 구배: 4.5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 1분 동안 5% B. 유량: 2.8mL/분 칼럼 온도: 40°C))를 고체로서 수득하였다.

[0532] A-10-A:

[0533]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07-8.02 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 5.37-5.35 (m, 1H), 4.99-4.94 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.04-1.89 (m, 4H), 1.82-1.65 (m, 5H), 1.51-1.35 (m, 7H), 1.27-1.08 (m, 4H), 1.05 (s, 4H), 1.02-0.92 (m, 13H), 0.64 (s, 3H).

[0534] A-10-B:

[0535]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07-8.02 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 2H), 5.37-5.35 (m, 1H), 5.01-4.92 (m, 1H), 2.48-2.46 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 5H), 1.83-1.66 (m, 3H), 1.83-1.66 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 8H), 1.23-1.11 (m, 3H), 1.05-1.00 (m, 5H), 0.99 - 0.90 (m, 12H), 0.66 (s, 3H).

[0536] 단계 2a. THF (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 A-10-A (215 mg, 0.374 mmol)의 용액에 25°C에서 NaOH (400 mg, 10 mmol) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL)를 첨가하였다. 용액을 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeCN (2 x 5 mL)으로 연화처리하여 목적 생성물 화합물 1-A (148 mg, 84%)를 고체로서 수득하였다.

[0537] 화합물 1-A:

[0538]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.38-5.36 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.89-1.61 (m, 5H), 1.52-1.37 (m, 5H), 1.32-1.09 (m, 7H), 1.06-0.96 (m, 7H), 0.96-0.87 (m, 10H), 0.68 (s, 3H).

[0539] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.497분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  453, 실측치 453.

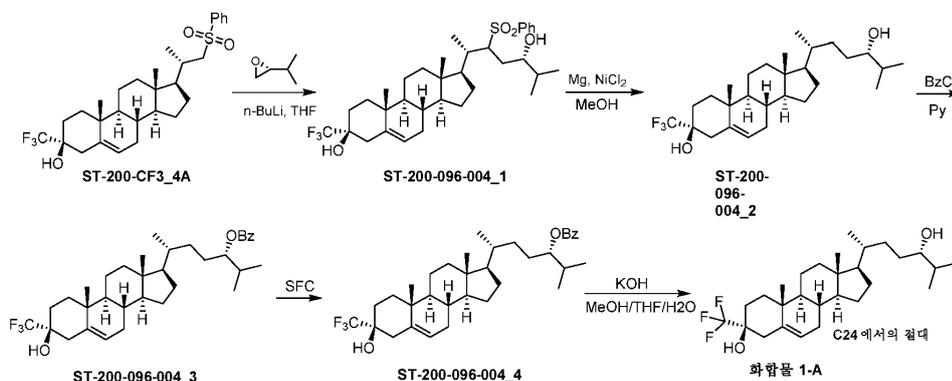
[0540] 단계 2b. THF (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 A-10-B (200 mg, 0.348 mmol)의 용액에 25°C에서 NaOH (400 mg, 10 mmol) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL)를 첨가하였다. 용액을 50°C에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeCN (2 x 5 mL)으로 연화처리하여 목적 생성물 화합물 1-B (139 mg, 85%)를 고체로서 수득하였다.

[0541] 화합물 1-B:

[0542]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.38-5.36 (m, 1H), 3.33-3.31 (m, 1H), 2.49-2.48 (m, 2H), 2.12-1.92 (m, 5H), 1.89-1.40 (m, 12H), 1.29-1.11 (m, 5H), 1.09-0.98 (m, 6H), 0.95-0.89 (m, 10H), 0.69 (s, 3H)

[0543] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.500분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{F}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  453, 실측치 453.

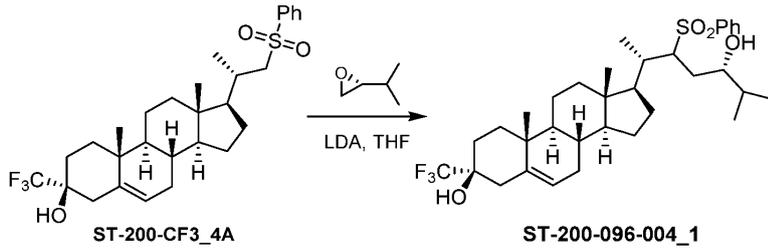
[0544] 화합물 1-A의 합성 - 절대 입체화학



[0545]

[0546] 중간체 ST-200-CF3\_4A 또는 A-7의 실험 절차는 실시예 3에서 확인할 수 있다.

[0547] ST-200-096-004\_1의 합성

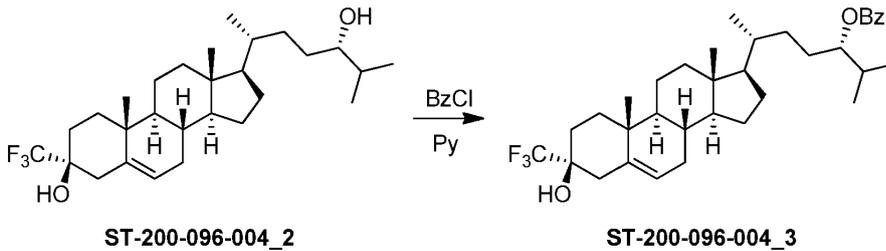


[0548]

[0549] 메탄올 (30 mL) 중 ST-200-096-004\_1 (450 mg, 0.736 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 65°C에서 Mg 분말 (883 mg, 36.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 용액이 투명해질 때까지 HCl (50 mL)을 적가하여 켄칭하였다. 반응 용액을 EtOAc (3 x 30mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~12%)에 의해 정제하여 ST-200-096-004\_2 (150 mg, 43%)를 고체로서 수득하였다.

[0550] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.34 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.09-1.91 (m, 4H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.69-1.56 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 6H), 1.34-0.97 (m, 12H), 0.96-0.86 (m, 9H), 0.68 (s, 3H).

[0551] ST-200-096-004\_3의 합성



[0552]

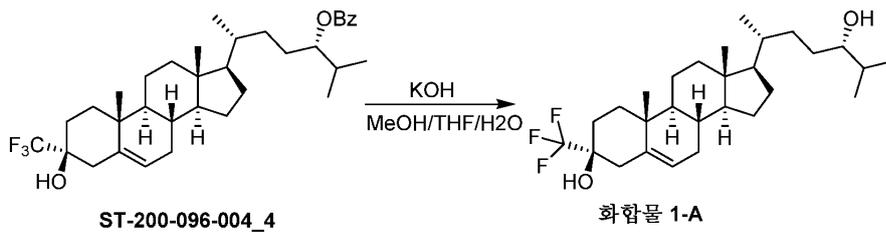
[0553] 피리딘 (3 mL) 중 ST-200-096-004\_2 (150 mg, 0.318 mmol)의 용액에 0°C에서 BzCl (134 mg, 0.954 mmol)을 첨가하고, 반응물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (5 x 50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1에서 4/1)에 의해 정제하여 ST-200-096-004\_3 (120 mg, 66%)을 고체로서 수득하였다.

[0554] ST-200-096-004\_3 (120 mg, 0.208 mmol)을 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm, 5um)), 구배: 25-25% B (0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA))에 의해 분리하여 ST-200-096-004\_4 (100 mg, 84%)를 고체로서 수득하였다.

[0555] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, J = 8Hz, 2H), 7.55 (t, J = 8Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8Hz, 2H), 5.38-5.34 (m, 1H), 4.98-4.91 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.09-1.89 (m, 4H), 1.86-1.67 (m, 4H), 1.53-1.34 (m, 10H), 1.17-1.00 (m, 7H), 0.99-0.91 (m, 12H), 0.64 (s, 3H).

[0556] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 3.473분, AD\_ IPA (DEA) \_5\_40\_2, 8ML\_8MIN, 100%de.

[0557] 화합물 1-A의 합성



[0558]

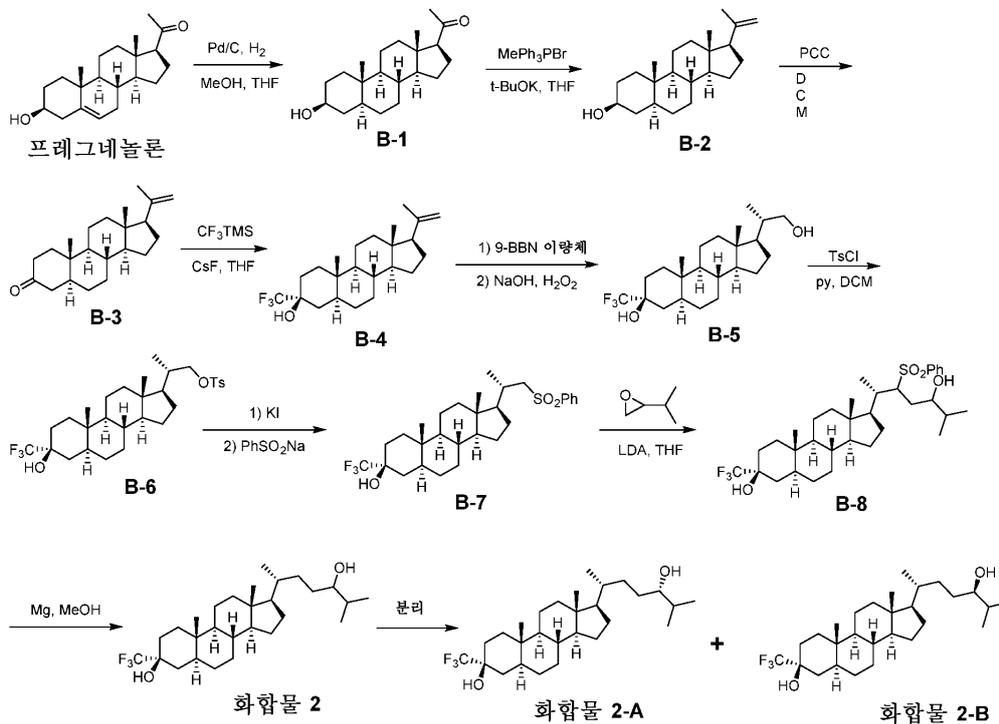
[0559] THF (2 mL) 및 MeOH (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 ST-200-096-004\_4 (100 mg, 0.173 mmol)의 용액에 KOH (48.5 mg, 0.865 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE/EtOAc=5/1에서 3/1)에 의해 정제하여 화합물 1-A (48 mg, 59%)를 고체로서 수득하였다.

[0560] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 4H), 1.89-1.59 (m, 6H), 1.54-1.22 (m, 10H), 1.20-0.97 (m, 9H), 0.95-0.89 (m, 9H), 0.68 (s, 3H).

[0561] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.265분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>O [M-H<sub>2</sub>O+H] = 453, 실측치 453.

[0562] 실시예 5.

[0563] 화합물 2, 2-A, 및 2-B의 합성.



[0564]

[0565] 단계 1. THF (750 mL) 및 MeOH (500 mL) 중 프레그네놀론 (50 g, 157 mmol)의 용액에 Pd/C (20 g, 10%, 건조)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 H<sub>2</sub> (25 psi) 하에 72시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 B-1 (47 g, 94%)을 고체로서 수득하였다.

[0566] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.69-3.51 (m, 1H), 2.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.77-1.53 (m, 6H), 1.48-1.08 (m, 11H), 1.05-0.85 (m, 2H), 0.80 (s, 3H), 0.73-0.63 (m, 1H), 0.60 (s, 3H).

- [0567] 단계 2. THF (250 mL) 중 MePPh<sub>3</sub>Br (78.5 g, 220 mmol)의 현탁액에 t-BuOK (24.6 g, 220 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 B-1 (47 g, 147 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (100 mL) 및 EA (500 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 50℃에서 MeOH/물 (1000 mL, 1:1)로 연화처리하였다. 냉각시킨 후 혼합물을 여과하고, 고체를 MeOH/물 (2 x 500 mL, 1:1)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 B-2 (45 g, 97%)를 고체로서 수득하였다.
- [0568] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 3.69-3.51 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 10H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.48-0.85 (m, 13H), 0.81 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.56 (s, 3H).
- [0569] 단계 3. DCM (500 mL) 중 B-2 (45 g, 142 mmol)의 용액에 실리카 겔 (90 g) 및 PCC (45.7 g, 213 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물에 PE (500 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 고체를 PE/DCM (1:1, 2 L)으로 세척하였다. 합한 여과물을 농축시켜 B-3 (44 g, 98%)을 고체로서 수득하였다.
- [0570] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.48-2.20 (m, 3H), 2.12-1.98 (m, 3H), 1.90-1.49 (m, 10H), 1.47-1.08 (m, 8H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.71 (m, 2H), 0.58 (s, 3H).
- [0571] 단계 4. THF (300 mL) 중 B-3 (20 g, 63.5 mmol)의 용액에 CsF (19.2 g, 127 mmol)를 첨가하였다. 혼합물에 TMSCF<sub>3</sub> (18.0 g, 127 mmol)을 10℃에서 적가하였다. 혼합물을 10℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 10℃에서 TBAF (127 mL, THF 중 1 M, 127 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 THF를 제거하였다. 잔류물에 EtOAc (300 mL)를 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, PE:DCM (500 mL, 20:1)으로부터 연화처리하고, MeCN (200 mL)으로부터 재결정화시켜 B-4 (7.1 g)를 고체로서 수득하였다. 연화처리 및 재결정화의 여과물을 합하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE:EtOAc = 30:1에서 10:1)에 의해 2회 정제하여 불순한 B-4를 수득하였으며, 이를 MeCN (200 mL)으로부터 재결정화시켜 B-4 (7.6 g, 총 수율 60%)를 고체로서 수득하였다.
- [0572] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.84 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 2.11-1.98 (m, 3H), 1.88-1.47 (m, 13H), 1.45-1.05 (m, 9H), 1.00-0.89 (m, 1H), 0.85 (s, 3H), 0.78-0.68 (m, 1H), 0.56 (s, 3H).
- [0573] 단계 5. THF (150 mL) 중 B-4 (14.7 g, 38.2 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체 (10.7 g, 43.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 혼합물에 EtOH (21.8 mL), NaOH (76.3 mL, 5 M, 수성) 및 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (38.1 mL, 10 M, 수성)를 적가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후 혼합물에 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (200 mL, 25%, 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시키고, 물 (400 mL)로부터 연화처리하여 B-5 (15 g, 98%)를 고체로서 수득하였다.
- [0574] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.68-3.58 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.11-1.91 (m, 2H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.70-1.45 (m, 8H), 1.42-1.06 (m, 11H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00-0.88 (m, 2H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).
- [0575] 단계 6. DCM (60 mL) 및 피리딘 (42 mL) 중 B-5 (15 g, 17.7 mmol)의 용액에 TsCl (14.1 g, 74.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (2 mL)을 첨가하고, 혼합물을 15℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 PE/EtOAc (2:1, 300 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, HCl (200 mL, 1 M), 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 B-6 (23 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였다.
- [0576] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.96 (dd, J = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 6.8, 9.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.71-1.30 (m, 11H), 1.30-0.88 (m, 13H), 0.83 (s, 3H), 0.72-0.62 (m, 1H), 0.61 (s, 3H).

- [0577] 단계 7. DMF (100 mL) 중 B-6 (23 g, 41.3 mmol)의 용액에 KI (27.3 g, 165 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 PhSO<sub>2</sub>Na (20.1 g, 123 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 DCM (200 mL), 물 (400 mL) 및 PE (2:1, 400 mL)를 교반하면서 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 150 mL로 농축시켰고, 고체가 형성되었다. 혼합물을 여과하고, PE (100 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 B-7 (12 g, 55%)을 고체로서 수득하였다.
- [0578] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95-7.88 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 3.13 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.84 (dd, J = 9.2, 14.0 Hz, 1H), 2.20-1.89 (m, 4H), 1.88-1.44 (m, 8H), 1.43-0.88 (m, 15H), 0.83 (s, 3H), 0.72-0.65 (m, 1H), 0.63 (s, 3H).
- [0579] 단계 8. THF (10 mL) 중 i-Pr<sub>2</sub>NH (573 mg, 5.67 mmol)의 용액에 -70°C에서 BuLi (1.88 mL, 헥산 중 2.5 M, 4.72 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 가온하였다. THF (8 mL) 중 B-7 (1 g, 1.89 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 -70°C에서 THF (2 mL) 중 2-이소프로필옥시란 (243 mg, 2.83 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안, 10°C에서 16시간 동안 및 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH<sub>4</sub>Cl (5 mL, 포화 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE:EtOAc=12:1에서 8:1)에 의해 정제하여 B-8 (0.5 g, 43%)을 고체로서 수득하였다.
- [0580] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95-7.85 (m, 2H), 7.70-7.52 (m, 3H), 3.63-3.46 (m, 1H), 3.44-3.31 (m, 1H), 2.18-1.61 (m, 8H), 1.55-1.11 (m, 13H), 1.11-0.78 (m, 18H), 0.72-0.60 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 3H).
- [0581] 단계 9. MeOH (50 mL) 중 B-8 (0.5 g, 0.815 mmol)의 용액에 NiBr<sub>2</sub> (2 mg, 0.009 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 마그네슘 분말 (2.22 g, 91.4 mmol)을 60°C에서 30분 내에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 시트르산 (200 mL, 10% 수성)에 붓고, PE/EtOAc (2 x 200 mL, 1:1)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE:EtOAc = 20:1에서 10:1)에 의해 정제하여 화합물 2 (290 mg, 67%)를 고체로서 수득하였다.
- [0582] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.37-3.28 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.50-1.00 (m, 19H), 0.96-0.88 (m, 10H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.67-0.64 (m, 3H).
- [0583] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.340분, 30-90 AB, MS 신호 없음. HRMS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 455.3495, 실측치 455.3489.
- [0584] 단계 10. 화합물 2 (264 mg)를 실리카 겔 칼럼에 의해 2회 분리하여 (300~400 메쉬, 30\*250mm, PE:EtOAc=30:1에서 15:1) 화합물 2-A (56 mg, 21%) 및 화합물 2-B (101 mg, 38%) 둘 다를 고체로서 수득하였다.
- [0585] 2-A 및 2-B의 부분입체이성질체 비를 알콜에서 벤조에이트 에스테르로의 전환에 의해 평가하였다: DCM (0.5 mL) 중 화합물 2-B (8 mg, 0.017 mmol)의 용액에 피리딘 (132 mg, 1.68 mmol) 및 BzCl (23.7 mg, 0.169 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물에 PE (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> (2 mL, 포화 수성), HCl (2 mL, 1M, 수성), NaHCO<sub>3</sub> (2 mL, 포화 수성)으로 세척하고, 정제용-TLC (PE:DCM=1:1)에 의해 정제하여 SFC 분석을 위한 2-B-Bz를 수득하였다 (98.7% de ("칼럼: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO<sub>2</sub> B:이소-프로판올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C)).
- [0586] DCM (0.5 mL) 중 화합물 2-A (3 mg, 0.006 mmol)의 용액에 피리딘 (50 mg, 0.633 mmol) 및 BzCl (8.9 mg, 0.063 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 20분 동안 교반하였다. 혼합물에 PE (5 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> (2 mL, 포화 수성), HCl (2 mL, 1M, 수성), NaHCO<sub>3</sub> (2 mL, 포화 수성)으로 세척하고, 정제용-TLC

(PE:DCM=1:1)에 의해 정제하여 SFC 분석을 위한 2-A-Bz를 수득하였다 (95.0% d.e. (칼럼: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO<sub>2</sub> B:이소-프로판올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C)).

[0587] 화합물 2-A:

[0588] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.37-3.28 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.50-1.00 (m, 19H), 0.96-0.88 (m, 10H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).

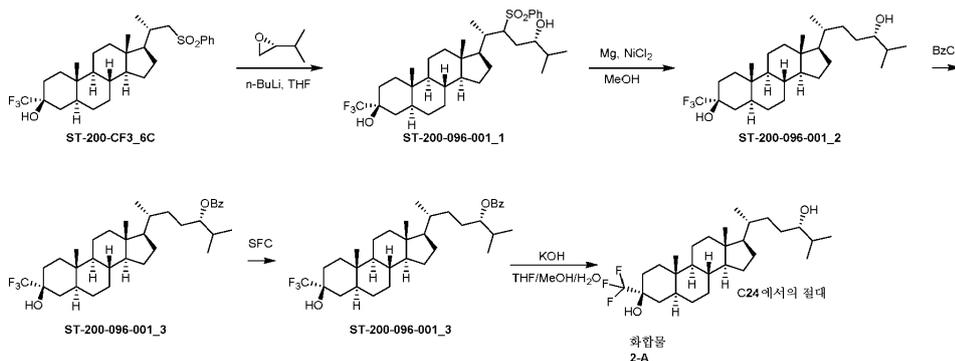
[0589] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.329분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>O [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 455, 실측치 455.

[0590] 화합물 2-B:

[0591] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.37-3.28 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 10H), 1.30-1.00 (m, 10H), 0.96-0.88 (m, 10H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.67 (m, 1H), 0.66 (s, 3H).

[0592] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.333분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>O [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 455, 실측치 455.

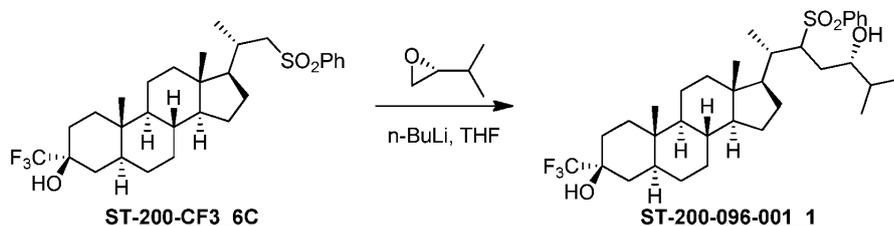
[0593] 화합물 2-A의 합성 - 절대 입체화학



[0594]

[0595] 중간체 ST-200-CF3\_6C의 실험 절차는 실시예 5에서 확인할 수 있다.

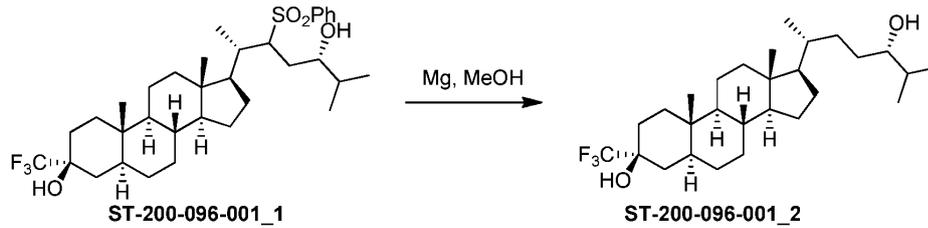
[0596] ST-200-096-001\_1의 합성



[0597]

[0598] THF (1 mL)에 n-BuLi (0.948 mL, 헥산 중 2.5 M, 2.37 mmol)를 첨가하고, 이어서 -70°C에서 THF (4 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (500 mg, 0.949 mmol)의 용액을 첨가하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, (2R)-2-(프로판-2-일)옥시란 (122 mg, 1.42 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C로 서서히 가온하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (15 mL)로 쉐킹하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 ST-200-096-001\_1 (560 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0599] ST-200-096-001\_2의 합성

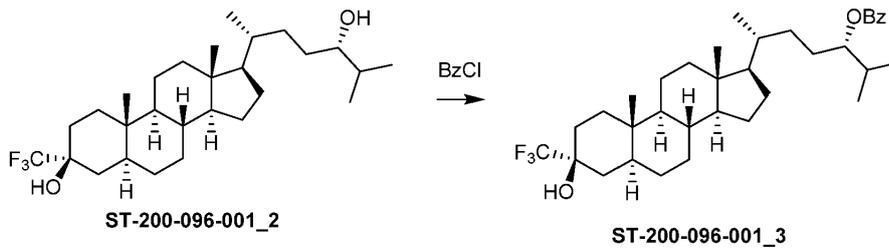


[0600]

[0601] 메탄올 (30 mL) 중 ST-200-096-001\_1 (560 mg, 0.913 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 65°C에서 Mg 분말 (1.09 g, 45.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 용액이 투명해질 때까지 HCl (60 mL)을 적가하여 켄칭하였다. 반응 용액을 EtOAc (3 x 30mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~12%)에 의해 정제하여 ST-200-096-001\_2 (150 mg, 46%)를 고체로서 수득하였다.

[0602] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.35-3.26 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.32-1.20 (m, 7H), 1.17-0.98 (m, 6H), 0.95-0.87 (m, 10H), 0.86-0.80 (m, 4H), 0.72-0.61 (m, 4H).

[0603] ST-200-096-001\_3의 합성



[0604]

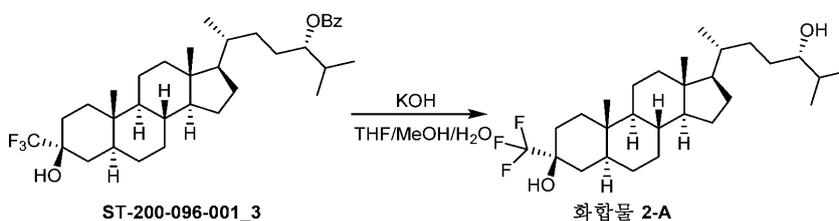
[0605] 피리딘 (3 mL) 중 ST-200-096-001\_2 (200 mg, 0.423 mmol)의 용액에 0°C에서 BzCl (177 mg, 1.26 mmol)을 첨가하고, 반응물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (5 x 50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1에서 4/1)에 의해 정제하여 ST-200-096-001\_3 (150 mg, 62%)을 오일로서 수득하였다.

[0606] ST-200-096-001\_3 (150 mg, 0.26 mmol)을 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm, 5um)), 구배: 30-30% B (A = 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA))에 의해 분리하여 ST-200-096-001\_3 (120 mg, 81%)을 고체로서 수득하였다.

[0607] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, J = 8Hz, 2H), 7.55 (t, J = 8Hz, 1H), 7.44 (t, J = 8Hz, 2H), 4.98-4.91 (m, 1H), 2.09-1.89 (m, 4H), 1.86-1.61 (m, 6H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.27-1.03 (m, 8H), 0.99-0.95 (m, 8H), 0.92-0.83 (m, 7H), 0.71-0.61 (m, 4H).

[0608] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 4.117분, AD\_3\_IPA\_EtOH\_5\_40\_25ML, 99%de.

[0609] 화합물 2-A의 합성



[0610]

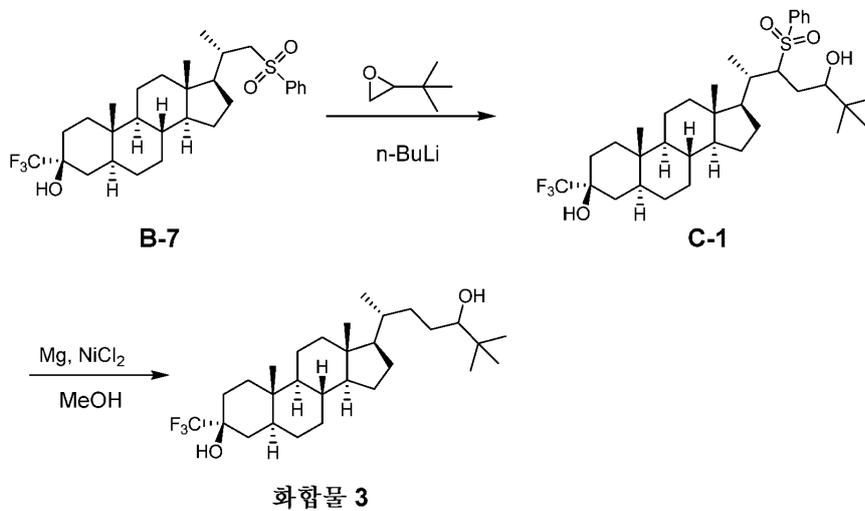
[0611] THF (2 mL) 및 MeOH (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 ST-200-096-001\_3 (120 mg, 0.208 mmol)의 용액에 KOH (57.7 mg, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하고, 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE/EtOAc=5/1에서 3/1)에 의해 정제하여 화합물 2-A (82 mg, 83%)를 고체로서 수득하였다.

[0612] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.34-3.28 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 5H), 1.54-1.34 (m, 7H), 1.32-0.98 (m, 12H), 0.93-0.87 (m, 10H), 0.85 (s, 3H), 0.74-0.68 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).

[0613] MS MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na<sup>+</sup>] = 495, 실측치 495.

[0614] 실시예 6.

[0615] 화합물 3의 합성.



[0616]

[0617] 단계 1. N<sub>2</sub> 하에 -65°C에서 THF (0.5 mL) 중 n-BuLi (568 μL, 헥산 중 2.5 M, 1.42 mmol)의 용액에 THF (2.5 mL) 중 B-7 (300 mg, 0.5695 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 혼합물을 -65°C에서 30분 동안 교반하였다. 2-(tert-부틸)옥시란 (68.4 mg, 0.6834 mmol)을 -65°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음, 25°C로 서서히 가온하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (30 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 C-1 (380 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0618] 단계 2. 건조 메탄올 (20 mL) 중 C-1 (380 mg, 0.6062 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (7.81 mg, 0.06062 mmol)의 용액에 50 °C에서 교반하면서 Mg 분말 (580 mg, 24.2 mmol)을 N<sub>2</sub> 하에 4 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 에틸 아세테이트 (150 mL)에 부었다. 혼합물을 1 M HCl (3 x 200 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 (200 mL), 염수 (200 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:EtOAc=8:1)에 의해 정제하여 불순한 화합물 3 (310 mg)을 고체로서 수득하였으며, 이를 PE/DCM (15 mL/1 mL)에서의 연화처리에 의해 정제하여 화합물 3 (46 mg, 15%)을 고체로서 수득하였다.

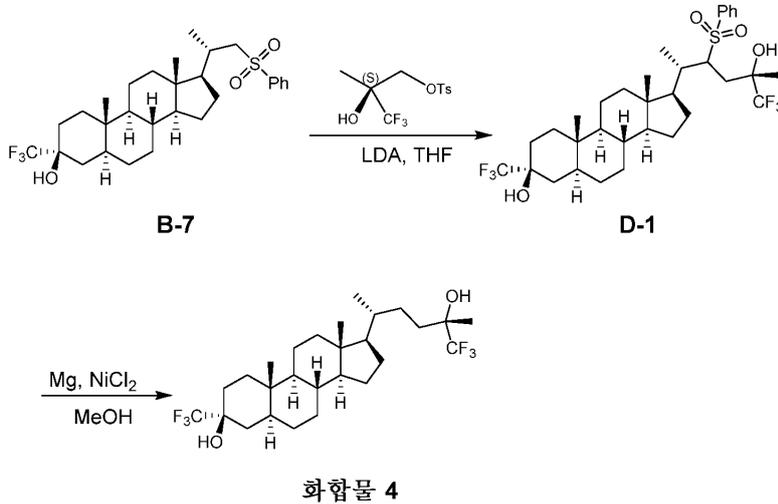
[0619] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.16-3.05 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 3H), 1.52-1.33 (m, 8H), 1.32-0.93 (m, 12H), 0.93-0.87 (m, 12H), 0.85 (s, 4H), 0.73-0.61 (m, 4H).

[0620]  $^{19}\text{F}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  78.66.

[0621] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.354분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{F}_3\text{O}$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$  469, 실측치 469.

[0622] 실시예 7.

[0623] 화합물 4의 합성.



[0624]

[0625] 단계 1. THF (0.2 mL) 중 디이소프로필아민 (0.2 mL)의 용액에  $-70^\circ\text{C}$ 에서 부틸리튬 (0.57 mL, n-헥산 중 2.5 M)을 첨가하였다. 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 로 가온하고,  $25^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을  $-70^\circ\text{C}$ 로 냉각시키고, THF (3 mL) 중 B-7 (250 mg, 16.5 mmol)의 용액을 첨가하였다.  $-70^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, (S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로필 4-메틸벤젠설포네이트 (실시예 30 참조) (169 mg, 0.57 mmol)를  $-70^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 로 가온하고, 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 8 mL)로 추출하고, 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, 조 생성물 D-1 (300 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

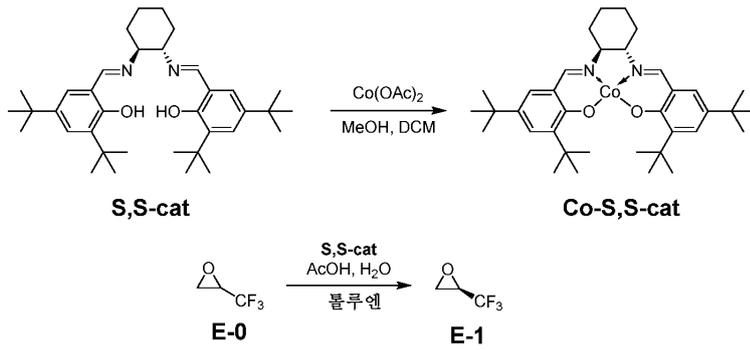
[0626] 단계 2. MeOH (15 mL) 중 D-1 (300 mg, 조 물질)의 용액에  $60^\circ\text{C}$ 에서 Mg 분말 (549 mg, 22.9 mmol) 및  $\text{NiCl}_2$  (5 mg)를 첨가하였다. 혼합물을  $60^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. EtOAc (20 mL) 및 수성 HCl (30 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (3 x 50 mL), 포화  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 50 mL), 염수 (2 x 50 mL)로 세척하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-30%)에 의해 정제하여 화합물 4 (100 mg, 불순)를 수득하였으며, 이를  $\text{CH}_3\text{CN}$  (5 mL)으로  $25^\circ\text{C}$ 에서 연화처리하여 화합물 4 (50 mg, 50%)를 고체로서 수득하였다.

[0627]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.10-1.90 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 5H), 1.50-1.30 (m, 6H), 1.25-1.00 (m, 14H), 0.90-0.80 (m, 7H), 0.70-0.55 (m, 4H).

[0628] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.264분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{F}_6\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  495, 실측치 495.

[0629] 실시예 8.

[0630] 화합물 E-1의 합성.



[0631]

[0632] 단계 1. 무수 DCM (30 mL) 중 S,S-cat (2 g, 3.65 mmol)의 용액에 질소 하에 20°C에서 MeOH (30 mL) 중 아세트산코발트(II) (775 mg, 4.38 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 차가운 MeOH (2 x 30 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 Co-S,S-cat (1.6 g, 73%)을 고체로서 수득하였다.

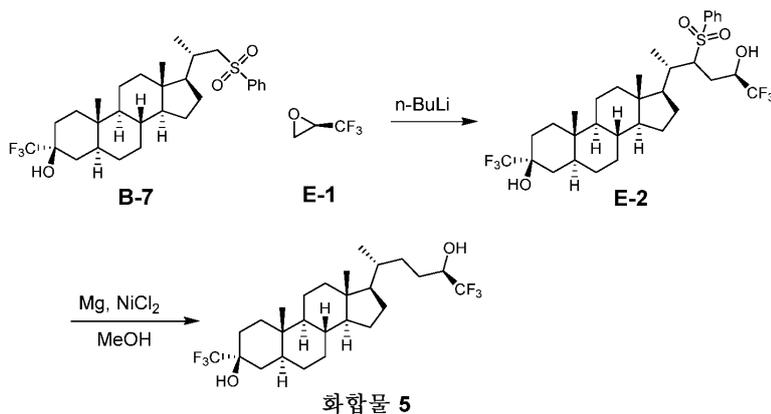
[0633] 단계 2. 톨루엔 (30 mL) 중 Co-S,S-cat (1.07 g, 1.78 mmol)의 용액에 AcOH (1.12 g, 18.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 생성된 촉매 잔류물을 20°C에서 순수한 E-0 (100 g, 892 mmol) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물 (8.82 g, 490 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 20°C로 가온하고, 48시간 동안 교반하였다. E-1 (44 g)을 반응 혼합물로부터 증류에 의해 단리시켰다.

[0634] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.96 (s, 1H), 3.11-2.98 (m, 2H).

[0635] 에폭시드를 벤질아민으로 개환시켜 E-1의 e.e.를 결정하였다. E-1 (200 mg, 1.78 mmol)을 건조 벤질아민 (190 mg, 1.78 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 고체가 침전하였으며, 이를 석유 에테르로부터 연화처리하여 생성물 (260 mg, 67%)을 고체로서 수득하였다. 이러한 생성물의 e.e.는 키랄 HPLC (칼럼: CD-PH 250\*4.6mm I.D., 5μm; 이동상: A 중 B 10%에서 80% (A:물, 0.069% TFA 포함 B:아세트ونی트릴); 유량: 0.8mL/분; 칼럼 온도: 30°C)에 의해 100%인 것으로 결정되었다.

[0636] 실시예 9.

[0637] 화합물 5의 합성.



[0638]

[0639] 단계 1. N<sub>2</sub> 하에 -65°C에서 THF (0.5 mL) 중 n-BuLi (0.704 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.76 mmol)의 용액에 THF (2.5 mL) 중 B-7 (310 mg, 0.588 mmol)의 현탁액을 적가하고, 반응물을 -65°C에서 30분 동안 교반하였다. E-1 (78.9 mg, 0.705 mmol)의 용액을 -65°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음, 25°C로 서서히 가온하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (30 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시켜

고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 E-2 (300 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

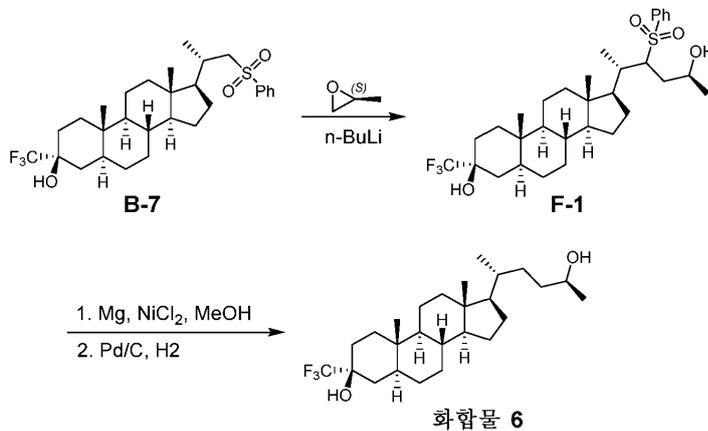
[0640] 단계 2. 건조 메탄올 (20 mL) 중 E-2 (300 mg, 0.469 mmol) 및 염화니켈 (II) (15.1 mg, 0.117 mmol)의 용액에 50°C에서 교반하면서 마그네슘 분말 (454 mg, 18.7 mmol)을 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였고 연속 수소 발생이 개시되었다. 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 10°C에서 2M HCl (100 mL)을 적가하여 켄칭하였다. EtOAc (2 x 150 mL)로 추출한 후, 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 (300 mL), 염수 (300 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:THF=12:1)에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다. 잔류물을 MeCN (10 mL)으로부터 재결정화시켜 화합물 5 (41 mg, 18%)를 고체로서 수득하였다.

[0641] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75-3.65 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 5H), 1.56-1.30 (m, 14H), 1.29-1.01 (m, 5H), 1.00-0.85 (m, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.67-0.60 (m, 4H).

[0642] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.226분, 30-90 AB.

[0643] 실시예 10.

[0644] 화합물 6의 합성.



[0645]

[0646] 단계 1. N<sub>2</sub> 하에 -65°C에서 THF (0.5 mL) 중 n-BuLi (0.568 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.42 mmol)의 용액에 THF (2.5 mL) 중 B-7 (250 mg, 0.474 mmol)의 현탁액을 적가하였다. -65°C에서 30분 동안 교반한 후, (2S)-2-메틸옥시란 (32.9 mg, 0.568 mmol)의 용액을 -65°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음, 25°C로 서서히 가온하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (30 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 F-1 (250 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0647] 단계 2. 건조 메탄올 (20 mL) 중 F-1 (250 mg, 0.427 mmol) 및 염화니켈 (II) (13.7 mg, 0.106 mmol)의 용액에 50°C에서 교반하면서 N<sub>2</sub> 하에 마그네슘 분말 (413 mg, 17.0 mmol)을 첨가하였고 연속 수소 발생이 개시되었다. 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 10°C에서 2M HCl (100 mL)을 적가하여 켄칭하였다. EtOAc (2 x 150 mL)로 추출한 후, 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 (300 mL), 염수 (300 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/THF=12/1)에 의해 정제하여 불순한 화합물 6 (100 mg, NMR에 의하면 22,23-올레핀 12% 함유)을 고체로서 수득하였다. EtOAc (10 mL) 중 불순한 화합물 6 (100 mg, 0.224 mmol)의 용액에 Pd/C (26.5 mg, 0.224 mmol)를 N<sub>2</sub> 하에 첨가하여 바람직하지 않은 올레핀을 제거하였다. 혼합물을 진공 하에 탈기하고, H<sub>2</sub>로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 MeCN (10 mL)으로부터의 재결정

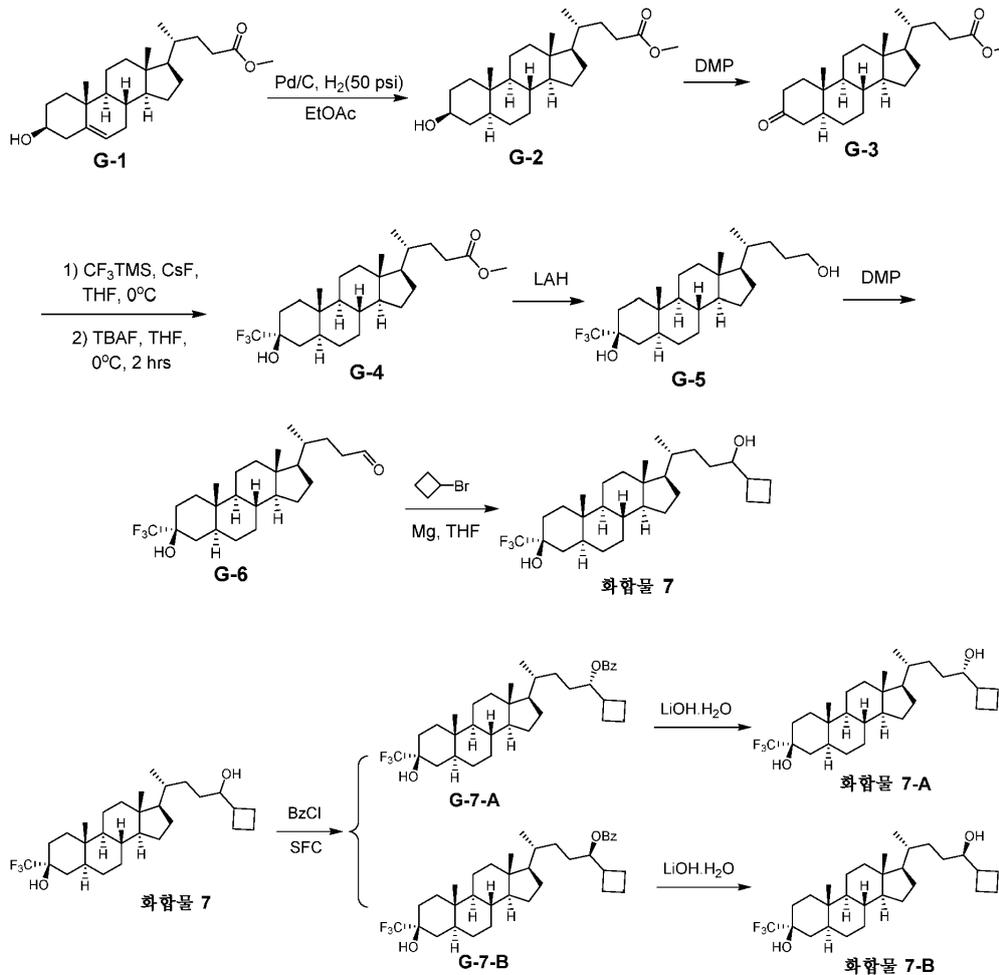
화에 의해 정제하여 화합물 6 (35 mg, 19%)을 고체로서 수득하였다.

[0648]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.75-3.65 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 4H), 1.56-1.30 (m, 8H), 1.29-1.01 (m, 14H), 1.00-0.85 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.67-0.60 (m, 4H).

[0649] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.222분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^-$  427, 실측치 427.

[0650] 실시예 11.

[0651] 화합물 7, 7-A, 및 7-B의 합성.



[0652] 화합물 7의 X선 데이터는 화합물 7-A 및 화합물 7-B의 입체화학을 확인시켜주었다.

[0653] 단계 1. EtOAc (150 mL) 중 화합물 G-1 (5.0 g, 12.8 mmol)의 용액에 Pd/C (1.0 g)를 첨가하고, 이어서 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 수소 (50 psi) 하에 밤새 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (용리액: 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 15:1)에 의해 정제하여 순수 생성물 G-2 (3.7 g, 74%)를 수득하였다.

[0654]  $^1\text{H}$  NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.66 (s, 3H), 3.53-3.62 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 1H), 1.97-1.62 (m, 6H), 1.60-1.20 (m, 13H), 1.18-0.93 (m, 6H), 0.92 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H), 0.90-0.82 (m, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.64-0.59 (m, 4H).

[0655] 단계 2. DCM (200 mL) 중 G-2 (10 g, 25.6 mmol)의 용액에  $25^\circ\text{C}$ 에서 DMP (19.5 g, 46 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. 물 (80 mL)을 첨가하고, 이어서  $\text{NaHCO}_3$  (20 g)을 첨가하고, 혼합물을 여과하였다. 여과물을 DCM (100 mL)으로 추출하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (2 x 300 mL) 및 염수 (2 x 300 mL)로 세척하고,

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 G-3 (9 g)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

- [0657] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.66 (s, 3H), 2.41-2.29 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.88-1.62 (m, 6H), 1.52-0.98 (m, 16H), 0.97-0.87 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.73-0.63 (m, 4H).
- [0658] 단계 3. THF (70 mL) 중 G-3 (7 g, 18.0 mmol) 및 CsF (5.46 g, 36.0 mmol)의 혼합물에 TMSCF<sub>3</sub> (5.11 g, 36.0 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 교반하고, 10°C 미만에서 10분 동안 유지시켰다. TBAF (45.0 mL, THF 중 1 M, 45.0 mmol)를 10°C에서 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 10°C 미만에서 10분 동안 유지시켰다. 그 후, 혼합물을 물 (200 mL)로 처리하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc= 5/1)에 의해 정제하여 G-4 (5.55 g, 67%), 4H), 0.84 (s, 3H), 0.73-0.63 (m, 4H)을 수득하였다.
- [0659] 단계 4. THF (80 mL) 중 LiAlH<sub>4</sub> (1.03 g, 27.4 mmol)의 현탁액에 THF (20 mL) 중 G-4 (6.3 g, 13.7 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 적가하였다. 반응물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물/THF (1/10, 40 mL)로 켄칭한 다음, 0°C에서 2 M HCl (100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 G-5 (5 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.
- [0660] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.61 (s, 2H), 2.11-1.92 (m, 4H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 5H), 1.52-0.98 (m, 17H), 0.96-0.87 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.73-0.64 (m, 4H).
- [0661] 단계 5. DCM (30 mL) 중 G-5 (3 g, 6.96 mmol)의 용액에 20°C에서 DMP (5.89 g, 13.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 20분 동안 교반하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 (30 mL)으로 20°C에서 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> 수성 (3 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 20°C에서 CH<sub>3</sub>CN (5 mL)으로부터 연화처리하여 G-6 (1.3 g, 44%)을 고체로서 수득하였다.
- [0662] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.78-9.75 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 2.51-2.20 (m, 2H), 2.11-1.74 (m, 6H), 1.74-0.97 (m, 19H), 0.96-0.87 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.73-0.67 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).
- [0663] 단계 6. THF (2 mL) 중 Mg (2 g, 82.2 mmol) 및 I<sub>2</sub> (10 mg)의 현탁액에 THF (8 mL) 중 브로모시클로부탄 (5 g, 37.0 mmol)의 용액을 60°C에서 적가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF (10 mL)로 희석하고, 직접 사용하였다. 그리냐르 시약을 0°C에서 THF (5 mL) 중 G-6 (0.6 g, 1.40 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, NH<sub>4</sub>Cl (10 mL, 포화 수성)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 (PE/EtOAc=20/1에서 5/1)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeCN/H<sub>2</sub>O (5/2, 15 mL)로부터 재결정화시켜 화합물 7 (250 mg, 37%)을 고체로서 수득하였다.
- [0664] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.49-3.38 (m, 1H), 2.40-2.25 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 5H), 1.90-1.60 (m, 9H), 1.57-1.18 (m, 14H), 1.17-0.96 (m, 6H), 0.96-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.73-0.62 (m, 4H).
- [0665] HPLC Rt = 8.0분 크로마토그래피에서 6.10분, 50-100 AB.
- [0666] MS ESI 계산치 C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 467, 실측치 467.
- [0667] 단계 7. DCM (5 mL) 중 화합물 7 (200 mg, 0.412 mmol)의 용액에 피리딘 (650 mg, 8.23 mmol) 및 BzCl (347 mg, 2.47 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O (5 mL)로 처리하고, HCl (10 mL, 1 M, 수성), NaHCO<sub>3</sub> (10 mL, 포화 수성)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc=10/1)에 의해 정제하여 불순한 생성

물 300 mg을 수득하였다. 불순한 생성물을 SFC (칼럼: 키랄팩 AD-3 50\*4.6mm I.D., 3um); 조건: 염기-IPA; 구배: 5-40% B; 유량: 4 mL/분)에 의해 분리하여 G-6-A (75 mg, 31%,  $t_R = 5.282$ 분, 100% d.e. ("칼럼: 키랄팩 AD-3 150\*4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO<sub>2</sub> B:이소-프로판올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C")) 및 G-6-B (88 mg, 36%,  $t_R = 4.827$ 분, 100% d.e. ("칼럼: 키랄팩 AD-3 150\*4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO<sub>2</sub> B:이소-프로판올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C"))를 수득하였다.

[0668] 단계 8a. THF (5 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 G-7-A (75 mg, 0.127 mmol)의 용액에 물 (1 mL) 중 LiOH.H<sub>2</sub>O (399 mg, 9.52 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 24시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공 하에 제거한 후, 혼합물을 H<sub>2</sub>O (5 mL)로 처리하고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>3</sub>CN (2 mL)으로부터 25°C에서 연화처리하여 화합물 7-A (43 mg, 70%)를 고체로서 수득하였다.

[0669] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.49-3.41 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 10H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.52-1.15 (m, 16H), 1.15-0.93 (m, 4H), 0.92-0.82 (m, 7H), 0.73-0.62 (m, 4H).

[0670] HPLC Rt = 8.0분 크로마토그래피에서 6.78분, 30-90 AB.

[0671] MS ESI 계산치 C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 467, 실측치 467.

[0672] 단계 8b. THF (5 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 G-7-B (88 mg, 0.149 mmol)의 용액에 물 (1 mL) 중 LiOH.H<sub>2</sub>O (406 mg, 9.68 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 24시간 동안 교반하였다. 유기 용매를 진공 하에 제거한 후, 혼합물을 H<sub>2</sub>O (5 mL)로 처리하고, EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>3</sub>CN (2 mL)으로부터 25°C에서 연화처리하여 화합물 7-B (52 mg, 72%)를 고체로서 수득하였다.

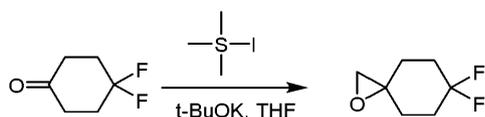
[0673] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.48-3.37 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H), 2.10-1.74 (m, 10H), 1.72-1.61 (m, 4H), 1.53-1.19 (m, 13H), 1.19-0.94 (m, 7H), 0.94-0.80 (m, 7H), 0.73-0.62 (m, 4H).

[0674] HPLC Rt = 8.0분 크로마토그래피에서 6.78분, 30-90 AB

[0675] MS ESI 계산치 C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 467.3495, 실측치 467.3.

[0676] 실시예 12.

[0677] 화합물 H-1의 합성



**H-0**

**H-1**

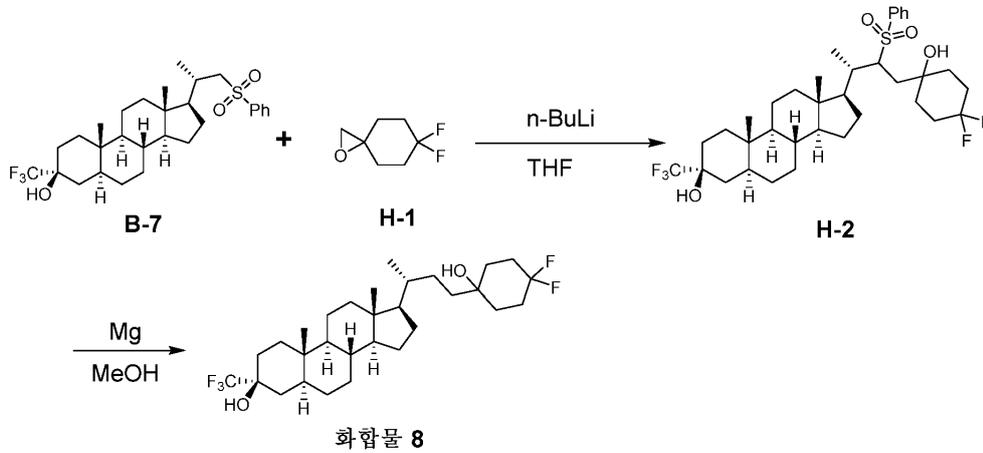
[0678]

[0679] THF (20 mL) 중 Me<sub>3</sub>SI (3.93 g, 19.3 mmol)의 현탁액에 N<sub>2</sub> 하에 15°C에서 THF (10 mL) 중 t-BuOK (3.33 g, 29.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 현탁액을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. THF (5 mL) 중 H-0 (2 g, 14.9 mmol)의 용액을 15°C에서 적가하였다. 혼합물을 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)에 의해 퀀칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 H-1 (1.8 g, 82%)을 고체로서 수득하였다.

[0680]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.72 (s, 2H), 2.20-1.85 (m, 8H).

[0681] 실시예 13.

[0682] 화합물 8의 합성.



[0683]

[0684] 단계 1. THF (5 mL) 및 BuLi (3.78 mL, 헥산 중 2.5 M, 9.47 mmol)의 용액에  $-70^\circ\text{C}$ 에서 THF (15 mL) 중 B-7 (2 g, 3.79 mmol)의 용액을 첨가하였다.  $-70^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, THF (5 mL) 중 H-1 (1.68 g, 5.68 mmol)의 용액을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 로 가온하고, 16시간 동안 교반하고,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL, 포화 수성)을 첨가하여 쉐킷하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 고체로서 H-2 (250 mg, 10%) 및 출발 물질 1.8 g을 수득하였으며, 이는 재활용하였다.

[0685]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00-7.92 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.15-1.94 (m, 4H), 1.94-1.85 (m, 6H), 1.85-1.55 (m, 5H), 1.55-1.43 (m, 6H), 1.43-1.10 (m, 10H), 1.10-0.90 (m, 3H), 0.90-0.70 (m, 6H), 0.70-0.57 (m, 1H), 0.55 (s, 3H).

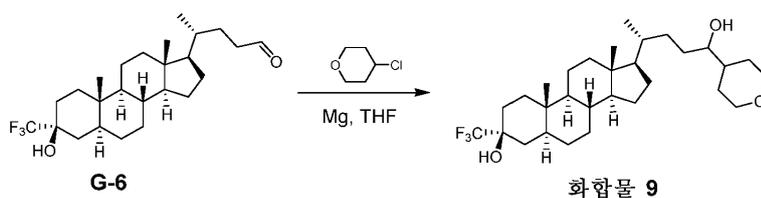
[0686] 단계 2. MeOH (15 mL) 중 H-2 (250 mg, 0.37 mmol)의 용액에  $55^\circ\text{C}$ 에서 Mg 분말 (355 mg, 14.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을  $60^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 1N)로 쉐킷하고, DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 화합물 8 (55 mg, 28%)을 고체로서 수득하였다.

[0687]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.20-1.73 (m, 9H), 1.73-1.58 (m, 7H), 1.58-0.85 (m, 11H), 0.85-1.00 (m, 8H), 1.00-0.86 (m, 5H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.62 (m, 4H).

[0688] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.286분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{O}$   $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$  517, 실측치 517.

[0689] 실시예 14.

[0690] 화합물 9의 합성.



[0691]

[0692] THF (2 mL) 중 Mg (1.37 g, 56.5 mmol) 및  $\text{I}_2$  (10 mg)의 현탁액에 THF (8 mL) 중 4-클로로테트라히드로-2H-피

란 (2.72 g, 22.6 mmol)의 용액을 60°C에서 적가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF (10 mL)로 희석하고, 직접 사용하였다. 그리냐르 시약을 0°C에서 THF (5 mL) 중 G-6 (0.55 g, 1.28 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, NH<sub>4</sub>Cl (10 mL, 포화 수성)로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc=20/1에서 5/1)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 CH<sub>3</sub>CN (10 mL)으로부터 재결정화시켜 화합물 9 (180 mg, 27%)를 고체로서 수득하였다.

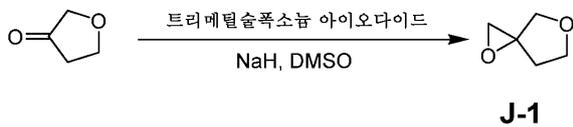
[0693] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.05-3.97 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 3H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.88-1.57 (m, 7H), 1.55-1.33 (m, 11H), 1.33-0.96 (m, 12H), 0.96-0.86 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.72-0.63 (m, 4H).

[0694] HPLC Rt = 8.0분 크로마토그래피에서 4.73분, 50-100 AB.

[0695] MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 497, 실측치 497.

[0696] 실시예 15.

[0697] 화합물 J-1의 합성.



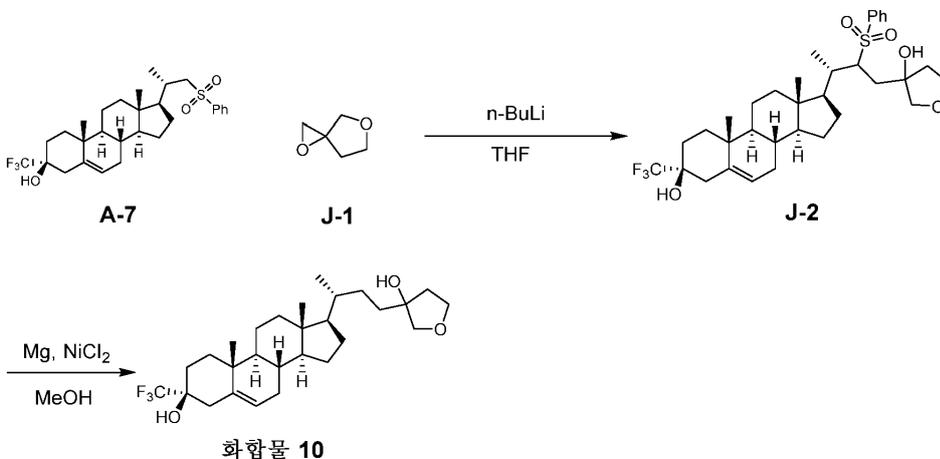
[0698]

[0699] THF (100 mL) 중 트리메틸술폰소늄 아이오다이드 (30.6 g, 150 mmol)의 혼합물에 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 NaH (5.98 g, 미네랄 오일 중 60%, 150 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. DMSO (100 mL) 중 디히드로푸란-3(2H)-온 (10 g, 116 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (500 mL)에 조금씩 붓고, DCM (2 x 500 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 30°C에서 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc, 0%~40%)에 의해 정제하여 J-1 (1.5 g, 13%)을 오일로서 수득하였다.

[0700] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.11-3.90 (m, 3H), 3.66 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.94 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H).

[0701] 실시예 16.

[0702] 화합물 10의 합성.



[0703]

[0704] 단계 1. -70°C에서 N<sub>2</sub> 하에 THF (2 mL) 중 n-BuLi (0.95 mL, 2.38 mmol, 2.5 M)의 용액에 THF (5 mL) 중 A-7 (실시예 3 참조) (500 mg, 0.95 mmol)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, THF (3 mL) 중 J-1 (238 mg, 2.38 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 -70°C에서 10분 동안 교

반하고, 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 J-2 (500 mg)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0705] LCMS Rt = 1.5분 크로마토그래피에서 0.925분, 5-95 AB, MS ESI 계산치 C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 647, 실측치 647.

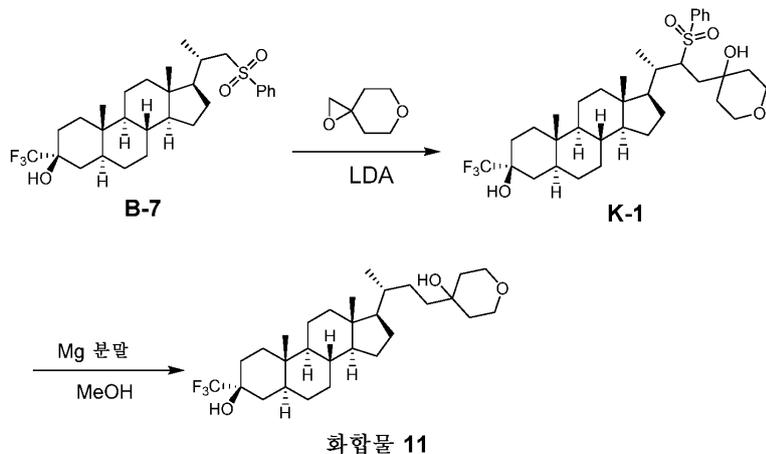
[0706] 단계 2. N<sub>2</sub> 하에 건조 메탄올 20 mL 중 J-2 (300 mg, 0.48 mmol)의 용액에 55℃에서 교반하면서 마그네슘 터닝 (466 mg, 19.2 mmol) (0.5% 수성 HCl, 물, 건조 에탄올, 및 MTBE에 의해 활성화됨) 및 NiCl<sub>2</sub> (12.4 mg, 0.96mmol)를 첨가하였고 연속 수소 발생이 개시되었다. 추가의 2 배치의 마그네슘 터닝 466 mg을 첨가한 후, 대부분의 출발 물질이 소모되었다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 10℃에서 2M HCl (100 mL)을 적가하여 켄칭하였다. DCM (3 x 80 mL)으로 추출한 후, 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0%~50%)에 의해 정제하여 화합물 10 (46 mg, 20%)을 고체로서 수득하였다.

[0707] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.43-5.32 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 2H), 2.11-1.87 (m, 6H), 1.82-1.65 (m, 4H), 1.54-1.38 (m, 7H), 1.33-1.12 (m, 6H), 1.08-0.92 (m, 9H), 0.79-0.61 (m, 4H).

[0708] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.121분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>NNa [M+MeCN+Na]<sup>+</sup> 548, 실측치 548.

[0709] 실시예 17.

[0710] 화합물 11의 합성.



[0711]

[0712] 단계 1. N<sub>2</sub> 하에 -65℃에서 THF (0.5 mL) 중 n-BuLi (452 μL, 헥산 중 2.5 M, 1.13 mmol)의 용액에 THF (2.5 mL) 중 B-7 (200 mg, 0.3797 mmol)의 현탁액을 적가하고, -65℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 후, 디이소프로필아민 (114 mg, 1.13 mmol)을 -65℃에서 첨가하고, 이어서 1,6-디옥사스피로[2.5]옥탄 (65.0 mg, 0.5695 mmol)을 -65℃에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음, 25℃로 서서히 가온하고, 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (30 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 K-1 (380 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0713] 단계 2. MeOH (20 mL) 중 K-1 (0.348 g, 0.543 mmol)의 용액에 60℃에서 Mg (0.520 g, 21.7 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (3.51 mg, 0.0271 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시켰다. 혼합물을 HCl (20 mL, 물 중 1 M)에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하고, NaHCO<sub>3</sub> (2 x 40 mL) 및 염수 (2 x 40 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다.

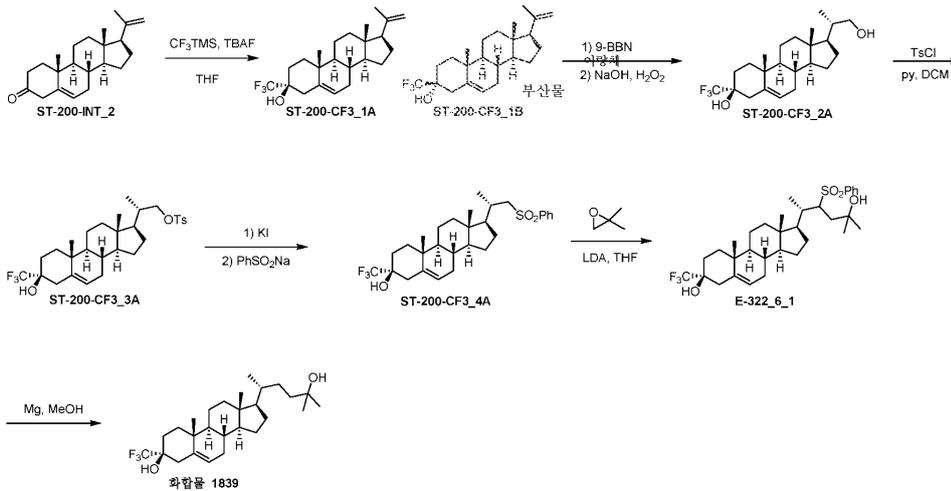
조 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc=10/1에서 2/1)에 의해 정제하여 불순한 화합물 11을 고체 66 mg으로서  
수득하였으며, 이를 CH<sub>3</sub>CN (5 mL)으로부터 25°C에서 연화처리하여 화합물 11 (30 mg, 11%)을 고체로서 수득하였  
다.

[0714] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.84-3.64 (m, 4H), 2.11-1.90 (m, 3H), 1.87-1.61 (m, 6H), 1.51-1.20 (m, 16H),  
1.18-0.96 (m, 7H), 0.94-0.80 (m, 7H), 0.74-0.61 (m, 4H).

[0715] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.170분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C<sub>29</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 483, 실측치 483.

[0716] 실시예 18

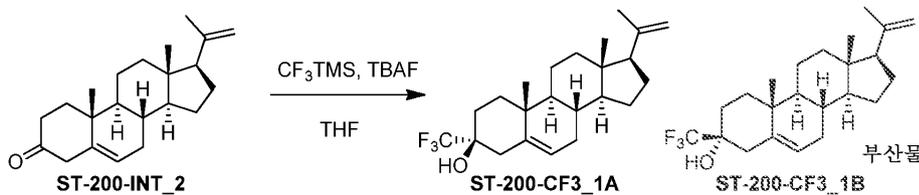
[0717] 화합물 1839의 합성



[0718]

[0719] 중간체 ST-200-INT\_2 또는 A2의 실험은 실시예 3에서 확인할 수 있다.

[0720] ST-200-CF3\_1A의 합성



[0721]

[0722] THF (50 mL) 중 ST-200-INT\_2 (9.5 g, 30.4 mmol) 및 TMSCF<sub>3</sub> (12.9 g, 91.2 mmol)의 용액을 30분 내에 0°C에서  
THF (100 mL) 중 CsF (462 mg, 3.04 mmol)의 현탁액에 적가하였다. 혼합물을 10°C에서 16시간 동안 교반하였  
다. TLC는 출발 물질이 잔류한다는 것을 보여주었다. 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. TBAF (3 mL, THF 중 1 M,  
3 mmol, 알드리치)를 0°C에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 10°C에서 1시간 동안 교반하였다. TBAF (91.2  
mL, THF 중 1 M, 91.2 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 10°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합  
물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시키고, 물 (3 x 100 mL)로 세척하고, 진공 하  
에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 또 다른 배치의 9.5 g ST-200-INT\_2와 합하고, 실리카 겔 칼럼  
(PE:EtOAc = 30:1에서 20:1)에 의해 4 부분으로 정제하여 ST-200-CF3\_1B (2.3 g, 순도 83%, 수율 8%) 및 ST-  
200-CF3\_1A (6.2 g, 순도 32%, 수율 8%)를 수득하였다. 불순한 ST-200-CF3\_1A 3.0 g을 단계에 직접 사용하였  
고, 또 다른 3.2 g은 실리카 겔 칼럼 (PE:EtOAc = 30:1에서 20:1)에 의해 정제하고 MeCN (10 mL)으로부터 재결  
정화시켜 ST-200-CF3\_1A (0.5 g, 순도 94%)를 수득하였다.

[0723] 주: ST-200-CF3\_1A 및 ST-200-CF3\_1B는 <sup>3</sup>JH,CF<sub>3</sub> (FDCS)으로부터 동일하였다. (J. Org. Chem. 2015, 80, 1754)

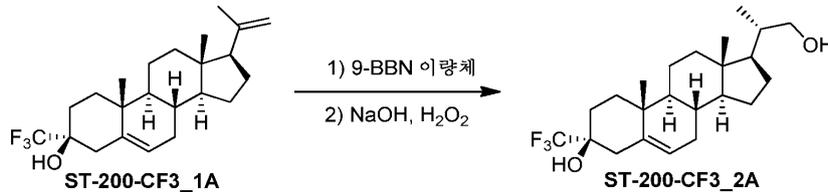
[0724] ST-200-CF3\_1A:

[0725]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.43-5.33 (m, 1H), 4.85 (s, 1H); 4.71 (s, 1H); 2.49 (s, 2H); 2.11-1.97 (m, 4H), 1.95-1.32 (m, 14H), 1.30-0.98 (m, 7H), 0.59 (s, 3H).

[0726] ST-200-CF3\_1B:

[0727]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.54-5.41 (m, 1H), 4.86 (s, 1H); 4.72 (s, 1H); 2.78-2.65 (m, 1H); 2.18-1.97 (m, 3H), 1.95-1.35 (m, 16H), 1.32-0.98 (m, 7H), 0.59 (s, 3H).

[0728] ST-200-CF3\_2A의 합성

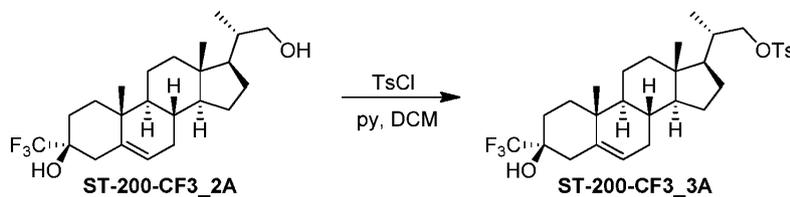


[0729]

[0730] 9-BBN 이량체 (2.19 g, 9.01 mmol)를 THF (35 mL) 중 ST-200-CF3\_1A (3 g, 불순)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에, EtOH (4.5 mL), NaOH (15.6 mL, 5 M, 수성) 및  $\text{H}_2\text{O}_2$  (7.83 mL, 10 M, 수성)를 적가하고, 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (100 mL, 10%, 수성)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 실리카 겔 칼럼 (PE:EtOAc = 10:1에서 7:1)에 의해 정제하여 ST-200-CF3\_2A (1.2 g, 순도 79%, 수율 30%)를 고체로서 수득하였다.

[0731]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.42-5.32 (m, 1H), 3.64 (dd,  $J = 2.8, 10.4$  Hz, 1H), 3.36 (dd,  $J = 6.8, 10.4$  Hz, 1H), 2.50 (s, 2H), 2.32-1.92 (m, 4H), 1.92-1.70 (m, 4H), 1.70-1.29 (m, 8H), 1.29-0.91 (m, 11H), 0.71 (s, 3H).

[0732] ST-200-CF3\_3A의 합성

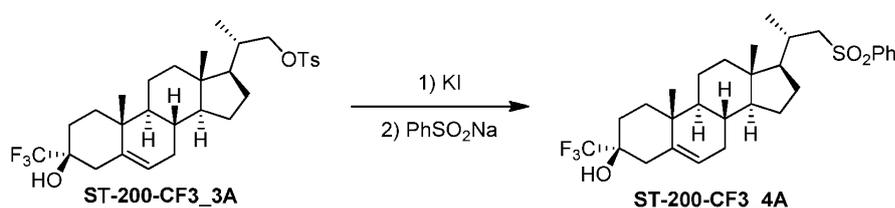


[0733]

[0734] TsCl (1.14 g, 5.98 mmol)을 DCM (5 mL) 및 py (3.5 mL) 중 ST-200-CF3\_2A (1.2 g, 2.99 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. PE (10 mL)를 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 물 (10 mL) 및 염수 (10 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE:DCM:EtOAc = 5:1:0.3에서 5:1:0.4)에 의해 정제하여 ST-200-CF3\_3A (1.05 g, 64%)를 고체로서 수득하였다.

[0735]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.40-5.33 (m, 1H), 3.97 (dd,  $J = 2.8, 9.2$  Hz, 1H), 3.77 (dd,  $J = 6.4, 9.2$  Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.10-1.88 (m, 5H), 1.82-1.35 (m, 9H), 1.30-0.82 (m, 12H), 0.64 (s, 3H).

[0736] ST-200-CF3\_4A의 합성

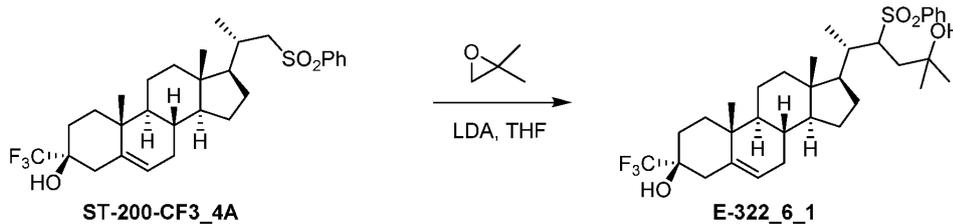


[0737]

[0738] KI (1.25 g, 7.56 mmol)를 DMF (5 mL) 중 ST-200-CF<sub>3</sub>3A (1.05 g, 1.89 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 PhSO<sub>2</sub>Na (0.93 g, 5.67 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 물 (10 mL) 및 DCM (30 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, PE/DCM (10 mL, 5:1)으로부터 연화처리하여 ST-200-CF<sub>3</sub>4A (600 mg, 61%)를 고체로서 수득하였다.

[0739] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98-7.87 (m, 2H), 7.70-7.52 (m, 3H), 5.39-5.31 (m, 1H), 3.14 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 9.6, 14.0 Hz, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.20-1.88 (m, 5H), 1.88-1.68 (m, 4H), 1.60-1.33 (m, 5H), 1.30-0.82 (m, 12H), 0.64 (s, 3H).

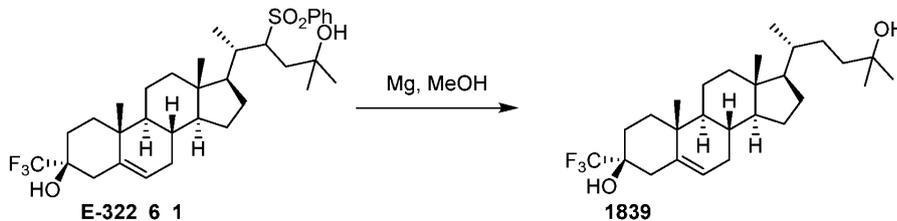
[0740] E-322\_6\_1의 합성



[0741]

[0742] 디이소프로필아민 (3.76 mmol, 380 mg)을 -70℃에서 N<sub>2</sub> 하에 THF (2 mL)에 첨가하고, 이어서 n-BuLi (3.42 mmol, 1.36 mL, 헥산 중 2.5M, 3.0 당량)를 첨가하였다. 반응물을 15℃로 가온되도록 한 다음, -70℃로 재냉각시켰다. THF (5 mL) 중 ST-200-CF<sub>3</sub>4A (1.14 mmol, 600 mg)의 현탁액을 현탁액에 첨가하였다. -70℃에서 30분 동안 교반한 후, THF (1 mL) 중 2,2-디메틸옥시란 (2.28 mmol, 218 mg, 2.0 당량)의 용액을 5분에 걸쳐 첨가하였다 (약간 발열, 내부 T < -70℃ 유지시킴). 이어서, 반응물을 15℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 킨칭하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 ST-200-CF<sub>3</sub>5A (600 mg, 조 물질)를 발포체로서 수득하였다.

[0743] 1839의 합성



[0744]

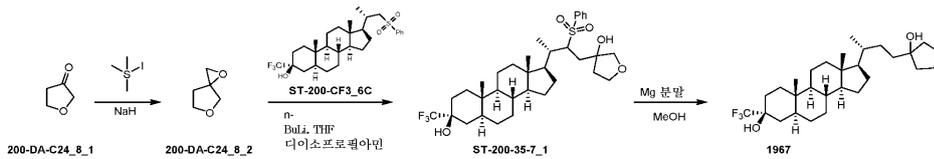
[0745] Mg 분말 (960 mg, 40 mmol)을 55℃에서 MeOH (10 mL) 중 E-322\_6\_1 (600 mg, 1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 2 M)로 킨칭하고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 170 mg 불순한 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼: 듀라셸(DuraShell) 150\*25mm\*5um), 구배: 75-100% B (A= 0.05% HCl/H<sub>2</sub>O, B= MeCN), 유량: 30 mL/분)에 의해 다시 정제하여 1839 (66 mg, 14%)를 고체로서 수득하였다.

[0746] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.37-5.36 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.56-1.35 (m, 7H), 1.34-1.22 (m, 3H), 1.21-1.07 (m, 10H), 1.06 (s, 3H), 1.05-0.98 (m, 2H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.68 (s, 3H).

[0747] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.277분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 439, 실측치 439.

[0748] 실시예 19

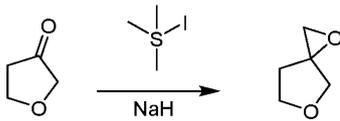
[0749] 1967의 합성



[0750]

[0751] ST-200-CF3\_6C 또는 B7의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있다.

[0752] 200-DA-C24\_8\_2의 합성



200-DA-C24\_8\_1

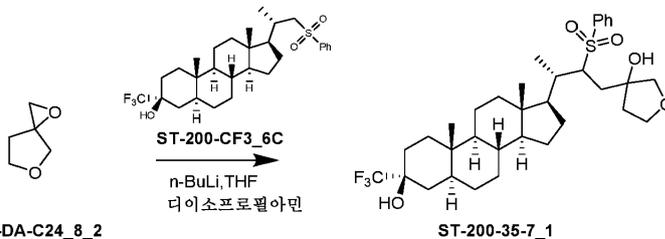
200-DA-C24\_8\_2

[0753]

[0754] 수소화나트륨 (18.0 g, 미네랄 오일 중 60%, 452 mmol)을 0°C에서 N<sub>2</sub> 하에 THF (300 mL) 중 트리메틸술폭소늄 아이오다이드 (92.2 g, 452 mmol)의 혼합물에 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. DMSO (300 mL) 중 디히드로푸란-3(2H)-온 (30 g, 348 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (500 mL)에 조금씩 붓고, DCM (2 x 500 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 30°C에서 농축시켜 200-DA-C24\_8\_2 (32 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였다. 잔류물로부터 3 g을 칼럼 (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, PE)에 의해 정제하여 200-DA-C24\_8\_2 (0.6 g)를 오일로서 수득하였다.

[0755] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.09-3.90 (m, 4H), 3.03 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.28 (td, J = 8.0, 13.6 Hz, 1H), 1.93 (m, 1H).

[0756] ST-200-35-7\_1의 합성



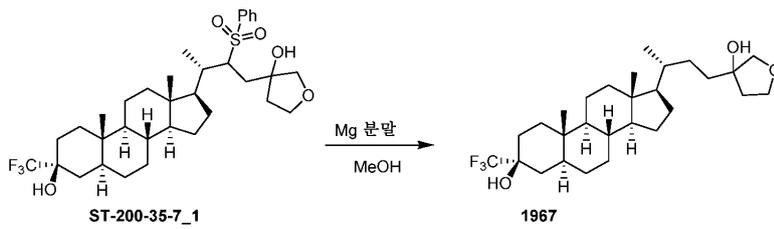
200-DA-C24\_8\_2

ST-200-35-7\_1

[0757]

[0758] THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (500 mg, 0.9493 mmol)의 현탁액을 THF (0.5 mL) 중 n-BuLi (1.13 mL, 헥산 중 2.5 M, 2.84 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -65°C에서 적가하였다. 혼합물을 -65°C에서 30분 동안 교반하였다. 디이소프로필아민 (286 mg, 2.84 mmol)을 -65°C에서 첨가하였다. 다음에, 200-DA-C24\_8\_2 (95.0 mg, 0.9493 mmol)를 -65°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음 25°C로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (30 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-35-7\_1 (900 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0759] 1967의 합성



[0760]

[0761] Mg (686 mg, 28.6 mmol)를 MeOH (10 mL) 중 조 ST-200-35-7\_1 (900 mg)의 용액에 첨가하였다. 다음에, 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 수성 HCl (10 mL, 4 M)을 반응 혼합물에 첨가한 다음, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 30/1)에서 10/1)에 의해 정제하여 불순한 1967 (460 mg)을 고체로서 수득하였다.

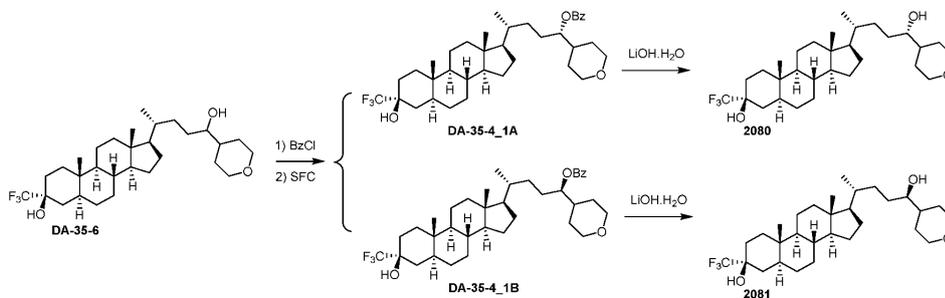
[0762] 불순한 1967 (460 mg)을 MeCN (2 mL)으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 1967 (175 mg)을 고체로서 수득하였다. 모액을 진공 하에 농축시켜 불순한 ST-200-35-7 (220 mg)을 고체로서 수득하였다.

[0763] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.10-4.00 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 7H), 1.20-1.00 (m, 5H), 1.00-0.88 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.66 (s, 3H).

[0764] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.148분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>Na[M+MeCN+Na]<sup>+</sup> 550, 실측치 550.

[0765] 실시예 20

[0766] 2080 및 2081의 합성

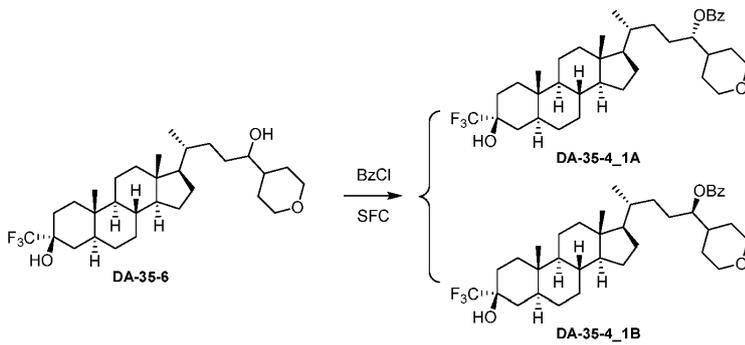


[0767]

[0768] 입체화학을 X선 데이터에 의해 확인하였다.

[0769] 중간체 DA-35-6의 실험은 실시예 14에서 확인할 수 있다.

[0770] DA-35-4\_1A& DA-35-4\_1B의 합성



[0771]

[0772] Py (498 mg, 6.30 mmol) 및 BzCl (531 mg, 3.78 mmol)을 DCM (5 mL) 중 DA-35-6 (130 mg, 0.252 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O (5 mL)를 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 HCl (10 mL, 1 M, 수성), NaHCO<sub>3</sub> (10 mL, 포화 수성)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (PE: EtOAc =20:1에서 10:1)에 의해 정제하여 DA-35-4\_1 (170 mg, 불순)을 수득하였다. 불순한 DA-35-4\_1 (170 mg)을 SFC (칼럼: 키랄팩 AD-3 50\*4.6mm I.D., 3um); 조건: 염기-IPA; 구배: 5-40% B; 유량: 4 mL/분)에 의해 분리하여 DA-35-4\_1A (56 mg, 36%, Rt = 4.889분, 100%de) 및 DA-35-4\_1B (80 mg, 51%, Rt = 5.283분, 100%de)를 수득하였다.

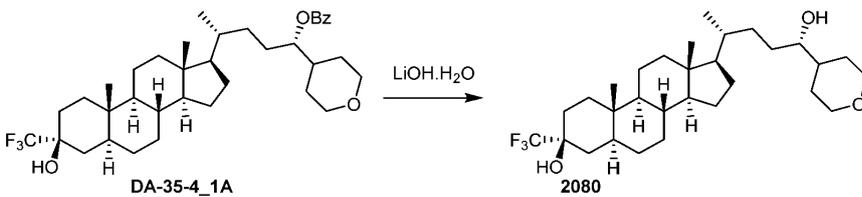
[0773] DA-35-4\_1A:

[0774] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.04-4.94 (m, 1H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.10-1.84 (m, 4H), 1.84-1.58 (m, 8H), 1.53-1.23 (m, 12H), 1.22-0.94 (m, 8H), 0.94-0.80 (m, 7H), 0.72-0.57 (m, 4H).

[0775] DA-35-4\_1B:

[0776] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.05-4.96 (m, 1H), 4.03-3.93 (m, 2H), 3.44-3.30 (m, 2H), 2.10-1.59 (m, 12H), 1.53-1.23 (m, 12H), 1.22-0.94 (m, 8H), 0.93-0.81 (m, 7H), 0.72-0.60 (m, 4H).

[0777] 2080의 합성



[0778]

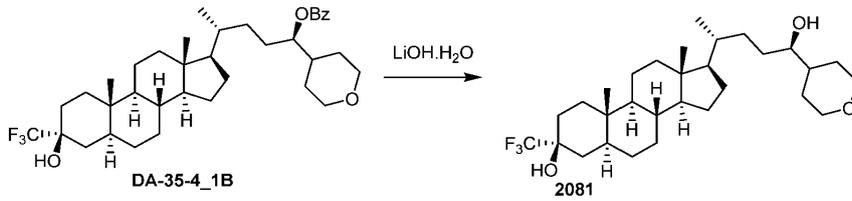
[0779] 물 (1 mL) 중 LiOH.H<sub>2</sub>O (284 mg, 6.78 mmol)의 용액을 THF (5 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 DA-35-4\_1A (56 mg, 0.090 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, H<sub>2</sub>O (5 mL)로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeCN (2 mL)으로부터 25℃에서 연화처리하여 2080 (12 mg, 26%)을 고체로서 수득하였다.

[0780] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.05-3.95 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 2H), 1.75-1.25 (m, 17H), 1.24-0.90 (m, 16H), 0.89-0.75 (m, 3H), 0.65-0.60 (m, 4H).

[0781] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.205분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup> 497,

실측치 497.

[0782] 2081의 합성



[0783]

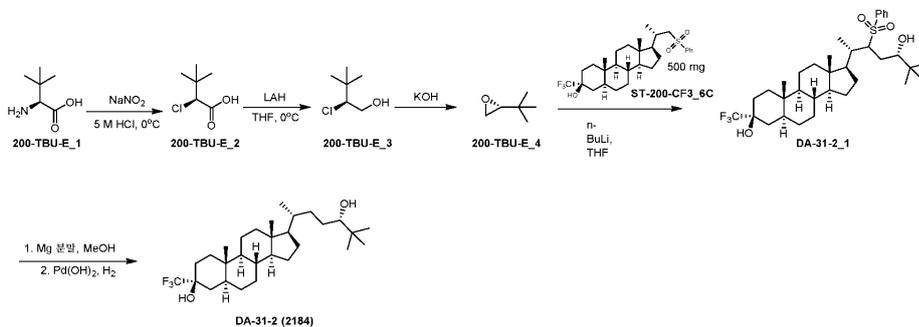
[0784] 물 (1 mL) 중 LiOH.H<sub>2</sub>O (405 mg, 9.67 mmol)의 현탁액을 THF (5 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 DA-35-4\_1B (80 mg, 0.129 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, H<sub>2</sub>O (5 mL)로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 MeCN (2 mL)으로부터 25℃에서 연화처리하여 2081 (32 mg, 48%)을 고체로서 수득하였다.

[0785] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.05-3.95 (m, 2H), 3.40-3.25 (m, 3H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.89-1.60 (m, 8H), 1.59-1.35 (m, 10H), 1.34-0.95 (m, 11H), 0.94-0.75 (m, 7H), 0.65-0.60 (m, 4H).

[0786] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.205분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup> 497, 실측치 497.

[0787] 실시예 21

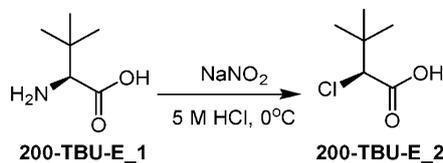
[0788] 2184의 합성



[0789]

[0790] ST-200-CF3\_6C 또는 B7의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있었다.

[0791] 200-TBU-E\_2의 합성

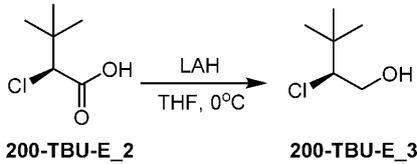


[0792]

[0793] 200-TBU-E<sub>1</sub> (131 g, 998 mmol)을 5 N 염산 1690 mL 중에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물 400 mL 중 아질산나트륨 (109 g, 1.59 mol)의 사전 냉각된 용액을 적가한 다음, 반응 혼합물을 5℃ 미만으로 유지시켰다. 5시간 후, 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 고체 탄산나트륨 (100 g)을 조금씩 조심스럽게 첨가하였다. 반응 혼합물을 이소프로필 에테르 (500 mL\*2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 증류에 의해 분리시켜 200-TBU-E<sub>2</sub> (48 g, 32%)를 고체로서 수득하였다.

[0794]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.12 (s, 1H), 1.13 (s, 9H).

[0795] 200-TBU-E\_2의 합성

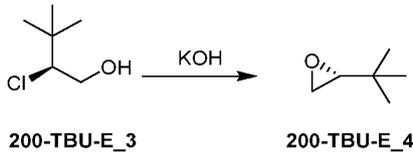


[0796]

[0797]  $\text{LiAlH}_4$  (14.4 g, 381 mmol)를 0°C에서 THF (500 mL) 중 200-TBU-E\_2 (48 g, 318 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C로 가온하고, 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 물/THF (100 mL, 1/1)를 첨가하고, pH를 HCl (1 mol/L)을 사용하여 2~3으로 조정하였다. 혼합물을 EA (2 x 500 mL)로 추출하고, 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 200-TBU-E\_3 (36 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였다. 이 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0798]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.92-3.86 (m, 2H), 3.68-3.63 (m, 1H), 1.04 (s, 9H).

[0799] 200-TBU-E\_4의 합성

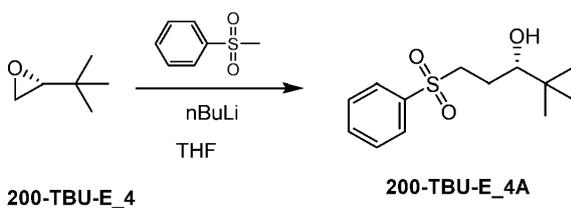


[0800]

[0801] 200-TBU-E\_3 (16 g, 117 mmol)을 0°C에서 물 (13 ml) 중 수산화칼륨 (13.1 g, 234 mmol)의 용액에 첨가하였다. 빙조를 20°C의 수조로 대체하였다. 고리화 반응이 진행됨에 따라, 염화칼륨의 침전물이 형성되었다. 10분 후, 조 온도를 천천히 50°C로 상승시켰다. 생성물을 증류에 의해 단리시켜 200-TBU-E\_4 (6 g, 51.2%)를 오일로서 수득하였다. UV 기에 의한 보호 후 100%ee.

[0802]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.73-2.71 (m, 1H), 2.64-2.63 (m, 1H), 2.62-2.59 (m, 1H), 0.91 (s, 9H).

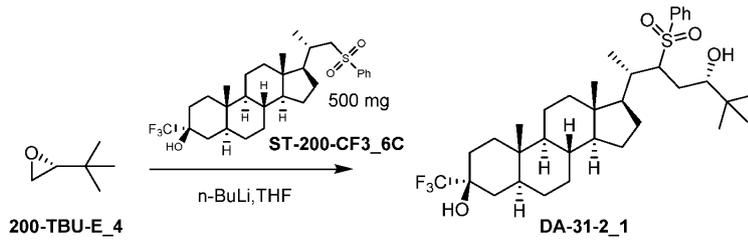
[0803] 키랄 에폭시드의 ee 확인 방법



[0804]

[0805] n-BuLi (2.5 M, 1.99 mmol, 0.8 mL)를 THF (5 mL) 중 (메틸술포닐)벤젠 (342 mg, 2.19 mmol)의 용액에 -70°C에서  $\text{N}_2$  하에 적가하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, 200-TBU-E\_4 (100 mg, 0.998 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (100 mL)에 붓고, EA (2 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EA = 5/1)에 의해 정제하여 200-TBU-E\_4A (80 mg, 31.3%)를 오일로서 수득하였다. 생성물의 ee는 키랄 HPLC에 의해 100%인 것으로 결정되었다.

[0806] DA-31-2\_1의 합성

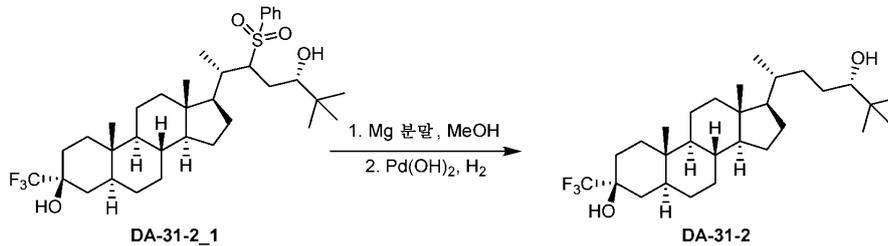


[0807]

[0808] n-BuLi (0.416 mL, 2.5 M, 1.03 mmol)를 THF (1 mL) 중 디이소프로필아민 (110 mg, 1.09 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 -70°C로 재냉각시켰다. 혼합물에 -70°C에서 THF (2 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (250 mg, 0.474 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. THF (1 mL) 중 (R)-2-(tert-부틸)옥시란 (56.8 mg, 0.568 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C로 천천히 가온하고, 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (20 mL)으로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 DA-31-2\_1 (300 mg)을 고체로서 수득하였다.

[0809] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95-7.85 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 6H), 1.55-1.20 (m, 11H), 1.20-1.00 (m, 7H), 0.93 (s, 9H), 0.90-0.80 (m, 5H), 0.70-0.50 (m, 3H), 0.45 (s, 3H).

[0810] DA-31-2의 합성



[0811]

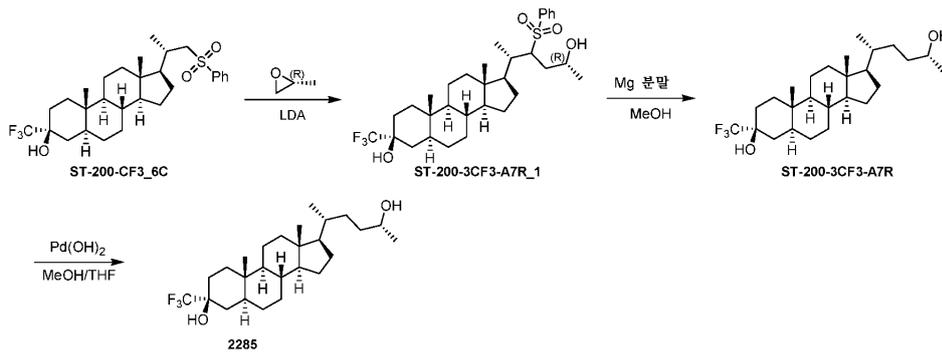
[0812] Mg (229 mg, 9.55 mmol)를 MeOH (5 mL) 중 DA-31-2\_1 (300 mg, 0.478 mmol)의 용액에 첨가하였다. 다음에, 반응물을 N<sub>2</sub> 하에 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 수성 HCl (10 mL, 4 M)을 반응 혼합물에 첨가한 다음, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 30/1에서 10/1)에 의해 정제하여 불순한 DA-31-2 (100 mg, 불순)를 고체로서 수득하였다. 건조 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (50 mg)를 MeOH/THF = 1/1 (4 mL) 중 DA-31-2 (100 mg, 불순, 0.205 mol)의 용액에 첨가하였다. 다음에, 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 및 50 Psi 하에 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, THF (3 x 5 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 진공 하에 농축시켜 조 DA-31-2 (85 mg)를 고체로서 수득하였으며, 이를 MeCN (2 mL)으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 DA-31-2 (60 mg, 71%)를 고체로서 수득하였다.

[0813] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.20-3.05 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.90-1.60 (m, 7H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.40-1.10 (m, 14H), 1.10-1.00 (m, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.75-0.66 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).

[0814] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.356분, 30-90 AB, 순도 99%, MS ESI 계산치 C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>O[M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 469, 실측치 469.

[0815] 실시예 22

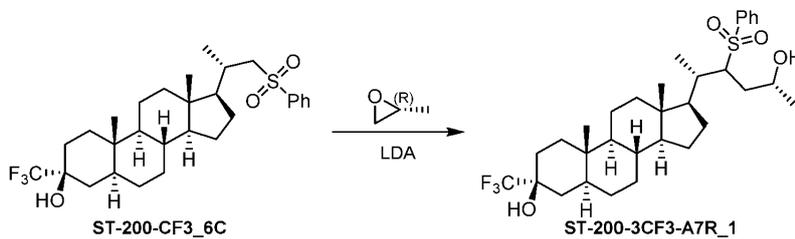
[0816] 2285의 합성



[0817]

[0818] ST-200-CF3\_6C 또는 B7의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있다.

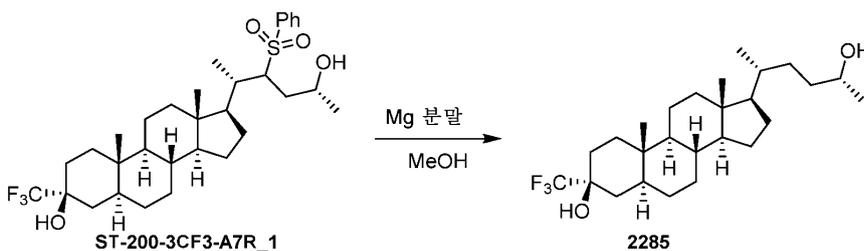
[0819] ST-200-3CF3-A7R\_1의 합성



[0820]

[0821] THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (250 mg, 0.475 mmol)의 현탁액을 THF (0.5 mL) 중 n-BuLi (568  $\mu\text{L}$ , 핵산 중 2.5 M, 1.42 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에  $-78^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. 2-(메틸)옥시란 (41.3 mg, 0.712 mmol)의 용액을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음  $25^\circ\text{C}$ 로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수성 (30 mL)에 의해 퀘칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-3CF3-A7R\_1 (340 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

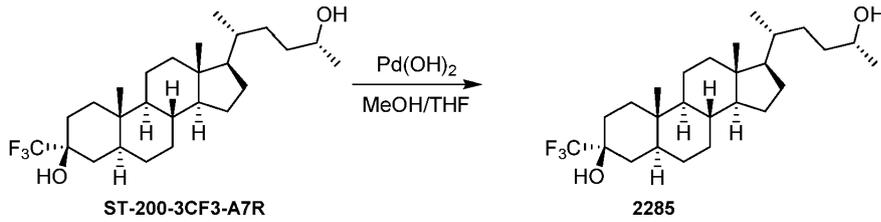
[0822] 2285의 합성



[0823]

[0824] Mg 분말 (556 mg, 23.2 mmol)을 건조 메탄올 (30 mL) 중 ST-200-3CF3-A7R\_1 (340 mg, 0.581 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에  $60^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지  $10^\circ\text{C}$ 에서 2 M HCl (50 mL)을 적가하여 퀘칭하였다. EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 후, 유기 층을 포화  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼에 의해 PE/EtOAc=20/1에서 5/1로 용리하여 정제하여, 2285 (80 mg, 일부 22-23 올레핀을 함유하는 불순)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0825] ST-200-3CF3-A7R의 합성



[0826]

[0827] Pd(OH)<sub>2</sub> (20%, 126 mg, 0.180 mmol)를 MeOH/THF (10 mL/10 mL) 중 2285 (80 mg, 0.180 mmol)의 용액에 Ar 하에 첨가하였다. N<sub>2</sub> 및 H<sub>2</sub>로 3회 탈기한 후, 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기 (50 psi) 하에 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 목적 생성물이 생성되었고, 촉매를 흡인에 의해 제거하고, 여과물을 농축시켜 2285 (50 mg, 불순)를 고체로서 수득하였으며, 이를 MeCN (3 mL)으로부터 25°C에서 연화처리하여 2285 (36 mg, 45%)를 고체로서 수득하였다.

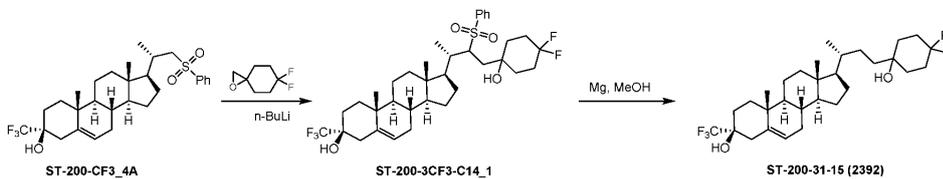
[0828] 2285

[0829] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.74-3.72 (m, 1H), 2.08-2.06 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 3H), 1.52-1.22 (m, 13H), 1.21-0.96 (m, 10H), 0.95-0.86 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.73-0.62 (m, 4H)

[0830] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.199분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>26</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>O [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 427, 실측치 427.

[0831] 실시예 23

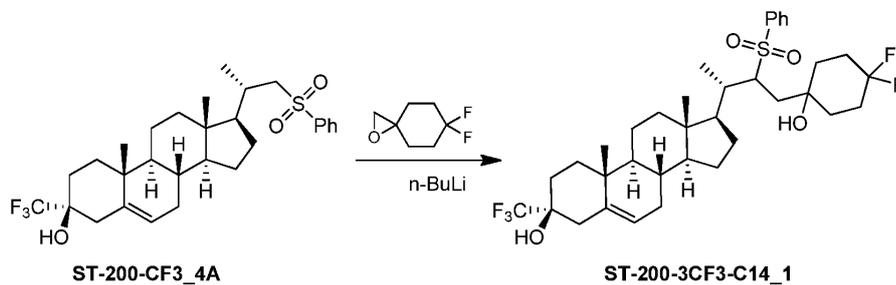
[0832] 2392의 합성



[0833]

[0834] 중간체 ST-200-CF3\_4A 또는 A7의 실험은 실시예 3에서 확인할 수 있다.

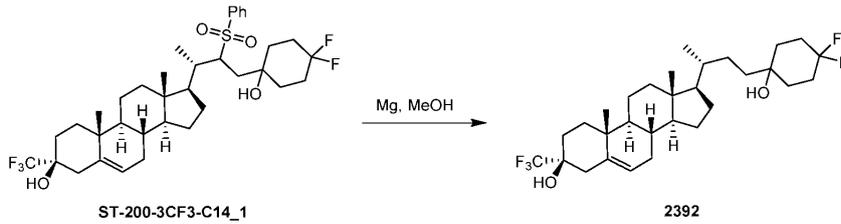
[0835] ST-200-3CF3-C14\_1의 합성



[0836]

[0837] BuLi (0.476 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.19 mmol)를 THF (0.5 mL)에 첨가하였다. THF (3 mL) 중 ST-200-CF3\_4A (250 mg, 0.476 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 6,6-디플루오로-1-옥사스피로[2.5]옥탄 (210 mg, 1.42 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25°C로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. NH<sub>4</sub>Cl (50 mL, 포화 수성)을 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 ST-200-3CF3-C14\_1 (300 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0838] 2392의 합성



[0839]

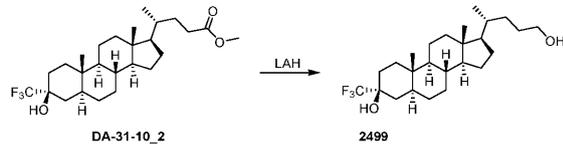
[0840] MeOH (20 mL) 중 ST-200-31-15\_1 (300 mg, 0.445 mmol)의 용액을 55°C에서 가열하였다. Mg 분말 (427 mg, 17.8 mmol)을 55°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 환류하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 1N)로 킨칭하고, 이어서 DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 불순한 생성물 (110 mg)을 수득하였으며, 이를 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm, 5μm), 구배: 35-35% B (A= 0.1%NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B= MeOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 다시 정제하여 2392 (72 mg, 30%)를 고체로서 수득하였다.

[0841] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.38-5.35 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.20-1.81 (m, 9H), 1.80-1.71 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 5H), 1.56-1.36 (m, 7H), 1.35-1.22 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 1.04-0.92 (m, 6H), 0.68 (s, 3H).

[0842] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.248분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>44</sub>F<sub>5</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 515, 실측치 515.

[0843] 실시예 24

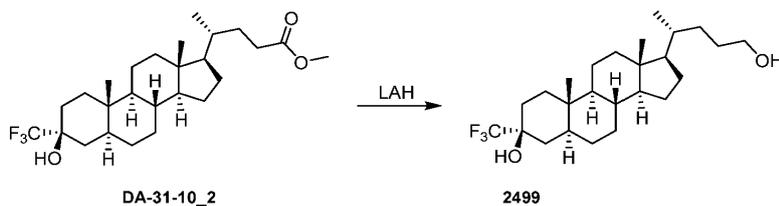
[0844] 2499의 합성



[0845]

[0846] DA-31-10\_2의 합성은 실시예 11에서 확인할 수 있다.

[0847] 2499의 합성



[0848]

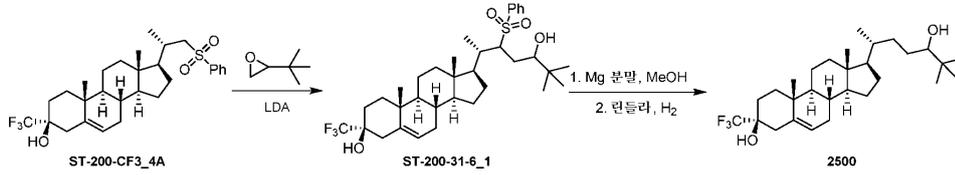
[0849] THF (80 mL) 중 LiAlH<sub>4</sub> (1.03 g, 27.4 mmol)의 현탁액에 THF (20 mL) 중 DA-31-10\_2 (6.3 g, 13.7 mmol)의 용액을 0°C에서 N<sub>2</sub> 하에 적가하였다. 반응물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물/THF (1/10, 40 mL)로 킨칭하였다. 혼합물에 2 M HCl (100 mL)을 0°C에서 첨가하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 2499 (5 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다. 불순한 DA-31-10\_3 100 mg을 CH<sub>3</sub>CN (5 mL)으로 25°C에서 3시간 동안 연화처리하여 2499 (52 mg, 52%)를 고체로서 수득하였다.

[0850] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70-3.50 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 14H), 1.15-0.80 (m, 12H), 0.70-0.60 (m, 4H).

[0851] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.179분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>25</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 413, 실측치 413.

[0852] 실시예 25

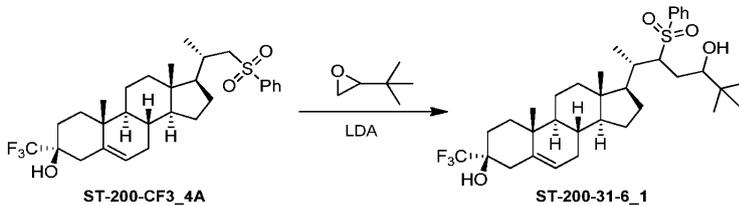
[0853] 2500의 합성



[0854]

[0855] 중간체 ST-200-CF3\_4A의 실험은 실시예 3에서 확인할 수 있다.

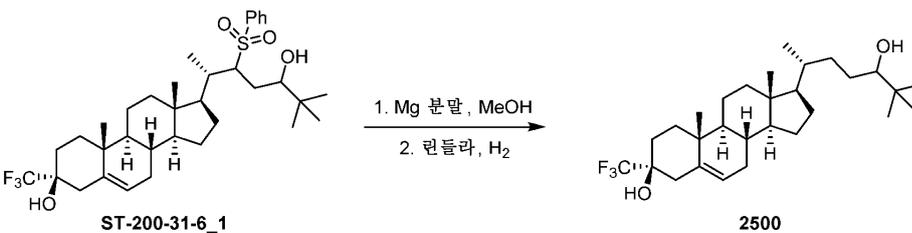
[0856] ST-200-31-6\_1의 합성



[0857]

[0858] n-BuLi (568 μL, 헥산 중 2.5 M, 1.42 mmol)를 THF (0.5 mL) 중 디이소프로필아민 (143 mg, 1.42 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -78°C에서 첨가하였다. THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_4A (250 mg, 0.476 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 2-(tert-부틸)옥시란 (71.5 mg, 0.715 mmol)의 용액을 -78°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음 25°C로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (30 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-31-6\_1 (350 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0859] 2500의 합성



[0860]

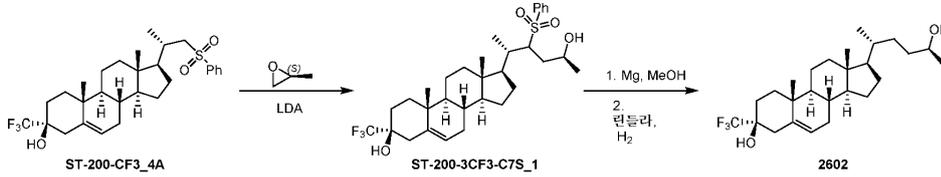
[0861] MeOH (25 mL) 중 ST-200-31-6\_1 (350 mg, 0.6081 mmol)의 용액을 60°C에서 가열하였다. Mg 분말 (584 mg, 24.3 mmol)을 60°C에서 4 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2 M)로 켄칭하고, DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 불순한 생성물을 고체 112 mg으로서 수득하였으며, 이를 MeCN (3 mL)으로 25°C에서 연화처리하여 70 mg을 고체로서 수득하였다. 70 mg 생성물을 THF (8 mL) 중에 용해시키고, N<sub>2</sub> 하에 린들라 (100 mg)로 처리하였다. 혼합물을 진공 하에 탈기하고, H<sub>2</sub> (15 psi)로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub> (15 psi) 하에 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 0-20% EtOAc)에 의해 정제하여 순수한 2500 (20 mg)을 고체로서 수득하였다.

[0862] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 5.40-5.30 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 1H), 2.50-2.45 (s, 2H), 2.05-2.00 (m, 4H), 1.96-1.33 (m, 13H), 1.33-1.20 (m, 7H), 1.20-0.80 (m, 16H), 0.68 (s, 3H).

[0863] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.404분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치  $C_{28}H_{46}F_3O [M-H_2O+H]^+$  467, 실측치 467.

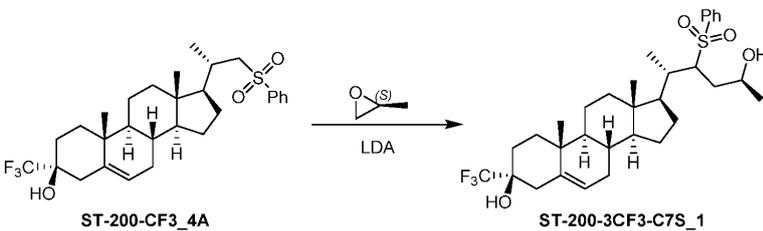
[0864] 실시예 26

[0865] 2602의 합성



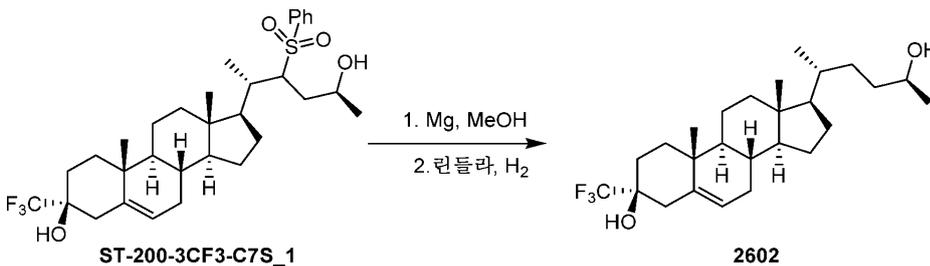
[0866] 중간체 ST-200-CF3\_4A 또는 A7의 실험은 실시예 3에서 확인할 수 있다.

[0868] ST-200-3CF3\_C7S\_1의 합성



[0869] THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_4A (250 mg, 0.476 mmol)의 현탁액을 THF (0.5 mL) 중 n-BuLi (0.568 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.42 mmol)의 용액에  $N_2$  하에  $-65^\circ C$ 에서 적가하였다. 혼합물을 디이소프로필아민 (143 mg, 1.42 mmol)에 첨가하고,  $-65^\circ C$ 에서 30분 동안 교반하였다. (S)-2-메틸옥시란 (33.1 mg, 0.571 mmol)의 용액을  $-65^\circ C$ 에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음  $25^\circ C$ 로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을  $25^\circ C$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $NH_4Cl$  수성 (30 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-3CF3-C7S\_1 (250 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0871] 2602의 합성



[0872] Mg 분말 (415 mg, 17.1 mmol)을 건조 메탄올 (20 mL) 중 ST-200-3CF3-C7S\_1 (250 mg, 0.428 mmol) 및 염화니켈 (II) (13.8 mg, 0.107 mmol)의 용액에  $N_2$  하에 첨가하고, 혼합물을  $50^\circ C$ 에서 교반하였고, 연속 수소 발생이 개시되었다. 반응 혼합물을  $60^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에, 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지  $10^\circ C$ 에서 2M HCl (100 mL)을 적가하여 켄칭하였다. EtOAc (2 x 150 mL)로 추출한 후, 합한 유기 층을 포화  $NaHCO_3$  수성 (300 mL), 염수 (300 mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE:EtOAc=4:1)에 의해 정제하여 고체 100 mg을 수득하였다 (잔류물은 13% 22, 23 알켄을 함유하고 있음). 불순한 잔류물을 THF (20 mL) 중에 용해시키고,  $N_2$  하에 린들라 (15.9 mg, 0.225 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 탈기하고,  $H_2$ 로 여러 번 퍼징하였다. 혼합물을  $H_2$  하에  $25^\circ C$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터를 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 SFC (칼

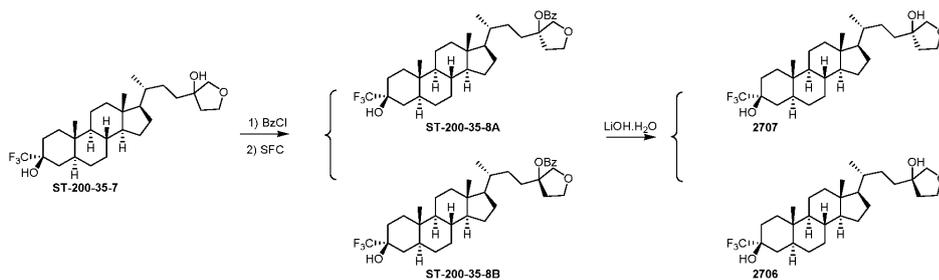
럼: C2 250mm\*30mm, 10um), 구배: 35-35% B (A= 0.1%NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B= EtOH), 유량: 50 mL/분)에 의해 정제하여 2602 (16 mg, 54%)를 고체로서 수득하였다.

[0874] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-3.5 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 7H), 1.69-1.50 (m, 6H), 1.49-1.20 (m, 10H), 1.19-0.90 (m, 11H), 0.68 (s, 3H).

[0875] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.202분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>O [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 425, 실측치 425.

[0876] 실시예 27

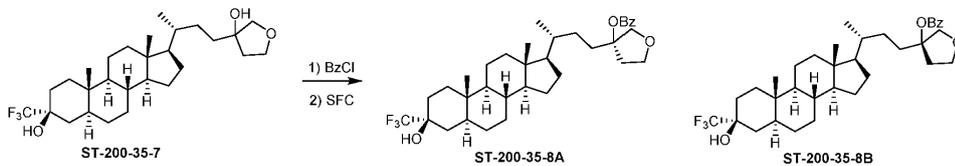
[0877] 2706 및 2707의 합성



[0878]

[0879] 중간체 ST-200-CF3\_4A의 실험은 실시예 3에서 확인할 수 있다. ST-200-35-7은 실시예 19에서 확인할 수 있다. 2707의 입체화학은 X선에 의해 확인하였다.

[0880] ST-200-35-8A/8B의 합성



[0881]

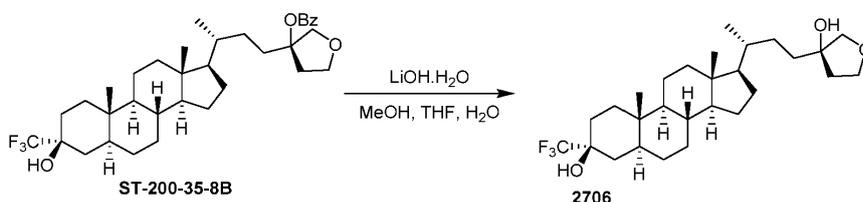
[0882] BzCl (258 mg, 1.84 mmol)을 0°C에서 피리딘 (5 mL) 중 ST-200-35-7 (300 mg, 0.616 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (10 mL)을 0°C에서 첨가하고, DCM (3 x 10 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 1M HCl (10 mL), 포화 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mL) 및 염수로 세척하였다. 혼합물을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 정제용-TLC (PE/EA= 5/1)에 의해 정제하여 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 SFC에 의해 2회 (기기: MG-II; 방법: 칼럼: AD (250mm\*30mm, 5um); 조건: 0.1%NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O ETOH; 개시 B: 40%; 종료 B: 40%; 유량 (ml/분): 60; 주입: 90) 분리하여 피크 1 (Rt = 5.134분)을 ST-200-35-8B (44 mg, 12%)로서, 및 피크 2 (Rt = 5.766분)를 ST-200-35-8A (38 mg, 10%)로서 둘 다 고체로서 수득하였다.

[0883] ST-200-35-8B:

[0884] SFC Rt = 10.0분 크로마토그래피에서 5.134분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 100%de.

[0885] ST-200-35-8A:

[0886] 2706의 합성



[0887]

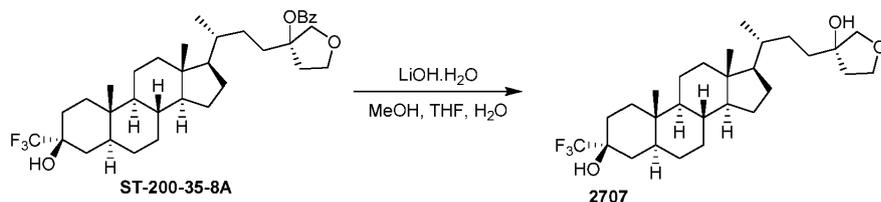
[0888] MeOH (0.2 mL), 물 (0.2 mL) 및 LiOH.H<sub>2</sub>O (31.2 mg, 0.744 mmol)를 THF (0.4 mL) 중 ST-200-35-8B (44 mg, 0.0744 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. EtOAc (5 mL) 및 물 (2 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, MeCN (1 mL)으로부터 연화처리하여 2706 (24 mg, 66%)을 고체로서 수득하였다.

[0889] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.02 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93-3.83 (m, 1H), 3.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.10-1.79 (m, 7H), 1.75-1.59 (m, 5H), 1.55-0.99 (m, 18H), 0.98-0.88 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.60 (m, 4H).

[0890] HPLC Rt = 8.0분 크로마토그래피에서 3.97분, 50-100\_AB\_E, 순도 100%.

[0891] MS MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 469.3288, 실측치 469.3244.

[0892] 2707의 합성



[0893]

[0894] MeOH (0.2 mL), 물 (0.2 mL) 및 LiOH.H<sub>2</sub>O (26.9 mg, 0.642 mmol)를 THF (0.4 mL) 중 ST-200-35-8A (38 mg, 0.0643 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. EtOAc (5 mL) 및 물 (2 mL)을 혼합물에 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, MeCN (1 mL)으로부터 연화처리하여 2707 (21 mg, 67%)을 고체로서 수득하였다.

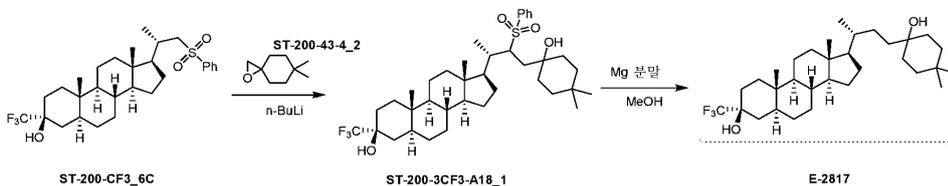
[0895] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.02 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.69 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.10-1.59 (m, 13H), 1.55-0.99 (m, 17H), 0.98-0.88 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.62 (m, 4H).

[0896] HPLC Rt = 8.0분 크로마토그래피에서 3.93분, 50-100\_AB\_E, 순도 100%.

[0897] MS MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 469.3288, 실측치 469.3244.

[0898] 실시예 28

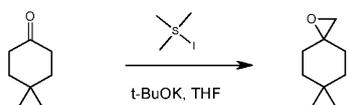
[0899] E-2817의 합성



[0900]

[0901] ST-200-CF<sub>3</sub>\_6C의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있다.

[0902] ST-200-43-4\_2의 합성.



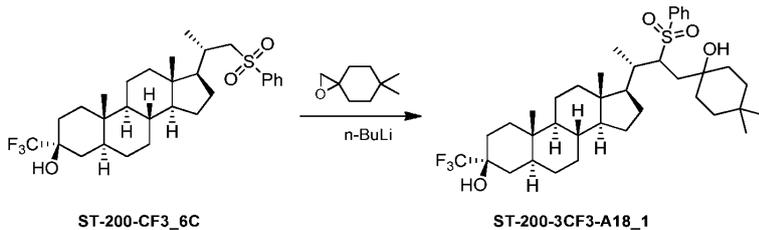
[0903]

ST-200-43-4\_1                      ST-200-43-4\_2

[0904] THF (30 mL) 중 t-BuOK (3.53 g, 31.6 mmol)의 현탁액에 N<sub>2</sub> 하에 15°C에서 Me<sub>3</sub>SI (4.18 g, 20.5 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 THF 10 ml 중 200-DA-E31\_1A (2 g, 15.8 mmol)의 용액을 15°C에서 적가하였다. 혼합물을 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (100 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 200-DA-E31\_1 (1.8 g, 81%)을 액체로서 수득하였다.

[0905] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.58 (s, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 3H), 1.40-1.30 (m, 2H), 1.00-0.90 (m, 6H).

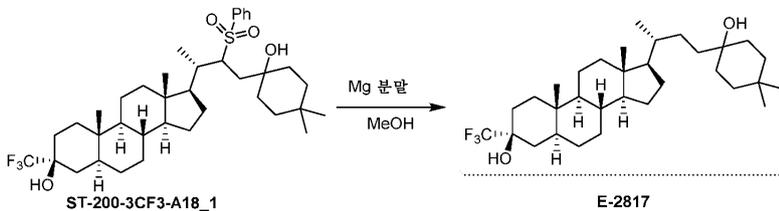
[0906] ST-200-3CF3-A18\_1의 합성



[0907]

[0908] 먼저, n-BuLi (0.5 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.25 mmol)를 THF (0.5 mL)에 첨가하였다. THF (3 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (250 mg, 0.4746 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. ST-200-43-4\_2 (133 mg, 0.9492 mmol)를 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25°C로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL, 포화 수성)을 첨가하여 켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 ST-200-3CF3-A18\_1 (390 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0909] E-2817의 합성



[0910]

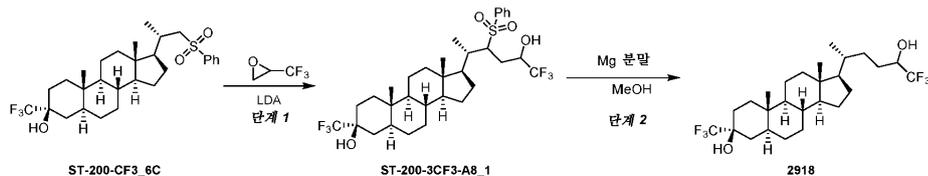
[0911] MeOH (25 mL) 중 ST-200-3CF3-A18\_1 (390 mg, 0.5847 mmol)의 용액을 60°C에서 가열하였다. Mg 분말 (500 mg, 20.8 mmol)을 60°C에서 4 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2 M)로 켄칭하고, DCM (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 고체 135 mg을 수득하였다. 불순한 생성물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-20%)에 의해 정제하여 E-2817 (101 mg, 75%)을 고체로서 수득하였다.

[0912] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 2.08-2.03 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 12H), 1.45-1.27 (m, 7H), 1.27-1.19 (m, 9H), 1.19-1.00 (m, 6H), 0.93-0.84 (m, 9H), 0.75-0.64 (s, 4H).

[0913] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.463분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 509, 실측치 509.

[0914] 실시예 29

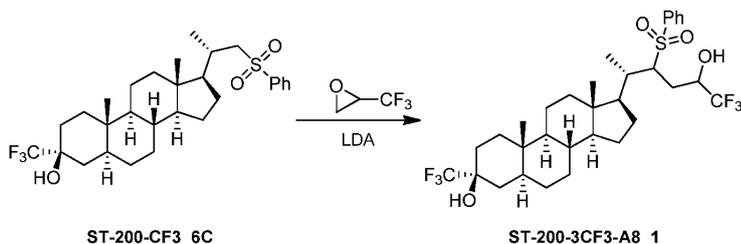
[0915] 2918의 합성



[0916]

[0917] ST-200-CF3\_6C의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있다.

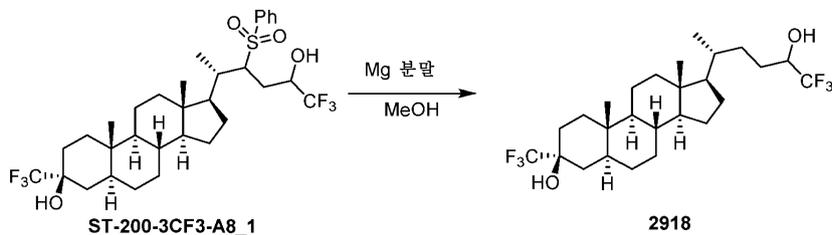
[0918] ST-200-3CF3-A8\_1의 합성



[0919]

[0920] THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (250 mg, 0.475 mmol)의 현탁액을 THF (0.5 mL) 중 n-BuLi (568  $\mu$ L, 헥산 중 2.5 M, 1.42 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -78°C에서 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. 2-(트리플루오로메틸)옥시란 (79.7 mg, 0.712 mmol)의 용액을 -78°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음 25°C로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (30 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-3CF3-A8\_1 (340 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0921] 2918의 합성



[0922]

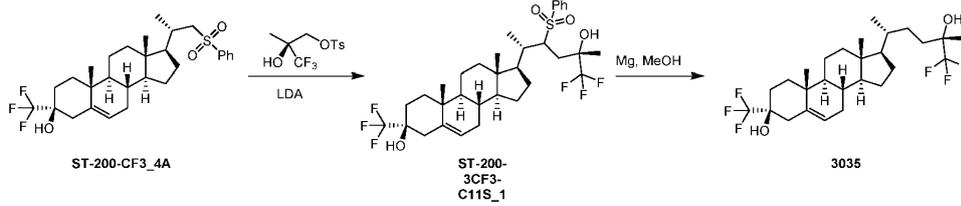
[0923] MeOH (25 mL) 중 ST-200-3CF3-A8\_1 (340 mg, 0.5322 mmol)의 용액을 60°C에서 가열하였다. Mg 분말 (508 mg, 21.2 mmol)을 60°C에서 4 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 1N)로 켄칭하고, DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 고체 63 mg을 수득하였으며, 이를 DCM 및 헥산으로부터 연화처리하여 2918 (5 mg, 2%)을 수득하였다.

[0924] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz)  $\delta$  3.90-3.80 (m, 1H), 2.20-1.70 (m, 6H), 1.70-1.50 (m, 7H), 1.50-1.25 (m, 5H), 1.25-1.10 (m, 5H), 1.10-0.80 (m, 12H), 0.70-0.65 (m, 4H).

[0925] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.219분, 30-90 AB, 순도 100%.

[0926] 실시예 30

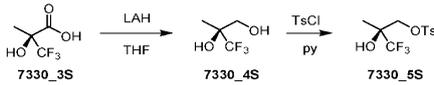
[0927] 3035의 합성



[0928]

[0929] 중간체 ST-200-CF3\_4A의 실험은 실시예 3에서 확인할 수 있다.

[0930] 토실레이트의 합성:



[0931]

[0932] THF (1 L) 중 LiAlH<sub>4</sub> (45.3 g, 1.26 mol)의 현탁액에 THF (500 mL) 중 7330\_3S (100 g, 632 mmol)의 용액을 0 °C에서 적가하였고, 내부 온도를 약 50°C로 상승시켰다. 첨가한 후, 혼합물을 70°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl (1 L, 3 M 수성)로 pH = 2로 켄칭하고, MTBE (3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 (<40°C) 하에 농축시켜 7330\_4S (92 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였다.

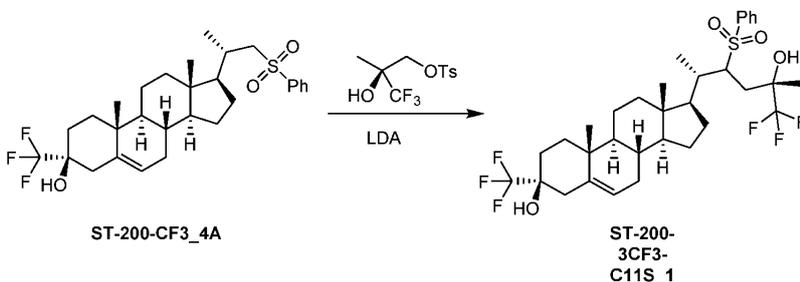
[0933] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.96-3.92 (m, 1H), 3.58-3.53 (m, 1H), 3.08 (s, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.38 (s, 3H).

[0934] 피리딘 (300 mL) 중 7330\_4S (50 g, 346 mmol)의 용액에 0°C에서 5분 동안 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (98.9 g, 519 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 용액을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2N HCl (400 mL)로 pH = 1-2로 켄칭하였다. 내부 온도를 30°C 미만으로 유지시키고, 혼합물을 MTBE (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~10%)에 의해 정제하여 7330\_5S (93 g, 90%, 99.42% ee)를 오일로서 수득하였다.

[0935] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.13-4.03 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H),

[0936] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.103분, 10-80 AB, 순도 100%, MS는 검출되지 않음.

[0937] ST-200-3CF3-C11S\_1의 합성

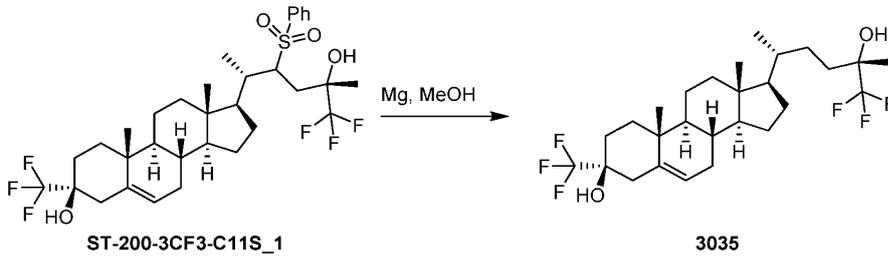


[0938]

[0939] THF (4 mL) 중 ST-200-CF3\_4A (250 mg, 0.48 mmol)의 현탁액을 THF (1 mL) 중 n-BuLi (0.48 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.19 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 적가하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, 디이소프로필아민 (120 mg, 1.19 mmol)을 -70°C에서 적가하고, 이어서 (S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로필 4-메틸벤젠술포네이트 (212 mg, 0.71 mmol)를 -70°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음 25°C로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (5 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에

서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-3CF3-C11S\_1 (480 mg, 조 물질)을 수득하였으며, 이를 직접 사용하였다.

[0940] 3035의 합성



[0941]

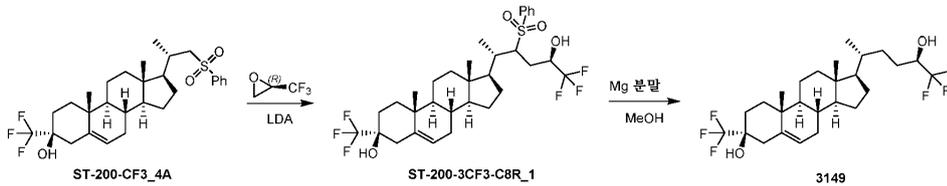
[0942] Mg 분말 (705 mg, 29.4 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (1 mg, 0.007 mmol)를 교반하면서 무수 MeOH 50 mL 중 ST-200-3CF3-C11S\_1 (480 mg, 0.74 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 60°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 2 M HCl (10 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 추가로 85°C에서 MeCN (10 mL)으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 3035 (53 mg, 21%)를 고체로서 수득하였다.

[0943] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41-5.34 (m, 1H), 2.53-2.46 (s, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.91-1.58 (m, 7H), 1.54-1.35 (m, 7H), 1.33-1.30 (s, 3H), 1.29-1.08 (m, 5H), 1.07-1.05 (s, 3H), 1.05-0.91 (m, 5), 0.73-0.63 (s, 3).

[0944] LCMS R<sub>t</sub> = 2분 크로마토그래피에서 1.213분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 99%.

[0945] 실시예 31

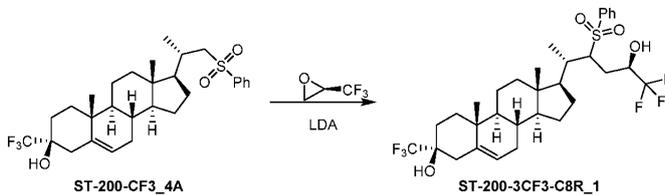
[0946] 3149의 합성



[0947]

[0948] 중간체 ST-200-CF3\_4A의 실험은 실시예 3에서 확인할 수 있다.

[0949] ST-200-3CF3-C8R\_1의 합성

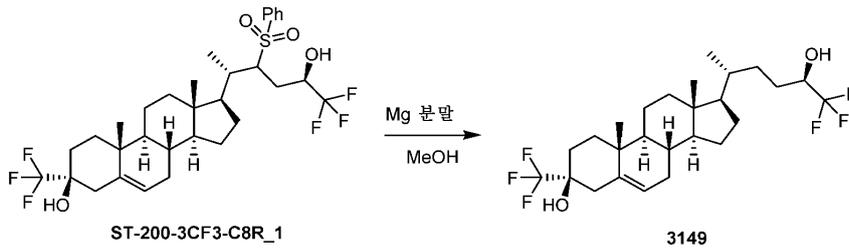


[0950]

[0951] THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_4A (250 mg, 0.476 mmol)의 현탁액을 THF (0.5 mL) 중 n-BuLi (0.568 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.42 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -65°C에서 적가하였다. 디이소프로필아민 (143 mg, 1.42 mmol)을 첨가하고 -65°C에서 30분 동안 교반한 후, (R)-2-(트리플루오로메틸)옥시란 (63.9 mg, 0.571 mmol)의 용액을 -65°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음 25°C로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (30 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-3CF3-C8R\_1 (250 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하

였다.

[0952] 3149의 합성



[0953]

[0954] Mg 분말 (379 mg, 15.6 mmol)을 건조 메탄올 (50 mL) 중 ST-200-3CF3-C8R\_1 (250 mg, 0.392 mmol) 및 염화니켈 (II) (12.7 mg, 0.098 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 50°C에서 첨가하였다. Mg를 첨가하는 동안, 혼합물을 교반하였고, 연속 수소 발생이 개시되었다. 다음에, 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 10°C에서 2M HCl (100 mL)을 적가하여 켄칭하였다. EtOAc (2 x 150 mL)로 추출한 후, 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 (300 mL), 염수 (300 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/THF=4/1)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeCN (10 mL)으로부터 재결정화시켜 불순한 생성물 (30 mg, 15%)을 수득하였다. 불순한 생성물 (30 mg, 0.068 mmol)을 SFC (칼럼: AD 250mm\*30mm, 10um), 구배: 20-20% B (A= 0.1%NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B= EtOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 3149 (12 mg, 40%)를 고체로서 수득하였다.

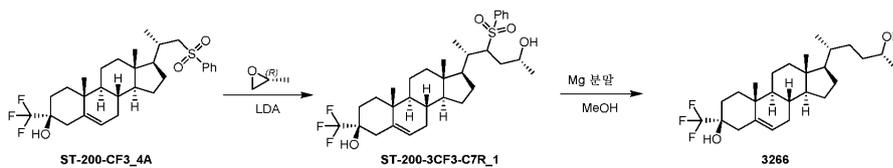
[0955] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 2H), 2.10-1.70 (m, 11H), 1.69-1.50 (m, 10H), 1.49-0.90 (m, 10H), 0.69 (s, 3H).

[0956] HPLC Rt = 1.2분 크로마토그래피에서 6.25분, 30-90 AB, 순도 98%.

[0957] HRMS ESI 계산치 C<sub>26</sub>H<sub>39</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 497.2849, 실측치 497.2842.

[0958] 실시예 32

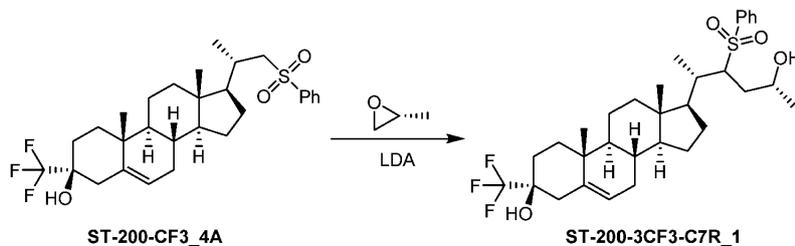
[0959] 3266의 합성



[0960]

[0961] 중간체 ST-200-CF3\_4A의 실험은 실시예 3에서 확인할 수 있다.

[0962] ST-200-3CF3-C7R\_1의 합성

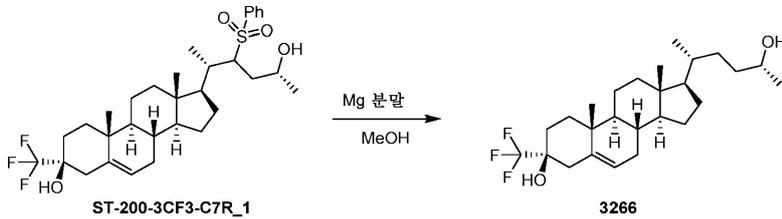


[0963]

[0964] THF (4 mL) 중 ST-200-CF3\_4A (250 mg, 0.476 mmol)의 현탁액을 THF (1 mL) 중 n-BuLi (568 mL, hexan 중 2.5 M, 1.42 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -65°C에서 적가하였다. -65°C에서 30분 동안 교반한 후, 디이소프로필아민 (143 mg, 1.42 mmol)을 -65°C에서 첨가하였다. 그 후, (R)-2-메틸옥시란 (82.4 mg, 1.42 mmol)을 -65°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음 25°C로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16

시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (50 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0965] 3266의 합성



[0966]

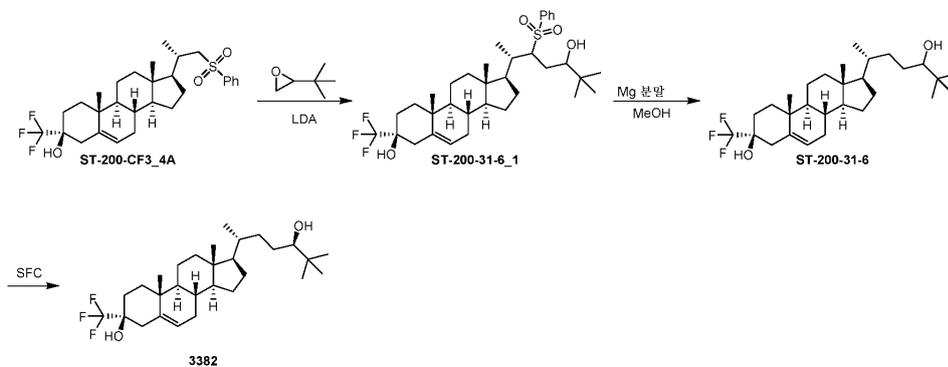
[0967] Mg 분말 (410 mg, 17.1mmol)을 N<sub>2</sub> 하에 50°C에서 건조 메탄올 (20 mL) 중 ST-200-3CF3\_C7R<sub>1</sub> (250 mg, 0.428 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (5.52 mg, 0.043 mmol)의 용액에 교반에 의해 4 부분으로 첨가하였다. 60°C에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 1N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 불순한 생성물 (100 mg, 0.225 mmol, 불순, 13% 22,23 알켄 함유)을 수득하였다. 린들라 촉매 (200 mg, 0.225 mmol)를 THF (20 mL) 중 불순한 생성물의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에 탈기하고, H<sub>2</sub>로 여러 번 피징하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, THF (3 x 10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 불순한 생성물을 수득하였으며, 이를 n-헥산 (10 mL)으로부터 68°C에서 2시간 동안 연화처리하여 불순한 생성물을 고체로서 수득하였다. 불순한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 0에서 5/1)에 의해 정제하여 3266 (48 mg, 불순)을 고체로서 수득하였으며, 이를 SFC (칼럼: AD (150x4.6mm, 3um), 구배: 5%-40% B (A: CO<sub>2</sub> B: 에탄올) 유량: 2.5mL/분)에 의해 정제하여 3266 (10 mg)을 고체로서 수득하였다.

[0968] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.33. (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 2.52-2.45 (m, 2H), 2.08-1.65 (m, 7H), 1.58-1.32 (m, 7H), 1.32-1.23 (m, 4H), 1.23-0.75 (m, 16H), 0.68 (s, 3H).

[0969] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.149분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 425, 실측치 425.

[0970] 실시예 33

[0971] 3382의 합성

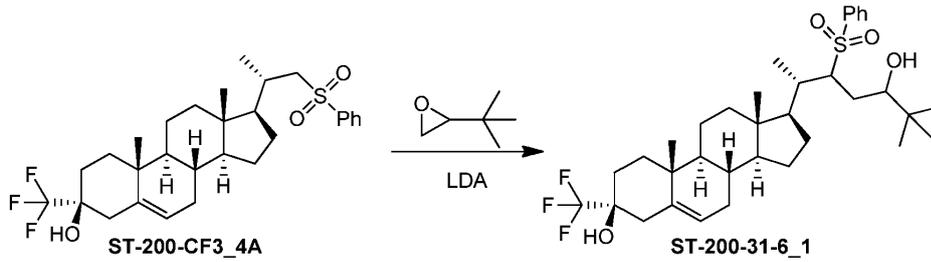


[0972]

[0973] 입체화학을 키랄 에폭시드를 사용한 합성에 기초하여 배정하였고, 합성에 대해서는 실시예 35를 참조한다.

[0974] 중간체 ST-200-CF<sub>3</sub>\_4A의 실험은 실시예 3에서 확인할 수 있다.

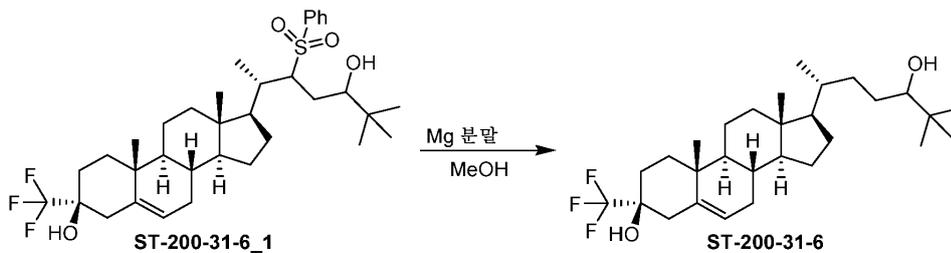
[0975] ST-200-31-6\_1의 합성



[0976]

[0977] THF (4 mL) 중 ST-200-CF3-4A (500 mg, 0.95 mmol)의 현탁액을 THF (1 mL) 중 n-BuLi (0.95 mL, 헥산 중 2.5 M, 2.38 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70℃에서 적가하였다. -70℃에서 30분 동안 교반한 후, 디이소프로필아민 (240 mg, 2.38 mmol)의 용액을 -70℃에서 적가하고, 이어서 2-(tert-부틸)옥시란 (142 mg, 1.42 mmol)의 용액을 -70℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 추가로 30분 동안 교반한 다음 25℃로 서서히 가온하였다. 25℃에서 24시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (5 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (40 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-31-6\_1 (650 mg, 조 물질)을 수득하였으며, 이를 직접 사용하였다.

[0978] ST-200-31-6의 합성

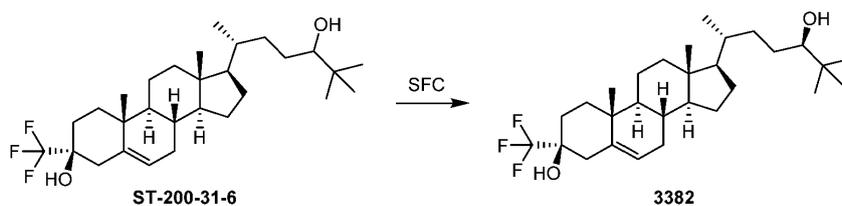


[0979]

[0980] Mg 분말 (998 mg, 41.6 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (5 mg, 0.05 mmol)를 교반하면서 무수 MeOH 100 mL 중 ST-200-31-6 (650 mg, 1.04 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 60℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 2 M HCl (50 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (150 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 불순한 ST-200-31-6을 고체로서 수득하였다. 린들라 촉매 (200 mg)를 EtOAc (10 mL) 중 ST-200-31-6의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고, H<sub>2</sub>로 3회 퍼징하였다. 이어서, 용액을 15 psi의 수소 하에 25℃에서 4시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 농축시켜 ST-200-31-6 (210 mg, 43%)을 고체로서 수득하였다.

[0981] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.39-5.34 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.17 (s, 1H), 2.02-1.58 (m, 7H), 1.53-1.29 (m, 9H), 1.22-0.97 (m, 10H), 0.95-0.84 (m, 13H), 0.72-0.65 (m, 3H).

[0982] 3382의 합성



[0983]

[0984] ST-200-31-6 (210 mg, 0.43 mmol)을 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm, 10um)), 구배: 20-20% B (A= 0.1%NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B=

EtOH), 유량: 50 mL/분)에 의해 정제하여 3382 (90 mg, 43%)를 고체로서 수득하였다.

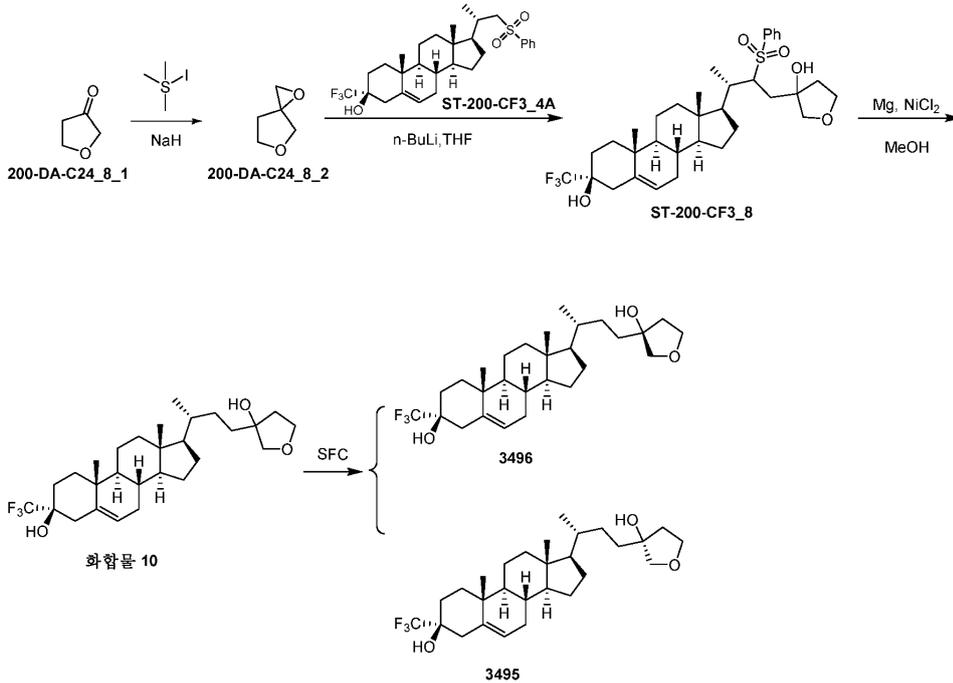
[0985]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.42-5.34 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.09-1.67 (m, 8H), 1.53-1.23 (m, 12H), 1.22-0.98 (m, 8H), 0.95-0.84 (m, 12H), 0.69 (s, 3H).

[0986] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.440분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  467, 실측치 467.

[0987] SFC\_E1 Rt = 10분 크로마토그래피에서 4.337분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 순도: 100%.

[0988] 실시예 34

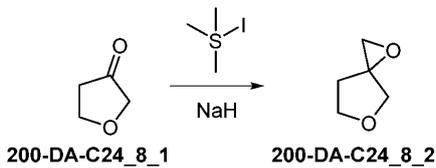
[0989] 3495 및 3496의 합성



[0990]

[0991] 3496에 대한 입체화학을 X선 데이터에 의해 결정하였다. 중간체 ST-200-CF3\_4A의 실험은 실시예 3에서 확인할 수 있다.

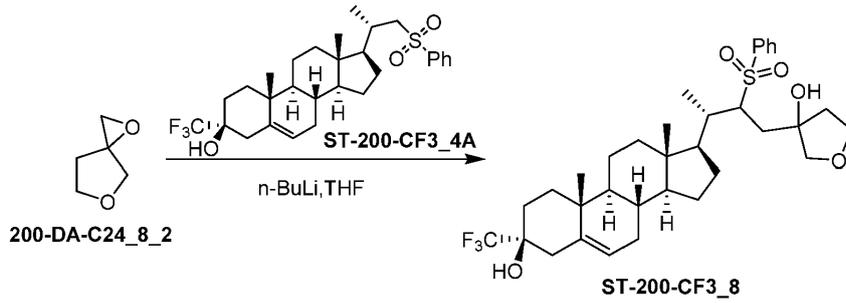
[0992] 200-DA-C24\_8\_2의 합성



[0993]

[0994] 수소화나트륨 (5.98 g, 미네랄 오일 중 60%, 150 mmol)을 THF (100 mL) 중 트리메틸술포늄 아이오다이드 (30.6 g, 150 mmol)의 혼합물에  $\text{N}_2$  하에 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. DMSO (100 mL) 중 디히드로푸란-3(2H)-온 (10 g, 116 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (500 mL)에 조금씩 붓고, DCM (2 x 500 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (500 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 200-DA-C24\_8\_2 (4 g, 조 물질, 34%)를 18°C에서 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

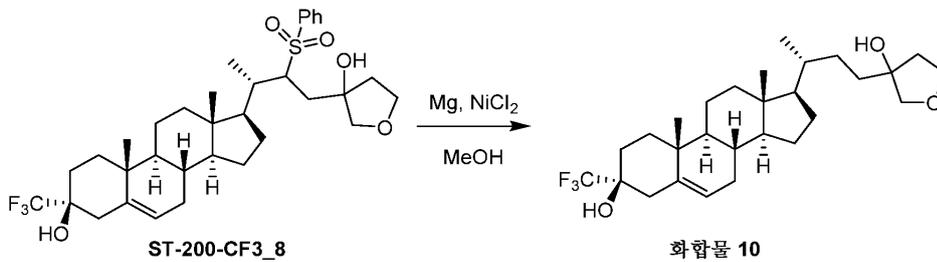
[0995] ST-200-CF3\_8의 합성



[0996]

[0997] 부틸리튬 (2.71 mL, n-헥산 중 2.5 M, 6.79 mmol)을 -70℃에서 THF (3 mL) 중 디이소프로필아민 (714 mg, 7.33 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 가온하고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 -70℃로 냉각시키고, THF (2 mL) 중 200-DA-C24\_8\_2 (300 mg, 2.99 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. THF (2 mL) 중 ST-200-CF3\_4A (1.42 g, 2.71 mmol)를 -70℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃로 가온하고, 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (10 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~50%)에 의해 정제하여 ST-200-CF3\_8 (280 mg, 17%)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[0998] 화합물 10의 합성

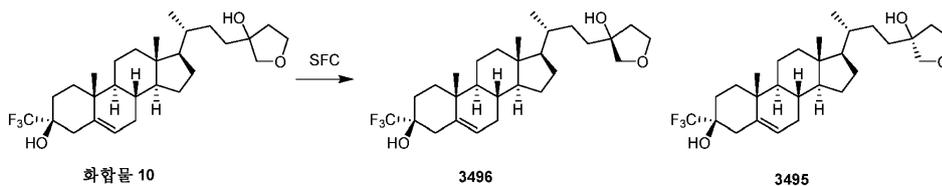


[0999]

[1000] 염화니켈 (II) (580 μg, 4.48 μmol) 및 Mg 분말 (435 mg, 17.9 mmol)을 건조 메탄올 50 mL 중 ST-200-CF3\_8 (280 mg, 0.448 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 60℃에서 4 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 1M HCl (150 mL)을 적가하여 켄칭하였다. EtOAc (3 x 50 mL)로 추출한 후, 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 화합물 10 (210 mg, 97%)을 고체로서 수득하였다.

[1001] <sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> 400MHz δ 5.39-5.35 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.10-1.80 (m, 8H), 1.80-1.62 (m, 4H), 1.60-1.39 (m, 7H), 1.39-1.12 (m, 6H), 1.12-0.91 (m, 9H), 0.69 (s, 3H).

[1002] 3495 및 3496의 합성



[1003]

[1004] 10 (280 mg, 0.577 mmol)을 SFC (칼럼: AS (250mm\*30mm,5um), 구배: 20-20% B (A= 0.1%NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B= EtOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 3495 (20 mg, 7%)를 고체로서, 및 3496 (32 mg, 11%)을 고체로서 수득하였다.

[1005] 3495

[1006]  $^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  400MHz  $\delta$  5.39-5.35 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.05-1.72 (m, 9H), 1.55-1.40 (m, 7H), 1.72-1.40 (m, 7H), 1.40-0.90 (m, 9H), 0.69 (s, 3H).

[1007] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.081분, 30-90AB\_2MIN\_E.M, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  467, 실측치 467.

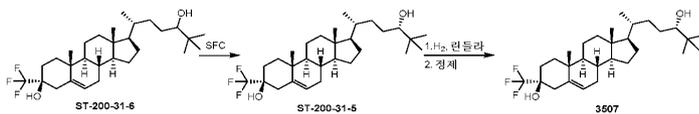
[1008] 3496

[1009]  $^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  400MHz  $\delta$  5.39-5.35 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.72-3.68 (m, 1H), 3.59-3.51 (m, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.05-1.72 (m, 10H), 1.68-1.1.60 (m, 2H), 1.52-1.25 (m, 8H), 1.25-0.92 (m, 13H), 0.69 (s, 3H).

[1010] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.095분, 30-90AB\_2MIN\_E.M, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  467, 실측치 467.

[1011] 실시예 35

[1012] 3507의 합성

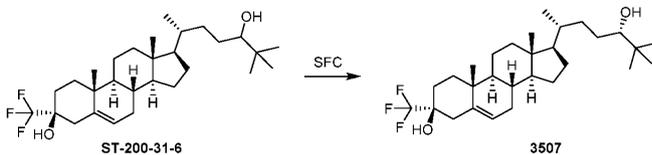


[1013]

[1014] 입체화학을 키랄 에폭시드를 사용한 합성에 기초하여 배정하였다.

[1015] 중간체 ST-200-31-6의 실험은 실시예 33에서 확인할 수 있다.

[1016] ST-200-31-5의 합성

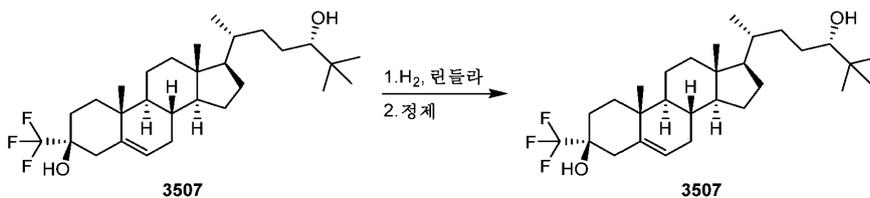


[1017]

[1018] ST-200-31-6 (210 mg, 0.43 mmol)을 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm,10um)), 구배: 20-20% B (A= 0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ , B= EtOH), 유량: 50 mL/분에 의해 정제하여 불순한 3507 (100 mg, 45%)을 고체로서 수득하였다.

[1019]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.42-5.33 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.89-1.57 (m, 6H), 1.53-1.23 (m, 8H), 1.21-0.97 (m, 10H), 0.96-0.83 (m, 12H), 0.68 (s, 3H).

[1020] 3507의 합성



[1021]

[1022] 린들라 촉매 (100 mg)를 EtOAc (5 mL) 중 불순한 샘플 (100 mg, 0.21 mmol, 22,23-올레핀 포함)의 용액에  $\text{N}_2$  하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고,  $\text{H}_2$ 로 3회 퍼징하였다. 이어서, 용액을 15 psi의 수소 하에 25°C에서 4시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 세척하

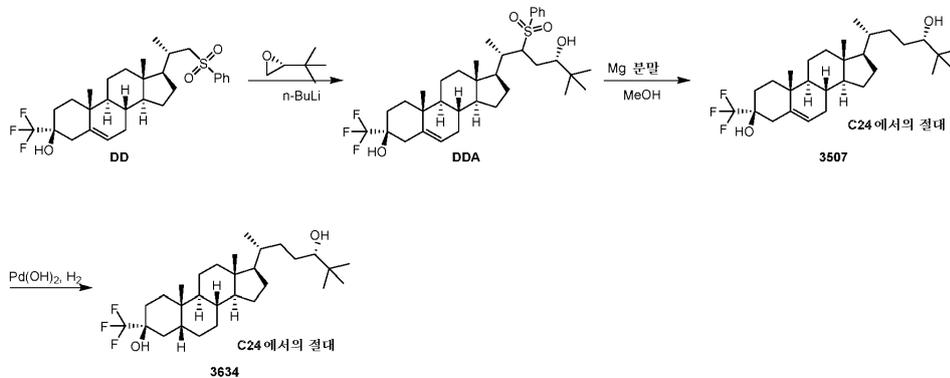
었다. 여과물을 농축시켜 고체를 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR은 여전히 12.5% 22,23-올레핀이 함유되어 있음을 보여주었다. 불순한 3507을 THF/MeOH (3/3 mL) 중에 용해시키고,  $\text{N}_2$  하에 린들라 (100 mg)로 처리하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고,  $\text{H}_2$ 로 3회 퍼징하였다. 이어서, 용액을 15 psi의 수소 하에 25°C에서 4시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, THF (3 x 10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, PE (5 mL)로부터 연화처리하여 3507을 고체로서 수득하였으며, 이를 n-헥산 (5 mL) 중에서 25°C에서 연화처리하여 3507 (40 mg, 40%)을 고체로서 수득하였다.

[1023]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.42-5.34 (m, 1H), 3.13-3.06 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.09-1.94 (m, 4H), 1.89-1.57 (m, 6H), 1.54-1.34 (m, 6H), 1.32-1.08 (m, 5H), 1.07-0.97 (m, 7H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.68 (s, 3H).

[1024] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.298분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$  467, 실측치 467.

[1025] SFC \_E1 Rt = 10분 크로마토그래피에서 3.887분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 100%de.

[1026] 입체화학을 확인하기 위한 3507 및 3634의 합성



[1027]

[1028] THF (0.5 mL)의 용액에 n-BuLi (0.8 mL, 헥산 중 2.5 M, 2 mmol)를 첨가하고, THF (2 mL) 중 DD (420 mg, 0.8 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. -70°C에서 1시간 동안 교반한 후, THF (0.5 mL) 중 (R)-2-(tert-부틸)옥시란 (120mg, 1.2 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 25°C로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물 (400 mg)을 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1029] MeOH (30 mL) 중 DDA (400 mg, 조 물질)의 혼합물에 25°C에서  $\text{NiCl}_2$  (8.29 mg, 0.64 mmol)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 60°C로 가온하고, Mg 분말 (671 mg, 25.5 mmol)을 3개 조에 첨가하였다. 반응물을 HCl (1M, 10 mL)로 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬-콤비 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 3507 (110 mg, 불순)을 고체로서 수득하였으며, 이를 추가로 SFC ((칼럼: AD (250mm\*30mm,10um)), 구배: 30-30% B (A= 0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$  IPA, B= EtOH), 유량: 50 mL/분)에 의해 정제하여 3507 (100 mg)을 고체로서 수득하였다.

[1030]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.40-5.34 (m, 1H), 3.14-3.02 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.10-1.91 (m, 3H), 1.90-1.69 (m, 4H), 1.69-1.51 (m, 6H), 1.51-1.27 (m, 7H), 1.22-0.98 (m, 8H), 0.98-0.92 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.68 (s, 3H).

[1031] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.322분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{O}$  [ $\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$ ] $^+$  467, 실측치 467.

[1032] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 3.804분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 100%de.

[1033] THF (10 mL) 중 3507 (70 mg)의 용액에 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%, 건조, 100 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 H<sub>2</sub> (50 psi) 하에 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬-콤비 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 3634 (13 mg, 19%)를 고체로서 수득하였다.

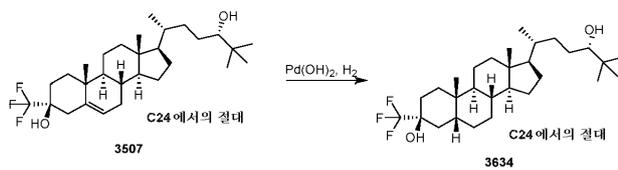
[1034] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.17-2.98 (m, 1H), 2.14-1.78 (m, 4H), 1.78-1.60 (m, 6H), 1.57-1.34 (m, 7H), 1.34-1.00 (m, 13H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.65 (s, 3H).

[1035] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.349분, 30-90\_AB\_E, 순도 100%, MS 신호 없음.

[1036] MS MS ESI 계산치 C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 469, 실측치 469.

[1037] 실시예 36

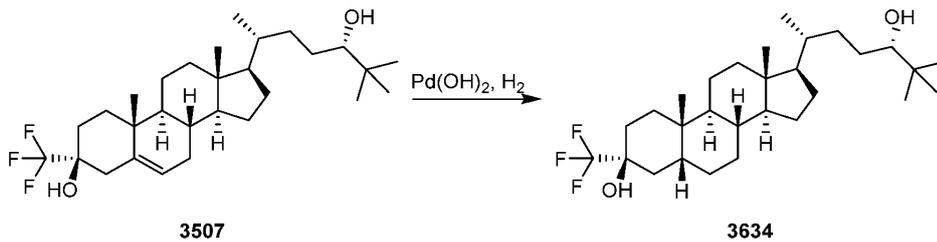
[1038] 3634의 합성



[1039]

[1040] 중간체 3507의 실험 절차는 실시예 3에서 확인할 수 있다.

[1041] 3634의 합성



[1042]

[1043] THF (10 mL) 중 3507 (70 mg)의 용액에 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%, 건조, 100 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 H<sub>2</sub> (50 psi) 하에 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬-콤비 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 3634 (13 mg, 19%)를 고체로서 수득하였다.

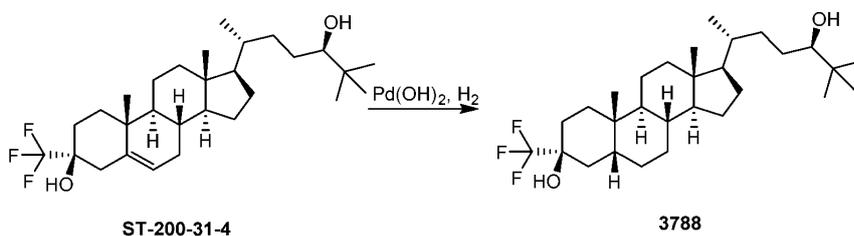
[1044] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.17-2.98 (m, 1H), 2.14-1.78 (m, 4H), 1.78-1.60 (m, 6H), 1.57-1.34 (m, 7H), 1.34-1.00 (m, 13H), 0.98 (s, 3H), 0.92 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.65 (s, 3H).

[1045] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.349분, 30-90\_AB\_E, 순도 100%, MS 신호 없음.

[1046] MS MS ESI 계산치 C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 469, 실측치 469.

[1047] 실시예 37

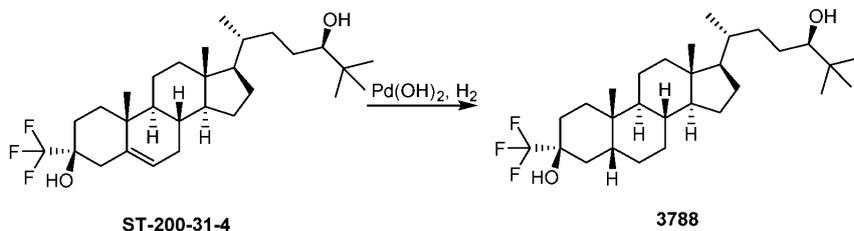
[1048] 3788의 합성



[1049]

[1050] 중간체 ST-200-31-4의 실험은 실시예 33에서 확인할 수 있다.

[1051] 3788의 합성



[1052]

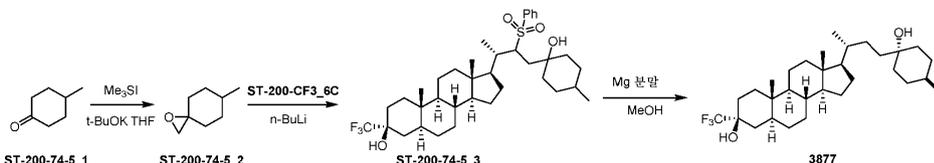
[1053] Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 mg)를 THF/MeOH (5 mL/5 mL) 중 ST-200-31-4 (60 mg, 0.12 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 탈기하고, H<sub>2</sub>로 3회 재충전하였다. 다음에, 반응물을 50 psi의 H<sub>2</sub> 하에 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 불순한 ST-200-31-3B를 고체로서 수득하였다. THF/MeOH (3 mL/3 mL) 중 불순한 ST-200-31-4의 용액에 Pd(OH)<sub>2</sub>/C (50 mg)를 첨가하고, 혼합물을 탈기하고, H<sub>2</sub>로 3회 재충전하였다. 그 후, 반응물을 50 psi의 H<sub>2</sub> 하에 50℃에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 조 생성물 40 mg을 수득하였으며, 이를 n-헥산 (2 x 3 mL)으로 연화처리하여 3788 (7 mg, 17%)을 고체로서 수득하였다.

[1054] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.19-3.08 (m, 1H), 2.13-1.81 (m, 4H), 1.77-1.58 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 9H), 1.34-1.01 (m, 13H), 1.01-0.96 (m, 3H), 0.94-0.86 (m, 12H), 0.66 (s, 3H).

[1055] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.313분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 98%, MS ESI 계산치 C<sub>29</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 469, 실측치 469.

[1056] 실시예 38

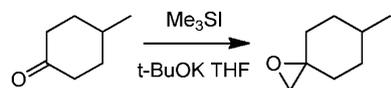
[1057] 3877 및 3886의 합성



[1058]

[1059] 3877에 대한 입체화학을 하기 제시하며; 이는 NMR에 의해 배정하였다.

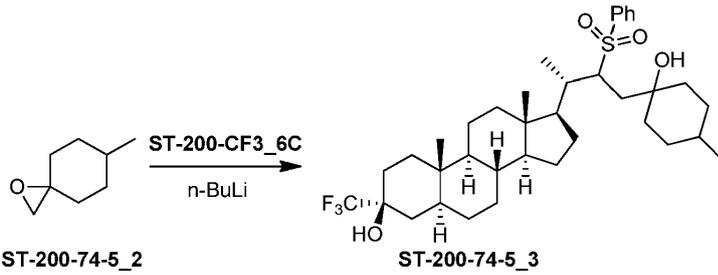
[1060] ST-200-74-5\_1의 합성



[1061]

[1062] Me<sub>3</sub>Si (4.71 g, 23.1 mmol)를 THF (40 mL) 중 t-BuOK (3.98 g, 35.6 mmol)의 현탁액에 N<sub>2</sub> 하에 35℃에서 첨가하였다. 35℃에서 30분 동안 교반한 후, ST-200-74-5\_1 (2 g, 17.8 mmol)의 용액을 35℃에서 적가하였다. 혼합물을 35℃에서 16시간 동안 교반하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 혼합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-74-5\_2 (1.8 g, 조 물질)를 액체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

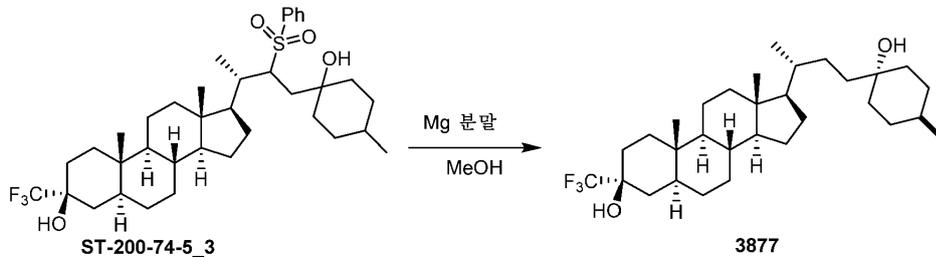
[1063] ST-200-74-5\_3의 합성



[1064]

[1065] n-BuLi (0.948 mL, hex산 중 2.5 M, 2.37 mmol)를 THF (5 mL)에 첨가하였다. THF (15 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (500 mg, 0.949 mmol)의 용액을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다.  $-70^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, 6-메틸-1-옥사스피로 [2.5]옥탄(358 mg, 2.84 mmol)을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음,  $15^\circ\text{C}$ 로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL)로 켄칭한 후, 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-20%)에 의해 정제하여 ST-200-74-5\_3 (350 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1066] 3877의 합성



[1067]

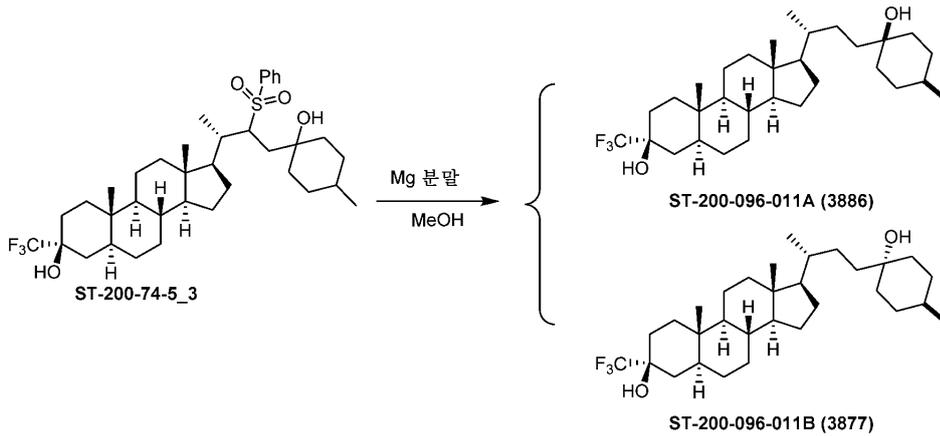
[1068] MeOH (30 mL) 중 ST-200-74-5\_3 (350 mg, 0.536 mmol)의 용액을  $65^\circ\text{C}$ 에서 가열하였다. Mg 분말 (513 mg, 21.4 mmol)을  $65^\circ\text{C}$ 에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을  $65^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 환류하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (40 mL, 2N)로 켄칭하고, DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-12%)에 의해 정제하여 3877 (12 mg, 4%)을 고체로서 수득하였다.

[1069] 3877:

[1070]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.11-1.90 (m, 3H), 1.89-1.74 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 5H), 1.53-1.43 (m, 6H), 1.42-1.19 (m, 14H), 1.18-0.96 (m, 7H), 0.96-0.80 (m, 10H), 0.74-0.60 (m, 4H).

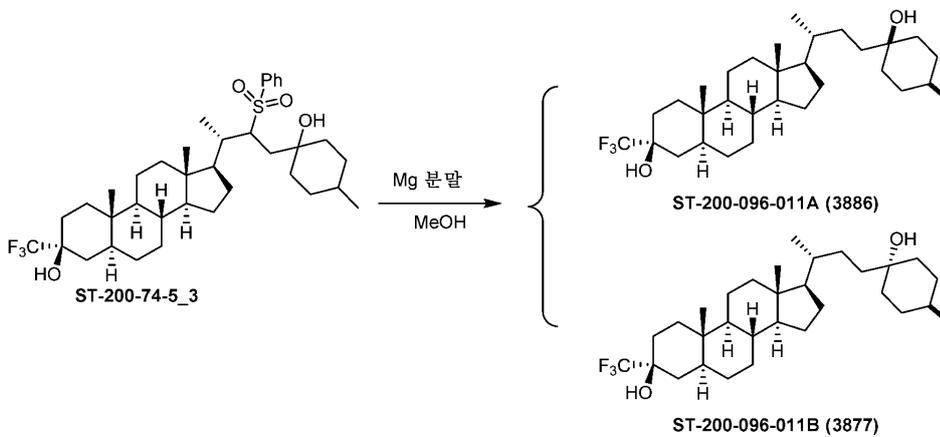
[1071] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.728분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%.

[1072] MS ESI 스캔 (2.939-3.092분, 10 스캔) Frag=50.0 V, 80-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치  $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  535, 실측치 535.



[1073]

[1074] ST-200-096-011A/B의 합성



[1075]

[1076] MeOH (40 mL) 중 ST-200-74-5\_3 (700 mg, 1.07 mmol)의 용액에 NiCl<sub>2</sub> (27.6 mg, 0.214 mmol) 및 Mg 분말 (1.02 g, 41.8 mmol)을 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 10분 동안 교반하였다. 또 다른 Mg 분말 (513 mg, 22.3 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 65°C에서 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 HCl (200 mL, 1N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 ST-200-096-011A (63 mg, 11%, 피크 1) 및 ST-200-096-011B (114 mg, 20%, 피크 2)를 고체로서 수득하였다.

[1077] 3877

[1078] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.09-1.93 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 8H), 1.51-1.34 (m, 8H), 1.33-1.18 (m, 6H), 1.17-0.98 (m, 8H), 0.97-0.87 (m, 7H), 0.84 (s, 3H), 0.73-0.63 (m, 4H).

[1079] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.391분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%.

[1080] MS ESI 스캔 (1.955-2.16분, 8 스캔) Frag=50.0 V, 80-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 535, 실측치 535.

[1081] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.09-2.00 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 1H),

[1082] 1.87-1.76 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 3H), 1.55-0.42 (m, 10H), 1.41-1.19 (m, 13H), 1.14-0.96 (m, 6H), 0.95-0.86 (m, 7H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.62 (m, 4H).

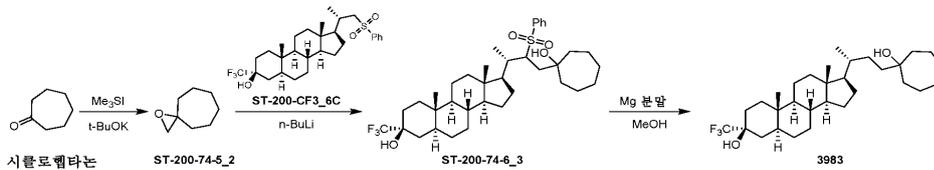
[1083] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.450분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%.

[1084] MS ESI 스캔 (1.938-2.617분, 9 스캔) Frag=50.0 V, 80-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>

535, 실측치 535.

[1085] 실시예 39

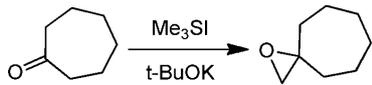
[1086] 3983의 합성



[1087]

[1088] ST-200-CF3\_6C의 합성에 대해서는 실시예 5를 참조한다.

[1089] ST-310-15-2\_2의 합성



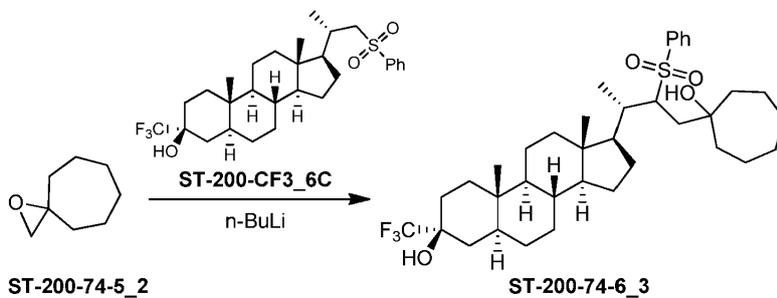
시클로헥타논                      **ST-200-74-5\_2**

[1090]

[1091] DMSO (100 mL) 중 Me<sub>3</sub>Si (13.6 g, 66.7 mmol) 및 t-BuOK (17.8 mL, THF 중 5M, 89.0 mmol)의 용액을 교반하고, N<sub>2</sub> 하에 25°C에서 30분 동안 가열하였다. 시클로헥타논 (5 g, 44.5 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (300 mL)로 처리하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 물 (2 x 300 mL), 염수 (2 x 300 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-74-5\_2 (4 g, 71%)를 액체로서 수득하였다.

[1092] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59 (s, 2H), 1.72-1.50 (m, 12H).

[1093] ST-310-15-2\_3의 합성

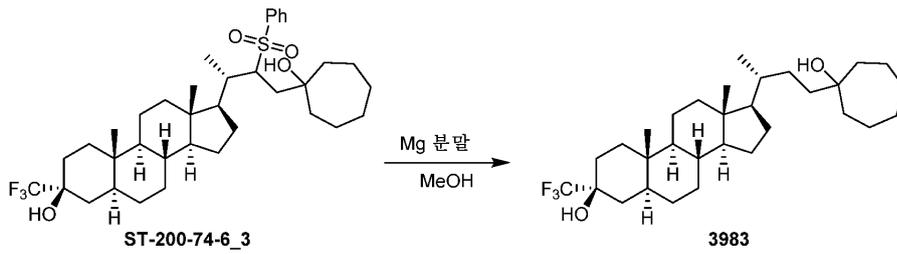


**ST-200-74-5\_2**    **ST-200-74-6\_3**

[1094]

[1095] 첨가된 n-BuLi (0.568 mL, 1.42 mmol, 헥산 중 2.5 M)를 THF (3 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (300 mg, 0.569 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 첨가하였다. -70°C로 냉각시킨 후, 1-옥사스피로 [2.6] 노난 (107 mg, 0.853 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 25°C로 가온되도록 하고, 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 NH<sub>4</sub>Cl (10 mL, 포화 수성), 물 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc=10/1~5/1)에 의해 정제하여 화합물 ST-200-74-6\_3 (200 mg, 불순)을 오일로서 수득하였다. 조 혼합물을 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1096] 3983의 합성



[1097]

[1098] MeOH (50 mL) 중 ST-200-74-6\_3 (200 mg, 306  $\mu\text{mol}$ )의 용액을 60°C로 가열하였다. Mg 분말 (371 mg, 15.3 mmol)을 60°C에서 4 부분으로 첨가하였다. 60°C에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2 M)로 쉐킹하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-40%)에 의해 정제하여 3983 (15 mg, 12%)을 고체로서 수득하였다.

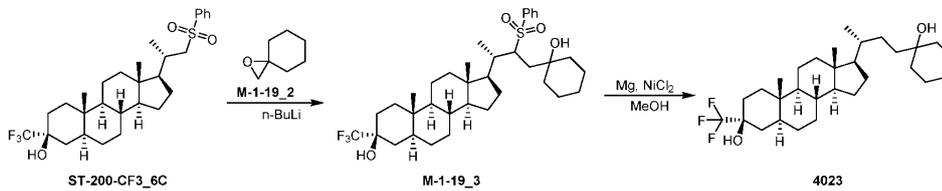
[1099]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.12-2.00 (s, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.89-1.77 (m, 2H), 1.74-1.57 (m, 10H), 1.57-1.52 (m, 6H), 1.41-1.17 (m, 13H), 1.16-0.95 (m, 7H), 0.94-0.82 (m, 6H), 0.72-0.63 (m, 4H).

[1100] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 0.690분, 30-90 AB, 순도 100%.

[1101] HRMS MS ESI 계산치  $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  495, 실측치 495.

[1102] 실시예 40

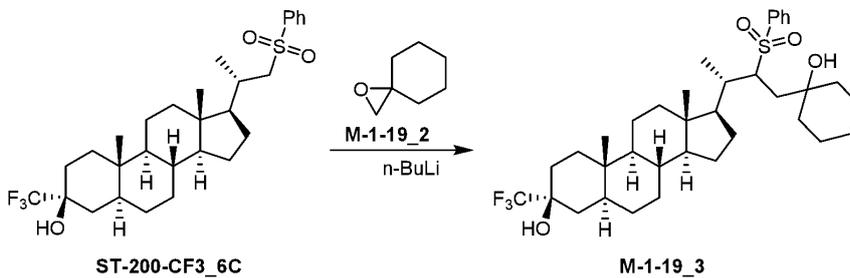
[1103] 4023의 합성



[1104]

[1105] ST-200-CF3\_6C의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있다.

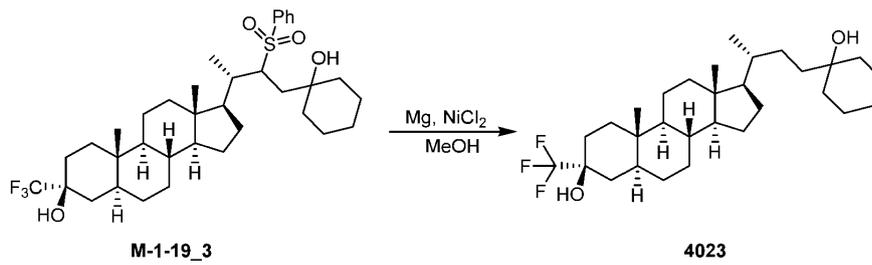
[1106] M-1-19\_3의 합성



[1107]

[1108] n-BuLi (2.5 M, 1.42 mmol, 0.568 mL)를 THF (2 mL)에  $\text{N}_2$  하에 -70°C에서 첨가하였다. 다음에, THF (2 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (300 mg, 0.569 mmol)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, 1-옥사스피로 [2.5] 옥탄 (126 mg, 1.13 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 M-1-19\_3 (280 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1109] 4023의 합성



[1110]

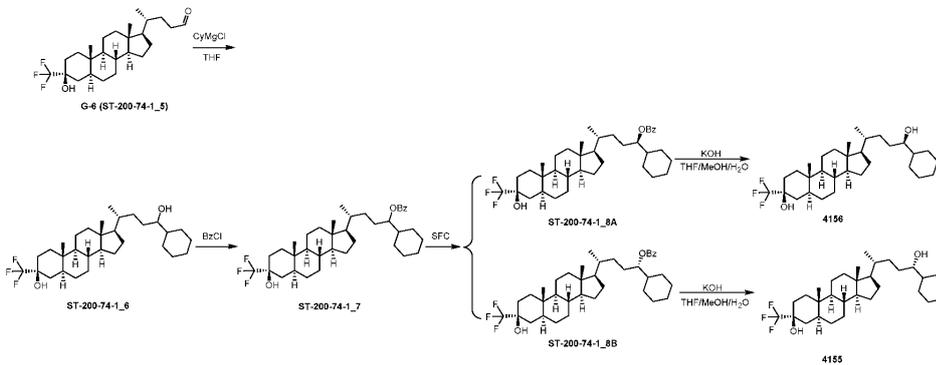
[1111] Mg (212 mg, 8.75 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (11.3 mg, 0.088 mmol)를 25℃에서 건조 메탄올 20 mL 중 M-1-19\_3 (280 mg, 0.438 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 고체가 용해될 때까지 10℃에서 2M HCl (50 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 PE/EtOAc = 10/1로 용리시키면서 정제하여 4023 (38 mg, 14%)을 고체로서 수득하였다.

[1112] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.08-2.02 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.53-1.32 (m, 13H), 1.30-1.05 (m, 13H), 1.03-0.83 (m, 9H), 0.72-0.85 (m, 4H).

[1113] MS MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 481, 실측치 481.

[1114] 실시예 41

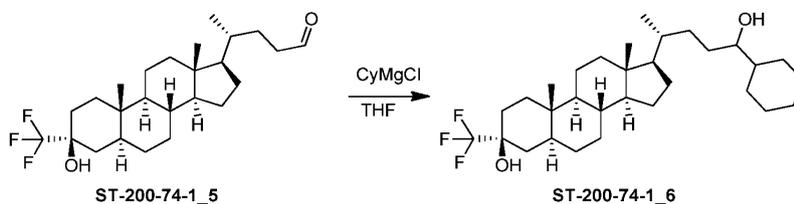
[1115] 4155 및 4156의 합성



[1116]

[1117] ST-200-74-1\_5의 합성에 대해서는 실시예 11을 참조한다.

[1118] ST-200-74-1\_6의 합성

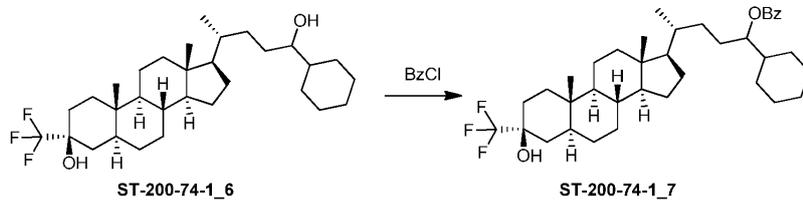


[1119]

[1120] 시클로헥실마그네슘 클로라이드 (2.55 mL, 5.1 mmol, THF 중 2M)를 THF (10 mL) 중 ST-200-74-1\_5 (440 mg, 1.02 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 (PE/EtOAc = 5/1)로 용리시키면서 정제하여 ST-200-74-1\_6 (400 mg, 77%)을 고체로서 수득하였다.

[1121]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.32-3.28 (m, 1H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.98-1.79 (m, 6H), 1.58-1.34 (m, 15H), 1.30-1.00 (m, 15H), 0.95-0.83 (m, 8H), 0.72-0.65 (m, 4H).

[1122] ST-200-74-1\_7의 합성

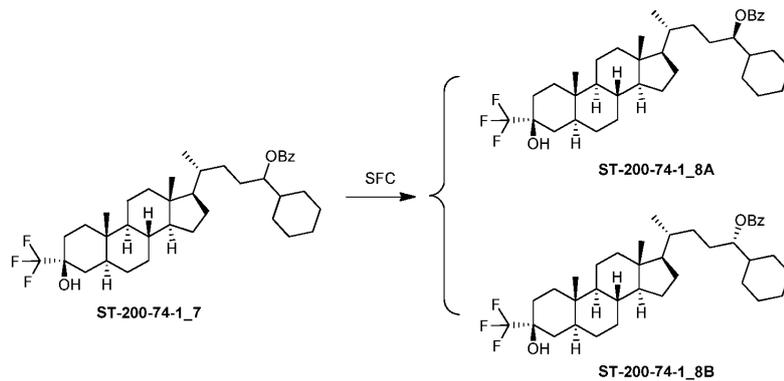


[1123]

[1124] 벤조일 클로라이드 (164 mg, 1.17 mmol)를 25°C에서 피리딘 (4 mL) 중 ST-200-74-1\_6 (400 mg, 0.78 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 (PE/EtOAc = 10/1)로 용리시키면서 정제하여 ST-200-74-1\_7 (315 mg, 65%)을 오일로서 수득하였다.

[1125]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06-8.04 (m, 2H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.82-1.55 (m, 10H), 1.54-1.30 (m, 10H), 1.28-1.05 (m, 13H), 0.99-0.93 (m, 10H), 0.67-0.61 (m, 4H).

[1126] ST-200-74-1\_8A, 8B의 합성



[1127]

[1128] ST-200-74-1\_7 (315 mg)을 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm, 5 $\mu\text{m}$ ), 조건: 0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ , IPA, 구배: 40%에서 40%, 유량 (ml/분): 60 mL/분, 25°C)에 의해 정제하여 ST-200-74-1\_8A (115 mg, 37%) 및 ST-200-74-1\_8B (108 mg, 35%)를 고체로서 수득하였다.

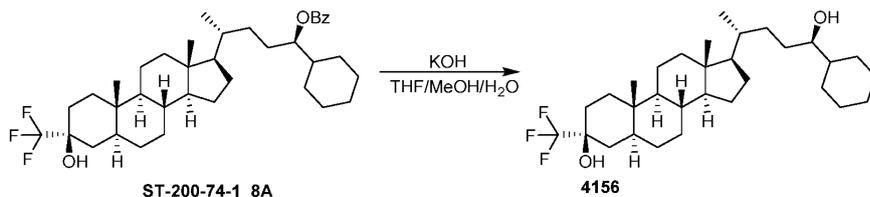
[1129] ST-200-74-1\_8A

[1130]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06-8.03 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 2.07-2.02 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 2H), 1.84-1.62 (m, 12H), 1.53-1.24 (m, 11H), 1.22-0.96 (m, 12H), 0.94-0.83 (m, 7H), 0.70-0.64 (m, 1H), 0.61 (s, 3H).

[1131] ST-200-74-1\_8B

[1132]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.06-8.03 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.84-1.69 (m, 7H), 1.67-1.48 (m, 9H), 1.43-1.32 (m, 4H), 1.30-1.02 (m, 13H), 1.01-0.84 (m, 9H), 0.7-0.62 (m, 4H).

[1133] 4156의 합성



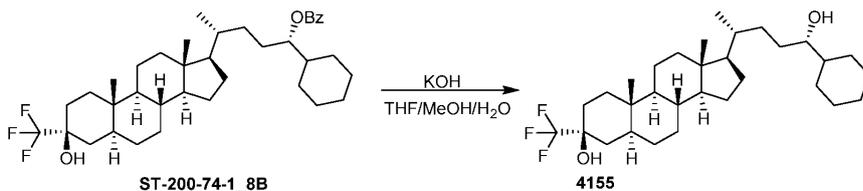
[1134]

[1135] KOH (52.1 mg, 0.93 mmol)를 THF (2 mL), MeOH (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 ST-200-74-1\_8A (115 mg, 0.186 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE/EtOAc=5/1에서 3/1)에 의해 정제하여 4156 (56 mg, 59%)을 고체로서 수득하였다.

[1136] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.31-3.27 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 5H), 1.70-1.60 (m, 7H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 3H), 1.34-1.11 (m, 13H), 1.06-0.85 (m, 13H), 0.72-0.65 (m, 4H).

[1137] MS/MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 495, 실측치 495.

[1138] 4155의 합성



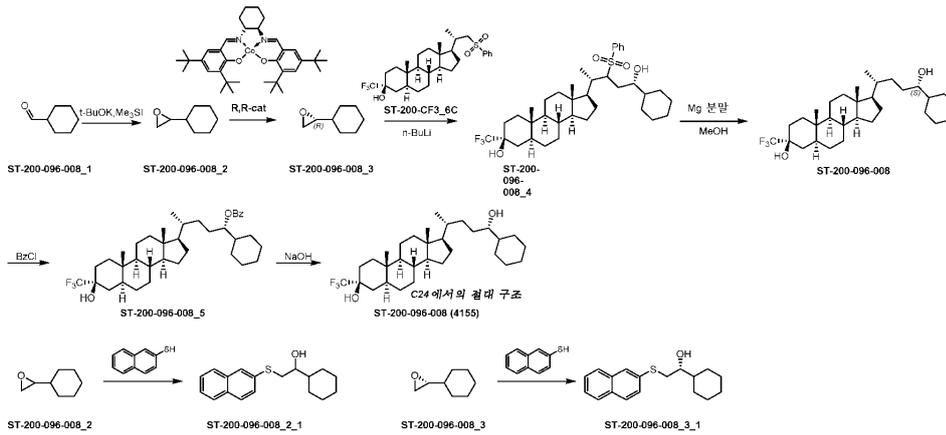
[1139]

[1140] KOH (49 mg, 0.875 mmol)를 THF (2 mL), MeOH (1 mL) 및 물 (1 mL) 중 ST-200-74-1\_8B (108 mg, 0.175 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE/EtOAc=5/1에서 3/1)에 의해 정제하여 4155 (56 mg, 62%)를 고체로서 수득하였다.

[1141] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.31-3.27 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 5H), 1.70-1.60 (m, 6H), 1.51-1.34 (m, 9H), 1.31-0.97 (m, 17H), 0.95-0.85 (m, 6H), 0.72-0.65 (m, 4H).

[1142] MS MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 535, 실측치 535.

[1143] 입체화학을 확인하기 위한 4155의 합성



[1144]

[1145] THF (300 mL) 중  $C_3H_9IS$  (117 g, 578 mmol)의 현탁액에 THF (400 mL) 중 t-BuOK (99.6 g, 890 mmol)의 용액을  $N_2$  하에 30°C에서 천천히 첨가하였다. 현탁액을 30°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF 100 ml 중 ST-200-096-008\_1 (50 g, 445 mmol)을 0°C에서 혼합물에 적가하였다. 30°C에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화  $NH_4Cl$  (600 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (400 mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 40°C에서 농축시켜 ST-200-096-008\_2 (55 g, 조 물질)를 액체로서 수득하였다.

[1146]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.75-2.65 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.30-1.00 (m, 6H)

[1147] THF (300 mL) 중  $C_3H_9IS$  (117 g, 578 mmol)의 현탁액에 THF (400 mL) 중 t-BuOK (99.6 g, 890 mmol)의 용액을  $N_2$  하에 30°C에서 천천히 첨가하였다. 현탁액을 30°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF 100 ml 중 ST-200-096-008\_1 (50 g, 445 mmol)을 0°C에서 혼합물에 적가하였다. 30°C에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화  $NH_4Cl$  (600 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (400 mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 40°C에서 농축시켜 ST-200-096-008\_2 (55 g, 조 물질)를 액체로서 수득하였다.

[1148]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.75-2.65 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.78-1.58 (m, 4H), 1.30-1.00 (m, 6H)

[1149] 톨루엔 (3 mL) 중 R,R-cat (190 mg, 0.316 mmol)의 용액에 AcOH (189 mg, 3.16 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 공기 하에 25°C에서 30분 동안 교반하고, 진공 하에 농축시켜 조 갈색 고체를 수득하였다. 생성된 촉매 잔류물을 25°C에서 2-시클로헥실옥시란 (10 g, 79.2 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 플라스크를 0°C로 냉각시키고,  $H_2O$  (783 g, 43.5 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 25°C에서 24시간 동안 교반한 후, ((2R)-2-시클로헥실옥시란 (2 g, 15.8 mmol, 20.0%)을 반응 혼합물로부터 증류시켜 분리시켰다. MeOH (3 mL) 중 ST-200-096-008\_3 (50 mg, 0.396 mmol) 및 TEA (39.9 mg, 0.396 mmol)의 용액에 25°C에서 나프탈렌-2-티올 (63.4 mg, 0.396 mmol)을 첨가하였다. 25°C에서 2시간 동안 교반한 후, (2R)-2-시클로헥실옥시란의 ee%는 키랄 HPLC에 의해 82.7%인 것으로 결정되었다.

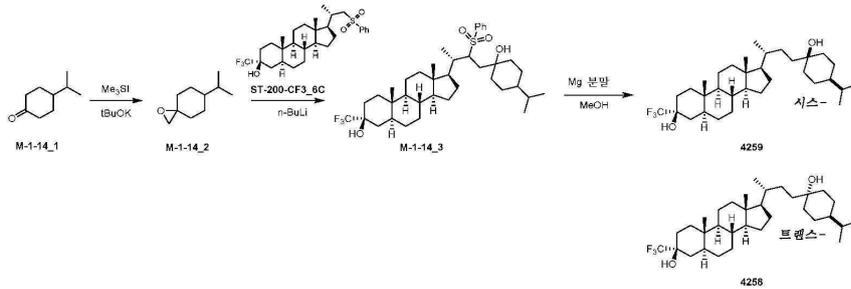
[1150] SFC 피크 1: Rt = 10분 크로마토그래피에서 2.033분, 키랄팩 AD-3 100x4.6mm I.D., 3  $\mu$ m, 82.7%ee.

[1151] THF (1 mL)에 BuLi (1.12 mL, hexan 중 2.5 M, 2.82 mmol)를 첨가하였다. THF (6 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (600 mg, 1.13 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. (2R)-2-시클로헥실옥시란 (213 mg, 1.69 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. 30°C에서 교반하고 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화  $NH_4Cl$  (50 mL)로 킨칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을  $NH_4Cl$  (50 mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (700 mg)을 발포체 고체로서 수득하였으며,

이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

- [1152] MeOH (60 mL) 중 ST-200-096-008\_4 (700 mg, 1.07 mmol)의 용액에 NiCl<sub>2</sub> (27.6 mg, 0.214 mmol) 및 Mg 분말 (1.02 g, 42.8 mmol)을 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 10분 동안 교반하였다. 또 다른 Mg 분말 (513 g, 21.4 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 65°C에서 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 HCl (120 mL, 1N)로 킨칭하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 ST-200-096-008 (300 mg, 55%)을 고체로서 수득하였다.
- [1153] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.35-3.25 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 5H), 1.71-1.58 (m, 9H), 1.56-1.10 (m, 19H), 1.09-0.98 (m, 4H), 0.97-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.60 (m, 4H)
- [1154] 피리딘 (5 mL) 중 ST-200-096-008 (300 mg, 0.585 mmol)의 용액에 25°C에서 벤조일 클로라이드 (164 mg, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 25°C에서 12시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 (PE/EtOAc = 10/1)로 용리시키면서 정제하여 ST-200-096-008\_5 (300 mg)를 고체로서 수득하였으며, 이를 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm, 5μm), 구배: 35-35% B (A= 0.05%NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B= MeOH), 유량: n/a mL/분)에 의해 분리하여 100% de 생성물 (190 mg, 52% 수율, 2 단계)을 고체로서 수득하였다.
- [1155] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08-8.01 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.58-7.40 (m, 2H), 4.98-4.90 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.83-1.58 (m, 12H), 1.56-1.35 (m, 8H), 1.34-0.95 (m, 15H), 0.94-0.89 (m, 3H), 0.88-0.79 (m, 4H), 0.70-0.59 (m, 4H).
- [1156] SFC 10분 크로마토그래피에서 피크 1: Rt = 5.105분 및 피크 2 Rt = 5.644분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML ("칼럼: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3μm 이동상: A: CO<sub>2</sub> B: 이소-프로판올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C").
- [1157] SFC 피크 1: Rt = 10분 크로마토그래피에서 5.313분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 100.0%de.
- [1158] THF (2 mL) 및 MeOH (4 mL) 및 물 (1 mL) 중 ST-200-096-008\_5 (190 mg, 0.308 mmol)의 용액에 NaOH (246 mg, 6.16 mmol)를 첨가하였다. 50°C에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE/EtOAc=5/1에서 3/1)에 의해 정제하여 ST-200-096-008 (126 mg, 80%)을 고체로서 수득하였다.
- [1159] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.35-3.25 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 5H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.56-1.50 (m, 5H), 1.49-1.18 (m, 13H), 1.17-0.95 (m, 8H), 0.94-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.70-0.61 (m, 4H).
- [1160] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.389분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%.
- [1161] MS ESI 스캔 (1.981-2.144분, 11 스캔) Frag=50.0 V, 80-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 535, 실측치 535.
- [1162] 실시예 42

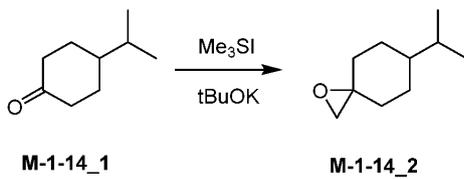
[1163] 4258 및 4259의 합성



[1164]

[1165] 4259에 대한 입체화학을 X선 데이터에 의해 확인하였다. ST-200-CF3\_6C의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있다.

[1166] M-1-14\_2의 합성

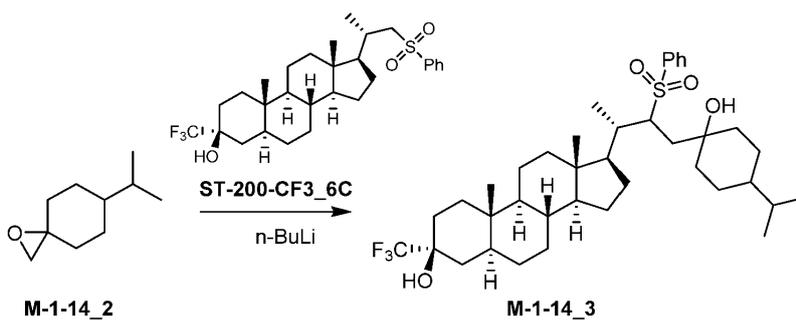


[1167]

[1168] THF (10 mL) 중 Me3Si (1.88 g, 9.26 mmol)의 현탁액에 THF (5 mL) 중 t-BuOK (1.59 g, 14.2 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 15°C에서 천천히 첨가하였다. 현탁액을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF 5 ml 중 M-1-14\_1 (1 g, 7.13 mmol)의 용액을 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (60 mL)로 켄칭하고, MTBE (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 40°C에서 농축시켜 M-1-14\_2 (1 g, 조 물질)를 액체로서 수득하였다.

[1169] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.65-2.55 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 1H), 1.42-1.22 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 3H), 0.92-0.80 (m, 6H).

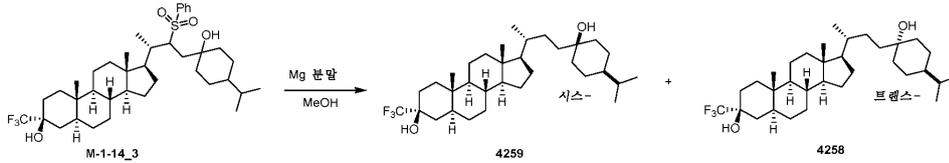
[1170] M-1-14\_3의 합성



[1171]

[1172] THF (0.5 mL)에 -70°C에서 n-BuLi (0.568 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.42 mmol)를 첨가하였다. THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (300 mg, 0.569 mmol)의 용액을 -70°C에서 적가하였다. -70°C에서 1시간 동안 교반한 후, 6-이소프로필-1-옥사스피로[2.5]옥탄 (131 mg, 0.853 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 15°C로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL, 포화 수성)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-14\_3 (350 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1173] 4259 및 4258의 합성



[1174]

[1175] MeOH (30 mL) 중 M-1-14\_3 (350 mg, 0.513 mmol)의 용액에 NiCl<sub>2</sub> (13.2 mg, 0.102 mmol) 및 Mg 분말 (492 mg, 20.5 mmol)을 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 65°C에서 10분 동안 교반한 후, 또 다른 Mg 분말 (244 mg, 10.2 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 추가로 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 4258 (24 mg, 8.6%, 4258) 및 4259 (50 mg, 18%, 4259)를 고체로서 수득하였다.

[1176] 4258

[1177] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10-2.01 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 2H), 1.89-1.56 (m, 12H), 1.51-1.33 (m, 8H), 1.32-1.18 (m, 6H), 1.17-0.98 (m, 9H), 0.98-0.89 (m, 4H), 0.88-0.83 (m, 9H), 0.74-0.63 (m, 4H).

[1178] HPLC Rt = 10.0분 크로마토그래피에서 7.214분, 50-100AB\_E, 순도 98.8%.

[1179] MS 80-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치 C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 523, 실측치 523.

[1180] 4259

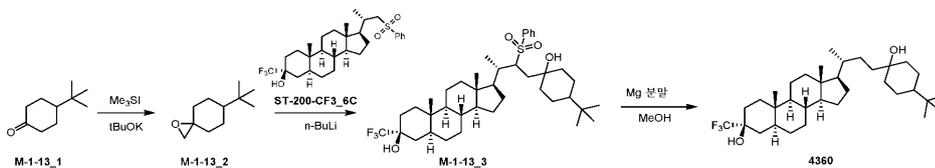
[1181] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10-2.01 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.73-1.569 (m, 6H), 1.55-1.33 (m, 11H), 1.32-1.14 (m, 10H), 1.13-0.92 (m, 7H), 0.91-0.83 (m, 12H), 0.73-0.62 (m, 4H).

[1182] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.816분, 30-90AB\_E, 순도 100%.

[1183] MS 80-100DB\_1\_4min.m, MS ESI 계산치 C<sub>33</sub>H<sub>54</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 523, 실측치 523.

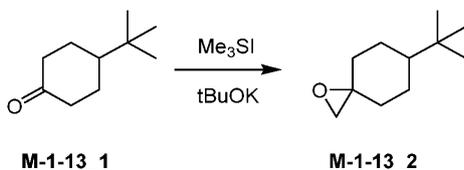
[1184] 실시예 43

[1185] 4360의 합성



[1186]

[1187] M-1-13\_2의 합성



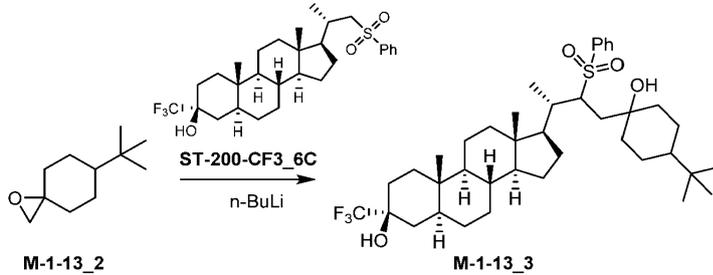
[1188]

[1189] THF (100 mL) 중 C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>IS (17.1 g, 84.2 mmol)의 현탁액에 THF (50 mL) 중 t-BuOK (14.4 g, 129 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 15°C에서 천천히 첨가하였다. 현탁액을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF 50 ml 중 M-1-13\_1 (10 g, 64.8 mmol)을 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (300 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (300 mL

L)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 40℃에서 농축시켜 M-1-13\_2 (9 g, 조 물질)를 액체로서 수득하였다.

[1190] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.65-2.55 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 4H), 1.42-1.22 (m, 3H), 1.21-1.01 (m, 2H), 0.88 (s, 9H).

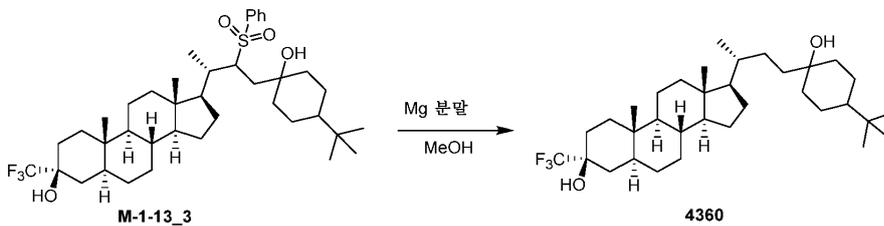
[1191] M-1-14\_3의 합성



[1192]

[1193] THF (0.5 mL)에 n-BuLi (0.568 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.42 mmol)를 첨가하였다. THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (300 mg, 0.569 mmol)의 용액을 -70℃에서 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반한 후, 6-(tert-부틸)-1-옥사스피로[2.5]옥탄 (143 mg, 0.853 mmol)을 -70℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 15℃로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-13\_3 (350 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1194] 4360의 합성



[1195]

[1196] MeOH (30 mL) 중 M-1-13\_3 (350 mg, 0.503 mmol)의 용액에 NiCl<sub>2</sub> (12.8 mg, 0.100 mmol) 및 Mg 분말 (482 mg, 20.1 mmol)을 65℃에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 또 다른 배치의 Mg 분말 (240 mg, 10.0 mmol)을 65℃에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 추가로 10분 동안 교반하였다. 반응물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 4360 (30 mg, 11%)을 고체로서 수득하였다.

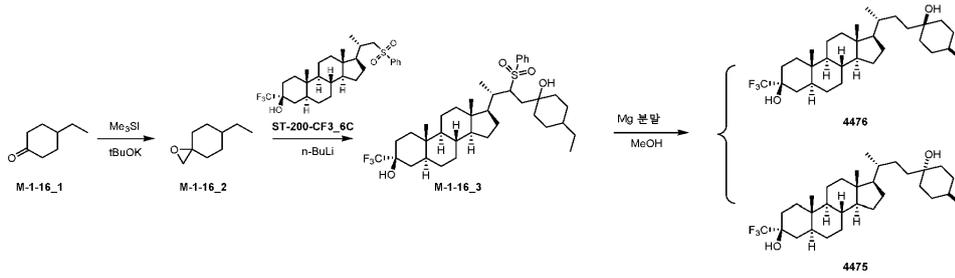
[1197] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10-2.02 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.72-1.56 (m, 7H), 1.53-1.43 (m, 4H), 1.42-1.19 (m, 13H), 1.19-0.97 (m, 7H), 0.96-0.88 (m, 5H), 0.88-0.82 (m, 12H), 0.72-0.64 (m, 4H).

[1198] HPLC Rt = 10.0분 크로마토그래피에서 7.685분, 50-100AB\_E, 순도 98.3%.

[1199] MS 80-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치 C<sub>34</sub>H<sub>56</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 537, 실측치 537.

[1200] 실시예 44

[1201] 4475 및 4476의 합성

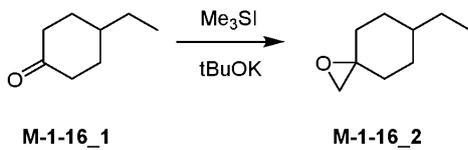


[1202]

[1203] 4476에 대한 입체화학을 X선 데이터에 의해 확인하였다.

[1204] ST-200-CF3\_6C의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있다.

[1205] M-1-16\_2의 합성

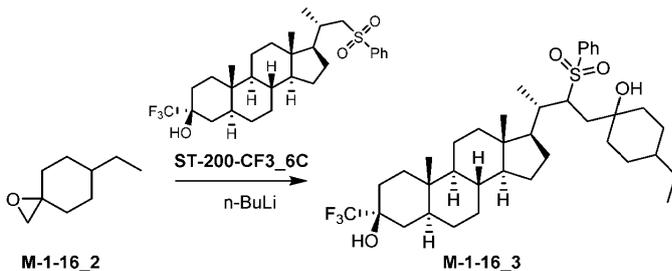


[1206]

[1207] THF (10 mL) 중 Me<sub>3</sub>Si (2.08 g, 10.2 mmol)의 현탁액에 THF (5 mL) 중 t-BuOK (1.76 g, 15.8 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 15°C에서 천천히 첨가하였다. 현탁액을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF (5 ml) 중 M-1-16\_1 (1 g, 7.13 mmol)을 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (60 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 40°C에서 농축시켜 M-1-16\_2 (800 mg, 조 물질)를 액체로서 수득하였다.

[1208] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.67-2.53 (m, 2H), 1.94-1.70 (m, 4H), 1.64-1.00 (m, 8H), 0.97-0.83 (m, 3H).

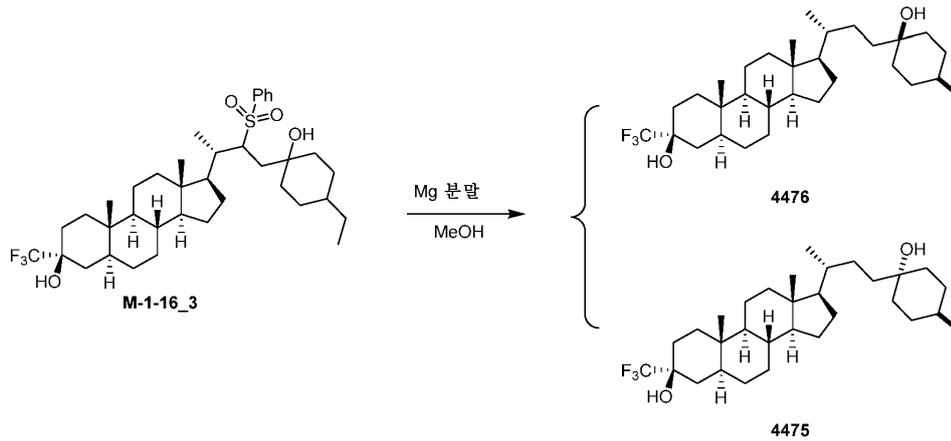
[1209] M-1-16\_3의 합성



[1210]

[1211] n-BuLi (0.756 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.89 mmol)를 THF (0.5 mL)로 희석하였다. THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (400 mg, 0.759 mmol)의 용액을 -70°C에서 적가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 6-메톡시-1-옥사스피로[2.5]옥탄 (158 mg, 1.13 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15°C로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH<sub>4</sub>Cl (15 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-16\_3 (350 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1212] 4476 및 4475의 합성



[1213]

[1214] MeOH (30 mL) 중 M-1-16\_3 (350 mg, 0.524 mmol)의 용액에 NiCl<sub>2</sub> (20 mg, 0.157 mmol) 및 Mg 분말 (626 mg, 26.1 mmol)을 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (30 mL, 2N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 34 mg, 12.3%, 4476을 고체로서, 및 57 mg, 21%, 4475를 고체로서 수득하였다.

[1215] 4476

[1216] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.11-2.02 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 3H), 1.75-1.60 (m, 7H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 3H), 1.42-1.19 (m, 13H), 1.17-0.96 (m, 9H), 0.94-0.90 (m, 3H), 0.89-0.83 (m, 6H), 0.74-0.62 (m, 4H).

[1217] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.591분, 30-90 AB, 순도 100%, MS 신호 없음.

[1218] MS: MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 509, 실측치 509.

[1219] 4475

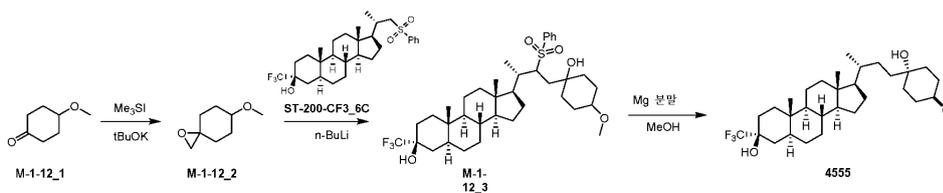
[1220] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.11-2.02 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 2H), 1.73-1.52 (m, 10H), 1.51-1.33 (m, 7H), 1.32-1.18 (m, 10H), 1.17-0.96 (m, 7H), 0.95-0.81 (m, 10H), 0.73-0.62 (m, 4H).

[1221] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.679분, 30-90 AB, 순도 100%, MS 신호 없음.

[1222] MS: MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 509, 실측치 509.

[1223] 실시예 45

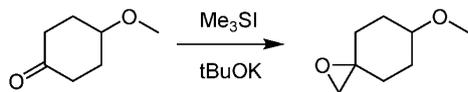
[1224] 4555 및 4585의 합성



[1225]

[1226] ST-200-CF3\_6C의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있다.

[1227] M-1-12\_2의 합성



**M-1-12\_1**

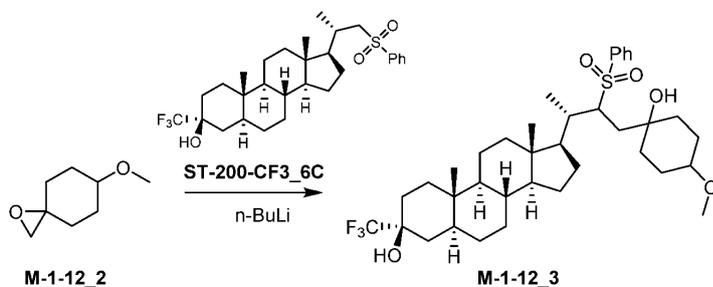
**M-1-12\_2**

[1228]

[1229] THF (5 mL) 중 t-BuOK (1.74 g, 15.6 mmol)의 용액을 THF (10 mL) 중 C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>IS (2.06 g, 10.1 mmol)의 현탁액에 N<sub>2</sub> 하에 15°C에서 천천히 첨가하였다. 현탁액을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF 5 ml 중 M-1-12\_1 (1 g, 7.80 mmol)을 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 15°C에서 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (60 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 40°C에서 농축시켜 M-1-12\_2 (1 g, 조 물질)를 액체로서 수득하였다.

[1230] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.48-3.25 (m, 4H), 2.68-2.26 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.84-1.66 (m, 3H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.48-1.41 (m, 1H).

[1231] A-1-12\_3의 합성



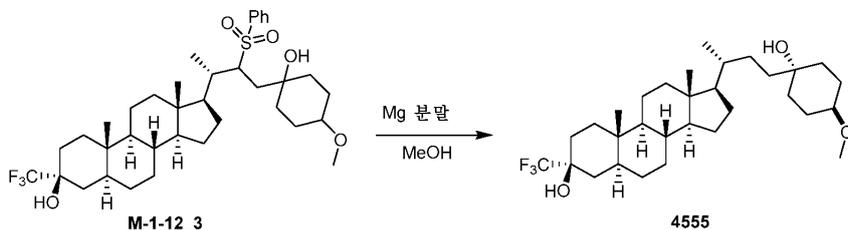
**M-1-12\_2**

**M-1-12\_3**

[1232]

[1233] n-BuLi (0.568 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.42 mmol)를 THF (0.5 mL)에 첨가하였다. THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (300 mg, 0.569 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. -70°C에서 1시간 동안 교반한 후, 6-메톡시-1-옥사스피로[2.5]옥탄 (121 mg, 0.853 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15°C로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL, 포화 수성)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-12\_3 (350 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1234] 4555의 합성



**M-1-12\_3**

**4555**

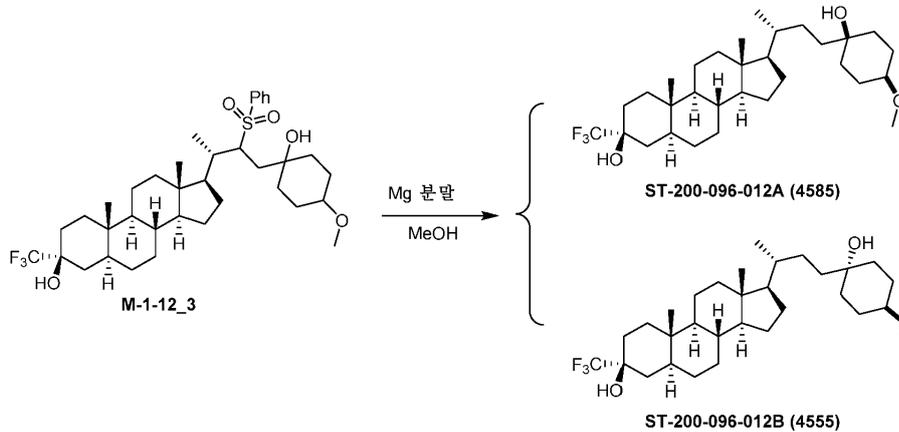
[1235]

[1236] NiCl<sub>2</sub> (13.4 mg, 0.104 mmol) 및 Mg 분말 (501 mg, 20.9 mmol)을 MeOH (40 mL) 중 M-1-12\_3 (350 mg, 0.523 mmol)의 용액에 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 10분 동안 교반하였다. Mg 분말 (250 mg, 10.4 mmol)의 또 다른 부분을 첨가하였다. 65°C에서 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 HCl (60 mL, 1N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (0-15% EtOAc)에 의해 정제하여 불순한 M-12 (100 mg)를 고체로서 수득하였으며, 이를 수소화시켰다 (건조 Pd(OH)<sub>2</sub> (40 mg), MeOH (10 mL), 50°C, 50si, 48시간). 현탁액을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-30%)에 의해 정제하여 순수한 4555 (6 mg, 15%, 4555)를 고체로서 수득하였다.

[1237]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.34 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.71-1.57 (m, 6H), 1.52-1.43 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 5H), 1.31-1.18 (m, 7H), 1.17-1.06 (m, 5H), 1.05-0.96 (m, 2H), 0.95-0.87 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.73-0.63 (m, 4H).

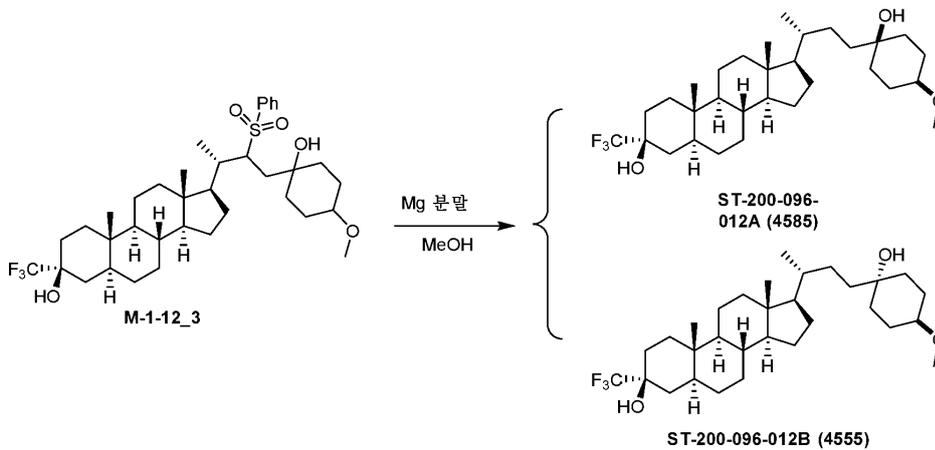
[1238] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.321분, 30-90AB\_E, 순도 100%.

[1239] MS 50-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치  $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  551, 실측치 551.



[1240]

[1241] ST-200-096-012A/B의 합성



[1242]

[1243] MeOH (40 mL) 중 M-1-12\_3 (500 mg, 0.747 mmol)의 용액에  $\text{NiCl}_2$  (19.2 mg, 0.149 mmol) 및 Mg 분말 (715 mg, 29.8 mmol)을  $65^\circ\text{C}$ 에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을  $65^\circ\text{C}$ 에서 10분 동안 교반하였다. 또 다른 Mg 분말 (355 mg, 14.9 mmol)을 한 번에 첨가하였다. 혼합물을  $65^\circ\text{C}$ 에서 10분 동안 다시 교반하고, HCl (200 mL, 1N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 ST-200-096-012A (57 mg, 14%, 피크 1) 및 ST-200-096-012B (26 mg, 6.6%, 피크 2)를 고체로서 수득하였다.

[1244] 4555

[1245]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.34 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.70-1.61 (m, 5H), 1.56-1.44 (m, 6H), 1.43-1.19 (m, 11H), 1.17-0.95 (m, 7H), 0.95-0.85 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.61 (m, 4H).

[1246] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.269분, 30-90AB\_E, 순도 100%.

[1247] MS 50-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치  $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  551, 실측치 551.

[1248] 4585

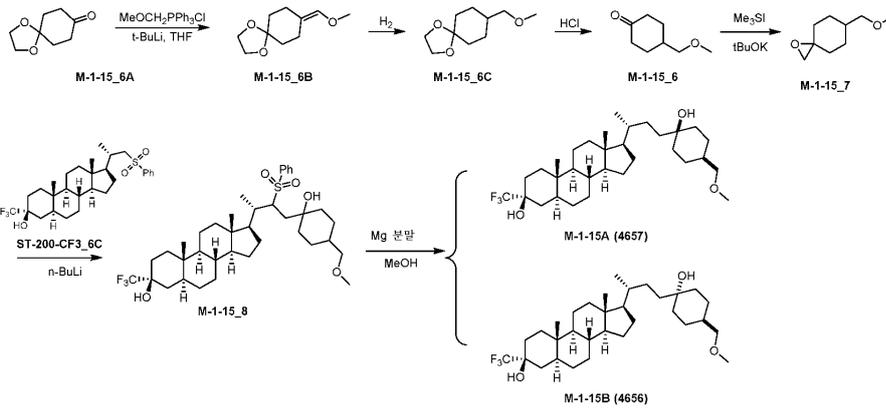
[1249]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.39-3.34 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 4H), 1.73-1.60 (m, 6H), 1.56-1.33 (m, 10H), 1.32-1.05 (m, 10H), 1.04-0.93 (m, 3H), 0.93-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.63 (m, 4H).

[1250] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.257분, 30-90AB\_E, 순도 100%.

[1251] MS 50-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치  $\text{C}_{31}\text{H}_{51}\text{F}_3\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  551, 실측치 551.

[1252] 실시예 46

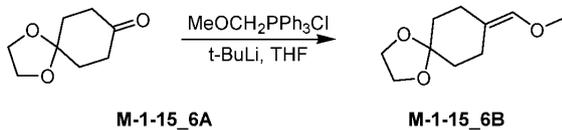
[1253] 4656 및 4657의 합성



[1254]

[1255] ST-200-CF3\_6C의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있다.

[1256] M-1-15\_6B의 합성

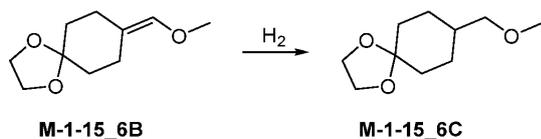


[1257]

[1258] Tert-부틸리튬 (44.3 mL, 12.9 mmol, n-헥산 중 1.3 M)을 0°C에서 THF (100 mL) 중 클로로(메톡시메틸)트리페닐포스포란 (21.9 g, 64 mmol)의 용액에 첨가하였다. 0°C에서 1시간 동안 교반한 후, THF (30 mL) 중 M-1-15\_6A (5 g, 32.0 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 15°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (60 mL)로 퀀칭하고, EtOAc (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EA = 20/1-3/1을 사용하여 정제하여 M-1-15\_6B (5.55 g, 94%)를 오일로서 수득하였다.

[1259]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.78 (s, 1H), 3.97-3.91 (m, 4H), 3.53 (s, 3H), 2.31 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.1-2.06 (m, 2H), 1.68-1.59 (m, 4H).

[1260] M-1-15\_6C의 합성



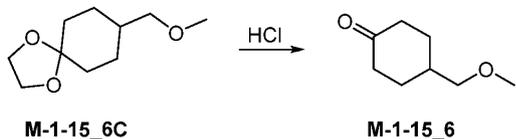
[1261]

[1262] 10°C에서  $\text{N}_2$  하에 Pd/C (1 g)를 메탄올 (60 mL) 중 M-1-15\_6B (5.55 g, 30.1 mmol)의 용액에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고,  $\text{H}_2$ 로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 25°C에서  $\text{H}_2$  (50 psi) 하에 16시간 동안 교반하여

현탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드 (2 cm)를 통해 여과하고, 필터 케이크를 메탄올 (3 x 20 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 M-1-15\_6C (4.95 g, 88%)를 오일로서 수득하였다.

[1263]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3.97-3.88 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (d,  $J=6.5$  Hz, 2H), 1.75 (br d,  $J=9.3$  Hz, 4H), 1.68-1.47 (m, 3H), 1.31-1.17 (m, 2H).

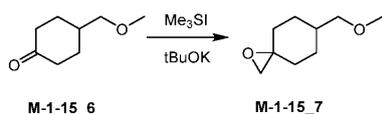
[1264] M-1-15\_6의 합성



[1265] HCl (13.0 mL, 5 M)을 THF (20 mL) 중 M-1-15\_6C (2 g, 10.7 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10°C에서 48시간 동안 교반한 다음, 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 NaOH (2 M)를 사용하여 pH-10으로 염기성화시키고 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-15\_6 (1.25 g, 82%)을 액체로서 수득하였다.

[1267]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.35 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.44-2.28 (m, 4H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 2H).

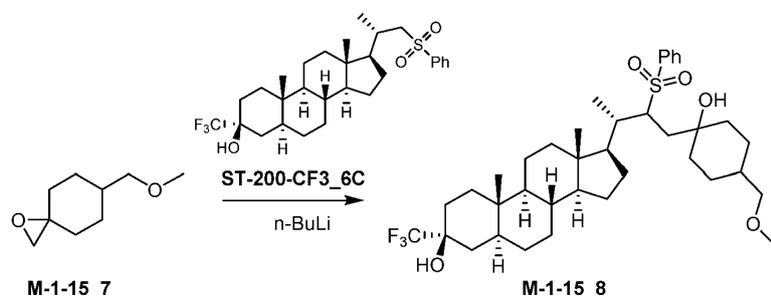
[1268] M-1-15\_7의 합성



[1270] THF (2.5 mL) 중 t-BuOK (787 mg, 7.02 mmol)의 용액을 THF (5 mL) 중  $\text{Me}_3\text{Si}$  (930 mg, 4.56 mmol)의 현탁액에  $\text{N}_2$  하에 15°C에서 천천히 첨가하였다. 15°C에서 30분 동안 교반한 후, 이어서 THF 2.5 ml 중 M-1-15\_6 (0.5 g, 3.51 mmol)을 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 15°C에서 16시간 동안 교반하고, 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-15\_7 (410 mg, 조 물질)을 액체로서 수득하였다.

[1271]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.34 (s, 3H), 3.30-3.25 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 4H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 4H).

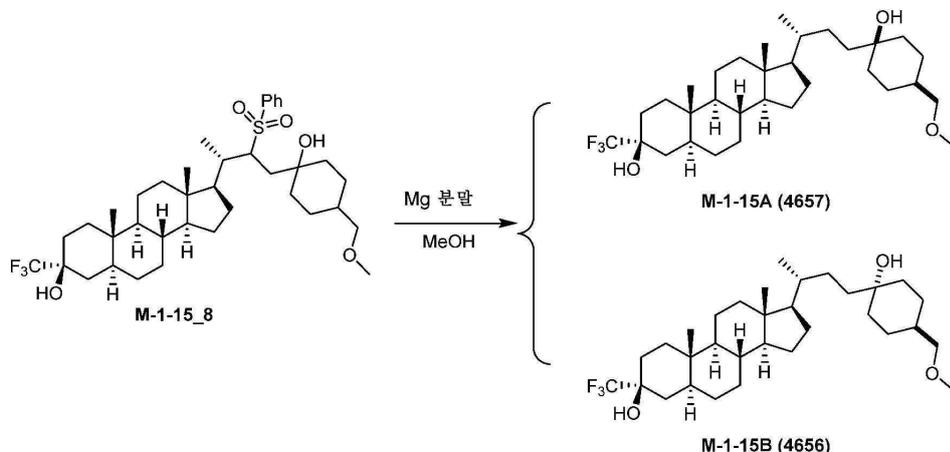
[1272] M-1-15\_8의 합성



[1273] n-BuLi (0.472 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.18 mmol)의 용액을 THF (0.5 mL)에 첨가하였다. THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (250 mg, 0.474 mmol)의 용액을 -70°C에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. M-1-15\_7 (111 mg, 0.711 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 15°C로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL, 포화 수성)로

켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-15\_8 (250 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1275] M-1-15A & M-1-15B의 합성



[1276]

[1277] NiCl<sub>2</sub> (9.48 mg, 0.0732 mmol) 및 Mg 분말 (350 mg, 14.6 mmol)을 MeOH (30 mL) 중 M-1-15\_8 (350 mg, 0.513 mmol)의 용액에 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 또 다른 부분의 Mg 분말 (175 mg, 7.32 mmol)을 65°C에서 첨가하였다. 65°C에서 추가로 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 M-1-15A (22 mg, 11%, 4656) 및 M-1-15B (54 mg, 27%, 4657)를 고체로서 수득하였다.

[1278] NMA-1-15A (4656)

[1279] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.27 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.76-1.55 (m, 10H), 1.52-1.34 (m, 8H), 1.32-1.21 (m, 5H), 1.19-0.98 (m, 9H), 0.96-0.87 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.62 (m, 4H).

[1280] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.327분, 30-90AB\_E, 순도 100%.

[1281] MS 50-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 525, 실측치 525.

[1282] NMA-1-15B (4657)

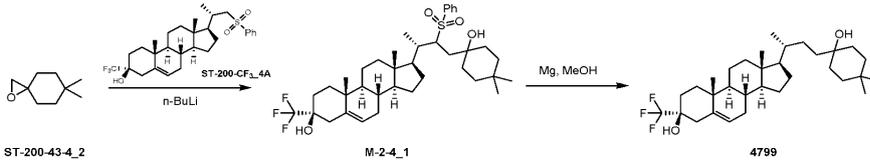
[1283] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.33 (s, 3H), 3.23-3.19 (m, 2H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.99-1.92 (m, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 8H), 1.53-1.43 (m, 5H), 1.41-1.20 (m, 12H), 1.19-1.07 (m, 4H), 1.06-0.96 (m, 3H), 0.96-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.72-0.62 (m, 4H).

[1284] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.377분, 30-90AB\_E, 순도 100%.

[1285] MS 50-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 525, 실측치 525.

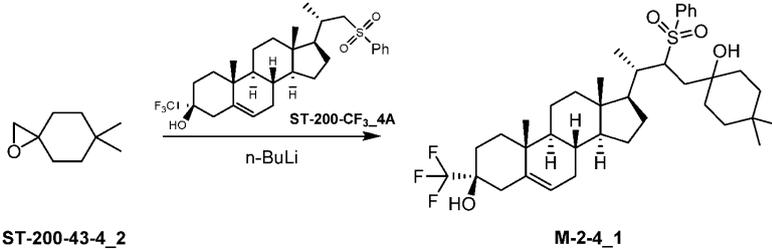
[1286] 실시예 47

[1287] 4799의 합성



[1288]

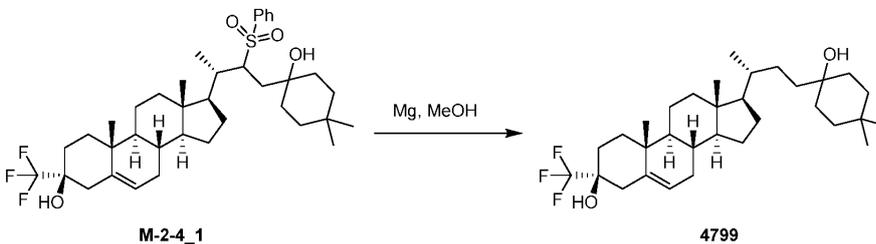
[1289] M-2-4\_1의 합성



[1290]

[1291] n-BuLi (0.476 mL, hexan 중 2.5 M, 1.19 mmol)의 용액을 THF (0.5 mL)에 첨가하였다. THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_4A (250 mg, 0.476 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. -70°C에서 1시간 동안 교반한 후, ST-200-43-4\_2 (100 mg, 0.714 mmol)를 -70°C에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15°C로 가온하고, 16시간 동안 교반하고, NH<sub>4</sub>Cl (50 mL, 포화 수성)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-2-4\_1 (250 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1292] 4799의 합성



[1293]

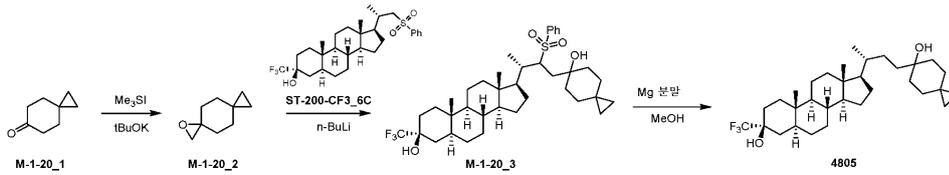
[1294] NiCl<sub>2</sub> (9.71 mg, 0.075 mmol) 및 Mg 분말 (360 mg, 15.0 mmol)을 MeOH (30 mL) 중 M-2-4\_1 (250 mg, 0.375 mmol)의 용액에 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 또 다른 부분의 Mg 분말 (180 mg, 7.5 mmol)을 65°C에서 첨가하였다. 65°C에서 추가로 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 4799 (56 mg, 28%)를 고체로서 수득하였다.

[1295] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.33 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.91-1.69 (m, 3H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 9H), 1.44-1.35 (m, 4H), 1.34-1.23 (m, 2H), 1.22-1.04 (m, 10H), 1.04-0.97 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

[1296] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.439분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>F<sub>3</sub>O [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 507, 실측치 507.

[1297] 실시예 48

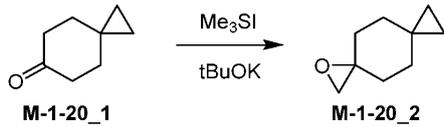
[1298] 4805의 합성



[1299]

[1300] ST-200-CF3\_6C의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있다.

[1301] M-1-20\_2의 합성

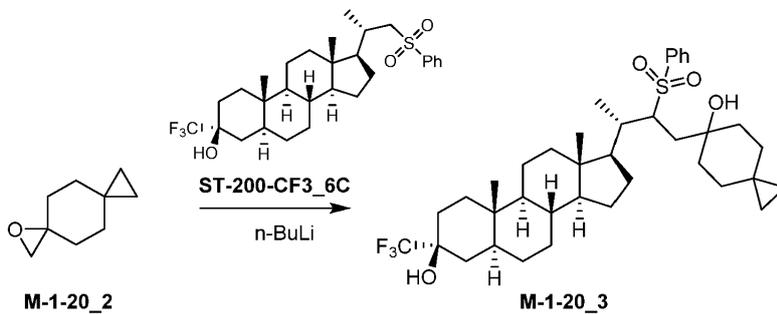


[1302]

[1303] THF (4 mL) 중 t-BuOK (902 mg, 8.04 mmol)의 용액을 THF (5 mL) 중 C<sub>3</sub>H<sub>9</sub>IS (1.06 g, 5.22 mmol)의 현탁액에 N<sub>2</sub> 하에 15°C에서 천천히 첨가하였다. 20°C에서 30분 동안 교반한 후, THF 1 ml 중 M-1-20\_1 (500 mg, 4.02 mmol)을 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (40 mL)로 켄칭하고, MTBE (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 60 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 40°C에서 농축시켜 M-1-20\_2 (390 mg, 조 물질)를 액체로서 수득하였다.

[1304] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.63 (s, 2H), 1.74-1.53 (m, 6H), 1.41-1.27 (m, 2H), 0.37-0.26 (m, 4H).

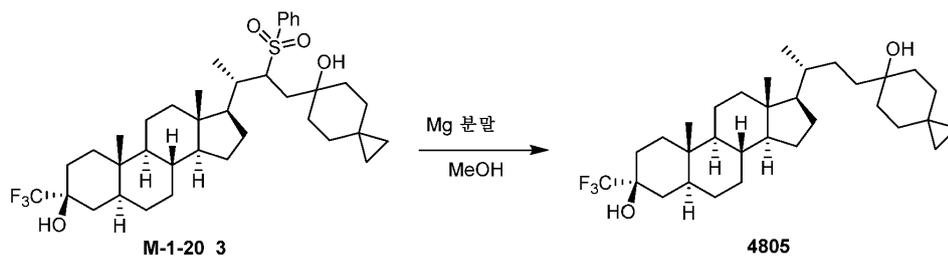
[1305] M-1-20\_3의 합성



[1306]

[1307] n-BuLi (0.472 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.18 mmol)의 용액을 THF (0.5 mL)에 첨가하였다. THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (250 mg, 0.474 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. -70°C에서 1시간 동안 교반한 후, M-1-20\_2 (98.2 mg, 0.711 mmol)를 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 16시간 동안 15°C로 가온하고, NH<sub>4</sub>Cl (50 mL, 포화 수성)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-20\_3 (250 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1308] 4805의 합성



[1309]

[1310] NiCl<sub>2</sub> (9.71 mg, 0.075 mmol) 및 Mg 분말 (360 mg, 15.0 mmol)을 MeOH (30 mL) 중 M-1-20\_3 (250 mg, 0.375 mmol)의 용액에 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 또 다른 부분의 Mg 분말 (180 mg, 7.5 mmol)을 65°C에서 첨가하였다. 65°C에서 추가로 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 4805 (150 mg, 76%)를 고체로서 수득하였다.

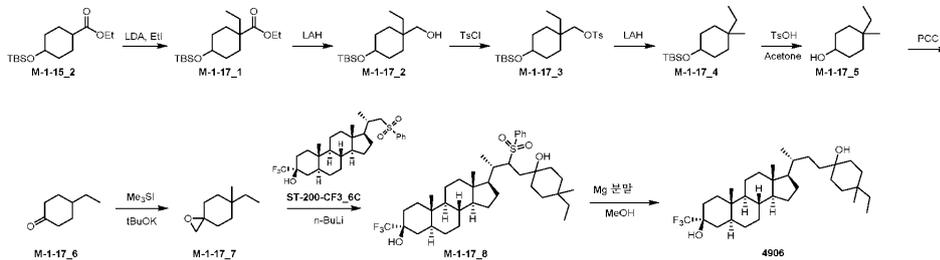
[1311] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.11-1.94 (m, 3H), 1.89-1.60 (m, 9H), 1.54-1.35 (m, 9H), 1.34-1.19 (m, 6H), 1.18-1.06 (m, 5H), 1.05-0.88 (m, 8H), 0.85 (s, 3H), 0.74-0.62 (m, 4H), 0.33-0.15 (m, 4H).

[1312] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.414분, 30-90AB\_E, 순도 100%.

[1313] MS 80-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>51</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 547, 실측치 547.

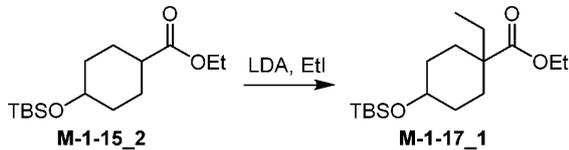
[1314] 실시예 49

[1315] 4906의 합성



[1316]

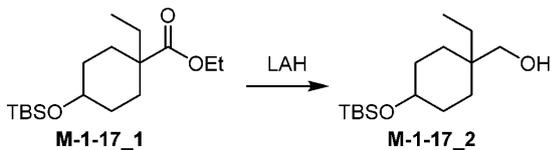
[1317] M-1-17\_1의 합성



[1318]

[1319] n-부틸리튬 (64 mL, 160 mmol, 헥산 중 2.5 M)의 용액에 -70°C에서 THF (30 mL) 중 디이소프로필아민 (17.6 g, 174 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 가온하고, 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 -70°C로 냉각시키고, THF (20 mL) 중 M-1-15\_2 (20 g, 69.8 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸 아이오다이드 (43.5 g, 279 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C로 가온하고, 15°C에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 M-1-17\_1 (21, 조 물질)을 오일로서 수득하였다.

[1320] M-1-17\_2의 합성



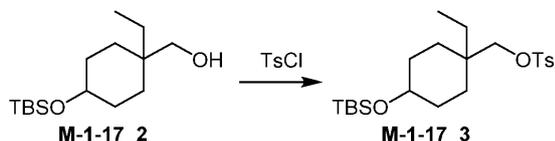
[1321]

[1322] LiAlH<sub>4</sub> (5.05 g, 133 mmol)를 THF (100 mL) 중 M-1-17\_1 (21 g, 66.7 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 5 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (20 mL)을 0°C에서 첨가하였다. HCl (100 mL, 1 mol/L)을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼

(PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 M-1-17\_2 (16.5 g, 91%)를 오일로서 수득하였다.

[1323]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.70-3.55 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 5H), 1.55-1.10 (m, 9H), 0.95-0.88 (m, 9H), 0.041 (s, 6H).

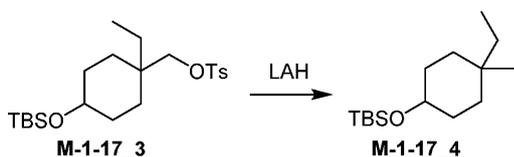
[1324] M-1-17\_3의 합성



[1325]

[1326] 1-메틸-1H-이미다졸 (7.44 g, 90.7 mmol) 및 TEA (12.2 g, 121 mmol)를 15°C에서 DCM (100 mL) 중 M-1-17\_2 (16.5 g, 60.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. TsCl (23.0 g, 121 mmol)을 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (2 x 100 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 M-1-17\_3 (24 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였다.

[1327] M-1-17\_4의 합성

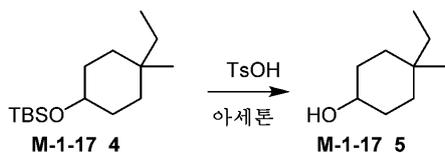


[1328]

[1329]  $\text{LiAlH}_4$  (5.32 g, 140 mmol)를 THF (100 mL) 중 M-1-17\_3 (24 g, 56.2 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에 0°C에서 5 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 물 (20 mL)을 0°C에서 혼합물에 첨가하였다. HCl (100 mL, 1 mol/L)을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-17\_4 (13 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였다.

[1330]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.60-3.50 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 3H), 1.70-1.01 (m, 12H), 1.01-0.68 (m, 10H), 0.043 (s, 6H).

[1331] M-1-17\_5의 합성

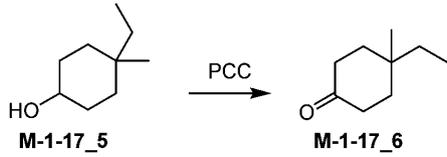


[1332]

[1333] p-TsOH (7.23 g, 38.9 mmol)를 아세톤 (50 mL) 중 용액 M-1-17\_4 (10 g, 38.9 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 물을 첨가하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기부를  $\text{NaHCO}_3$  (20 mL, 10%) 및 염수 (30 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 M-1-17\_5 (6 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였다.

[1334]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.70-3.50 (m, 1H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.60-1.40 (m, 5H), 1.40-1.01 (m, 4H), 0.91-0.75 (m, 4H).

[1335] M-1-17\_6의 합성

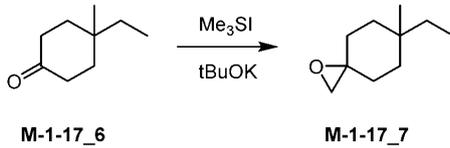


[1336]

[1337] DMP (17.8 g, 42 mmol)를 DCM (20 mL) 중 M-1-17\_5 (3 g, 21 mmol)의 용액에 첨가하였다. 다음에, H<sub>2</sub>O (7.55 mg, 0.42 mmol)를 용액에 첨가하였다. 반응물을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 용액, 수성 포화 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 포화 NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL) 용액 및 염수 (20 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~10%)에 의해 정제하여 M-1-17\_6 (2.5 g, 85%)을 오일로서 수득하였다.

[1338] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.40-2.28 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 4H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.92-0.85 (m, 3H).

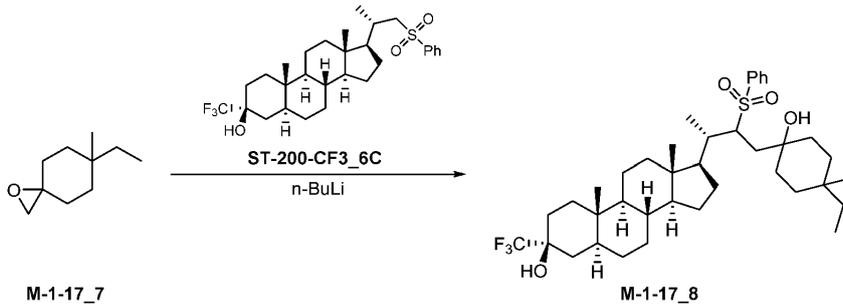
[1339] M-1-17\_7의 합성



[1340]

[1341] M-1-17\_6 (1 g, 7.13 mmol)을 0°C에서 THF (10 mL) 중 트리메틸술폭소늄 아이오다이드 (3.12 g, 14.2 mmol) 및 t-BuOK (1.75 g, 15.6 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 10°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (15 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-17\_7 (360 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였다.

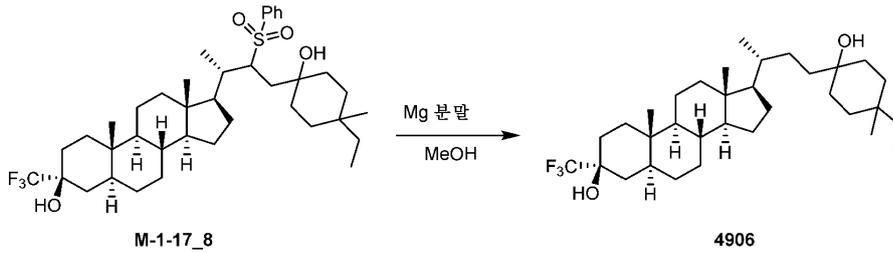
[1342] M-1-17\_8의 합성



[1343]

[1344] n-BuLi (0.568 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.42 mmol)의 용액을 THF (0.5 mL)에 첨가하였다. THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (300 mg, 0.474 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. -70°C에서 1시간 동안 교반한 후, M-1-17\_7 (131 mg, 0.853 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 15°C로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl (10 mL, 포화 수성)로 쉐킹하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-15\_8 (387 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1345] 4906의 합성



[1346]

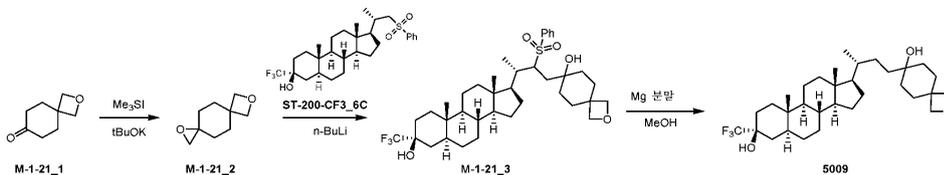
[1347]  $\text{NiCl}_2$  (14.6 mg, 0.113 mmol) 및 Mg 분말 (550 mg, 22.9 mmol)을 MeOH (40 mL) 중 M-1-17\_8 (387 mg, 568  $\mu\text{mol}$ )의 용액에 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 65°C에서 10분 동안 교반한 후, 또 다른 배치의 Mg 분말 (266 mg, 11.1 mmol)을 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 추가로 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C로 냉각시키고, HCl (30 mL, 2 M)로 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 70 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (70 mL), 염수 (70 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 칼럼 크로마토그래피에 의해 PE/EtOAc = 0/1-5/1을 사용하여 정제하였다. 용매를 제거하여 4906 (56 mg, 18%)을 고체로서 수득하였다.

[1348]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.12-2.00 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 7H), 1.49-1.33 (m, 12H), 1.32-1.15 (m, 9H), 1.14-1.0 (m, 7H), 0.99-0.90 (m, 3H), 0.89-0.80 (m, 8H), 0.75-0.70 (m, 1H), 0.70-0.60 (s, 3H).

[1349] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.550분, 30-90AB\_E, 순도 100%; 특별한 MS ESI 계산치  $\text{C}_{33}\text{H}_{56}\text{F}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  541, 실측치 541.

[1350] 실시예 50

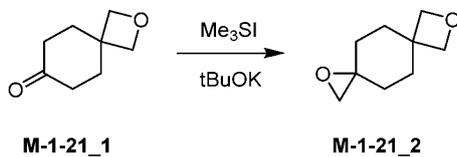
[1351] 5009의 합성



[1352]

[1353] ST-200-CF3\_6C의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있다.

[1354] M-1-21\_2의 합성

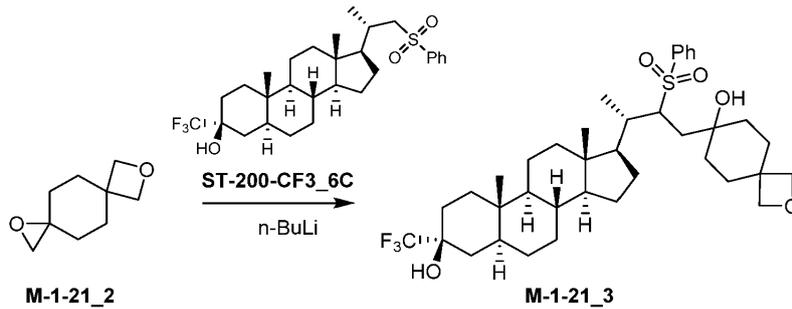


[1355]

[1356] THF (3 mL) 중 t-BuOK (797 mg, 7.12 mmol)의 용액을  $\text{N}_2$  하에 15°C에서 THF (5 mL) 중  $\text{C}_3\text{H}_9\text{IS}$  (942 mg, 4.62 mmol)의 현탁액에 교반에 의해 천천히 첨가하였다. 20°C에서 30분 동안 교반한 후, THF 2 ml 중 M-1-21\_1 (500 mg, 3.56 mmol)을 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하고, 모니터링 없이 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (40 mL)로 켄칭하고, MTBE (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 60 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 40°C에서 농축시켜 M-1-21\_2 (360 mg, 조 물질)를 액체로서 수득하였다.

[1357]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.47-4.42 (m, 4H), 2.61 (s, 2H), 2.06-1.90 (m, 4H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.51-1.41 (m, 2H).

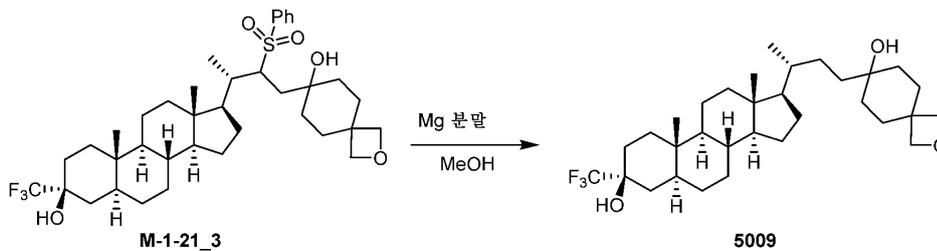
[1358] M-1-21\_3의 합성



[1359]

[1360] n-BuLi (0.472 mL, hex산 중 2.5 M, 1.18 mmol)의 용액을 THF (0.5 mL)에 첨가하였다. THF (2.5 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (250 mg, 0.474 mmol)의 용액을 -70℃에서 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반한 후, M-1-21\_2 (109 mg, 0.711 mmol)를 -70℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 15℃로 16시간 동안 가온하였다. 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL, 포화 수성)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-21\_3 (250 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1361] 5009의 합성



[1362]

[1363] NiCl<sub>2</sub> (9.49 mg, 0.0733 mmol) 및 Mg 분말 (350 mg, 14.6 mmol)을 MeOH (30 mL) 중 M-1-21\_3 (250 mg, 0.367 mmol)의 용액에 65℃에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 또 다른 Mg 분말 (178 mg, 7.34 mmol)을 65℃에서 한 번에 첨가하였다. 65℃에서 추가로 10분 동안 교반한 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL), NaHCO<sub>3</sub> (50 mL)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 불순한 5009 (200 mg)를 수득하였으며, 이를 추가로 콤비-플래쉬 (DCM 중 아세톤 0-10%)에 의해 정제하고 이어서 재결정화시켜 여전히 불순한 생성물 120 mg을 수득하였다. DMAP (13.4 mg, 0.11 mmol) 및 BzCl (77.3 mg, 0.550 mmol)을 Py (5 mL) 중 불순한 5009 (60 mg, 0.110 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 켄칭하고, MTBE (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (40 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 정제용-TLC (PE: EtOAc = 5:1)에 의해 정제하여 목적 생성물 (40 mg, 56%)을 고체로서 수득하였다. MeOH (3 mL), THF (1 mL) 및 H<sub>2</sub>O (1 mL) 중 상기 (40 mg, 0.062 mmol)의 용액에 NaOH (49.5 mg, 1.24 mmol)를 첨가하였다. 50℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-30%)에 의해 정제하여 5009 (17 mg, 50%)를 고체로서 수득하였다.

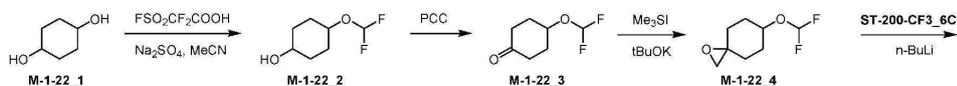
[1364] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.73 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.88-1.72 (m, 4H), 1.71-1.58 (m, 5H), 1.56-1.41 (m, 7H), 1.40-1.31 (m, 5H), 1.30-1.15 (m, 7H), 1.14-0.93 (m, 5H), 0.92-0.86 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H).

[1365] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.282분, 30-90AB\_E, 순도 100%.

[1366] MS 50-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치  $C_{32}H_{50}F_3O_2$   $[M+H-H_2O]^+$  523, 실측치 523.

[1367] 실시예 51

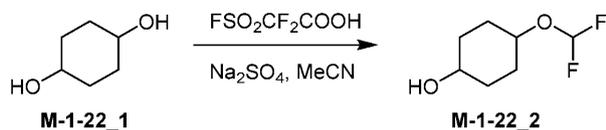
[1368] 5131의 합성



[1369]

[1370] ST-200-CF3\_6C의 합성은 실시예 5에서 확인할 수 있다.

[1371] M-1-22\_2의 합성

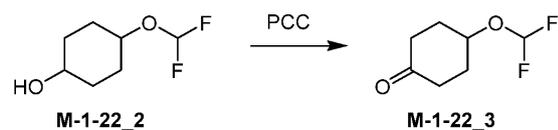


[1372]

[1373]  $CH_3CN$  (30 mL) 중  $FSO_2CF_2COOH$  (18.3 g, 103 mmol)의 용액을 40 내지 45°C에서  $CH_3CN$  중 M-1-22\_1 (10 g, 86 mmol) 및  $Na_2SO_4$  (6.1 g, 43 mmol)의 혼합물 (120 mL)에 1시간의 기간에 걸쳐 적가하였다. 첨가한 후, 용액을 물 (200 mL)에 부었다. 수성 상을 DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~100%)에 의해 정제하여 M-1-22\_2 (6 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였다.

[1374]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.42-6.02 (m, 1H), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.80-3.60 (m, 1H), 2.20-1.30 (m, 8H).

[1375] M-1-22\_3의 합성

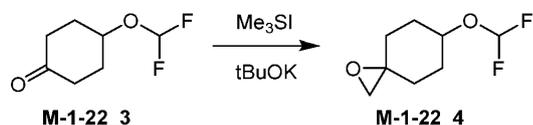


[1376]

[1377] 실리카 겔 (5 g) 및 PCC (15.5 g, 72.2 mmol)를 20°C에서 DCM (100 mL) 중 M-1-22\_2 (6 g, 36.1 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 20°C에서 2시간 동안 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM (100mL)으로 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~100%)에 의해 정제하여 조 생성물 M-1-22\_3 (3.5 g, 59%)을 오일로서 수득하였다.

[1378]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6.52-6.10 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H).

[1379] M-1-22\_4의 합성

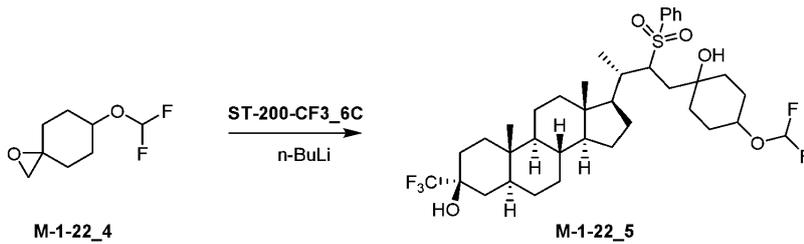


[1380]

[1381] M-1-22\_3 (3.1 g, 18.8 mmol)을 0°C에서 THF (60 mL) 중 트리메틸술폭소늄 아이오다이드 (4.97 g, 24.4 mmol) 및 t-BuOK (4.21 g, 37.6 mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 20°C에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (90 mL)에 붓고, EtOAc (3 x 120 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (120 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-22\_4 (1.9 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였으며, 이를 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 순수한 M-1-22\_4 (300 mg, 23%)를 오일로서 수득하였다.

[1382] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.50-6.02 (m, 1H), 4.46-4.35 (m, 0.6H), 4.33-4.23 (m, 0.4H), 2.65 (s, 2H), 2.07-1.86 (m, 5H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 1H).

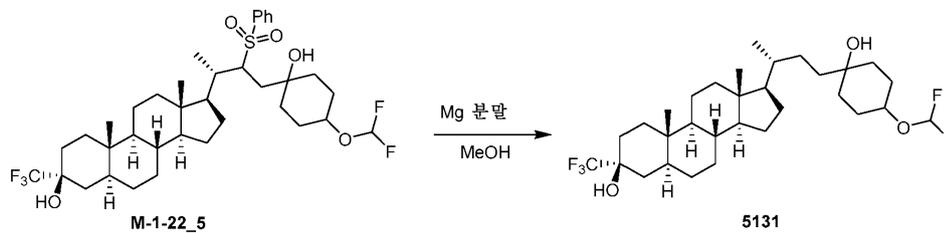
[1383] M-1-22\_5의 합성



[1384]

[1385] n-BuLi (378 μL, 헥산 중 2.5 M, 0.947 mmol)의 용액을 THF (0.5 mL)에 첨가하였다. THF (2 mL) 중 ST-200-CF3\_6C (200 mg, 0.379 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. M-1-22\_4 (101 mg, 0.568 μmol)를 첨가하였다. -70°C에서 1시간 및 15°C에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (10 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 M-1-22\_5 (200 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1386] 5131의 합성



[1387]

[1388] NiCl<sub>2</sub> (7.13 mg, 0.0566 mmol) 및 Mg 분말 (270 mg, 11.3 mmol)을 MeOH (30 mL) 중 M-1-22\_5 (200 mg, 0.283 mmol)의 용액에 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 65°C에서 10분 동안 교반한 후, 또 다른 배치의 Mg 분말 (135 mg, 5.66 mmol)을 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 추가로 10분 동안 교반하고, 20°C로 냉각시키고, HCl (20 mL, 2 M)에 의해 켄칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 5131 (2 mg, 1.25%, 5131)을 고체로서 수득하였다.

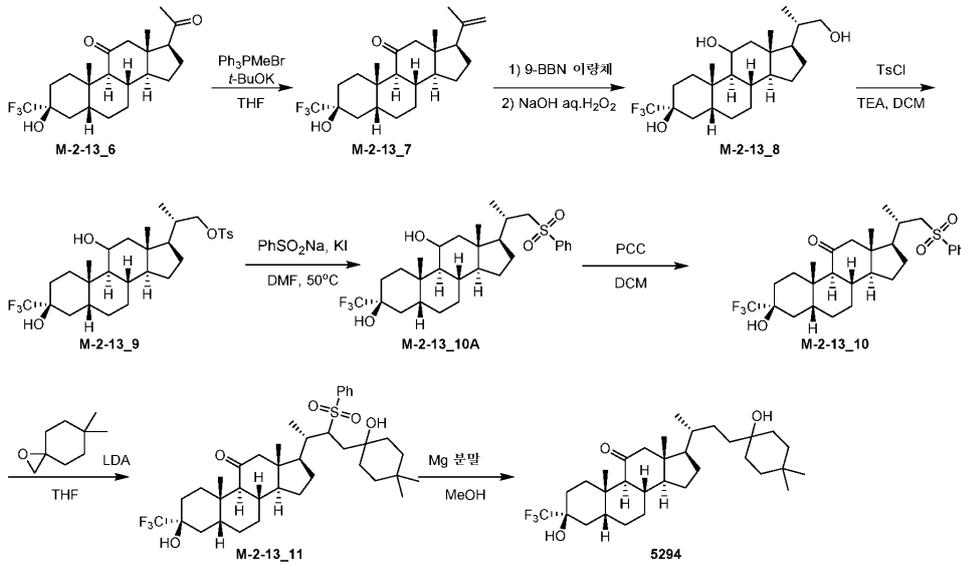
[1389] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.45-6.02 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 6H), 1.71-1.62 (m, 5H), 1.51-1.43 (m, 4H), 1.41-1.34 (m, 5H), 1.33-1.25 (m, 4H), 1.24-1.19 (m, 2H), 1.16-0.99 (m, 7H), 0.93-0.87 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.68-0.63 (m, 4H).

[1390] LCMS Rt = 10.0분 크로마토그래피에서 5.826분, 50-100AB\_E, 순도 96.3%.

[1391] MS 50-100\_1\_4min.m, MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>F<sub>5</sub>O<sub>2</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 547, 실측치 547.

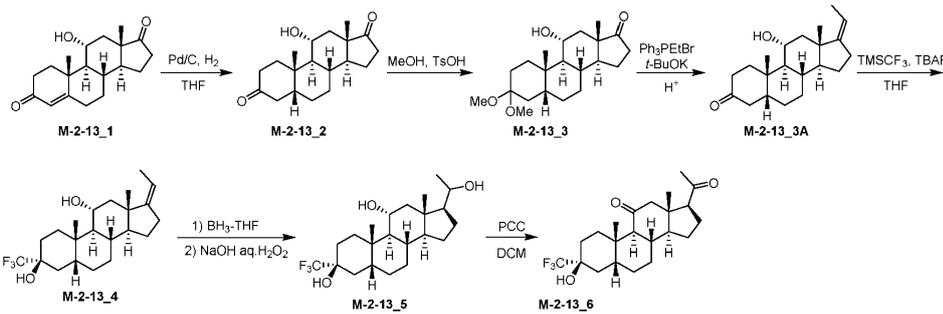
[1392] 실시예 52

[1393] 5294의 합성



[1394]

[1395] M-2-13\_6의 합성:



[1396]

[1397] THF (500 mL) 중 M-2-13\_1 (50 g, 165 mmol)의 용액에 Pd/C (5 g, 10%) 및 피리딘 (2.5 mL)을 첨가하였다. 이어서, 용액을 H<sub>2</sub> 풍선 하에 25°C에서 16시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) 중에 용해시키고, 수성 HCl (100 mL, 1M), 염수 (300 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 M-2-13\_2 (63 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였다.

[1398] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.08-3.95 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 2H), 2.52-2.31 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 4H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.58-1.45 (m, 3H), 1.43-1.22 (m, 4H), 1.14 (s, 3H), 0.88 (s, 3H).

[1399] MeOH (200 mL) 중 M-2-13\_2 (43 g, 141 mmol)의 현탁액에 N<sub>2</sub> 하에 25°C에서 4-메틸벤젠설포산 (2.42 g, 14.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 TEA (2 mL)로 켄칭하고, 진공 하에 농축시켜 M-2-13\_3 (50 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1400] THF (300 mL) 중 EtPPh<sub>3</sub>Br (158 g, 426 mmol)의 현탁액에 N<sub>2</sub> 하에 25°C에서 t-BuOK (47.8 g, 426 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 60°C에서 THF (300 mL) 중 M-2-13\_3 (50 g, 142 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (200 mL)에 첨가하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (200 g)을 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. THF (500 mL)

중 200 g 조 생성물의 용액에 25℃에서 HCl (137.0 mL, THF 중 2 M)을 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (200 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (220 g)을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc= 10/1-6/1)에 의해 정제하여 M-2-13\_3A (43 g, 불순)를 수득하였으며, 이를 (PE/EtOAc= 1/1)로 연화처리하여 M-2-13\_3A (18 g, 순수, 42%)를 고체로서 수득하였다.

[1401] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.19-5.08 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 2.80-2.57 (m, 4H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 2H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.94-1.76 (m, 3H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.61-1.50 (m, 3H), 1.44-1.19 (m, 5H), 1.14 (s, 3H), 1.03-1.00 (m, 1H), 0.90 (s, 3H).

[1402] THF (100 mL) 중 M-2-13\_3A (8.7 g, 27.4 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 10℃에서 TBAF (2.05 mL, 2.05 mmol, THF 중 1M) 및 TMSCF<sub>3</sub> (7.79 g, 54.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 TBAF 용액 (82.1 mL, 82.1 mmol, THF 중 1M)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL) 중에 용해시키고, 물 (2 x 100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (10 g)을 수득하였으며, 이를 6.9 g의 조 생성물 배치 (M-2-13\_3A 5.8 g으로부터 제조됨)와 합하고 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc= 8/1-3/1)에 의해 정제하여 M-2-13\_4 (1.1 g, 6%)를 무색 오일로서 및 M-2-13\_4A (9.3 g, 53%)를 고체로서 수득하였다.

[1403] M-2-13\_4:

[1404] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.17-5.08 (m, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 3H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.69-1.59 (m, 6H), 1.55-1.25 (m, 6H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.95-0.89 (m, 1H), 0.87 (s, 3H).

[1405] M-2-13\_4A:

[1406] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.18-5.07 (m, 1H), 4.02-3.88 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 11.8 Hz, J = 5.0 Hz, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.29-2.13 (m, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.99-1.73 (m, 5H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.55-1.26 (m, 8H), 1.23-1.13 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.94 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.87 (s, 3H).

[1407] THF (30 mL) 중 M-2-13\_4 (1.1 g, 2.84 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 25℃에서 보란-테트라히드로푸란 착물 (11.3 mL, 11.3 mmol, THF 중 1 M)을 첨가하였다. 용액을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 0℃로 냉각시킨 후, EtOH (30 mL) 및 NaOH (5.67 mL, H<sub>2</sub>O 중 5M, 28.4 mmol)의 용액을 매우 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2.84 mL, 28.4 mmol, 물 중 30%)를 천천히 첨가하고, 내부 온도를 10℃ 미만으로 유지시켰다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 물 (100 mL)을 용액에 첨가하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 용액 (50 mL)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 M-2-13\_5 (1 g, 조 물질)를 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1408] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.95-3.78 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.19-2.11 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 1H), 2.04-2.01 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 3H), 1.77-1.62 (m, 5H), 1.50-1.27 (m, 10H), 1.21-1.14 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.98-0.93 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).

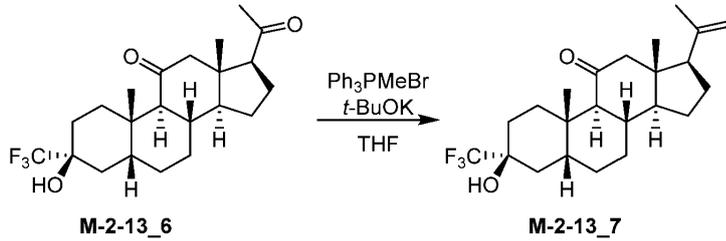
[1409] DCM (30 mL) 중 M-2-13\_5 (1 g, 2.47 mmol)의 용액에 25℃에서 실리카 겔 (3 g) 및 PCC (2.65 g, 12.3 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc= 5/1)에 의해 정제하여 M-2-13\_6 (720 mg, 73%)을 고체로서 수득하였다. 고체를 MeCN (10 mL)으로 연화처리하여 M-2-13\_6 (12 mg)을 고체로서 수득하였고, 유기 층을 진공 하에 농축시켜 M-2-13\_6 (700 mg, 99%)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1410] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.75 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 2.63-2.43 (m, 3H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.02-1.75 (m, 6H), 1.74-1.70 (m, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.66-1.58 (m, 1H), 1.53-1.22 (m, 7H), 1.21 (s,

3H), 0.58 (s, 3H).

[1411] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 0.911분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub> [M +H]<sup>+</sup> 401, 실측치 401.

[1412] M-2-13\_7의 합성

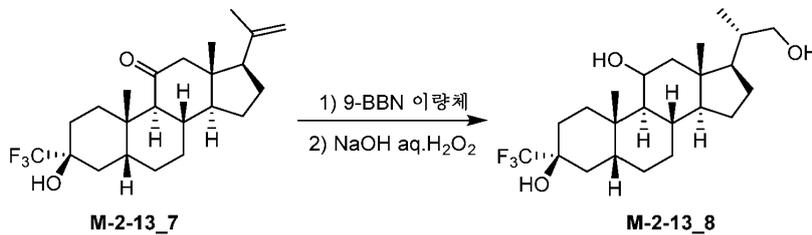


[1413]

[1414] t-BuOK (835 mg, 7.45 mmol)를 THF (30 mL) 중 MePPh<sub>3</sub>Br (2.66 g, 7.45 mmol)의 현탁액에 N<sub>2</sub> 하에 25℃에서 첨가하였다. 50℃에서 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 25℃에서 THF (30 mL) 중 M-2-13\_6 (600 mg, 1.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (100 mL)으로 킨칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 M-2-13\_7 (4 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc, 10%)에 의해 정제하여 M-2-13\_7 (540 mg, 12%)을 고체로서 수득하였다.

[1415] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.89 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.53-2.20 (m, 6H), 2.02-1.73 (m, 7H), 1.72-1.60 (m, 5H), 1.56-1.23 (m, 7H), 1.21 (s, 3H), 0.53 (s, 3H).

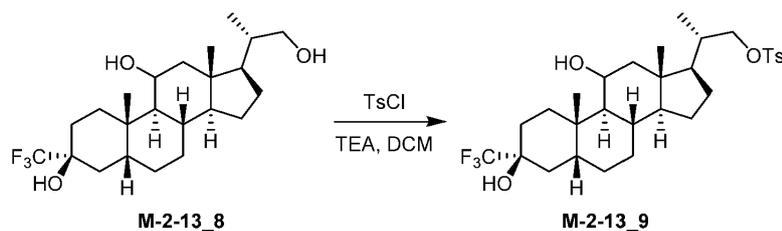
[1416] M-2-13\_8의 합성



[1417]

[1418] 9-BBN 이량체 (988 mg, 4.05 mmol)를 THF (20 mL) 중 M-2-13\_7 (540 mg, 1.35 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 0℃에서 첨가하였다. 용액을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 0℃로 냉각시킨 후, EtOH (10 mL) 및 NaOH (2.70 mL, H<sub>2</sub>O 중 5M, 13.5 mmol)의 용액을 매우 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.35 mL, 13.5 mmol, 물 중 30%)를 천천히 첨가하고, 내부 온도를 10℃ 미만으로 유지시켰다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30℃로 냉각시키고, 물 (30 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 mL)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 M-2-13\_8 (2 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1419] M-2-13\_9의 합성



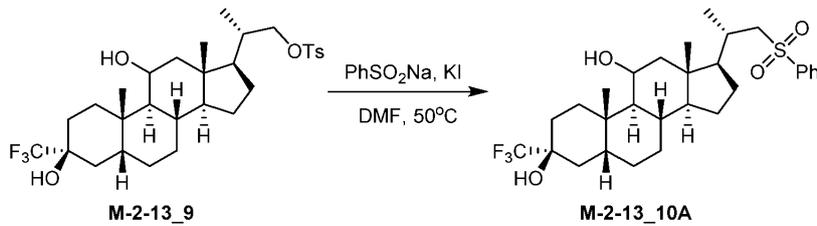
[1420]

[1421] TsCl (4.55 g, 23.9 mmol)을 25℃에서 DCM/TEA (16 mL/2.3 mL) 중 M-2-13\_8 (2 g, 조 물질)의 용액에 첨가하였

다. 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 콤비-플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc, 12%~15%)에 의해 정제하여 M-2-13\_9 (580 mg, 21%)를 오일로서 수득하였다.

[1422] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.98-3.94 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.12-2.06 (m, 1H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.85-1.63 (m, 8H), 1.53-1.29 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.19-1.02 (m, 6H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H).

[1423] M-2-13\_10A의 합성

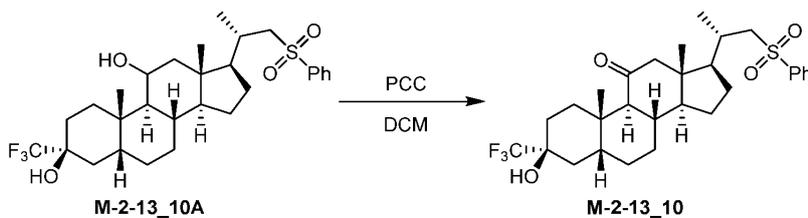


[1424]

[1425] KI (838 mg, 5.05 mmol)를 DMF (6 mL) 중 M-2-13\_9 (580 mg, 1.01 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 25℃에서 첨가하였다. N<sub>2</sub> 하에 50℃에서 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 PhSO<sub>2</sub>Na (820 mg, 5.00 mmol)로 처리하고, 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 물 (50 mL)로 처리하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 8/1~5/1)에 의해 정제하여 M-2-13\_10A (460 mg, 85%)를 고체로서 수득하였다.

[1426] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93-7.88 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.83-1.64 (m, 6H), 1.47-1.27 (m, 5H), 1.23-1.18 (m, 7H), 1.18-0.95 (m, 7H), 0.87 (s, 3H).

[1427] M-2-13\_10의 합성

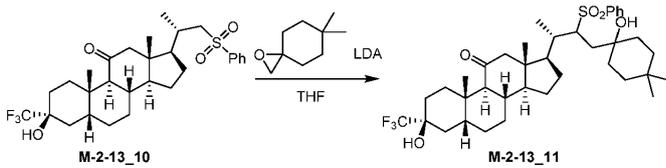


[1428]

[1429] 실리카 겔 (600 mg) 및 PCC (571 mg, 2.65 mmol)를 25℃에서 DCM (15 mL) 중 M-2-13\_10A (480 mg, 0.884 mmol)의 용액에 첨가하였다. 25℃에서 16시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 콤비-플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc, 15%)에 의해 정제하여 M-2-13\_10 (280 mg, 59%)을 고체로서 수득하였다.

[1430] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93-7.88 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 3.13-3.08 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.32-2.28 (m, 1H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 4H), 1.78-1.65 (m, 5H), 1.53-1.32 (m, 6H), 1.27-1.24 (m, 4H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.62 (s, 3H).

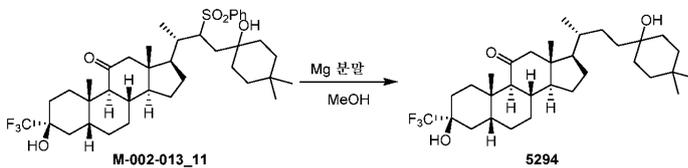
[1431] M-2-13\_11의 합성



[1432]

[1433] DIPA (233 mg, 2.31 mmol) 및 n-BuLi (0.852 mL, 헥산 중 2.5 M, 2.13 mmol)를 THF (0.5 mL)에 N<sub>2</sub> 하에 -78°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 가온하였다. -78°C로 재냉각시킨 후, THF (2.5 mL) 중 M-2-13\_10 (330 mg, 0.610 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하고, 6,6-디메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄 (128 mg, 0.915 mmol)으로 처리하였다. 혼합물을 -78°C에서 추가로 1시간 동안 교반하고, 25°C로 가온하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL, 포화 수성)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (380 mg)을 오일로서 수득하였으며, 이를 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1434] 5294의 합성



[1435]

[1436] Mg 분말 (1.07 g, 44.6 mmol)을 건조 메탄올 40 mL 중 M-002-013\_11 (380 mg, 0.558 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 60°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 10°C에서 HCl (50 mL, H<sub>2</sub>O 중 1 M)를 적가하여 켄칭하였다. DCM (2 x 100 mL)으로 추출한 후, 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼에 의해 PE/EtOAc= 10/1-8/1로 용리시키면서 정제하여 5294 (35 mg, 불순)를 오일로서 수득하였다. 5294 (35 mg, 불순)를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc= 10/1-8/1)에 의해 정제하여 5294 (20 mg, 불순)를 오일로서 수득하였다. 5294 (20 mg, 0.037 mmol)를 실리카 겔 칼럼 (DCM/아세톤= 40/1)에 의해 세번째로 정제하여 5294 (18 mg, 불순)를 오일로서 수득하였다. 불순한 5294 (18 mg, 불순)를 정제용 HPLC (칼럼: 엑스티메이트(Xtimate) C18 150 \* 25 mm \* 5 um, 구배: 90-100% B (A= 0.1%TFA-ACN, B= 아세토니트릴), 유량: 30 mL/분)에 의해 정제하여 5294 (1.9 mg, 11%)를 고체로서 수득하였다.

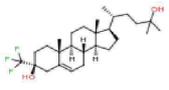
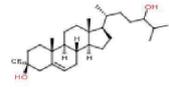
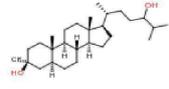
[1437] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.59-2.43 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.76-1.65 (m, 3H), 1.51-1.38 (m, 14H), 1.26-1.20 (m, 14H), 0.93 (s, 3H), 0.91-0.86 (m, 7H), 0.63 (s, 3H).

[1438] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.284분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>50</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M +H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 523, 실측치 523.

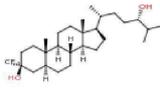
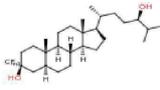
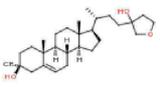
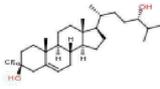
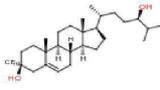
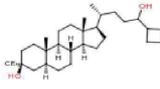
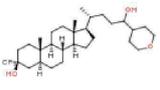
[1439] 실시예 53. 생물학적 데이터.

[1440] 실험을 실시예 2에 기재된 바와 같이 수행하였다. 결과를 표 2-59에 제시한다.

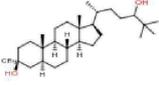
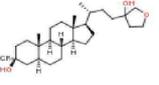
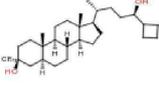
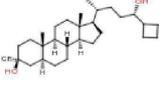
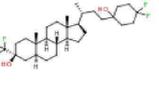
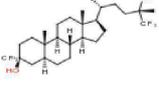
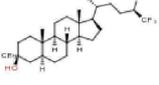
[1441] 표 2-59.

	화합물	Avg EC50 2A (nM)	Avg Emax 2A (%)	Avg EC50 2B (nM)	Avg Emax 2B (%)
	1839 	295.4	493.3	148.2	568.5
	1 	144.9	887.0	70.9	441.9
	2 	162.7	708.9	147.1	605.2

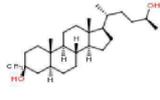
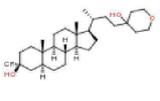
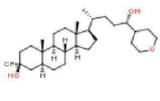
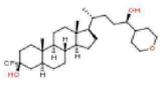
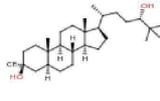
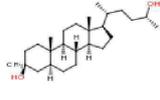
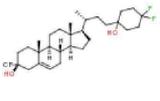
[1442]

 <p>2A</p>	157.9	652.6	339.1	1239.9
 <p>2B</p>	130.7	624.6	142.8	965.3
 <p>10</p>	125.4	631.7	101.6	362.3
 <p>1-A</p>	109.4	274.6	81.2	250.1
 <p>1-B</p>	31.6	262.5	33.6	284.6
 <p>7</p>	299.5	516.3	286.9	483.6
 <p>9</p>	316.6	180.6	234.0	271.4

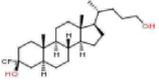
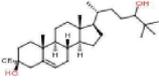
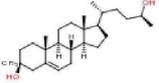
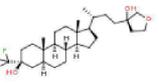
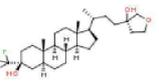
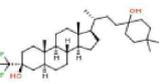
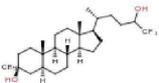
[1443]

 <p>3</p>	185.2	555.6	338.0	531.8
 <p>1967</p>	170.8	347.4	113.3	373.9
 <p>7-B</p>	346.8	355.7	305.8	352.1
 <p>7-A</p>	247.5	544.2	187.3	431.0
 <p>8</p>	446.1	401.7	372.4	321.7
 <p>4</p>	201.2	663.0	212.5	462.9
 <p>5</p>	181.8	619.0	260.4	454.8

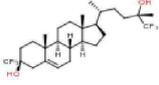
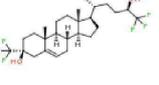
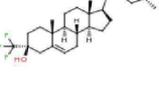
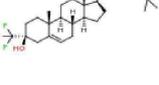
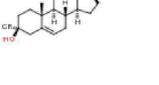
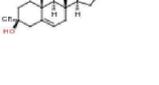
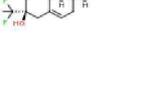
[1444]

 <p>6</p>	247.7	136.6	733.2	162.7
 <p>11</p>	116.9	151.2	104.3	157.4
 <p>2080</p>	165.1	77.2	186.9	146.9
 <p>2081</p>	128.8	125.8	174.7	214.9
 <p>2184</p>	65.8	233.7	80.0	257.5
 <p>2285</p>	763.6	204.7	494.3	219.6
 <p>2392</p>	104.4	230.1	47.5	166.2

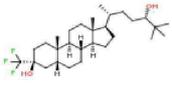
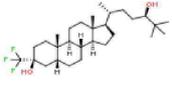
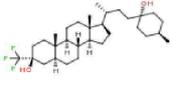
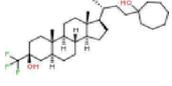
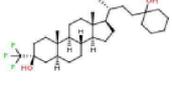
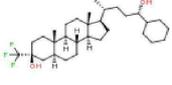
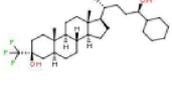
[1445]

 <p>2499</p>	768.1	179.8	750.7	237.6
 <p>2500</p>	63.3	302.6	91.1	300.1
 <p>2602</p>	288.6	162.6	279.0	366.6
 <p>2706</p>	>10000	96.8	124.0	139.3
 <p>2707</p>	119.0	112.8	102.7	259.0
 <p>E-2817</p>	5065.7	29.9	5373.5	20.4
 <p>2918</p>	298.0	532.0	338.9	506.1

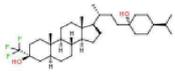
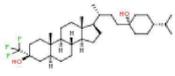
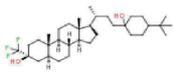
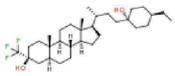
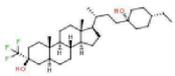
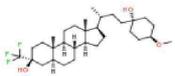
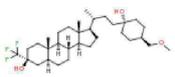
[1446]

 <p>3035</p>	61.0	323.4	75.7	611.3
 <p>3149</p>	69.7	292.1	60.7	471.7
 <p>3266</p>	147.5	82.6	377.4	134.7
 <p>3382</p>	67.6	309.2	125.8	460.6
 <p>3495</p>	96.7	107.2	168.4	145.9
 <p>3496</p>	35.11	319.0	47.6	369.3
 <p>3507</p>	165.0	165.5	190.7	241.1

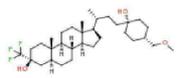
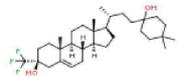
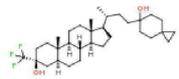
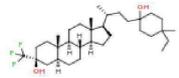
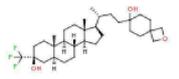
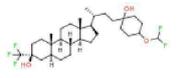
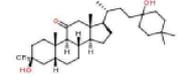
[1447]

 <p>3634</p>	422.6	220.6	404.5	378.7
 <p>3788</p>	1317.9	229.4	1121.4	410.2
 <p>3877</p>	>10000	42.4	512.1	71.1
 <p>3983</p>	88.1	175.9	248.0	300.4
 <p>4023</p>	515.9	322.1	405.7	418.3
 <p>4155</p>	441.7	163.5	611.9	198.1
 <p>4156</p>	>10000	10.6	>10000	20.1

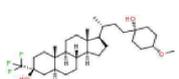
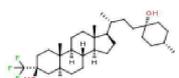
[1448]

<p>기물 4258</p> 	1025.3	183.9	640.5	241.7
<p>기물 4259</p> 	>10000	-13.3	>10000	24.3
<p>4360</p> 	>10000	38.1	>10000	14.6
<p>기물 4475</p> 	461.3	363.5	265.7	354.6
<p>기물 4476</p> 	>10000	-3.3	>10000	10.4
<p>기물 4555</p> 	>10000	22.8	>10000	31.9
<p>기물 4656</p> 	1601.0	134.4	2164.5	122.0

[1449]

<p>기말 4657</p> 	422.2	74.0	129.5	62.9
<p>4799</p> 	>10000	36.1	760.2	32.8
<p>기말 4805</p> 	356.1	175.3	362.3	129.4
<p>기말 4906</p> 	>10000	8.8	>10000	14.8
<p>기말 5009</p> 	>10000	27.5	>10000	14.5
<p>기말 5131</p> 	33.6	52.9	>10000	39.0
<p>5294</p> 	>10000	32.4	>10000	13.9

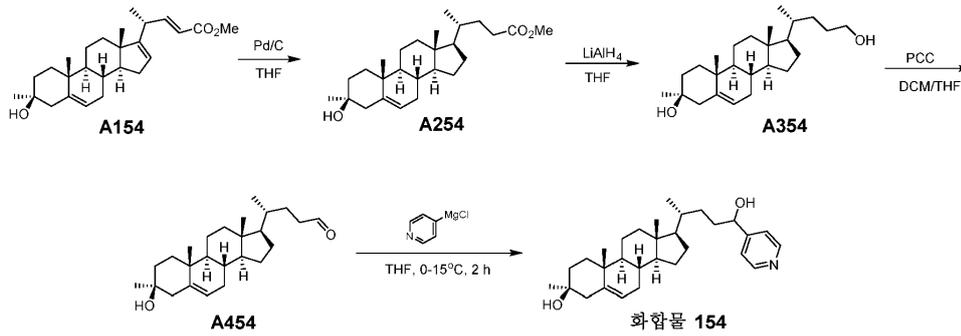
[1450]

<p>기말 4585</p> 	214.6	72.2	166.3	123.0
<p>3886</p> 	53.4	106.0	50.1	164.1

[1451]

[1452] 실시예 54

[1453] 화합물 154의 합성



[1454]

[1455] 단계 1

[1456] THF (30 mL) 중 A154 (2 g, 5.01mmol) (합성에 대해서는 W02014/160480 참조) 및 Pd/C (200 mg, 10%)의 용액을 15 psi의 수소 하에 25°C에서 3시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 A254 (1.8 g)를 고체로서 수득하였다.

[1457] 단계 2

[1458] THF (25 mL) 중 A254 (1.8 g, 4.47 mmol)에 용액에 THF (5 mL) 중 LiAlH<sub>4</sub> (339 mg, 8.94 mmol)의 용액을 15°C 미만에서 적가하였다. 용액을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C에서 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)을 첨가하여 쉐킷하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켜 조 A354 (1.6 g)를 고체로서 수득하였다.

[1459] 단계 3

[1460] DCM (10 mL) 및 THF (10 mL) 중 A354 (1.6 g, 4.27 mmol)의 혼합물에 PCC (2.27 g, 10.6 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 용액을 여과하고, 필터 케이크를 DCM (25 mL)으로 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 PE/EtOAc = 8/1로 용리시키면서 정제하여 A454 (0.9 g, 54%)를 고체로서 수득하였다.

[1461] 단계 4

[1462] 단계 4a: 4-피리딜마그네슘 클로라이드 용액의 생성

[1463] THF (4 mL) 중 4-브로모피리딘 히드로클로라이드 (1 g, 5.14 mmol)의 현탁액에 0°C에서 이소프로필마그네슘 클로라이드 (5.1 mL, THF 중 2 M, 10.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 4-피리딜마그네슘 클로라이드 용액 (THF 중 약 0.5 M)을 직접 사용하였다.

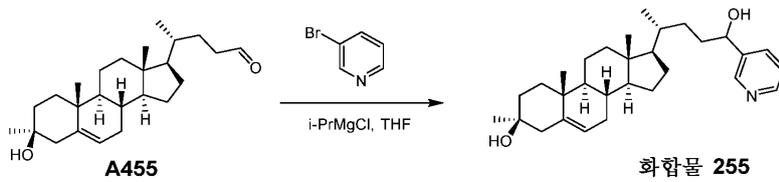
[1464] 단계 4b: THF (1 mL) 중 A454 (100 mg, 0.268 mmol)의 용액에 새로이 제조한 4-피리딜마그네슘 클로라이드 (5.36 mL, THF 중 약 0.5 M, 2.68 mmol)를 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH<sub>4</sub>Cl (2 mL, 10% 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 정제용-TLC (DCM:MeOH = 15:1)에 의해 정제하고, MeCN (2 mL)으로부터 재결정화시키고, 진공 하에 건조시켜 화합물 154 (31 mg, 26%)를 고체로서 수득하였다.

[1465] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.57 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 5.34-5.26 (m, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 4H), 1.85-1.61 (m, 5H), 1.56-1.46 (m, 8H), 1.39-1.04 (m, 9H), 1.04-0.85 (m, 9H), 0.70-0.62 (m, 3H).

[1466] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 0.806분, 30-90AB, MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 452, 실측치 452.

[1467] 실시예 55.

[1468] 화합물 255의 합성.



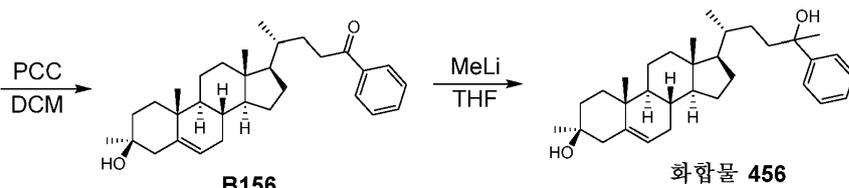
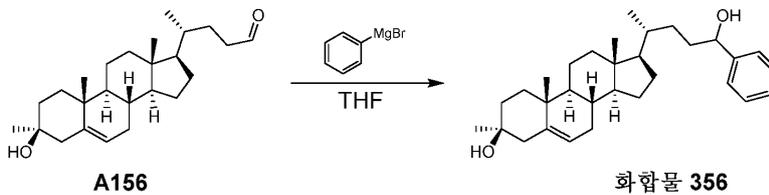
[1469]

[1470] N<sub>2</sub> 하에 THF (10 mL) 중 3-브로모피리딘 (423 mg, 2.68 mmol)의 용액에 i-PrMgCl (1.34 mL, 2.68 mmol, 2M)을 15°C에서 적가하였다. 반응물을 15°C에서 30분 동안 교반하였다. A455 (100 mg, 0.268 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 15°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM 구배 중 MeOH, 0%-10%)에 의해 정제하여 조 생성물 (50 mg)을 수득하였으며, 이어서 이를 MeCN (15 mL)으로부터 재결정화시켜 화합물 255 (8 mg, 7% 수율)를 고체로서 수득하였다.

[1471] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60-8.55 (m, 1H), 8.55-8.51 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 5.32-5.27 (m, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.01-1.65 (m, 9H), 1.56-1.33 (m, 9H), 1.28-1.04 (m, 8H), 1.03-0.86 (m, 9H), 0.66 (s, 3H).

[1472] 실시예 56.

[1473] 화합물 356 및 456의 합성.



[1474]

[1475] 단계 1

[1476] THF (5 mL) 중 A456 (300 mg, 0.8 mmol)의 용액에 페닐마그네슘 브로마이드 (2.01 mL, 에테르 중 1 M, 2.01 mmol)를 -60°C에서 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 356 (315 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였다. 화합물 356 115 mg을 정제용 HPLC 분리 (칼럼: 페노메क्स 시너지 C18 150\*30mm\*4um, 구배: 95% B (물 (0.05%HC1)-ACN), 유량: 25 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 356 (31 mg)을 고체로서 수득하였다.

[1477] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.34-7.28 (m, 4H), 7.27-7.24 (m, 1H), 5.31-5.30 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 2.45-2.42 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 3H), 1.95-1.78 (m, 5H), 1.60-1.52 (m, 9H), 1.20-0.72 (m, 18H), 0.72-0.71 (m, 3H).

[1478] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.248분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>43</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 415, 실측치 415.

[1479] 단계 2

[1480] DCM (3 mL) 중 화합물 356 (200 mg, 0.44 mmol)의 혼합물에 PCC (190 mg, 0.89 mmol)를 25℃에서 1시간 동안 첨가하였다. 용액을 여과하고, 여과된 케이크를 DCM (2 x 10 mL)으로 세척하였다. 합한 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 (PE/EtOAc = 10/1)로 용리시키면서 정제하여 B156 (150 mg, 72%)을 고체로서 수득하였다.

[1481] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01-7.95 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 5.32-5.30 (m, 1H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.41-2.40 (m, 1H), 2.05-1.96 (m, 7H), 1.52-1.48 (m, 9H), 1.17-0.94 (m, 16H), 0.70 (s, 3H).

[1482] 단계 3

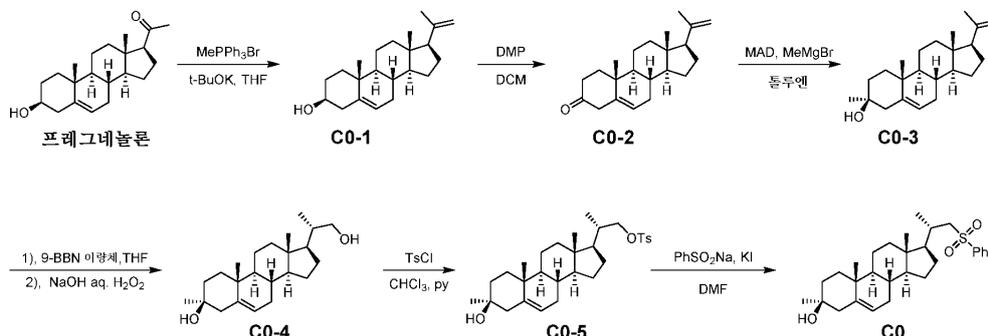
[1483] THF (5 mL) 중 B156 (80 mg, 0.18 mmol)의 용액에 MeLi (0.28 mL, 에테르 중 1.6 M, 0.4 mmol)를 -60℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (50 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC 분리 (칼럼: 페노메넥스 시너지 C18 150\*30mm\*4um, 구배: 65-95% B (물 (0.05%HCl)-ACN), 유량: 25 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 456 (24 mg, 29%)을 고체로서 수득하였다.

[1484] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.42-7.40 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 5.29-5.28 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 1.98-1.93 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 16H), 1.48-0.88 (m, 18H), 0.67-0.65 (m, 3H).

[1485] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.289분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>45</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 429, 실측치 429.

[1486] 실시예 57.

[1487] 화합물 C0의 합성



[1488]

[1489] 단계 1

[1490] THF (4.5 L) 중 MePPh<sub>3</sub>Br (1.28 kg, 3.6 mol)의 혼합물에 N<sub>2</sub> 하에 15℃에서 t-BuOK (404 g, 3.6 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50℃에서 30분 동안 교반하였다. 프레그네놀론 (950 g, 2.9 mol)을 65℃ 미만에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 합한 혼합물을 15℃에서 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (1 L)으로 쿨링하고, THF 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc (2 x 2 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 고체를 추가로 환류 하에 MeOH/H<sub>2</sub>O (1:1, 15 L)를 사용한 연화처리에 의해 정제하여 C0-1 (940 g, 99%)을 고체로서 수득하였다.

[1491] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.32 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.36-2.16 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.92-1.62 (m, 9H), 1.61-1.39 (m, 6H), 1.29-1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.59 (s, 3H).

[1492] 단계 2

[1493] DCM (8 L) 중 C0-1 (800 g, 2.54 mol)의 용액에 DMP (2.14 kg, 5.08 mol)를 35℃에서 조금씩 첨가하였다. 반

응 혼합물을 35℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과된 케이크를 DCM (3 x 1 L)으로 세척하였다. 합한 유기 상을 포화 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 (3:1, 2 x 1.5 L), 염수 (1.5 L)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 C0-2 (794 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1494] 단계 3

[1495] 톨루엔 (1 L) 중 BHT (1.97 kg, 8.94 mol)의 용액에 N<sub>2</sub> 분위기 하에 25℃ 미만에서 AlMe<sub>3</sub> (2.14 L, 톨루엔 중 2.0 M, 4.28 mol)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. DCM (3 L) 중 C0-2 (794 g, 2.16 mol)를 -70℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. MeMgBr (862 mL, 디에틸 에테르 중 3.0 M, 2.59 mol)을 -70℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 시트르산 (3 L)에 의해 켄칭하고, EtOAc (2 x 2 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 L)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 25℃에서 MeCN (3 L)으로부터 연화처리하여 C0-3 (340 g, 43%)을 고체로서 수득하였다.

[1496] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.34-5.26 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.91-1.84 (m, 1H), 1.83-1.63 (m, 8H), 1.58-1.33 (m, 6H), 1.27-1.13 (m, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.10-1.05 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.92 (m, 1H), 0.58 (s, 3H).

[1497] 단계 4

[1498] C0-3 (149 g, 453 mmol) 및 9-BBN 이량체 (127 g, 520 mmol)의 혼합물에 N<sub>2</sub> 하에 15℃에서 THF (1 L)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 15℃로 냉각시켰다. EtOH (208 g, 4.53 mol)를 15℃에서 첨가하였다. NaOH 수성 (906 mL, 5 M, 4.53 mol)을 15℃에서 적가하였다. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (514 g, 30%, 4.53 mol)를 15℃에서 적가하였다. 수득된 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 고체가 생성되었다. 고체를 에탄올 (200 mL)로 세척하여 고체를 수득하였으며, 이를 EtOH (2.3 L)로 환류 하에, 및 물 (2.5 L)로 80℃에서 연속적으로 연화처리하여 C0-4 (131 g, 84%)를 고체로서 수득하였다.

[1499] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.35-5.24 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.42-3.33 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.07-1.92 (m, 3H), 1.88-1.65 (m, 3H), 1.60-1.38 (m, 9H), 1.37-1.26 (m, 1H), 1.26-1.12 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.08 (s, 1H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H), 1.00-0.91 (m, 1H), 0.70 (s, 3H).

[1500] 단계 5

[1501] CHCl<sub>3</sub> (600 mL) 및 피리딘 (420 mL) 중 C0-4 (131 g, 378 mmol)의 용액에 15℃에서 TsCl (187 g, 982 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 대부분의 CHCl<sub>3</sub>을 제거하였다. 물 (3 L)을 첨가하였다. 고체가 생성되었고 이를 여과하였다. 고체를 물 (6 x 4 L)로 세척하고, DCM (3.5 L) 중에 용해시키고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜, C0-5 (177 g, 94%)를 고체로서 수득하였다.

[1502] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.34-5.25 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 3.2, 9.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 3H), 1.81-1.61 (m, 4H), 1.58-1.33 (m, 8H), 1.24-1.12 (m, 4H), 1.11 (s, 3H), 1.09-1.01 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98-0.86 (m, 3H), 0.64 (s, 3H).

[1503] 단계 6

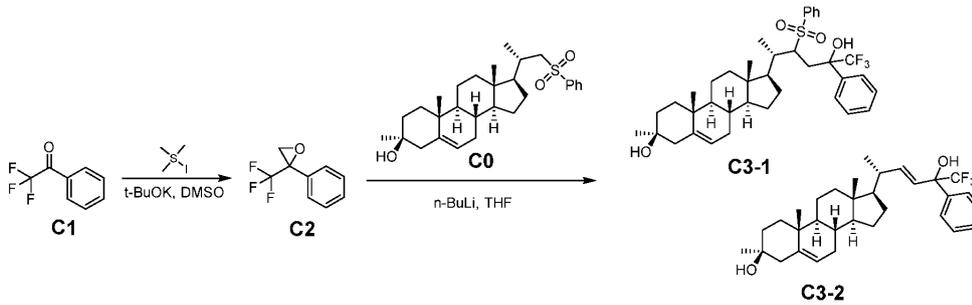
[1504] DMF (1.8 L) 중 C0-5 (177 g, 353 mmol)의 용액에 15℃에서 KI (281 g, 1694 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. DMF 혼합물에 PhSO<sub>2</sub>Na (211 g, 1.06 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시켰다. 혼합물을 물 (20 L)에 부었고, 일부 고체가 생성되었다. 혼합물을 여과하였다. 여과된 케이크를 물 (3 x 2 L)로 세척하고, DCM (5 L) 중에 용해시켰다. 용액을 물 (2 x 1 L), 염수 (2 x 1 L)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생

성물을 고체로서 수득하였으며, 이를 톨루엔 (2.5 L)으로부터 재결정화시켜 C0 (121 g, 73%)을 고체로서 수득하였다. 재결정화 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 C0 (20 g)을 고체로서 수득하였다.

[1505]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 5.31-5.24 (m, 1H), 3.14 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H), 2.85 (dd,  $J = 9.2, 14.0$  Hz, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 3H), 1.80-1.64 (m, 3H), 1.56-1.34 (m, 7H), 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.17-1.11 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.08-1.01 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.98-0.87 (m, 2H), 0.65 (s, 3H).

[1506] 실시예 58.

[1507] 화합물 C3-1 및 C3-2의 합성.



[1508]

[1509] 단계 1

[1510] DMSO (30 mL) 중 t-BuOK (3.22 g, 28.7 mmol)의 용액에 트리메틸술포늄 아이오다이드 (6.42 g, 31.5 mmol)를 20°C에서 첨가하고,  $\text{N}_2$  하에 30분 동안 교반하였다. DMSO (8 mL) 중 C1 (5 g, 28.7 mmol)의 용액을 첨가하고, 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (50 mL) 및 물 (50 mL)로 희석하였다. 수성 층을 EtOAc (50 mL)로 역추출하였다. 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하여 C2 (1.9 g, 35%)를 오일로서 수득하였다.

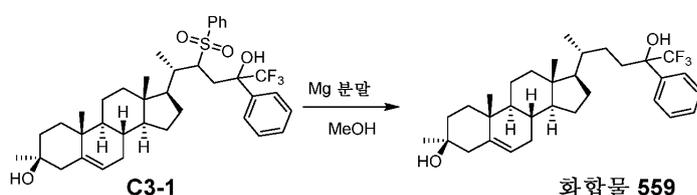
[1511]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55-7.52 (m, 2H), 7.43-7.35 (m, 3H), 3.43-3.40 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 1H).

[1512] 단계 2

[1513] -70°C에서  $\text{N}_2$  하에 THF (2 mL)에 n-BuLi (1.7 mL, 4.24 mmol)를 첨가하였다. 그 후, THF (5 mL) 중 C0 (500 mg, 1.06 mmol)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, THF (2 mL) 중 C2 (398 mg, 2.12 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 -70°C에서 10분 동안 교반한 다음, 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 C3-1 (320 mg, 46%)을 고체로서 및 C3-2 (50 mg, 불순)를 수득하였다. C3-1을 후속 단계에 직접 사용하였다. C3-2를 HPLC 분리 (칼럼: 페노메닉스 시너지 C18 150\*30mm\*4um, 구배: 82-95% B (A= 0.05% $\text{HCl}$ -ACN, B= 아세토니트릴), 유량: 25 mL/분)에 의해 정제하여 화합물 C3-1 (25 mg, 5%)을 고체로서 수득하였다.

[1514] 실시예 59.

[1515] 화합물 559의 합성.



[1516]

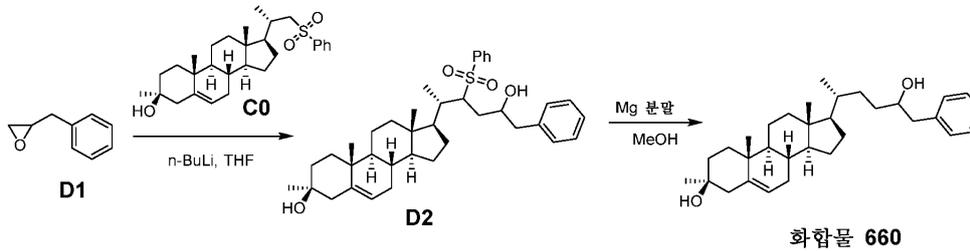
[1517] MeOH (10 mL) 중 C3-1 (320 mg, 0.486 mmol)의 용액에 60°C에서 Mg 분말 (349 mg, 14.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 또 다른 부분의 Mg 분말 (349 mg, 14.5 mmol)을 첨가하였다. 최종 반응물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 1 M)로 킨칭하고, DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1에서 8/1)에 의해 정제하여 화합물 559 (20 mg, 6%)를 고체로서 수득하였다.

[1518] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.52-7.50 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 3H), 5.29-5.28 (m, 1H), 2.43-2.40 (m, 1H), 2.29-2.28 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 7H), 1.52-1.21 (m, 8H), 1.19-0.94 (m, 14H), 0.93-0.91 (m, 5H), 0.63 (d, J = 10.8 Hz, 3H).

[1519] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.465분, 10-80 AB, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>O [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 501, 실측치 501.

[1520] 실시예 60.

[1521] 화합물 660, 6051, 및 6052의 합성.



[1522]

[1523] 단계 1

[1524] -70°C에서 N<sub>2</sub> 하에 THF (2 mL)에 n-BuLi (1.7 mL, 4.24 mmol)를 첨가하였다. 그 후, THF (5 mL) 중 C0 (500 mg, 1.06 mmol)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, THF (2 mL) 중 D1 (284 mg, 2.12 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 -70°C에서 10분 동안 교반한 다음, 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 D2 (60 mg, 9%)를 고체로서 수득하였다.

[1525] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91-7.81 (m, 2H), 7.69-7.49 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 1H), 5.32 - 5.28 (m, 1H), 3.26-3.23 (m, 1H), 2.88-2.65 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.42-2.38 (m, 1H), 2.27-2.07 (m, 1H), 2.04-1.61 (m, 9H), 1.53-1.30 (m, 9H), 1.19-0.93 (m, 11H), 0.93-0.60 (m, 4H), 0.43 (s, 2H).

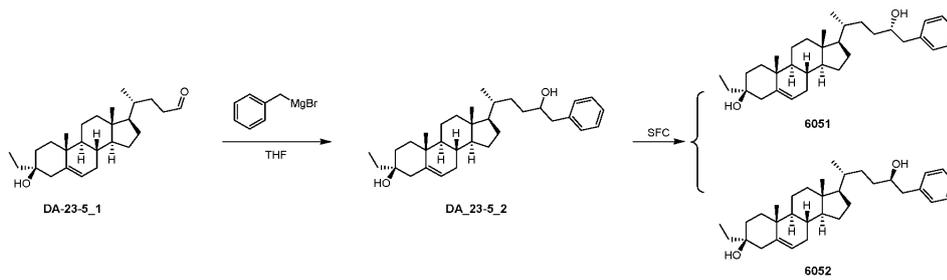
[1526] 단계 2

[1527] MeOH (3 mL) 중 D2 (118 mg, 0.195 mmol)의 용액에 60°C에서 Mg 분말 (280 mg, 11.7 mmol)을 첨가하였다. 최종 반응물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 1M)로 킨칭하고, DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1에서 8/1)에 의해 정제하여 화합물 660 (32 mg, 35%)을 고체로서 수득하였다.

[1528] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.32-7.30 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 5.31-5.29 (m, 1H), 3.77-3.75 (m, 1H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.44-2.40 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.91-1.60 (m, 5H), 1.58-1.21 (m, 12H), 1.20-0.88 (m, 15H), 0.68 (s, 3H).

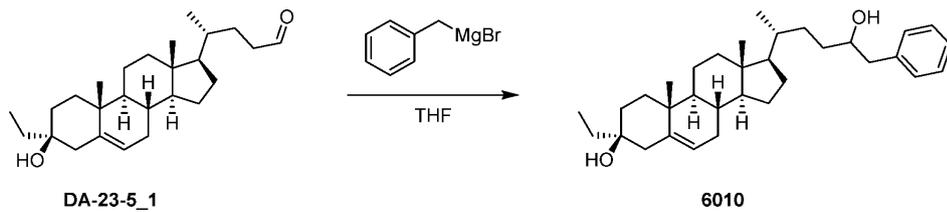
[1529] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.466분, 10-80 AB, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>O [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup> 447, 실측치 447.

[1530] 6010, 6051, 및 6052의 합성



[1531]

[1532] 6010의 합성



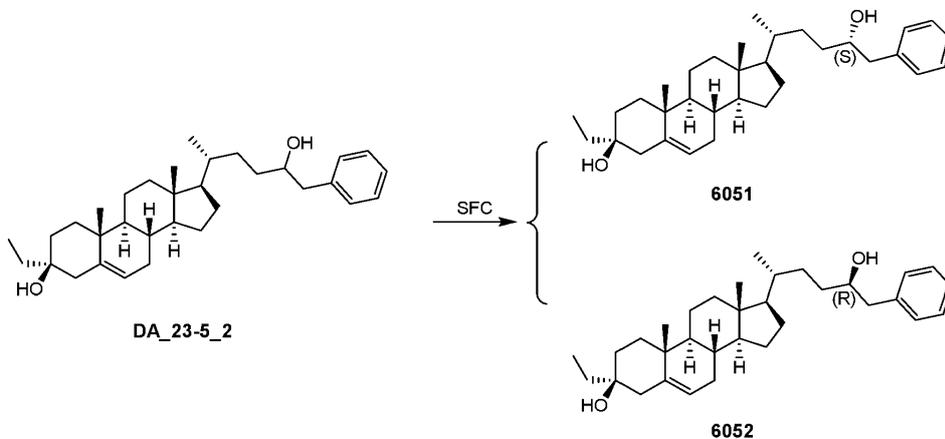
[1533]

[1534] THF (6 mL) 중 DA-23-5\_1 (400 mg, 1.03 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에  $-70^\circ\text{C}$ 에서 벤질마그네슘 브로마이드 (10.3 mL, 10.3 mmol, THF 중 1M)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL), EtOAc (10 mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL)로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (3 x 30 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE/EA = 100/1에서 12/1)에 의해 정제하여 DA-23-5\_2 (6010) (222 mg, 45%)를 고체로서 수득하였다.

[1535]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.28 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.30-5.20 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.90-2.30 (m, 3H), 2.05-1.60 (m, 9H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.30-0.90 (m, 16H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H).

[1536] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.356분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  461, 실측치 461.

[1537] 6051 및 6052의 합성



[1538]

[1539] DA-23-5\_2 (180 mg)를 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm,10um); 조건: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  ETOH, 40% B; 유량 (ml/분): 60)에 의해 정제하여 불순한 6051 (75 mg, 42%) 및 불순한 6052 (80 mg, 45%)를 수득하였다. 불순한 6051 (75 mg, 0.156 mmol)을 MeCN (5 mL)으로부터  $25^\circ\text{C}$ 에서 연화처리하여 6051 (40 mg, 54%)을 고체로서 수득하였다. 불순한 6052 (80 mg)를 MeCN (5 mL)으로부터  $25^\circ\text{C}$ 에서 연화처리하여 6052 (48 mg, 60%)를 고체로서 수득하였다.

[1540] 6051

[1541]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.28 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.30-5.20 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.90-2.30 (m, 3H), 2.05-1.60 (m, 9H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.30-0.90 (m, 16H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H).

[1542] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.444분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  461, 실측치 461.

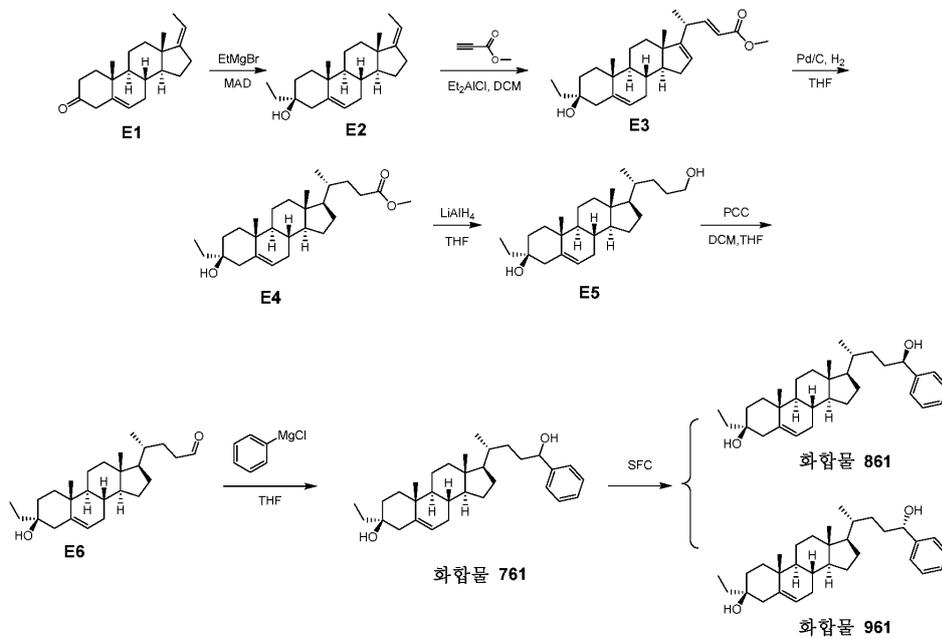
[1543] 6052

[1544]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.28 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 5.30-5.20 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.90-2.30 (m, 3H), 2.05-1.60 (m, 9H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.30-0.90 (m, 16H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H).

[1545] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.446분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  461, 실측치 461.

[1546] 실시예 61.

[1547] 화합물 761, 861, 및 961의 합성.



[1548]

[1549] 단계 1

[1550] 톨루엔 (250 mL) 중 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀 (220 g, 1.0 mol)의 용액에  $\text{AlMe}_3$  (250 mL, 501 mmol, 톨루엔 중 2 M)을 25°C 미만에서 적가하였다. 용액을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, DCM (400 mL) 중, 합성을 W02017007840에서 확인할 수 있는 E1 (50 g, 167 mmol)의 용액을 -78°C에서 적가하였다. -78°C에서 1시간 동안 교반한 후,  $\text{EtMgBr}$  (167 mL, 501 mmol, 에틸 에테르 중 3M)을 -78°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 -78°C 내지 -50°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 -78°C에서 포화 시트르산 (100 mL)으로 켄칭하였다. 25°C에서 30분 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 생성물을 합하고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 조 생성물을 고체 38 g으로서 수득하였으며, 이를 PE로부터 재결정화시켜 E2를 고체 (13.5 g, 13%)로서 수득하였다.

[1551]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) 400MHz  $\delta$  5.33-5.26 (m, 1H), 5.23-5.10 (m, 1H), 2.45-1.90 (m, 6 H), 1.78-0.70 (m, 28H).

- [1552] 단계 2
- [1553] 0°C에서 N<sub>2</sub> 하에 무수 DCM (100 mL) 중 E2 (13 g, 39.5 mmol) 및 메틸 프로피올레이트 (8.29 g, 98.7 mmol)의 용액에 디에틸알루미늄 클로라이드 (헥산 중 1 M, 158 mL, 158 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고, DCM (3 x 300 mL)으로 추출하였다. 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 E3 (14 g, 86%)을 고체로서 수득하였다.
- [1554] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400MHz δ 6.93 (dd, J = 15.6Hz, 8.0Hz, 1H), 5.81 (d, J = 8.0Hz, 1H), 5.42-5.38 (m, 1H), 5.33-5.24 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.90-1.65 (m, 4H), 1.60-1.25 (m, 9H), 1.88 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.15-0.95 (m, 6H), 0.84 (t, J = 7.6Hz, 3H), 0.78 (s, 3H).
- [1555] 단계 3
- [1556] THF (100 mL) 중 E3 (9 g, 21.8 mmol)의 용액에 15°C에서 Pd/C (2 g, 10% 습윤)를 첨가하였다. 탈기하고 H<sub>2</sub>로 3회 재충전 후, 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 풍선 하에 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 조 E4 (8.7 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.
- [1557] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400MHz δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.40-2.15 (m, 4H), 2.10-1.40 (m, 17H), 2.15-0.80 (m, 16H), 0.70 (s, 3H).
- [1558] 단계 4
- [1559] THF (100 mL) 중 E4 (5 g, 12.0 mmol)의 용액에 0°C에서 수소화알루미늄리튬 (1.13 g, 30.0 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 25°C에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, 반응물을 수성 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (50 mL) 및 수성 시트르산 (30 mL)에 의해 pH= 4-5까지 켄칭하였다. 이어서, 반응 용액을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 E5 (4 g, 80%)를 고체로서 수득하였다.
- [1560] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400MHz δ 5.35-5.25 (m, 1H), 3.18-3.05 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.08-1.80 (m, 18H), 1.80-0.80 (m, 19H), 0.68 (s, 3H).
- [1561] 단계 5
- [1562] DCM (15 mL) 및 THF (15 mL) 중 E5 (1 g, 2.57 mmol)의 용액에 PCC (1.10 g, 5.14 mmol)를 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 합한 유기 상을 건조시키고, 농축시키고, 플래쉬 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 E6 (700 mg, 70%)을 고체로서 수득하였다.
- [1563] <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) 400MHz δ 9.77 (s, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 2H), 2.04-1.57 (m, 12H), 1.50-0.83 (m, 23H), 0.68 (m, 3H).
- [1564] 단계 6
- [1565] THF (10 mL) 중 E6 (400 mg, 1.03 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 페닐마그네슘 클로라이드 (3.5 mL, 1.5 mmol, 에테르 중 3M)를 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 20°C에서 20분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (4 mL), EtOAc (5 mL), 및 H<sub>2</sub>O (3 mL)으로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 6 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 15 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 30/1에서 10/1)에 의해 정제하여 화합물 761 (300 mg, 62%)을 고체로서 수득하였다.
- [1566] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 3H), 1.86-1.15 (m, 24H), 1.12-1.00 (m, 3H), 1.00-0.78 (m, 7H), 0.66

(s, 3H).

[1567] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.303분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $C_{32}H_{45} [M+H-2H_2O]^+$  429, 실측치 429.

[1568] 단계 7

[1569] 화합물 761 (300 mg)을 SFC (칼럼: OD (250mm\*30mm,10um); 조건: 0.1% $NH_3-H_2O$  ETOH, 40% B; 유량 (ml/분): 60)에 의해 정제하여 화합물 861 (40 mg, 22%)을 고체로서, 및 화합물 10 (59 mg, 33%)을 고체로서 수득하였다.

[1570] 화합물 861:

[1571]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.86-1.15 (m, 24H), 1.12-1.00 (m, 3H), 1.00-0.80 (m, 7H), 0.66 (s, 3H).

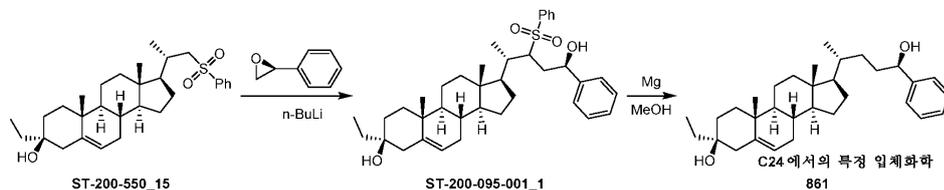
[1572] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.413분, 30-90AB\_2MIN\_E, MS ESI 계산치  $C_{32}H_{45} [M+H-2H_2O]^+$  429, 실측치 429.

[1573] 화합물 961:

[1574]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.39-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.86-1.35 (m, 17H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.20-0.80 (m, 13H), 0.66 (s, 3H).

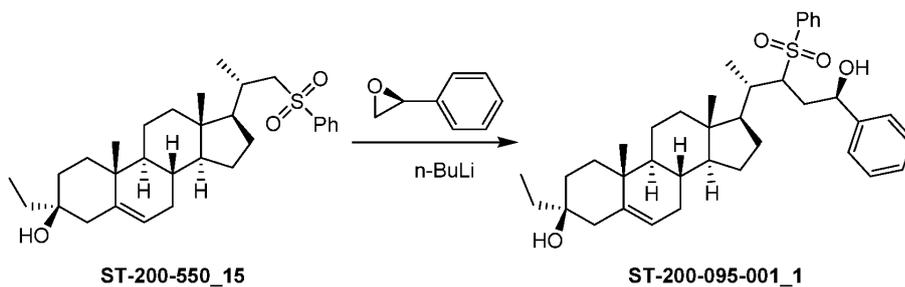
[1575] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.425분, 30-90AB, MS ESI 계산치  $C_{32}H_{45} [M+H-2H_2O]^+$  429, 실측치 429.

[1576] 입체화학을 결정하기 위한 861의 합성



[1577]

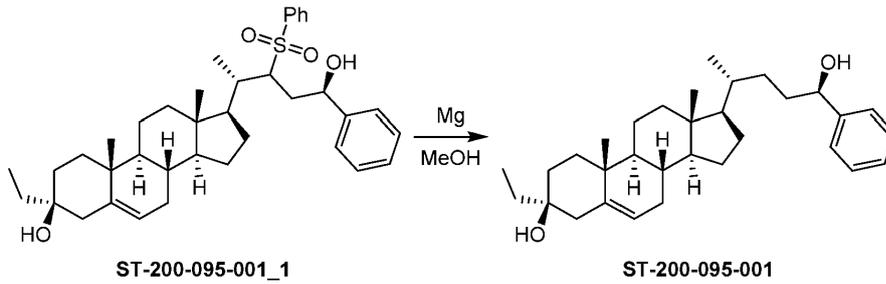
[1578] ST-200-095-001\_1의 합성



[1579]

[1580] 새로이 증류된 무수 THF (1 mL)에 n-BuLi (2.47 mL 6.18 mmol, n-헥산 중 2.5 M)를  $-70^\circ C$ 에서 적가하였다. 이어서, 무수 THF (10 mL) 중 ST-200-550\_15 (1 g, 2.06 mmol)의 용액을 적가하였다.  $-70^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반한 후, (2S)-2-페닐옥시란 (371 mg, 3.09 mmol)을  $-70^\circ C$ 에서 첨가하고, 반응물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을  $25^\circ C$  (실온)에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화  $NH_4Cl$ 수성 (100 mL)에 의해 킨칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-095-001\_1 (1.1 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1581] ST-200-095-001의 합성



[1582]

[1583] MeOH (100 mL) 중 ST-200-095-001\_1 (1.1 g, 조 물질)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 25℃에서 Mg 분말 (2.17 g, 90.5 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (40 mg)를 첨가하였다. N<sub>2</sub> 하에 60℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (300 mL, 1 M)로 킨칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 8/1에서 5/1)에 의해 정제하여 ST-200-095-001 (0.65 g, 77%, 불순)을 고체로서 수득하였다.

[1584] ST-200-095-001 (650 mg, 1.39 mmol)을 MeCN (40 mL)으로부터 재결정화시켜 ST-200-095-001 (580 mg, 69%, 불순)을 고체로서 수득하였다.

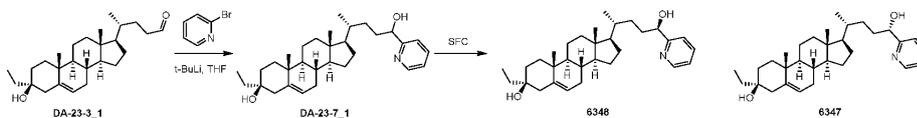
[1585] ST-200-095-001 (300 mg, 0.6455 mmol)을 SFC (기기: SFC-16, 칼럼:OD (250mm\*30mm,5um), 조건:0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH, 개시 B: 45%, 종료 B: 45%, 유량 (ml/분): 60, 주입: 70)에 의해 정제하여 ST-200-095-001 (256 mg, 59%)을 고체로서 수득하였다.

[1586] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88-7.81 (m, 4H), 7.80-7.23 (m, 3H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.06-1.90 (m, 3H), 1.88-1.64 (m, 5H), 1.51-1.05 (m, 15H), 1.04-0.79 (m, 12H), 0.66 (s, 3H).

[1587] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.287분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>45</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 429, 실측치 429.

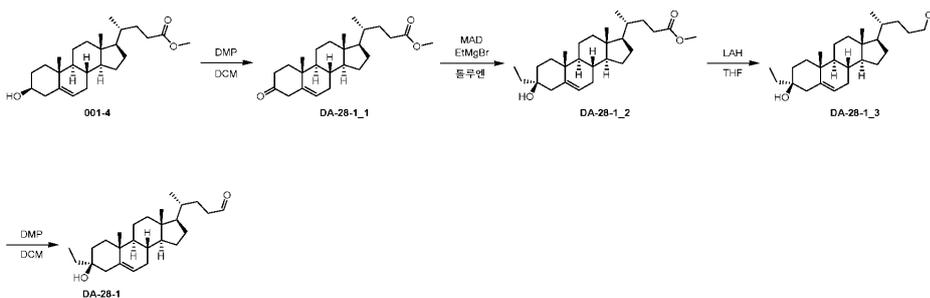
[1588] 실시예 63

[1589] 6347 및 6348의 합성



[1590]

[1591] DA-23-3\_1 (일명 DA-28-1)의 합성.



[1592]

[1593] DCM (800 mL) 중 001-4 (50 g, 128 mmol)의 용액에 30℃에서 DMP (108 g, 256 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 10분 동안 교반하였다. 그리고 H<sub>2</sub>O (2.3 g, 128 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 수성 층의

pH가 약 9가 될 때까지 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 (500 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 수성 (600 mL), 염수 (500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 DA-28-1\_1 (108 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. 반응을 2회 병렬로 수행하였다.

[1594] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.30-5.26 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.50-2.15 (m, 4H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.90-1.71 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 6H), 1.44-1.19 (m, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.15-0.97 (m, 5H), 0.96-0.88 (m, 3H), 0.70 (s, 3H).

[1595] 0°C에서 질소 하에 톨루엔 (1000 mL) 중 BHT (367 g, 1.67 mmol)의 용액에 트리메틸알루미늄 (톨루엔 중 2 M, 418 mL, 837 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 추가 정제 없이 MAD (톨루엔 중 0.59 M)의 용액으로서 직접 사용하였다. -78°C에서 질소 하에 MAD (톨루엔 중 0.59 M, 1410 mL, 837 mmol)의 용액에 톨루엔 (500 mL) 중 DA-28-1\_1 (108 g, 279 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -78°C에서 30분 동안 교반하였다. EtMgBr (디에틸 에테르 중 3 M, 278 mL, 837 mmol, 에테르 중 3M)을 적가하였다. 생성된 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉 수성 시트르산 (1000 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-20%)에 의해 정제하여 DA-28-1\_2 (95 g, 불순)를 오일로서 수득하였다. 반응을 2회 병렬로 수행하였다.

[1596] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.30-5.26 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.48-2.18 (m, 4H), 2.08-1.91 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.60-1.48 (m, 5H), 1.47-1.22 (m, 5H), 1.17 (s, 1H), 1.16-1.02 (m, 3H), 1.01-0.96 (m, 2H), 0.95-0.90 (m, 1H), 0.89-0.82 (m, 4H), 0.81-0.76 (m, 2H), 0.67 (s, 3H).

[1597] 0°C에서 N<sub>2</sub> 하에 THF (1200 mL) 중 DA-28-1\_2 (60 g, 144 mmol)의 용액에 LiAlH<sub>4</sub> (8.19 g, 216 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 수성 상의 pH가 약 2일 때까지 0°C에서 2 M HCl (600 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. 고체를 수집하고, 수성 층을 EtOAc (2 x 400 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (600 mL)으로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeCN (800 mL)을 사용한 연화처리에 의해 고체로 정제하여 DA-28-1\_3 (45 g, 81 %)을 고체로서 수득하였다.

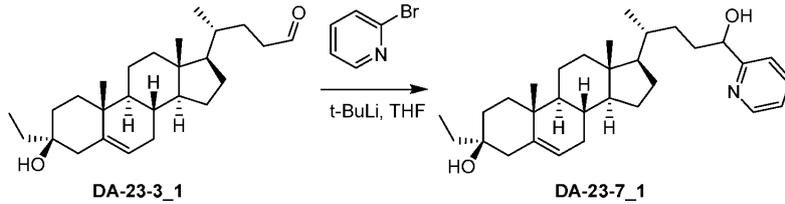
[1598] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.30-5.26 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.89-1.58 (m, 5H), 1.56-1.31 (m, 10H), 1.30-1.19 (m, 3H), 1.18-1.03 (m, 8H), 1.02-0.88 (m, 5H), 0.87-0.78 (m, 3H), 0.68 (s, 3H).

[1599] DCM (800 mL) 중 DA-28-1\_3 (45 g, 115 mmol)의 용액에 20°C에서 DMP (97.5 g, 230 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 (500 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하였다. DCM 층을 분리하고, 수성 상을 DCM (200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 수성 (3 x 500 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> (500 mL), 물 (500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. DA-28-1\_3 25 g으로부터의 또 다른 배치와 합하고, 조 생성물을 MeCN (500 mL)으로 연화처리하여 DA-028-1 (48 g)을 고체로서 수득하였다. 불순한 DA-28-1 500 mg을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 DA-28-1 (194 mg, 39%)을 고체로서 수득하였다.

[1600] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.77 (s, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 2.50-2.32 (m, 3H), 2.05-1.94 (m, 3H), 1.93-1.67 (m, 3H), 1.66-1.58 (m, 3H), 1.56-1.22 (m, 10H), 1.20-1.04 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.90 (m, 5H), 0.89-0.80 (m, 3H), 0.68 (s, 3H).

[1601] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.229분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>26</sub>H<sub>41</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 369, 실험치 369.

[1602] DA-23-7\_1의 합성

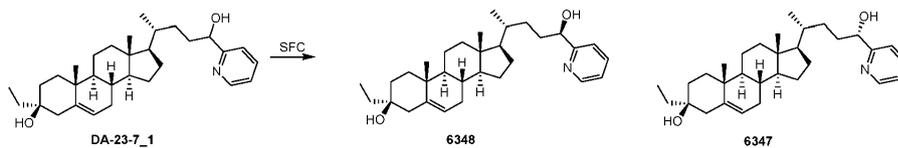


[1603]

[1604] 피리딘-2-일리튬 (437 mg, 5.15 mmol)을  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 THF (3 mL) 중 DA-23-3\_1 (400 mg, 1.03 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL x 3)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 30/1에서 6/1)에 의해 정제하여 DA-23-7\_1 (200 mg, 42%)을 고체로서 수득하였다.

[1605]  $^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  브루커\_P\_400MHz  $\delta$  8.59-8.55 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.75-4.62 (m, 1H), 4.10-4.00 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.07-1.30 (m, 16H), 1.30-0.80 (m, 20H), 0.65 (s, 3H).

[1606] 6347 및 6348의 합성



[1607]

[1608] (입체화학은 무작위로 배정함).

[1609] 화합물 DA-23-7\_1 (510 mg, 1.08 mmol)을 SFC (칼럼: 키랄팩 AS-3  $150 \times 4.6\text{mm}$  I.D.,  $3\mu\text{m}$  이동상: A:  $\text{CO}_2$  B: 에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B 유량:  $2.5\text{mL}/\text{분}$  칼럼 온도:  $35^{\circ}\text{C}$ )에 의해 정제하여 6348 (60 mg, 30%)을 고체로서 및 6347 (60 mg, 30%)을 고체로서 수득하였다.

[1610] 6348

[1611]  $^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  브루커\_P\_400MHz  $\delta$  8.59-8.51 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 5.32-5.24 (m, 1H), 4.73-4.62 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 2.07-1.67 (m, 6H), 1.66-1.57 (m, 3H), 1.50-1.29 (m, 9H), 1.28-1.19 (m, 2H), 1.18-1.03 (m, 5H), 1.03-1.00 (m, 3H), 1.00-0.94 (m, 1H), 0.94-0.88 (m, 4H), 0.88-0.82 (m, 3H), 0.68 (s, 3H).

[1612] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 0.839분, 30-90AB, 순도 99%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{21}\text{H}_{48}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  466, 실측치 466.

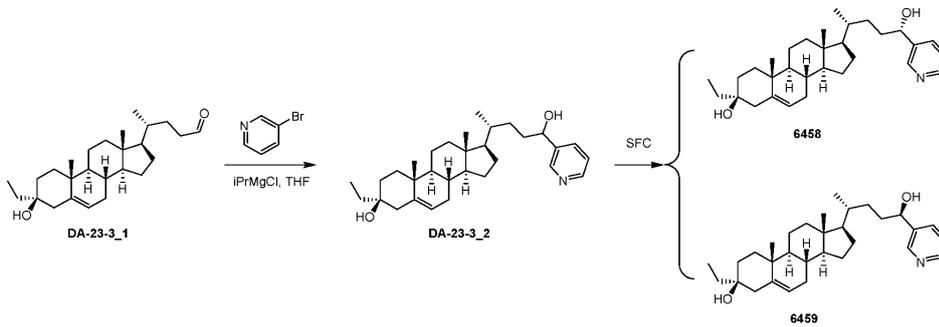
[1613] 6347

[1614]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.57-8.51 (m, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 5.35-5.23 (m, 1H), 4.75-4.67 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.08-1.91 (m, 3H), 1.88-1.67 (m, 4H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.50-1.32 (m, 6H), 1.31-1.14 (m, 4H), 1.13-1.03 (m, 4H), 1.03-1.01 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 4H), 0.89-0.81 (m, 4H) 0.68 (s, 3H).

[1615] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 0.825분, 30-90AB, 순도 99%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{21}\text{H}_{48}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  466, 실측치 466.

[1616] 실시예 64

[1617] 6457, 6458, 및 6459의 합성

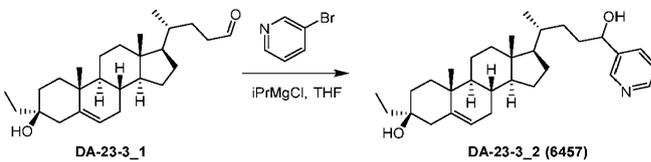


[1618]

[1619] 입체화학을 NMR 데이터에 기초하여 배정하였다.

[1620] 중간체 DA-23-3\_1의 실험은 실시예 63에서 확인할 수 있었다.

[1621] DA-23-3\_2 (6457)의 합성



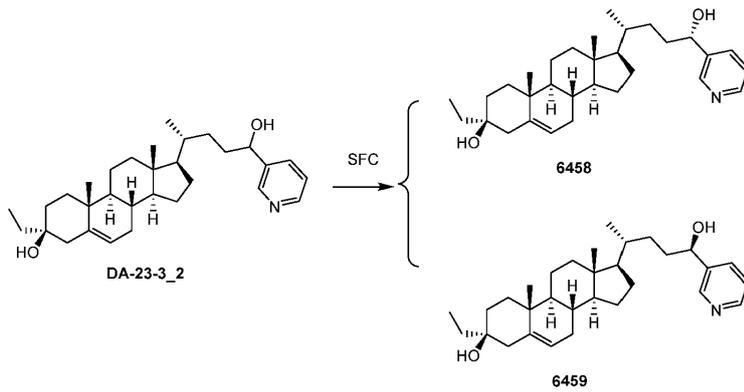
[1622]

[1623] 이소프로필마그네슘 클로라이드 (20.6 mL, 41.2 mmol, THF 중 2 M)를 0°C에서 THF (10 mL) 중 3-브로모피리딘 (6.50 g, 41.2 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시킨 후, THF (10 mL) 중 DA-23-3\_1 (800 mg, 2.06 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL, 10% 수성)을 첨가하였다. DA-23-3\_1 100 mg으로부터의 또 다른 배치와 합하고, 혼합물을 EtOAc (2x50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~100%)에 의해 정제하여 불순한 DA-23-3\_2 (560 mg, 58%)를 고체로서 수득하였다. 불순한 DA-23-3\_2 (560 mg, 1.20 mmol)를 MeCN (20 mL)으로부터 25°C에서 연화처리하여 DA-23-3\_2 (406 mg, 73%)를 고체로서 수득하였다.

[1624] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60-8.50 (m, 2H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 4H), 1.92-1.68 (m, 4H), 1.68-1.53 (m, 6H), 1.53-1.35 (m, 4H), 1.35-1.01 (m, 10H), 1.01-0.80 (m, 9H), 0.66 (s, 3H).

[1625] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 0.921분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 466, 실측치 466.

[1626] 6458 및 6459의 합성



[1627]

[1628] DA-23-3\_2 (378 mg, 0.811 mmol)를 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm,10um), 구배: 40-40% B (A= 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 DA-23-9 (110 mg, 29%)를 고체로서, 및 DA-23-10 (120 mg, 31.8%)을 고체로서 수득하였다.

[1629] 6458

[1630] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55-8.45 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.85 (m, 4H), 1.90-1.62 (m, 5H), 1.52-1.28 (m, 10H), 1.28-0.95 (m, 9H), 0.95-0.80 (m, 6H), 0.80-0.75 (m, 3H), 0.59 (s, 3H).

[1631] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 0.926분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 466, 실측치 466.

[1632] SFC \_E1 Rt = 10분 크로마토그래피에서 1.603분, AD\_3\_IPA\_DEA\_40\_25ML, 100%de.

[1633] 6459

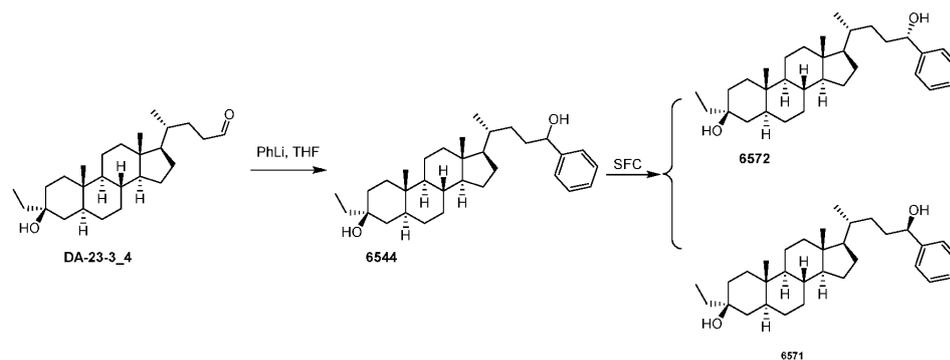
[1634] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.55-8.45 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 5.25-5.18 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.01-1.65 (m, 7H), 1.61-1.53 (m, 3H), 1.53-1.29 (m, 8H), 1.25-1.12 (m, 4H), 1.12-0.88 (m, 12H), 0.88-0.75 (m, 3H), 0.59 (s, 3H).

[1635] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 0.928분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 466, 실측치 466.

[1636] SFC \_E1 Rt = 10분 크로마토그래피에서 2.037분, AD\_3\_IPA\_DEA\_40\_25ML, 98%de.

[1637] 실시예 65

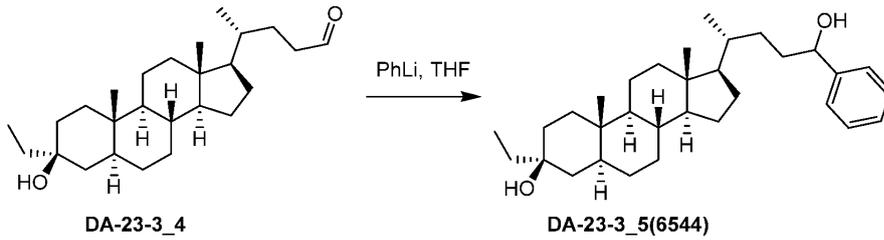
[1638] 6544, 6571, 및 6572의 합성



[1639]

[1640] 중간체 DA-23-3\_4의 실험은 실시예 67에서 확인할 수 있다.

[1641] DA-23-3\_5의 합성



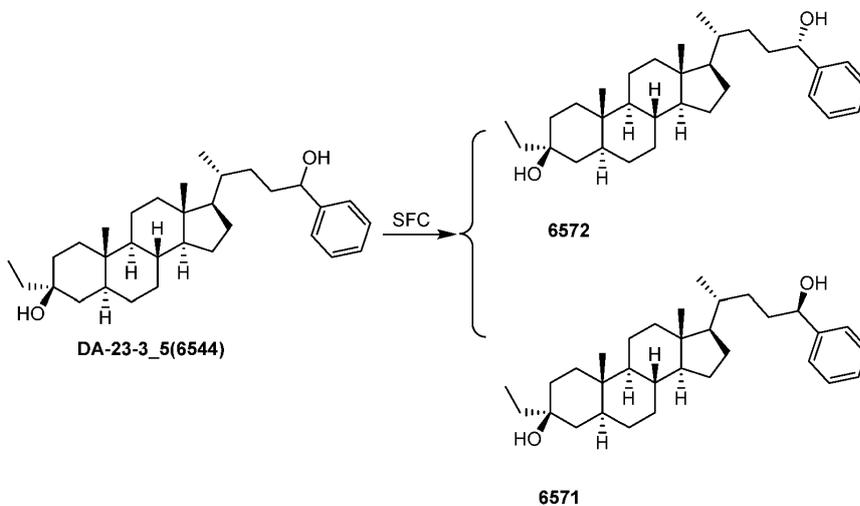
[1642]

[1643] PhLi (1.71 mL, 에테르 중 1.5 M, 2.57 mmol)를 THF (5 mL) 중 DA-23-3\_4 (200 mg, 0.514 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl (10 mL, 포화)로 처리하였다. 혼합물을 EtOAc (20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 오일을 수득하였다. 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 0에서 4/1)에 의해 정제하여 DA-23-3\_5 (110 mg, 46.0%)를 고체로서 수득하였다. DA-23-3\_5 (20 mg)를 전달에 사용하였다.

[1644] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 5H), 4.61 (brs, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 8H), 1.50-1.15 (m, 13H), 1.15-0.83 (m, 15H), 0.82 (s, 3H), 0.68-0.55 (m, 4H).

[1645] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.286분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>[M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 431, 실측치 431.

[1646] 6571 및 6572의 합성



[1647]

[1648] DA-23-3\_5 (90 mg, 192 μmol)를 SFC (칼럼: AD (150x4.6 mm, 3 μm), 구배: 5%-40% B (A: CO<sub>2</sub> B: 에탄올) 유량: 2.5 mL/분)에 의해 정제하여 DA-23-13 (6 mg, 7%)을 고체로서 및 DA-23-14 (8 mg, 9%)를 고체로서 수득하였다.

[1649] 6571

[1650] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 5H), 4.62 (brs, 1H), 2.00-1.75 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.30-1.05 (m, 10H), 1.05-0.83 (m, 10H), 0.82 (s, 3H), 0.68-0.55 (m, 4H).

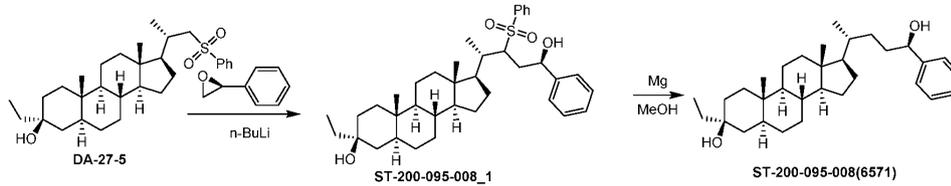
[1651] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.262분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>47</sub>[M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 431, 실측치 431.

[1652] 6572

[1653]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.25 (m, 5H), 4.62 (brs, 1H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.80-1.50 (m, 9H), 1.50-1.15 (m, 13H), 1.15-0.83 (m, 14H), 0.81 (s, 3H), 0.68-0.55 (m, 4H).

[1654] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.258분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{32}\text{H}_{47}$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  431, 실측치 431.

[1655] C24에서의 입체화학을 확인하기 위한 6571의 합성.



[1656]

[1657] 무수 THF (3 mL) 중 DA-27-5 (400 mg, 0.8217 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에  $-70^\circ\text{C}$ 에서 n-BuLi (0.984 mL, 2.46 mmol, n-헥산 중 2.5M)를 적가하였다.  $-70^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반한 후, 무수 THF (0.5 mL) 중 (2S)-2-페닐옥시란 (147 mg, 1.23 mmol)의 용액을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 반응 혼합물을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음,  $25^\circ\text{C}$  (실온)에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 수성 (50 mL)에 의해 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-095-008\_1 (0.5 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. 조 잔류물을 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1658] MeOH (50 mL) 중 ST-200-095-008\_1 (0.5 g, 조 물질)의 용액에  $\text{N}_2$  하에  $25^\circ\text{C}$ 에서 Mg 분말 (0.986 g, 41.1 mmol) 및  $\text{NiCl}_2$  (20 mg)를 첨가하였다.  $60^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 1 M)로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화  $\text{NaHCO}_3$ 수성 (2 x 50 mL)으로 세척하고, 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 8/1에서 5/1)에 의해 정제하여 ST-200-095-008 (250 mg, 불순)을 고체로서 수득하였으며, 이를 MeCN (20 mL)으로부터  $82^\circ\text{C}$ 에서 환류 하에 30분 동안 재결정화시켰다. 교반된 혼합물을  $25^\circ\text{C}$  (실온)로 냉각시켰다. 현탁액을 진공 하에 여과하여 ST-200-095-008 (200 mg, 불순)을 고체로서 수득하였다. ST-200-095-008 (200 mg, 0.428 mmol)을 SFC (기기: SFC-16, 칼럼: OD (250mm\*30mm, 5um), 조건: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  ETOH, 개시 B: 45%, 종료 B: 45%, 유량 (ml/분): 60, 주입: 70)에 의해 정제하여 ST-200-095-008 (148 mg, 38%)을 고체로서 수득하였다.

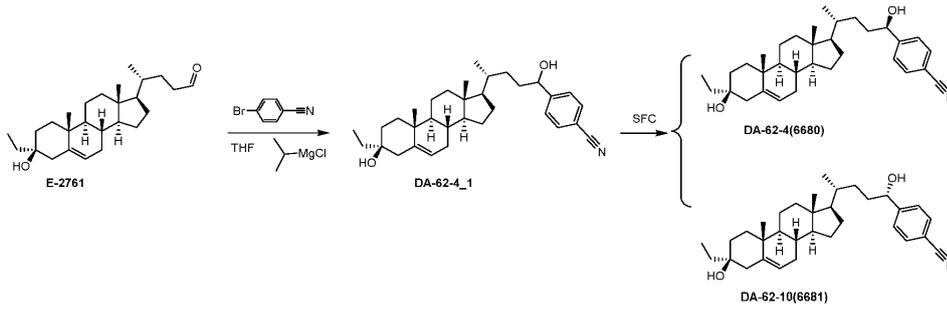
[1659]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38-7.31 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 2H), 4.58-4.54 (m, 1H), 1.96-1.73 (m, 4H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.54-1.14 (m, 15H), 1.13-0.86 (m, 13H), 0.84-0.80 (m, 3H), 0.68-0.59 (m, 4H).

[1660] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.306분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{32}\text{H}_{47}$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  431, 실측치 431.

[1661] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 5.523분, OD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML ("칼럼: 키랄셀 OD-3 150x4.6mm I.D., 3um 이동상: A:  $\text{CO}_2$  B: 에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도:  $35^\circ\text{C}$ "), 100%de.

[1662] 실시예 66

[1663] 6680 및 6681의 합성

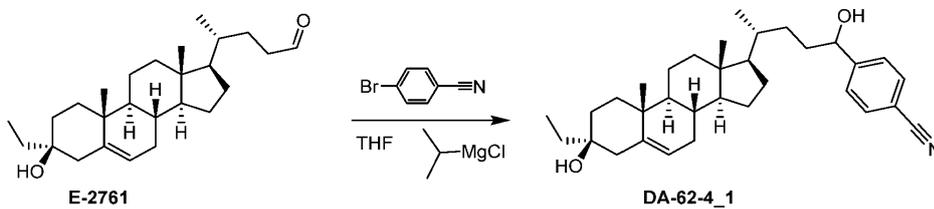


[1664]

[1665] C24에서의 입체화학을 무작위로 배정하였다.

[1666] 중간체 E-2761의 실험은 실시예 63 또는 실시예 60에서 확인할 수 있다.

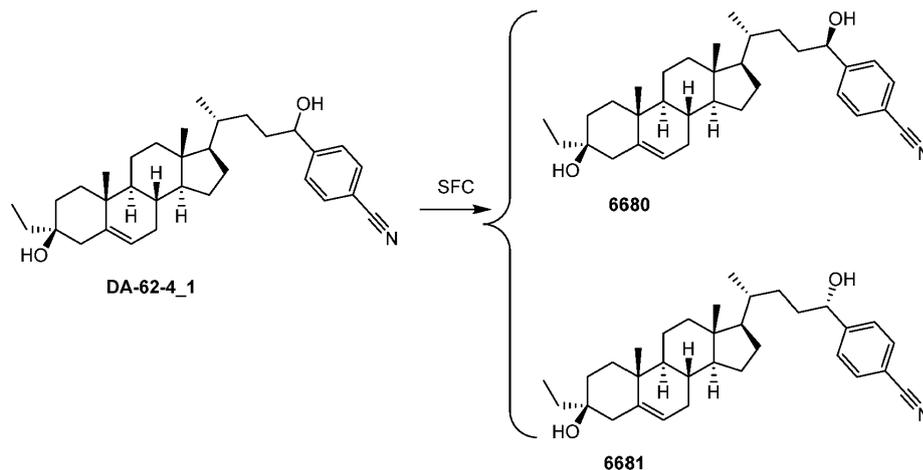
[1667] DA-62-4\_1의 합성



[1668]

[1669] 이소프로필마그네슘 클로라이드 (2 M, 2.59 mL)를 THF (10 mL) 중 1-브로모-4-시아노벤젠 (940 mg, 5.19 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 적가하였다. 0°C에서 2시간 동안 교반한 후, THF (10 mL) 중 E-2761 (200 mg, 0.517 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하고, 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 처리하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 DA-62-4\_1 (140 mg, 55%)을 고체로서 수득하였다.

[1670] 6680 및 6681의 합성



[1671]

[1672] DA-62-4\_1 (140 mg, 0.285 mmol)을 SFC (칼럼: AD (150x4.6 mm, 3 um), 구배: 5%~40% B (A: CO<sub>2</sub> B: 에탄올) 유량: 2.5 mL/분)에 의해 정제하여 DA-62-4 (32.0 mg, 23%)를 고체로서 및 DA-62-10 (33.0 mg, 24%)을 고체로서 수득하였다. C24에서의 키랄 중심은 무작위로 배정하였다.

[1673] 6680:

[1674] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.68-7.60 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H),

2.40-2.30 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 4H), 1.80-1.55 (m, 6H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.25-1.00 (m, 10H), 1.00-0.75 (m, 9H), 0.66 (s, 3H).

[1675] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.170분, 30-90 AB, 순도 98%, MS ESI 계산치  $C_{33}H_{46}NO$   $[M+H-H_2O]^+$  472, 실측치 472.

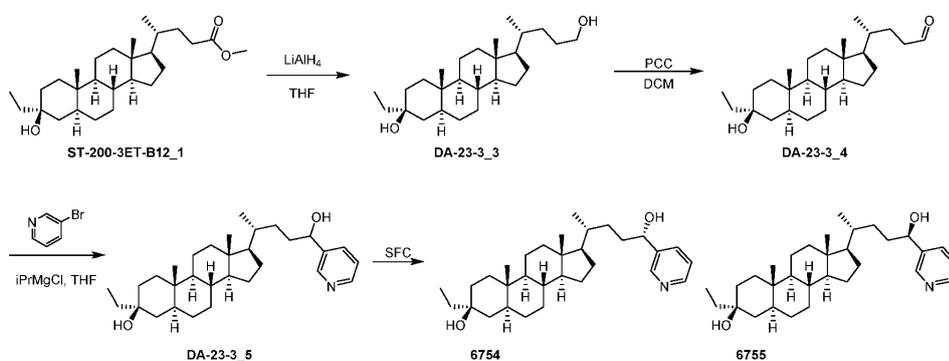
[1676] 6681

[1677]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 7.68-7.60 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 4H), 1.80-1.55 (m, 6H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.25-1.00 (m, 10H), 1.00-0.75 (m, 9H), 0.66 (s, 3H).

[1678] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.174분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치  $C_{33}H_{46}NO$   $[M+H-H_2O]^+$  472, 실측치 472.

[1679] 실시예 67

[1680] 6754 및 6755의 합성

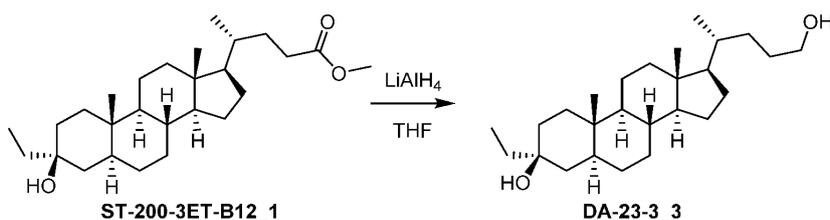


[1681]

[1682] 6754 및 6755에 대한 입체화학을 NMR 데이터에 기초하여 배정하였다.

[1683] ST-200-3ET-B12\_1의 합성은 실시예 125에서 확인할 수 있다.

[1684] DA-23-3\_3의 합성

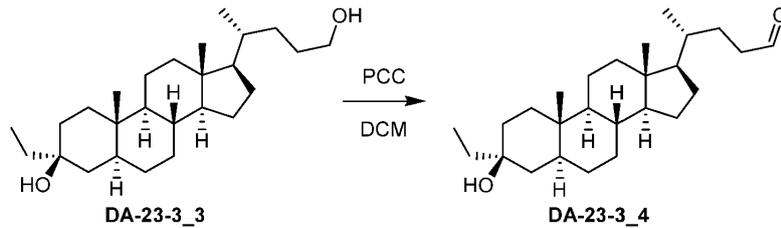


[1685]

[1686]  $LiAlH_4$  (198 mg, 2.54 mmol)를 THF (10 mL) 중 ST-200-3ET-B12\_1 (1.1 g, 2.62 mmol)의 용액에  $N_2$  하에 0°C에서 3 부분으로 첨가하였다. 20°C에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 0°C에서 물 (10 mL)로 켄칭하고, 이어서 HCl (10 mL, 1 mol/L)을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-50%)에 의해 정제하여 DA-23-3\_3 (1 g, 98%)을 고체로서 수득하였다.

[1687]  $^1H$  NMR  $CDCl_3$  400MHz  $\delta$  3.65-3.55 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 13H), 1.40-1.19 (m, 7H), 1.19-0.98 (m, 7H), 0.98-0.80 (m, 11H), 0.66-0.61 (m, 4H).

[1688] DA-23-3\_4의 합성

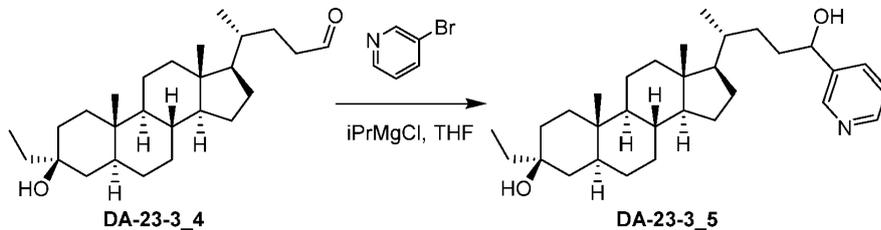


[1689]

[1690] 무수 DCM (30 mL) 중 DA-23-3\_3 (1 g, 2.55 mmol)의 용액에 실리카 겔 (1 g) 및 PCC (1.09 g, 5.10 mmol)를 첨가하였다. 20°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 50/1에서 10/1)에 의해 정제하여 DA-23-3\_4 (600 mg, 60%)를 고체로서 수득하였다.

[1691]  $^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  400MHz  $\delta$  9.98-9.97 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 2H), 2.05-1.50 (m, 3H), 1.50-1.19 (m, 15H), 1.19-0.99 (m, 7H), 0.99-0.82 (m, 12H), 0.70-0.55 (m, 4H).

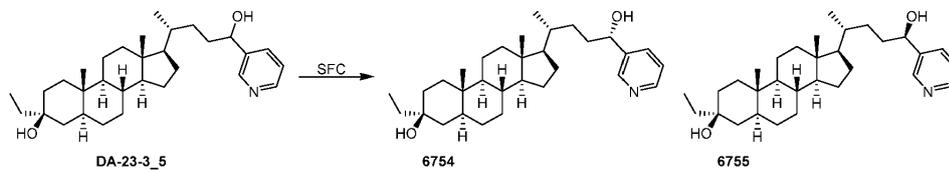
[1692] DA-23-3\_5의 합성



[1693]

[1694] 이소프로필마그네슘 클로라이드 (7.70 mL, 15.4 mmol, THF 중 2 M)를 0°C에서 THF (10 mL) 중 3-브로모피리딘 (2.43 g, 15.4 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 새로이 제조한 피리딘-3-일마그네슘 클로라이드 (2.12 g, 15.4 mmol)를 0°C에서 THF (10 mL) 중 DA-23-3\_4 (300 mg, 0.771 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하고,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 mL, 10% 수성)로 키펀하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하였다. 합한 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 DA-23-3\_5 (280 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.

[1695] 6754 및 6755의 합성



[1696]

[1697] DA-23-3\_5 190 mg을 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm,10um); 조건: 0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  IPA, 40% B; 유량 (ml/분): 60;)에 의해 분리하여 6754 (34 mg, 불순) 및 6755 (35 mg, 불순)를 고체로서 수득하였다.

[1698] 불순한 6754 34 mg을 MeCN (5 mL)으로부터 70°C에서 재결정화시켜 6754 (14 mg)를 고체로서 수득하였다.

[1699] 불순한 6755 35 mg을 MeCN (5 mL)으로부터 70°C에서 재결정화시켜 6755 (19 mg)를 고체로서 수득하였다.

[1700] 6457:

[1701]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65-8.50 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.55-1.15 (m, 14H), 1.10-0.75 (m, 18H), 0.70-0.50 (m, 4H).

[1702] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 0.846분, 30-90AB\_E, 순도 99.8%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  468, 실측

치 468.

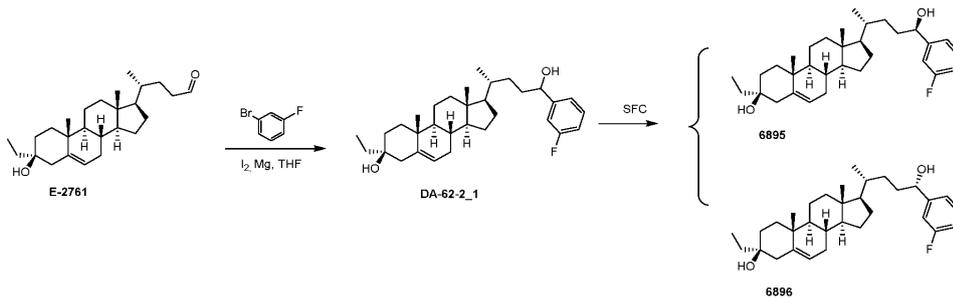
[1703] 6755

[1704]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65-8.50 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 4.75-4.60 (m, 1H), 2.00-1.60 (m, 8H), 1.55-1.15 (m, 15H), 1.10-0.75 (m, 17H), 0.70-0.50 (m, 4H).

[1705] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 0.836분, 30-90AB\_E, 순도 98.3%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  468, 실측치 468.

[1706] 실시예 68

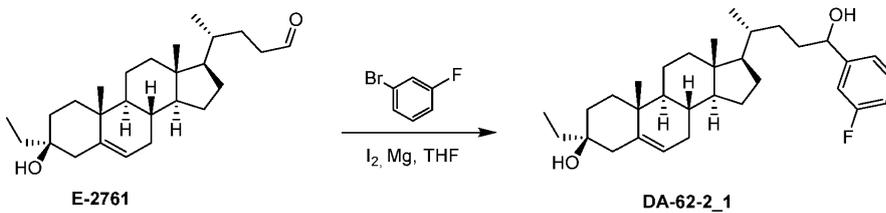
[1707] 6895 및 6896의 합성



[1708]

[1709] 중간체 E-2761의 실험은 실시예 63에서 확인할 수 있다.

[1710] DA-62-2\_1의 합성

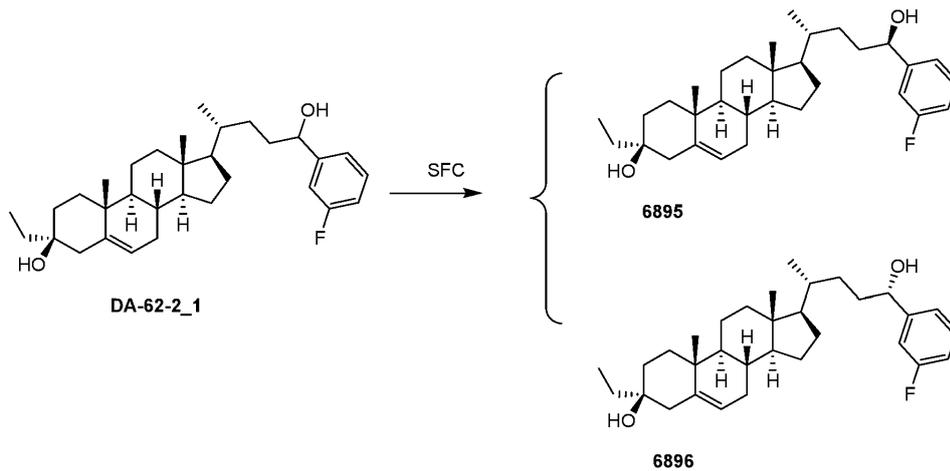


[1711]

[1712] 1-브로모-3-플루오로벤젠 (900 mg, 5.14 mmol)을 테트라히드로푸란 (3 mL) 중 마그네슘 (124 mg, 5.14 mmol) 및 소량의 아이오딘 (130 mg, 0.514 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 50°C에서 2시간 동안 교반한 후, THF (10 mL) 중 용액 E-2761 (200 mg, 0.517 mmol)을  $\text{N}_2$  하에 15°C에서 첨가하였다. 혼합물을 15°C에서 2시간 동안 교반하고, 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL)로 켄칭하였다. 수성 상을  $\text{EtOAc}$  (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였다. 혼합물을 플래쉬 칼럼 (PE 중  $\text{EtOAc}$  0~20%)에 의해 정제하여 DA-62-2\_1 (120 mg, 48%)을 고체로서 수득하였다.

[1713]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.30-1.15 (m, 3H), 1.15-0.86 (m, 13H), 0.86-0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

[1714] 6895 및 6896의 합성



[1715]

[1716] DA-62-2\_1 (120 mg, 0.248 mmol)을 SFC (칼럼: AD (150x4.6 mm, 3 um), 구배: 5%-40% B (A: CO<sub>2</sub> B: 에탄올) 유량: 2.5 mL/분)에 의해 정제하여 6895 (32.0 mg, 27%)를 고체로서 및 6896 (40.0 mg, 34%)을 고체로서 수득하였다.

[1717] 6895:

[1718] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.30-1.13 (m, 4H), 1.13-0.86 (m, 12H), 0.86-0.78 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

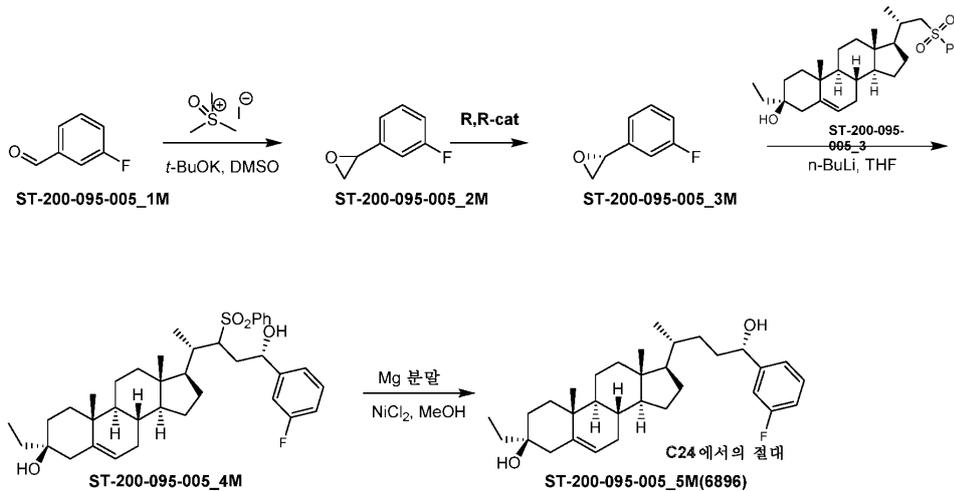
[1719] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.263분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>F [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 447, 실측치 447.

[1720] 6896:

[1721] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.30-0.86 (m, 16H), 0.86-0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

[1722] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.261분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>F [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 447, 실측치 447.

[1723] 입체화학을 확인하기 위한 6896의 합성.



[1724]

[1725] DMSO (200 mL) 및 THF (150 mL) 중 트리메틸술폭소늄 아이오다이드 (106 g, 482 mmol)의 혼합물에 t-BuOK (53.9 g, 482 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 0°C로 냉각시키고, THF (50 mL) 중 ST-200-095-005\_1M (30 g, 241 mmol)을 0°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, H<sub>2</sub>O (300 mL)에 부었다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~1%)에 의해 정제하여 생성물 ST-200-095-005\_2M (32 g, 96%)을 오일로서 수득하였다.

[1726] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 7.01-6.80 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H).

[1727] 톨루엔 (5 mL) 중 R,R-cat (86.9 mg, 0.144 mmol)의 용액에 AcOH (88.8 mg, 1.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 공기에 개방하여 교반하고, 진공 하에 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 생성된 촉매 잔류물을 25°C에서 ST-200-095-005\_2M (5 g, 36.1 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 플라스크를 0°C로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O (356 mg, 19.8 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 25°C로 가온되도록 하고, 16시간 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 실리카 겔 크로마토그래피 (PE%=100%)에 의해 정제하여 ST-200-095-005\_3M (2 g, 40%)을 오일로서 수득하였다. ee%는 100%였다.

[1728] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 7.01-6.80 (m, 2H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H).

[1729] -70°C에서 N<sub>2</sub> 하에 THF (1 mL)에 n-BuLi (2.5 M, 3.09 mmol, 1.23 mL)를 첨가하였다. 그 후, THF (2 mL) 중 ST-200-095-005\_3 (300 mg, 0.618 mmol)의 용액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, THF (2 mL) 중 ST-200-095-005\_3M (341 mg, 2.47 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-095-005\_4M (500 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

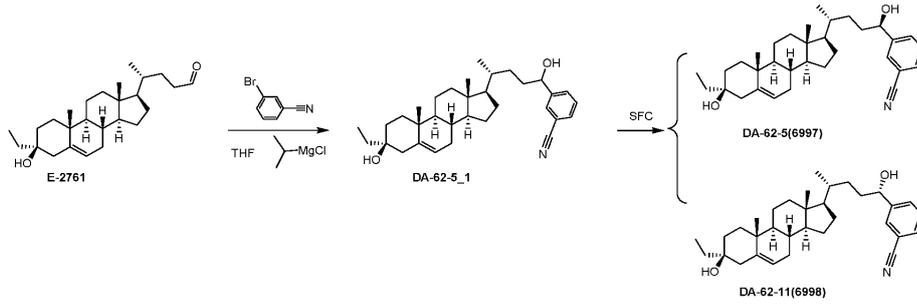
[1730] MeOH (100 mL) 중 ST-200-095-005\_4M (500 mg, 0.802 mmol)의 용액에 NiCl<sub>2</sub> (5 mg) 및 Mg 분말 (768 mg, 32.0 mmol)을 65°C에서 4 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C로 냉각시키고, 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (100 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~10%)에 의해 정제하고, DCM/n-헥산 (0.5mL/10 mL)으로부터 25°C에서 재결정화시켜 ST-200-095-005\_5M (20 mg, 29%)을 고체로서 수득하였다.

[1731]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.27 (m, 1H), 7.15-7.01 (m, 1H), 7.01-6.80 (m, 2H), 5.27-5.25 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 7H), 1.65-1.25 (m, 7H), 1.25-1.01 (m, 10H), 0.66 (s, 3H).

[1732] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.287분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{FO}$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  447, 실측치 447.

[1733] 실시예 69

[1734] 6997 및 6998의 합성

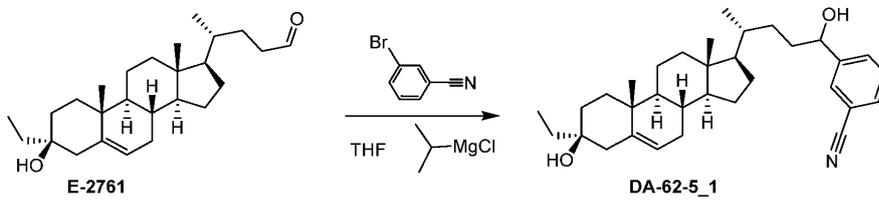


[1735]

[1736] C24에서의 입체화학을 NMR 데이터에 기초하여 배정하였다.

[1737] 중간체 E-2761의 실험은 실시예 63에서 확인할 수 있다.

[1738] DA-62-5\_1의 합성

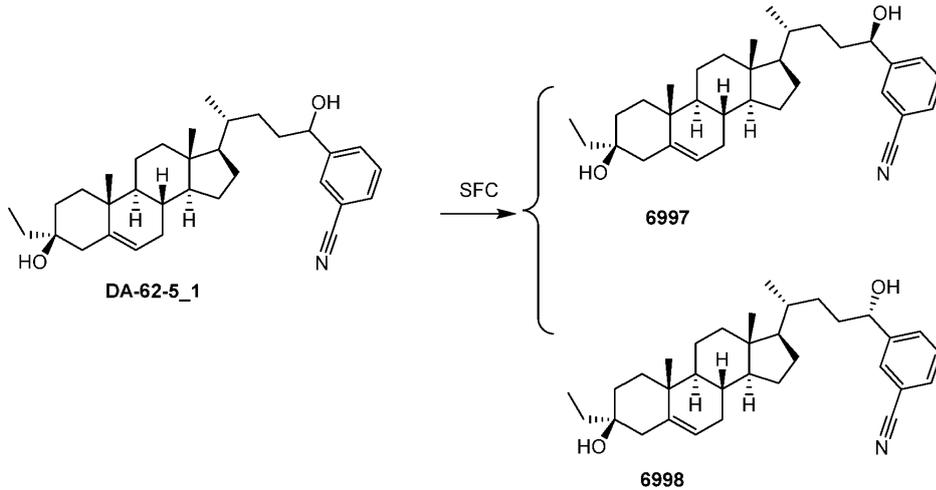


[1739]

[1740] 이소프로필마그네슘 클로라이드 (2 M, 2.58 mL)를 THF (10 mL) 중 1-브로모-3-시아노벤젠 (936 mg, 5.17 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에  $0^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다.  $0^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반한 후, THF (10 mL) 중 E-2761 (200 mg, 0.517 mmol)의 용액을  $\text{N}_2$  하에  $0^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하고, 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL)로 킨칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였다. 혼합물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 DA-62-5\_1 (140 mg, 55%)을 고체로서 수득하였다.

[1741]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.70-7.65 (m, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 5.30-5.28 (m, 1H), 4.72-4.52 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 5H), 1.50-1.30 (m, 9H), 1.30-1.15 (m, 4H), 1.15-0.88 (m, 15H), 0.88-0.78 (m, 4H), 0.66 (s, 3H).

[1742] 6997 및 6998의 합성



[1743]

[1744] DA-62-5\_1 (140 mg, 0.285 mmol)을 SFC (칼럼: AD (150x4.6 mm, 3 um), 구배: 5%-40% B (A: CO<sub>2</sub> B: 에탄올) 유량: 2.5 mL/분)에 의해 정제하여 DA-62-5 (30.0 mg, 22%)를 고체로서 및 DA-62-11 (38.0 mg, 27%)을 고체로서 수득하였다.

[1745] 6997:

[1746] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.68-4.55 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.30-0.86 (m, 16H), 0.86-0.76 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

[1747] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.202분, 30-90 AB, 순도 99%, MS ESI 계산치 C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>NO [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 472, 실측치 472.

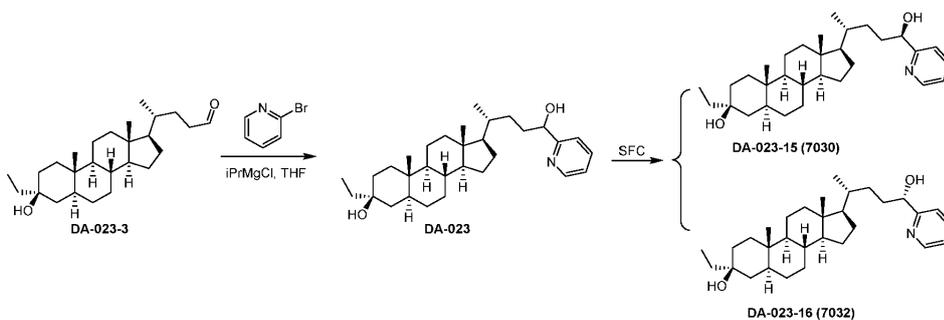
[1748] 6998:

[1749] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 4H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.30 (m, 7H), 1.30-0.86 (m, 16H), 0.86-0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

[1750] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.194분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>NO [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 472, 실측치 472.

[1751] 실시예 70

[1752] 7030 및 7032의 합성

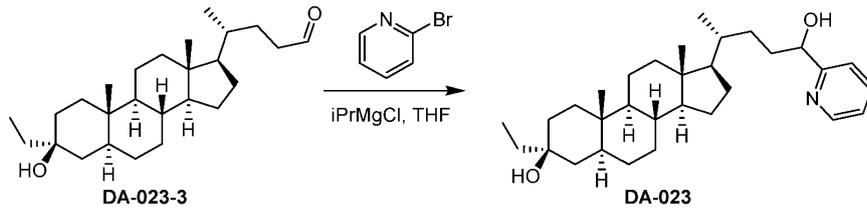


[1753]

[1754] 입체화학을 NMR 데이터에 기초하여 배정하였다.

[1755] 중간체 DA-023-3의 실험은 실시예 126에서 확인할 수 있다.

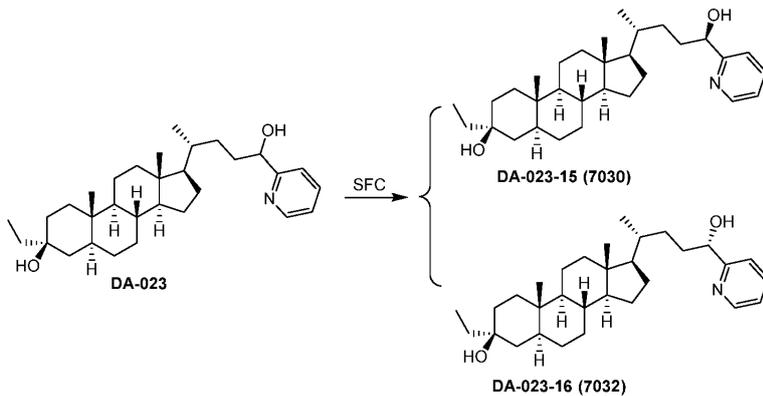
[1756] DA-023의 합성



[1757]

[1758] 이소프로필마그네슘 클로라이드 (1.29 mL, THF 중 2 M, 2.58 mmol)를 0°C에서 THF (4 mL) 중 2-브로모피리딘 (407 mg, 2.58 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 5.35 mL의 새로이 제조한 피리딘-2-일마그네슘 브로마이드 (5.35 mL, THF 중 약 0.48 M, 2.57 mmol)를 0°C에서 THF (5 mL) 중 DA-023-3 (200 mg, 514  $\mu$ mol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE/EtOAc = 5/1에서 3/1)에 의해 정제하여 DA-023 (150 mg, 63%)을 고체로서 수득하였다.

[1759] DA-023-15,16의 합성



[1760]

[1761] DA-023 (150 mg)을 SFC (칼럼: AS (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m), 조건: 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, 구배: 25%에서 25%, 유량 (mL/분): 50mL/분, 25°C)에 의해 정제하여 DA-023-15 (31 mg, 21%) 및 DA-023-16 (55 mg, 37%)을 고체로서 수득하였다.

[1762] 7030:

[1763] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.53 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.84-1.51 (m, 12H), 1.47-1.13 (m, 11H), 1.12-0.81 (m, 16H), 0.63-0.58 (m, 4H).

[1764] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 0.923분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 468, 실측치 468.

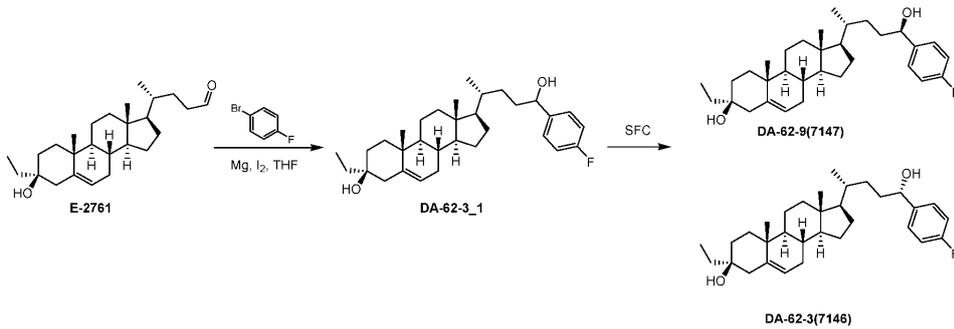
[1765] 7032:

[1766] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8.53 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.25-7.24 (m, 1H), 7.20-7.17 (m, 1H), 4.71-4.68 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H), 1.81-1.31 (m, 16H), 1.28-1.03 (m, 9H), 1.00-0.81 (m, 13H), 0.63-0.58 (m, 4H).

[1767] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 0.914분, 30-90 AB, 순도 99.5%, MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>50</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 468, 실측치 468.

[1768] 실시예 71

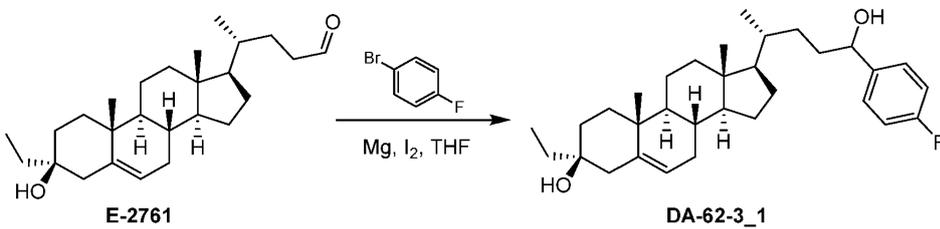
[1769] 7147 및 7146의 합성



[1770]

[1771] 중간체 E-02761의 실험은 실시예 63에서 확인할 수 있다.

[1772] DA-62-3\_1의 합성



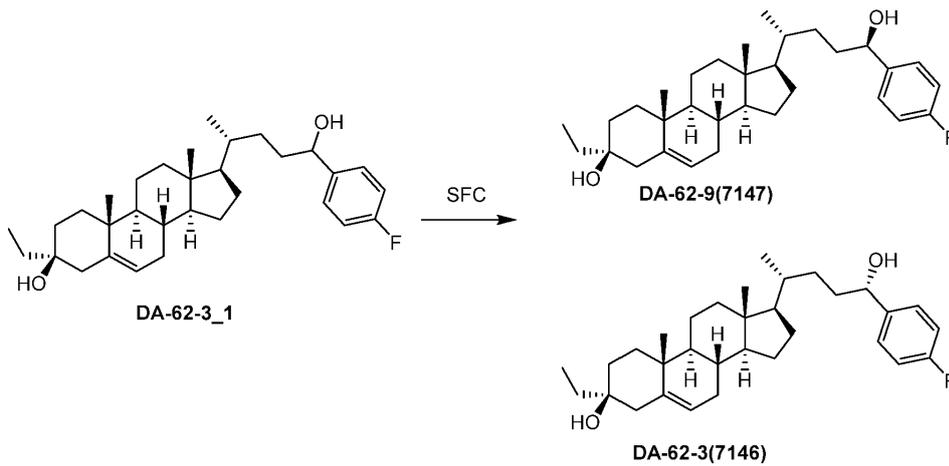
[1773]

[1774] 1-브로모-4-플루오로벤젠 (900 mg, 5.14 mmol)을 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 마그네슘 (124 mg, 5.14 mmol) 및 소량의 아이오딘 (130 mg, 0.514 mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 E-2761 (200 mg, 0.517 mmol)의 용액을 그리냐르 혼합물에 N<sub>2</sub> 하에 15℃에서 첨가하였다. 혼합물을 15℃에서 2시간 동안 교반하고, 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 DA-62-3\_1 (120 mg, 48%)을 고체로서 수득하였다.

[1775] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.08-6.95 (m, 2H), 5.28 (brs, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.00-1.50 (m, 10H), 1.50-1.28 (m, 8H), 1.28-1.00 (m, 10H), 1.00-0.80 (m, 9H), 0.66 (s, 3H).

[1776] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.453분, 30-90 AB, 순도 84%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>F [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 447, 실측치 447.

[1777] 7146 및 7147의 합성



[1778]

[1779] DA-62-3\_1 (120 mg, 248  $\mu\text{mol}$ )을 SFC (칼럼: AD (150x4.6mm, 3 $\mu\text{m}$ ), 구배: 5%-40% B (A: CO<sub>2</sub> B: 에탄올) 유량: 2.5mL/분)에 의해 정제하여 7146 (30 mg, 25%)을 고체로서 및 7147 (27 mg, 23%)을 고체로서 수득하였다.

[1780]

7146

[1781]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.25 (m, 2H), 7.08-6.95 (m, 2H), 5.28 (brs, 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 2.38-2.30 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.75-1.50 (m, 7H), 1.50-1.28 (m, 7H), 1.28-0.86 (m, 15H), 0.85-0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

[1782]

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.434분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>F [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 447, 실측치 447.

[1783]

7147

[1784]

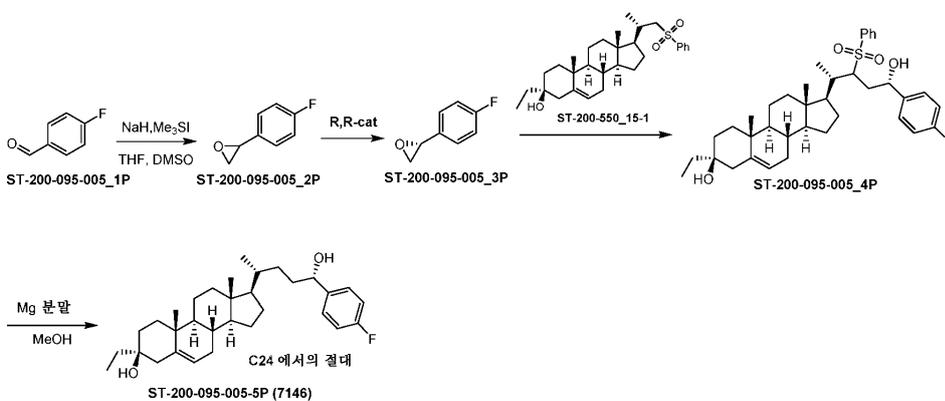
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.35-7.25 (m, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 7.00-6.90 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.90-1.50 (m, 7H), 1.50-1.28 (m, 8H), 1.28-0.86 (m, 16H), 0.86-0.80 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

[1785]

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.437분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>F [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 447, 실측치 447.

[1786]

입체화학을 결정하기 위한 7146의 합성



[1787]

[1788]

DMSO (100 mL) 및 THF (50 mL) 중 Me<sub>3</sub>Si (32.8 g, 161 mmol)의 용액에 25°C에서 NaH (6.43 g, 60%, 161 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 20분 동안 교반하고, 이어서 0°C로 냉각시키고, THF (50 mL) 중 4-플

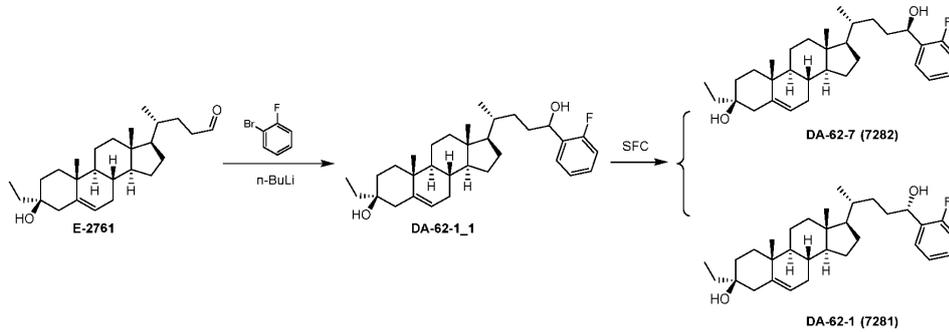
루오로벤즈알데히드 (10 g, 80.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 물 (200 mL)로 처리하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 상을 물 (2 x 200 mL), 염수 (200 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 콤비 플래쉬 (EtOAc/PE=0-5%)에 의해 정제하여 ST-200-095-005\_2P (5.5 g, 불순)를 무색 오일로서 수득하였으며, 이를 콤비 플래쉬 (EtOAc/PE=0-1%)에 의해 정제하여 ST-200-095-005\_2P (4.0 g, 73%)를 오일로서 수득하였다.

- [1789] LCMS Rt = 7분 크로마토그래피에서 1.192분, 30-90CD\_7MIN\_E, 순도 99%, MS ESI 계산치
- [1790] SFC 10분 크로마토그래피에서 피크 1: Rt = 2.209분 및 피크 2 Rt = 2.407분, O1\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML ("칼럼:(S,S)헬크(Whelk)-01 250\*4.6mm,5um, 이동상: A: CO<sub>2</sub> B:에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C").
- [1791] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20-7.16 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H).
- [1792] 톨루엔 (5 mL) 중 R,R-cat (69.4 mg, 0.115 mmol)의 용액에 AcOH (70.8 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 공기에 개방하여 교반하고, 진공 하에 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 생성된 촉매 잔류물을 25°C에서 ST-200-095-005\_2P (4 g, 28.9 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 플라스크를 0°C로 냉각시키고, 이어서 H<sub>2</sub>O (284 mg, 15.8 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 25°C로 가온되도록 하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 실리카 겔 크로마토그래피 (PE%=100%)에 의해 정제하여 ST-200-095-005\_3P (460 mg, 11%)를 오일로서 수득하였다. ee%는 97%였다.
- [1793] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.605분, 10-80CD\_3MIN\_E, 순도 94%, DAD1 A, Sig=220.
- [1794] SFC 10분 크로마토그래피에서 피크 1: Rt = 2.202분 및 피크 2 Rt = 2.398분, O1\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML ("칼럼:(S,S)헬크-01 250\*4.6mm,5um, 이동상: A: CO<sub>2</sub> B:에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C").
- [1795] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20-7.16 (m, 2H), 6.99-6.94 (m, 2H), 3.79-3.76 (m, 1H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.71-2.68 (m, 1H).
- [1796] -70°C에서 N<sub>2</sub> 하에 THF (5 mL)에 n-BuLi (2.5 M, 4.12 mmol, 1.64 mL)를 첨가하였다. 그 후, THF (5 mL) 중 ST-200-550\_15-1 (800 mg, 1.65 mmol)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, ST-200-095-005\_3P (455 mg, 3.30 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-095-005\_4P (1 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.
- [1797] MeOH (50 mL) 중 ST-200-095-005\_4P (1 g, 조 물질)의 용액에 NiCl<sub>2</sub> (5 mg) 및 Mg 분말 (1.533 g, 64.0 mmol)을 65°C에서 4 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 20°C로 냉각시키고, HCl (1M, 100 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 물질을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~5%)에 의해 정제하여 ST-200-095-005\_5P (41 mg, 5%)를 고체로서 수득하였다.
- [1798] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.27 (m, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.62-4.58 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.75-1.58 (m, 8H), 1.52-1.05 (m, 14H), 1.02 (s, 3H), 1.00-0.76 (m, 8H), 0.66 (s, 3H).
- [1799] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.272분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>F [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 447, 실측치 447.
- [1800] SFC 피크 1: Rt = 10분 크로마토그래피에서 2.124분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_40\_25ML ("칼럼:(S,S)헬크-01 250\*4.6mm,5um, 이동상: A: CO<sub>2</sub> B:에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이

어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35℃").

[1801] 실시예 72

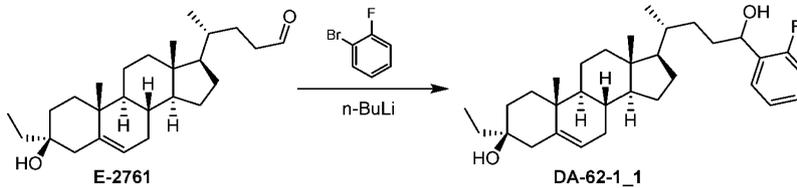
[1802] 7281 및 7282의 합성



[1803]

[1804] 중간체 E-2761의 실험은 실시예 63에서 확인할 수 있다.

[1805] DA-62-1\_1의 합성



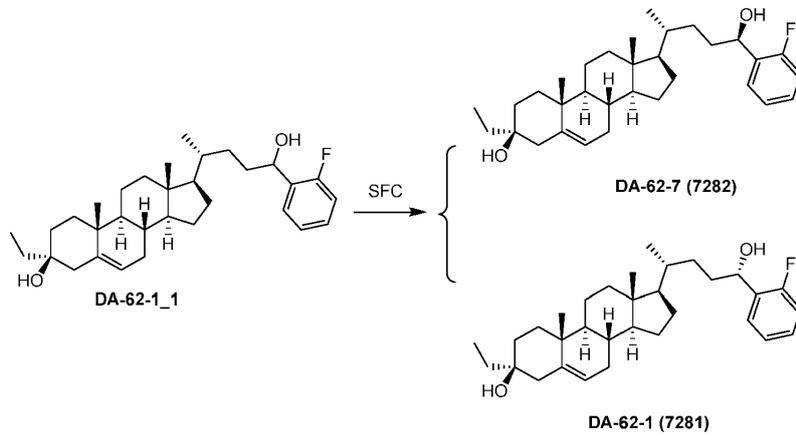
[1806]

[1807] n-BuLi (2.5 M, 2.05 mL)를 THF (10 mL) 중 1-브로모-2-플루오로벤즈(900 mg, 5.14 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -78℃에서 적가하였다. -78℃에서 30분 동안 교반한 후, THF (10 mL) 중 E-2761 (200 mg, 0.517 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 DA-62-1\_1 (110 mg, 44%)을 고체로서 수득하였다.

[1808] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50-7.42 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 2H), 7.10-6.96 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 9H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.32-1.18 (m, 3H), 1.18-0.75 (m, 17H), 0.66 (s, 3H).

[1809] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.380분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>F [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 447, 실측치 447.

[1810] 7281 및 7282의 합성



[1811]

[1812] DA-62-1\_1 (110 mg, 227  $\mu\text{mol}$ )을 SFC (칼럼: AD (150x4.6mm, 3 $\mu\text{m}$ ), 구배: 5%-40% B (A: CO<sub>2</sub> B: 에탄올) 유량: 2.5mL/분)에 의해 정제하여 DA-62-1 (12 mg, 11%)을 고체로서, 및 DA-62-7 (30 mg, 불순)을 고체로서 수득하였다. 불순한 DA-62-7 (30 mg, 불순)을 SFC (칼럼: AD (150x4.6mm, 3 $\mu\text{m}$ ), 구배: 5%-40% B (A: CO<sub>2</sub> B: 에탄올) 유량: 2.5mL/분)에 의해 정제하여 DA-62-7 (6 mg, 6%)을 고체로서 수득하였다.

[1813] 7281

[1814] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48-7.42 (m, 1H), 7.26-7.10 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 11H), 1.50-1.30 (m, 7H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.18-0.75 (m, 17H), 0.66 (s, 3H).

[1815] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.362분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>F [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 447, 실측치 447.

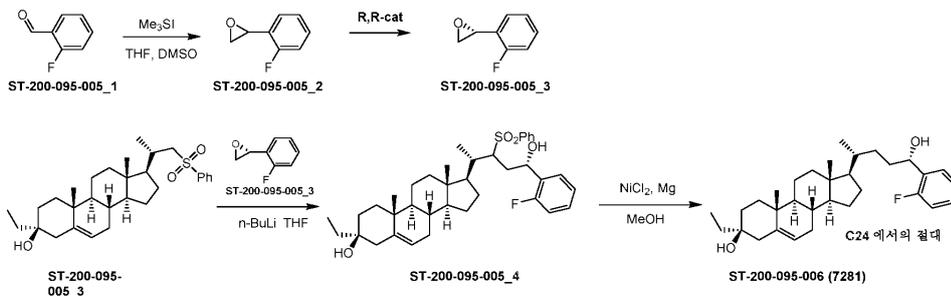
[1816] 7282

[1817] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.48-7.42 (m, 1H), 7.26-7.10 (m, 2H), 7.06-6.96 (m, 1H), 5.32-5.25 (m, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.05-1.50 (m, 10H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.32-0.86 (m, 16H), 0.86-0.78 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

[1818] HPLC Rt = 7분 크로마토그래피에서 5.32분, 50-100 AB, 순도 98%,

[1819] MS MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>F [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 447, 실측치 447.

[1820] 입체화학을 결정하기 위한 합성.



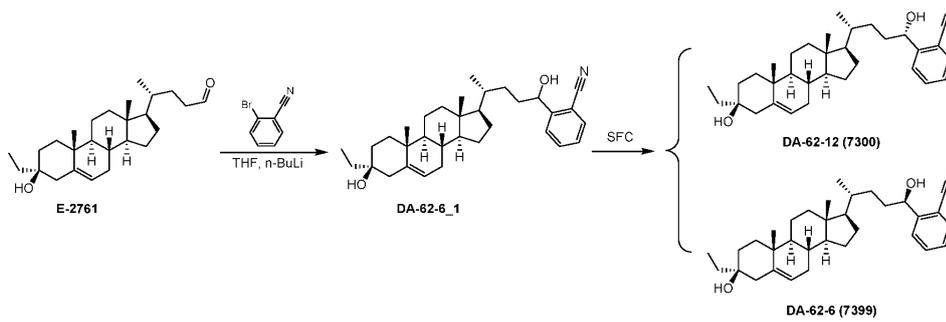
[1821]

[1822] DMSO (150 mL) 및 THF (75 mL) 중 Me<sub>3</sub>SOI (123 g, 562 mmol)의 용액에 t-BuOK (63 g, 562 mmol)를 25°C에서 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, THF 75 ml 중 ST-200-095-005\_1 (35 g, 281 mmol)을 혼합물에 0°C에서 적가하였다. 25°C에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 빙수 (100 mL)에 붓고,

EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼에 의해 (PE/EtOAc = 20/1)로 용리시키면서 정제하여 ST-200-095-005\_2 (24 g, 62%)를 오일로서 수득하였다.

- [1823] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22-7.16 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.07 (t, J = 4Hz, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.71-2.70 (m, 1H).
- [1824] 톨루엔 (5 mL) 중 R, R-cat (86.9 mg, 0.144 mmol)의 용액에 AcOH (86.4 mg, 1.44 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 생성된 촉매 잔류물을 25°C에서 ST-200-095-005\_2 (5 g, 36.1 mmol) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물 (356 mg, 19.8 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 25°C로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 생성물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc=12/1에서 8/1)에 의해 정제하여 ST-200-095-005\_3 (1 g, 20%)을 오일로서 수득하였다.
- [1825] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22-7.16 (m, 1H), 7.13-7.08 (m, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 4.07 (t, J = 4Hz, 1H), 3.11-3.08 (m, 1H), 2.71-2.70 (m, 1H).
- [1826] SFC 피크 1: Rt = 10분 크로마토그래피에서 2.015분, SS 웰크 O1\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML ("칼럼:(S,S)웰크-01 250\*4.6mm,5um, 이동상: A: CO2 B:에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C"), 97.1%ee.
- [1827] -70°C에서 N<sub>2</sub> 하에 THF (2 mL)에 n-BuLi (2.5 M, 1.54 mmol, 0.616 mL)를 첨가하였다. 그 후, THF (2 mL) 중 ST-200-095-005\_3 (300 mg, 0.618 mmol)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, (2R)-2-(2-플루오로페닐)옥시란 (127 mg, 0.926 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-095-005\_4 (350 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.
- [1828] MeOH (30 mL) 중 ST-200-095-005\_4 (350 mg, 0.561 mmol) 및 염화니켈 (II) (7 mg, 0.056 mmol)의 용액에 25°C에서 Mg (294 mg, 11.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 2M)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 ST-200-095-006 (150 mg, 56%)을 고체로서 수득하였다.
- [1829] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.44 (t, J = 8Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.15 (t, J = 8Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8Hz, 1H), 5.28-5.26 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 2.39-2.32 (m, 1H), 2.04-1.86 (m, 4H), 1.84-1.60 (m, 7H), 1.55-1.32 (m, 9H), 1.29-0.99 (m, 10H), 0.96-0.90 (m, 4H), 0.84 (t, J = 8Hz, 3H), 0.66 (s, 3H).
- [1830] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.290분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>F [M-2H<sub>2</sub>O+H<sup>+</sup>] = 447, 실측치 447.
- [1831] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 5.494분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML ("칼럼: 키랄팩 AD-3 150×4.6mm I.D., 3um 이동상: A: CO2 B:에탄올 (0.05% DEA) 구배: 5분 내 5%에서 40% B 및 2.5분 동안 40% 유지, 이어서 2.5분 동안 5% B 유량: 2.5mL/분 칼럼 온도: 35°C"), 98.86%de.
- [1832] 실시예 73

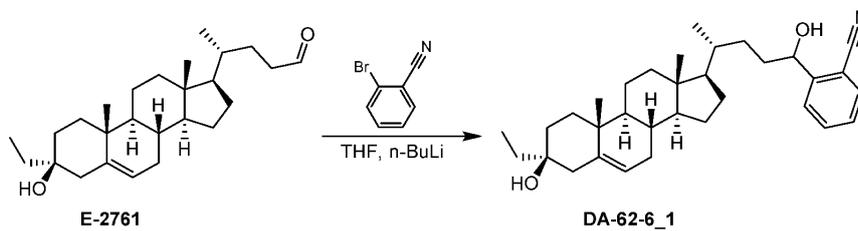
[1833] 7300 및 7399의 합성



[1834]

[1835] 입체화학을 무작위로 배정하였다. 중간체 E-2761의 실험은 실시예 63에서 확인할 수 있다.

[1836] DA-62-6\_1의 합성

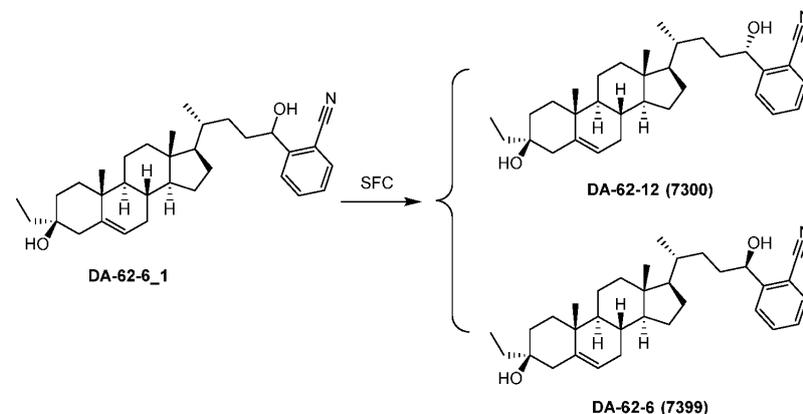


[1837]

[1838] n-BuLi (2.5 M, 3.09 mL)를 THF (10 mL) 중 2-브로모벤조니트릴 (1.41 g, 7.75 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. THF (10 mL) 중 E-2761 (600 mg, 1.55 mmol)을 N<sub>2</sub> 하에 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 수성 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 DA-62-6\_1 (300 mg, 불순)을 고체로서 수득하였다.

[1840] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90-7.80 (m, 1H), 7.60-7.40 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 5.30 (brs, 1H), 2.42-2.30 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 9H), 1.60-1.30 (m, 4H), 1.30-0.90 (m, 20H), 0.90-0.75 (m, 4H), 0.66 (s, 3H).

[1841] 7399 및 7300의 합성



[1842]

[1843] DA-62-6\_1 (300 mg, 0.612 mmol)을 SFC (칼럼: AD (150x4.6mm, 3um), 구배: 5%-40% B (A: CO<sub>2</sub> B: 에탄올) 유량: 2.5mL/분)에 의해 정제하여 DA-62-6 (30.0 mg, 불순)을 고체로서, 및 DA-62-12 (80 mg, 불순)를 고체로서 수득하였다. 불순한 DA-62-6 (30 mg, 0.0612 mmol)을 SFC (칼럼: AS (250mm\*30mm, 5um), 구배: 25%-25% B

(A: CO<sub>2</sub> B: 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH) 유량: 60mL/분)에 의해 정제하여 DA-62-6 (4 mg, 13%)을 고체로서 수득하였다. 불순한 DA-62-12 (80 mg, 0.163)를 SFC (칼럼: AS (250mm\*30mm,5um), 구배: 25%-25% B (A: CO<sub>2</sub> B: 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH) 유량: 60mL/분)에 의해 정제하여 불순한 고체를 수득하였으며, 이를 H<sub>2</sub>O (10 mL)로부터 90℃에서 연화처리하여 DA-62-12 (3 mg, 4%)를 고체로서 수득하였다.

[1844] 7399:

[1845] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88-7.80 (m, 1H), 7.58-7.42 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 1H), 5.45-5.36 (m, 1H), 5.30-5.27 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.85-1.50 (m, 8H), 1.50-1.30 (m, 5H), 1.30-1.88 (m, 17H), 0.86-0.76 (m, 3H), 0.66 (s, 3H).

[1846] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 0.908분, 30-90 AB, 순도 95%, MS ESI 계산치 C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 490, 실측치 490.

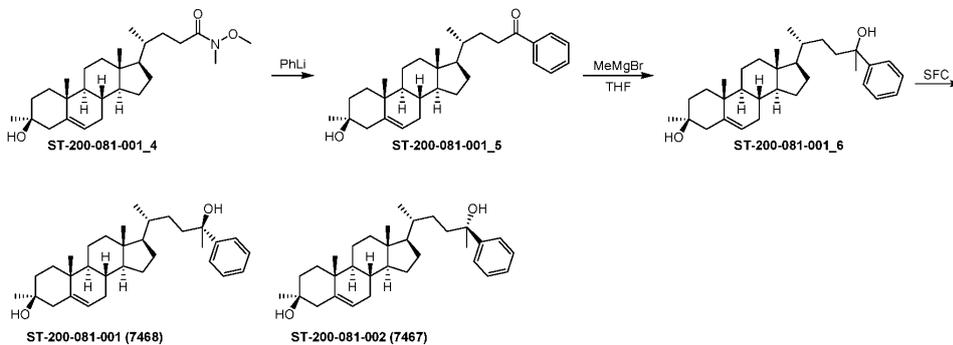
[1847] 7300:

[1848] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88-7.75 (m, 1H), 7.58-7.40 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 5.50-5.40 (m, 1H), 5.30-5.25 (m, 1H), 2.40-2.37 (m, 1H), 2.10-1.50 (m, 13H), 1.50-1.10 (m, 14H), 1.10-0.76 (m, 10H), 0.66 (s, 3H).

[1849] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 0.923분, 30-90 AB, 순도 94%, MS ESI 계산치 C<sub>33</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 490, 실측치 490.

[1850] 실시예 74

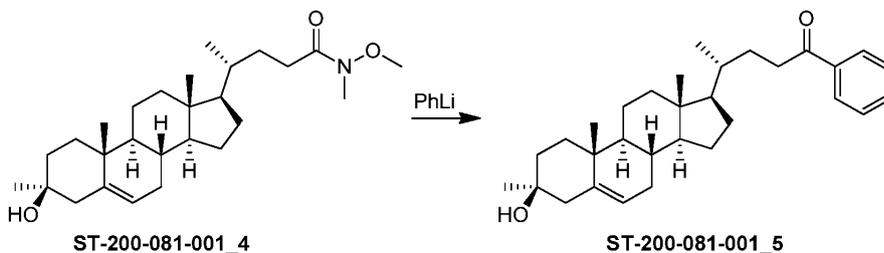
[1851] 7467 및 7468의 합성



[1852]

[1853] 입체화학을 무작위로 배정하였다. 중간체 ST-200-081-001\_4의 실험은 실시예 127에서 확인할 수 있었다.

[1854] ST-200-081-001\_5의 합성



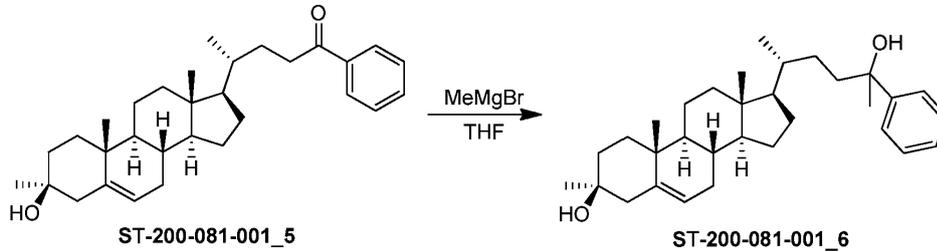
[1855]

[1856] THF (10 mL) 중 ST-200-081-001\_4 (1.3 g, 3.01 mmol)의 용액에 PhLi (7.5 mL, 에테르 중 2 M, 15 mmol)를 0℃에서 N<sub>2</sub> 하에 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 30분 동안 교반하였다. 포화 NH<sub>4</sub>Cl (40 mL)로 킨칭한 후, 혼합물을 EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-081-001\_5 (1.6 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 추가 정제 없이 사

용하였다.

[1857]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01-7.93 (m, 2H), 7.63-7.29 (m, 7H), 5.34-5.27 (m, 1H), 3.08-2.83 (m, 2H), 2.47-2.38 (m, 1H), 2.01-1.67 (m, 7H), 1.52-1.14 (m, 11H), 1.11 (s, 3H), 1.03-0.97 (m, 7H), 0.69 (s, 3H).

[1858] ST-200-081-001\_6의 합성

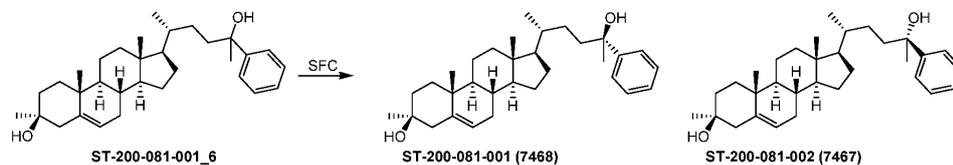


[1859]

[1860] THF (10 mL) 중 ST-200-081-001\_5 (1.6 g, 3.56 mmol)의 용액에 MeLi (11.1 mL, 에테르 중 2 M, 17.8 mmol)를 0°C에서  $\text{N}_2$  하에 첨가하고, 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL)에 의해 퀀칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (60 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 ST-200-081-001\_6 (1 g, 57%)을 고체로서 수득하였다.

[1861] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.374분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{32}\text{H}_{45}$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  429, 실측치 429.

[1862] 7467 및 7468의 합성



[1863]

[1864] ST-200-081-001\_6 (1 g, 2.15 mmol)을 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm,5um)), 구배: 40-40% B (A= 0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ , B= EtOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 불순한 ST-200-081-001 (피크 1, 390 mg, 39%) 및 불순한 ST-200-081-002 (피크 2, 220 mg, 22%)를 고체로서 수득하였다. THF (15 mL) 중 불순한 ST-200-081-001 (390 mg)의 용액에  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (습윤, 300 mg)를 첨가하고, 혼합물을 탈기하고,  $\text{H}_2$ 로 3회 재충전하였다. 그 후, 반응물을 15 psi의  $\text{H}_2$  하에 15°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, THF (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm,5um)), 구배: 40-40% B (A= 0.1% $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ , B= EtOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 ST-200-081-001 (270 mg, 71%)을 고체로서 수득하였다. 불순한 ST-200-081-002를 비등하는 MeCN (200 mL) 중에서 연화처리하고 진공 하에 농축시켜 ST-200-081-002 (208 mg, 94%)를 고체로서 수득하였다.

[1865] ST-200-081-001 (7468):

[1866]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.39 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.01-1.64 (m, 9H), 1.56-1.53 (m, 5H), 1.52-1.12 (m, 10H), 1.10 (s, 3H), 1.09-1.01 (m, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.97-0.86 (m, 5H), 0.62 (s, 3H).

[1867] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.359분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{32}\text{H}_{45}$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  429, 실측치 429.

[1868] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 5.916분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 100%de.

[1869] ST-200-081-002 (6467):

[1870]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.45-7.39 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.01-1.57 (m, 10H), 1.55-1.31 (m, 12H), 1.21-1.12 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 1.08-1.02 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.98-0.85 (m, 6H), 0.63 (s, 3H).

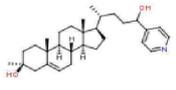
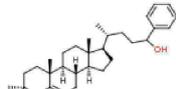
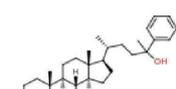
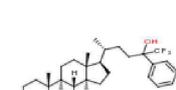
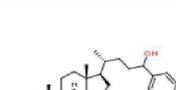
[1871] LCMS  $R_t$  = 2분 크로마토그래피에서 1.367분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{32}\text{H}_{45} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  429, 실측치 429.

[1872] SFC  $R_t$  = 10분 크로마토그래피에서 6.397분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 97.26%de.

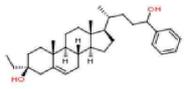
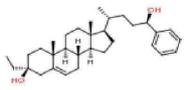
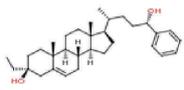
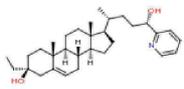
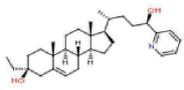
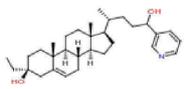
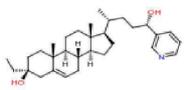
[1873] 실시예 74B. 생물학적 데이터

[1874] 실험을 실시예 2에 기재된 바와 같이 수행하였고, 결과를 표 2-66에 보고한다.

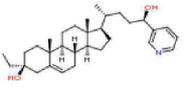
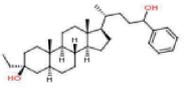
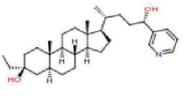
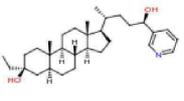
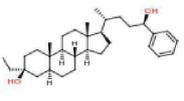
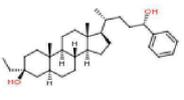
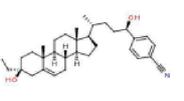
[1875] 표 2-66

	화합물	Avg EC50 2A (nM)	Avg Emax 2A (%)	Avg EC50 2B (nM)	Avg Emax 2B (%)
	154	>10000	18.2	>10000	56.8
	356	414.6	59.6	923.4	156.3
	456	6710.0	53.4	6746.8	74.8
	559	1571.3	204.3	1564.3	373.2
	255	646.4	159.4	153.0	131.8

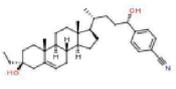
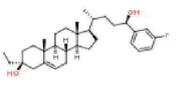
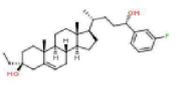
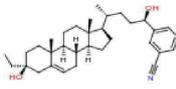
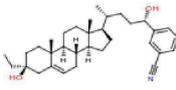
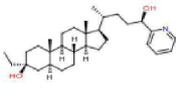
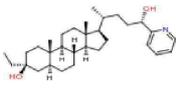
[1876]

	761	475.9	301.6	249.1	197.3
	861	199.6	183.1	246.9	389.8
	961	616.7	138.5	179.8	97.4
	6347	268.3	64.7	310.7	131.9
	6348	259.61	79.65	663.21	132.91
	6457	731.9	198.3	523.6	168.1
	6458	>10000	30.9	928.9	79.4

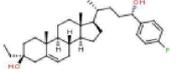
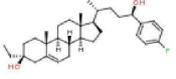
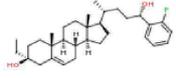
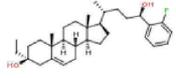
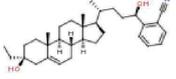
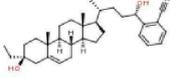
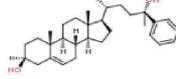
[1877]

	6459	1327.1	156.2	909.0	184.2
	6544	558.8	253.2	497.7	414.6
	6754	>10000	22.3	>10000	38.8
	6755	>10000	22.8	>10000	44.2
	6571	189.8	157.5	266.6	241.0
	6572	378.5	128.9	1341.5	250.6
	6680	1370.7	175.4	464.4	123.4

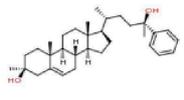
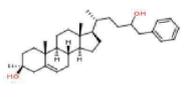
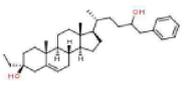
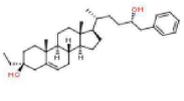
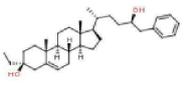
[1878]

	6681	365.3	171.6	359.9	165.3
	6895	174.1	240.9	328.8	354.3
	6896	518.9	215.9	1676.0	402.2
	6997	373.4	327.2	414.3	314.7
	6998	357.6	337.9	304.3	303.4
	7030	>10000	28.3	>10000	74.7
	7032	>10000	28.3	874.3	63.8

[1879]

	7146	119.8	103.7	215.9	167.4
	7147	147.0	200.5	91.7	241.5
	7281	248.37	98.1	302.7	125.7
	7282	95.9	208.3	173.7	289.7
	7399	696.1	150.1	1581.2	179.5
	7300	>10000	37.5	>10000	46.9
기타 	7467	>10000	20.5	>10000	8.8

[1880]

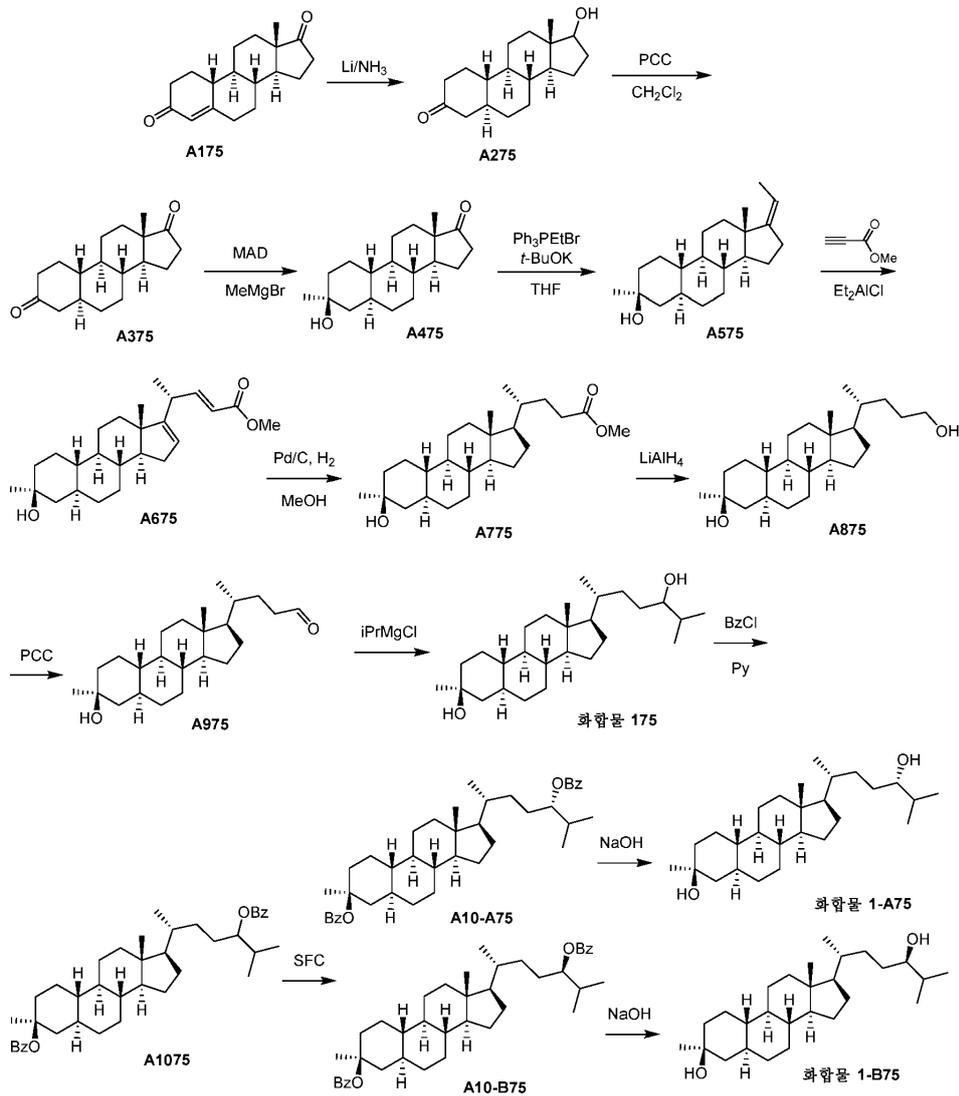
	7468	61.4	273.4	54.2	317.4
	660	700.6	195.2	516.8	281.1
	6010	1104.9	238.7	1573.5	184.0
	6051	500.2	292.7	1262.1	292.4
	6052	425.9	101.8	232.3	92.2

[1881]

[1882]

실시예 75

[1883] 화합물 175, 1A75, 및 1B75의 합성.



[1884]

[1885] 단계 1. 새로이 제조한 액체 암모니아 (1.0 L)에  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 리튬 (12.7 g, 1.82 mol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물이 진청색이 되었다.  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, 건조 THF (600 mL) 중 A175 (50 g, 183 mmol) 및 *t*-부탄올 (26.9 g, 364 mmol)의 용액을 강하게 교반하면서 이 혼합물에 첨가하고, 온도를  $-60^{\circ}\text{C}$  미만으로 유지시켰다. 생성된 혼합물을  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 염화암모늄 (150 g)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을  $25^{\circ}\text{C}$ 로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 HCl (2.5 M, 1000 mL)로 중화시키고, 여과하였다. 여과물을 EtOAc (1 Lx2)로 추출하고, 염수 (1 L)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 A2 (45 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.

[1886]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.65-3.57 (m, 1H), 2.06-1.66 (m, 5H), 1.43-0.75 (m, 16H), 0.74 (s, 3H), 0.73-0.59 (m, 3H).

[1887] 단계 2.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (600mL) 중 A275 (43 g, 155 mmol)의 용액에  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 실리카 겔 (75 g, w/w=1/1.5) 및 피리디늄 클로로크로메이트 (52.3 g, 243 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을  $25^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE/EtOAc=20/1)에서 5/1)에 의해 정제하여 A375 (22.0 g, 50%)를 고체로서 수득하였다.

[1888]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.52-2.38 (m, 2H), 2.38-2.28 (m, 3H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.05-1.65 (m, 5H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 6H), 1.15-0.92 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.89-0.80 (m, 1H), 0.80-0.65

(m, 1H).

- [1889] 단계 3. 톨루엔 (120 mL) 중 BHT (48 g, 218 mmol)의 용액에  $\text{AlMe}_3$  (톨루엔 중 2 M, 120 mL, 218 mmol)을 0°C에서 첨가하고, 10°C에서 1시간 동안 교반하였다. MAD 용액 (120 mL 톨루엔 중 109 mmol)에 -78°C에서 DCM (30 mL) 중 A375 (10 g, 36.4 mmol)의 용액을 첨가하였다. -78°C에서 1시간 동안 교반한 후,  $\text{MeMgBr}$  (36.3 mL, 109 mmol)을 -78°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -78°C에서 20분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 (50 mL)으로 처리하였다. 유기 상을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (80 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (100 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 A476 (6 g, 57%)을 고체로서 수득하였다.
- [1890]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.50-2.45 (m, 1H), 2.13-1.96 (m, 1H), 1.95-1.70 (m, 6H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 1H), 1.45-0.95 (m, 13H), 0.95-0.83 (m, 4H), 0.80-0.65 (m, 2H).
- [1891] 단계 4. THF (30 mL) 중  $\text{PPh}_3\text{EtBr}$  (22.9 g, 61.8 mmol)의 현탁액에 20°C에서 t-BuOK (6.93 g, 61.8 mmol)를 첨가하였다. 40°C에서 30분 동안 교반한 후, THF (20 mL) 중 A475 (6 g, 20.6 mmol)의 용액을 40°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄 얼음 50 g에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 수상을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에 농축시켜 농후한 오일을 수득하였다. 잔류물을 60°C에서 MeOH 90 mL 중에 용해시키고, 이어서 물 90 mL로 처리하였다. 침전물이 형성되었다. 60°C에서 1시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, MeOH/물 (15mL/15mL)의 용액으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 생성물 A575를 고체로서 수득하였다.
- [1892]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.18-5.06 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.29-2.10 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.84-1.46 (m, 10H), 1.46-1.25 (m, 2H), 1.25-1.05 (m, 10H), 1.05-0.80 (m, 5H), 0.75-0.60 (m, 2H).
- [1893] 단계 5. 0°C에서  $\text{N}_2$  하에 무수 디클로로메탄 (100 mL) 중 A575 (4.8 g, 3.30 mmol) 및 메틸 프로피올레이트 (4.21 mL, 47.4 mmol)의 용액에 디에틸알루미늄염 염화이드 (톨루엔 중 1.0 M, 63.2 mL, 63.2 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 수성 시트르산 (100 mL)으로 조심스럽게 퀀칭하고, 내부 온도를 10°C 미만으로 유지시켰다. 생성된 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, DCM (2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 A675를 고체로서 수득하였다. 또 다른 배치와 합하고, 조 생성물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 불순한 생성물을 고체 6 g으로서 수득하였다. 고체를 DCM/PE (20 mL/80 mL)로부터 재결정화시켜 순수 생성물을 고체 3.1 g으로서 수득하였다. 모액을 농축시켜 생성물을 고체 2.8 g으로서 수득하였다. 총 5.9 g의 생성물을 수득하였다 (79% 수율).
- [1894]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.96 (dd, J = 8.0, 15.6 Hz, 1H), 5.83 (dd, J = 0.8, 15.6 Hz, 1H), 5.45-5.38 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.10-2.96 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.95-1.55 (m, 9H), 1.45-0.85 (m, 18H), 0.80-0.60 (m, 3H).
- [1895] 단계 6. EtOAc (100 mL) 중 A675 (3 g, 7.76 mmol)의 용액에 Pd/C (100 mg, 10%, 습윤)를 첨가하고, 혼합물을 탈기하고,  $\text{H}_2$ 로 3회 재충전하였다. 반응물을 15 psi의  $\text{H}_2$  하에 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc (20 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 A775를 오일 3 g으로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.
- [1896]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.66 (s, 3H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 1.95-1.50 (m, 10H), 1.50-0.96 (m, 17H), 0.96-0.80 (m, 5H), 0.75-.050 (m, 5H).
- [1897] 단계 7. THF (100 mL) 중 A775 (3 g, 7.68 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에 0°C에서  $\text{LiAlH}_4$  (580 mg, 15.3 mmol)를 첨가하였다. 이 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (2 mL)로 처리한 다음, pH를 포화 시트르산을 사용하여 1-2로 조정하였다. 수상을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 A875 2.5 g을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

- [1898]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.70-3.50 (m, 2H), 2.00-1.78 (m, 3H), 1.78-1.52 (m, 8H), 1.52-1.30 (m, 4H), 1.30-0.98 (m, 15H), 0.98-0.80 (m, 5H), 0.75-0.55 (m, 5H).
- [1899] 단계 8. DCM (200 mL) 중 A875 (2.5 g, 6.89 mmol)의 용액에 PCC (2.94 g, 13.7 mmol) 및 실리카 겔 (5 g)을 첨가하였다. 20°C에서 2시간 동안 교반한 후, 반응물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, DCM (2 x 20 mL)으로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 조 혼합물 3 g을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 생성물을 고체 1.5 g으로서 수득하였다.
- [1900]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.76 (t,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 2.53-2.28 (m, 2H), 2.00-1.50 (m, 12H), 1.50-0.98 (m, 13H), 0.98-0.80 (m, 6H), 0.75-0.55 (m, 6H).
- [1901] 단계 9. THF (100 mL) 중 A975 (1.5 g, 4.16 mmol)의 용액에 0°C에서  $i\text{PrMgCl}$  (6.20 mL, 12.4 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하고, 물 (50 mL) 및 포화 시트르산 용액 (100 mL)을 첨가하여 퀀칭하였다. 이어서, 혼합물을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 염수 (100 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 칼럼 (DCM 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 생성물을 고체 1.4 g으로서 수득하였다. 화합물 175 (1.3 g)를 MeCN (50 mL)으로 80°C에서 연화처리하여 175 (350 mg)를 고체로서 수득하였다.
- [1902]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.38-3.25 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.76-1.50 (m, 9H), 1.50-1.40 (m, 4H), 1.40-0.97 (m, 14H), 0.97-0.80 (m, 12H), 0.73-0.53 (m, 5H).
- [1903] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.309분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  369, 실측치 369.
- [1904] 단계 10. 피리딘 (5 mL) 중 175 (700 mg, 1.72 mmol)의 용액에 0°C에서  $\text{BzCl}$  (723 mg, 5.15 mmol)을 첨가하고, 반응물을 20°C에서 18시간 동안 교반하여 용액을 수득하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (5 x 100 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~10%)에 의해 정제하여 오일 920 mg을 수득하였다. 조 생성물을 SFC (AD (250mm\*30mm, 5 $\mu\text{m}$ )), 0.1%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ -EtOH)에 의해 분리하여 A10-A75로서 피크 1을 고체 280 mg으로서, 및 A10-B75로서 피크 2를 고체 285 mg으로서 수득하였다.
- [1905] A10-A75:
- [1906]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.01 (d,  $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 4H), 5.00-4.90 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.80-1.30 (m, 13H), 1.30-0.88 (m, 22H), 0.88-0.70 (m, 1H), 0.70-0.50 (m, 4H).
- [1907] A10-B75:
- [1908]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.07 (d,  $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.01 (d,  $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.48-7.36 (m, 4H), 5.00-4.92 (m, 1H), 2.47-2.28 (m, 1H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 3H), 1.80-1.45 (m, 13H), 1.30-0.85 (m, 22H), 0.85-0.70 (m, 1H), 0.70-0.50 (m, 4H).
- [1909] 단계 11. THF (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 A10-A (280 mg, 0.46 mmol)의 용액에 25°C에서 NaOH (200 mg, 5.00 mmol) 및  $\text{H}_2\text{O}$  (2 mL)를 첨가하였다. 이어서, 용액을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 고체를 수득하였으며, 이어서 이를 뜨거운 MeCN (5 mL)에서 연화처리하여 목적 생성물 화합물 1-A75 (102 mg, 55%)를 고체로서 수득하였다.
- [1910]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.38-3.25 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 2H), 1.76-1.50 (m, 9H), 1.50-1.40 (m, 2H), 1.40-0.97 (m, 17H), 0.97-0.80 (m, 11H), 0.73-0.55 (m, 5H).

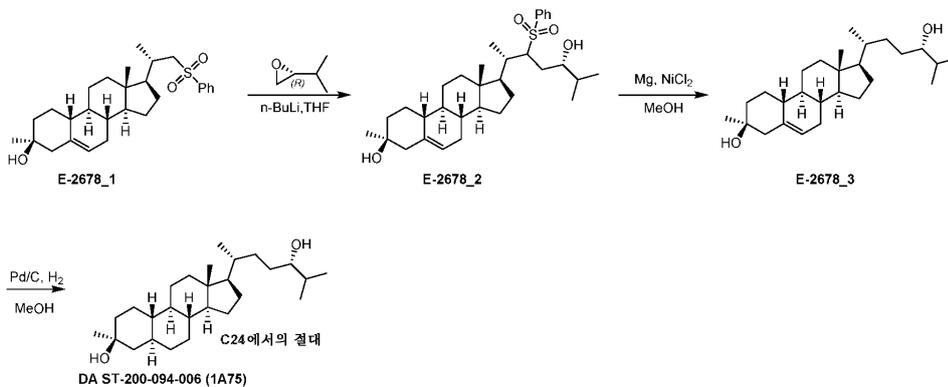
[1911] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.323분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>45</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 369, 실측치 369.

[1912] 단계 12. THF (5 mL) 및 MeOH (5 mL) 중 A10-B75 (285 mg, 0.47 mmol)의 용액에 25°C에서 NaOH (200 mg, 5.00 mmol) 및 H<sub>2</sub>O (2 mL)를 첨가하였다. 이어서, 용액을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 3:1)에 의해 정제하여 고체를 수득하였으며, 이어서 이를 뜨거운 MeCN (2 x 1 mL)에서 연화처리하여 목적 생성물 화합물 1-B75 (18 mg, 10%)를 고체로서 수득하였다.

[1913] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.38-3.25 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.77-1.50 (m, 4H), 1.50-1.30 (m, 6H), 1.30-0.97 (m, 17H), 0.97-0.80 (m, 12H), 0.73-0.55 (m, 5H).

[1914] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.320분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>45</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 369, 실측치 369.

[1915] 입체화학을 확인하기 위한 1A75의 합성.



[1916]

[1917] -70°C에서 N<sub>2</sub> 하에 THF (0.5 mL)에 n-BuLi (2.5 M, 2.18 mmol, 0.872 mL)를 첨가하였다. 그 후, THF (3 mL) 중 E-2678\_1 (400 mg, 0.875 mmol)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, THF (0.5 mL) 중 (2R)-2-(프로판-2-일)옥시란 (112 mg, 1.31 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 E-2678\_2 (380 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1918] MeOH (30 mL) 중 E-2678\_2 (380 mg, 0.7 mmol) 및 염화니켈 (II) (4.53 mg, 0.035 mmol)의 용액에 25°C에서 Mg 분말 (336 mg, 14 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 2M)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 E-2678\_3 (140 mg, 50%)을 고체로서 수득하였다.

[1919] E-2678\_3 (140 mg, 0.347 mmol)을 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm, 5um)), 구배: 40-40% B (A= 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH), 유량: 50 mL/분)에 의해 분리하여 E-2678\_3 (95 mg, 34%)을 고체로서 수득하였다.

[1920] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 5.42-5.38 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 4H), 1.87-1.59 (m, 6H), 1.54-1.16 (m, 12H), 1.13-0.97 (m, 7H), 0.95-0.75 (m, 11H), 0.68 (s, 3H).

[1921] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 5.305분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 98.5%de.

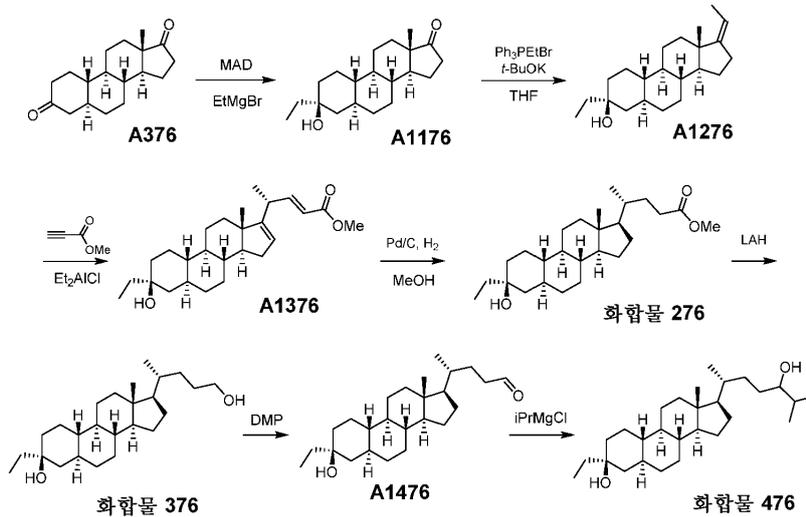
[1922] MeOH (10 mL) 중 E-2678\_3 (95 mg, 0.235 mmol)의 용액에 Pd/C (0.1 g, <1% 물)를 첨가하였다. 이어서, 용액을 50 psi의 수소 하에 50°C에서 16시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 DA ST-200-094-006 (23 mg, 24%)을 고체로서 수득하였다.

[1923]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.35-3.28 (m, 1H), 1.99-1.62 (m, 7H), 1.55-1.33 (m, 7H), 1.31-1.20 (m, 7H), 1.17-0.97 (m, 10H), 0.93-0.75 (m, 11H), 0.73-0.65 (m, 5H).

[1924] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.269분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}$  [ $\text{M}-2\text{H}_2\text{O}+\text{H}$ ] = 369, 실측치 369.

[1925] 실시예 76.

[1926] 화합물 276, 376, 및 476의 합성.



[1927]

[1928] 단계 1.  $0^\circ\text{C}$ 에서  $\text{N}_2$  하에 톨루엔 (100 mL) 중 BHT (41.9 g, 190.58 mmol)의 용액에  $\text{AlMe}_3$  (47.6 mL, 톨루엔 중 2 M, 95.2 mmol)을 적가하였다. 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에  $-78^\circ\text{C}$ 에서 DCM (30 mL) 중 A376 (9.21 g, 33.6 mmol)의 용액을 첨가하였다.  $-78^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, EtMgBr (33.3 mL, 100 mmol)을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 (50 mL)으로 처리하였다. 유기 상을 분리하고, EtOAc (80 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 A1176 (5.2 g, 51%)을 고체로서 수득하였다.

[1929]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.47-2.40 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.96-1.77 (m, 6H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.58-1.50 (m, 3H), 1.38-1.20 (m, 6H), 1.56-0.97 (m, 5H), 0.90-0.87 (m, 6H), 0.80-0.64 (m, 2H).

[1930] 단계 2. THF (20 mL) 중  $\text{PPh}_3\text{EtBr}$  (18.2 g, 49.1 mmol)의 현탁액에  $20^\circ\text{C}$ 에서  $t\text{-BuOK}$  (5.50 g, 49.1 mmol)를 첨가하였다.  $40^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반한 후, THF (20 mL) 중 A1176 (5 g, 16.4 mmol)의 용액을  $40^\circ\text{C}$ 에서 첨가하고, 반응 혼합물을  $40^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분쇄 얼음 50 g에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 수상을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에 농축시켜 농후한 오일을 수득하였다. 잔류물을  $60^\circ\text{C}$ 에서 MeOH 90 mL 중에 용해시키고, 이어서 물 90 mL로 처리하였고, 다량의 침전물이 출현하였다.  $60^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, 침전물을 여과에 의해 수집하고, MeOH/물 (15 mL/15 mL)의 용액으로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 A1276 (5.0 g, 96%)을 고체로서 수득하였다.

[1931]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.14-5.09 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 2H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.66-1.63 (m, 5H), 1.58-1.54 (m, 5H), 1.34-1.25 (m, 2H), 1.19-1.03 (m, 7H), 0.90-0.84 (m, 8H), 0.73-0.64 (m, 2H).

[1932] 단계 3.  $0^\circ\text{C}$ 에서  $\text{N}_2$  하에 무수 디클로로메탄 (100 mL) 중 A1276 (4.5 g, 14.2 mmol) 및 메틸 프로피올레이트 (3.78 mL, 42.6 mmol)의 용액에  $\text{Et}_2\text{AlCl}$  (톨루엔 중 1.0 M, 56.8 mL, 56.8 mmol)을 적가하였다. 혼합물을  $20^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 시트르산 (100 mL)으로  $0^\circ\text{C}$ 에서 조심스럽게 퀀칭하고, 내부 온도를  $10^\circ\text{C}$  미만으로 유지시켰다. 생성된 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, DCM (2 x 200 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 불순한 A1376을

고체로서 수득하였다. 조 생성물을 A1276 0.5 g으로부터의 또 다른 배치의 불순한 생성물과 합하고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 A1376 (6 g, 95%)을 고체로서 수득하였다.

[1933]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.93 (dd,  $J = 8.0, 15.6$  Hz, 1H), 5.80 (dd,  $J = 1.2, 15.2$  Hz, 1H), 5.39-5.39 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.02-2.97 (m, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.85-1.52 (m, 8H), 1.35-0.96 (m, 10H), 0.90-0.84 (m, 8H), 0.76-0.66 (m, 6H).

[1934] 단계 4. EtOAc (100 mL) 중 A1376 (6 g, 14.9 mmol)의 용액에 Pd/C (1 g, 10%, 습윤)를 첨가하고, 혼합물을  $\text{H}_2$ 로 3회 탈기하였다. 그 후, 반응물을 15 psi의  $\text{H}_2$  하에 15°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc (30 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 화합물 276 (5.8 g, 96%)을 고체로서 수득하였다.

[1935]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.66 (s, 3H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 4H), 1.68-1.61 (m, 3H), 1.57-1.52 (m, 5H), 1.42-1.40 (m, 2H), 1.35-1.26 (m, 3H), 1.15-1.02 (m, 8H), 0.92-0.82 (m, 8H), 0.81-0.79 (m, 1H), 0.72-0.59 (m, 4H).

[1936] LCMS  $R_t = 2$ 분 크로마토그래피에서 1.334분, 30-90AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  387, 실측치 387.

[1937] 단계 5. THF (40 mL) 중 화합물 276 (또한 실시예 75에서의 175) (200 mg, 0.494 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에 0°C에서 LAH (56.1 mg, 1.48 mmol)를 첨가하였다. 이 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물 (2 mL)로 처리하고, 포화 시트르산으로 pH = 1-2로 조정하였다. 수상을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 화합물 376 (120 mg, 65%)을 고체로서 수득하였다.

[1938]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.63-3.60 (m, 2H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 10H), 1.48-1.38 (m, 3H), 1.34-1.25 (m, 4H), 1.13-1.07 (m, 9H), 0.93-0.83 (m, 8H), 0.73-0.59 (m, 4H).

[1939] LCMS  $R_t = 2$ 분 크로마토그래피에서 3.826분, 30-90AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  359, 실측치 359.

[1940] 단계 6. DCM (18 mL) 중 DMP (2.24 g, 5.30 mmol)의 현탁액에 20°C에서 DCM (10 mL) 중 화합물 376 (1 g, 2.65 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 20°C에서 포화  $\text{NaHCO}_3$  수성 (20 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 여과하고, 유기층을 분리하고, 수층을 DCM (2 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 상을 포화  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  수성 (50 mL), 염수 (40 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 A1476 (920 mg, 93%)을 고체로서 수득하였다.

[1941]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.76 (s, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 1.97-1.92 (m, 1H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 6H), 1.44-1.41 (m, 1H), 1.35-1.22 (m, 6H), 1.12-1.03 (m, 8H), 0.92-0.79 (m, 10H), 0.78-0.57 (m, 4H).

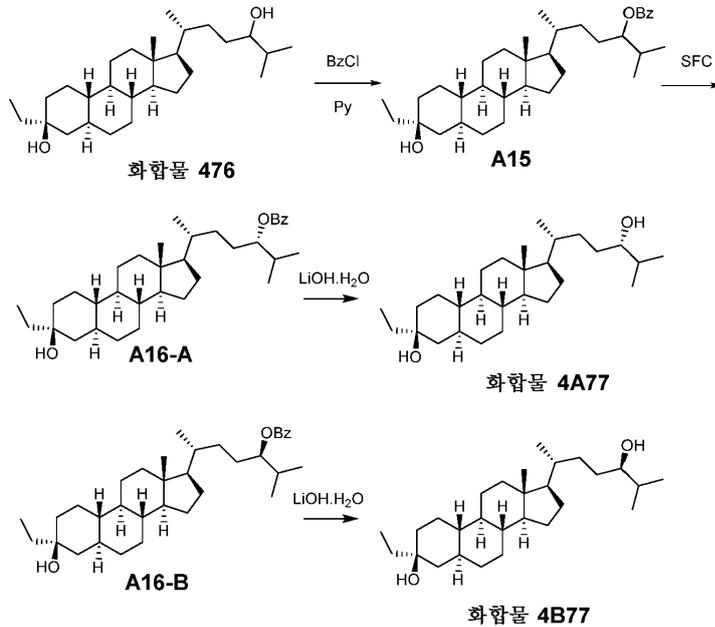
[1942] 단계 7. THF (60 mL) 중 A1476 (910 mg, 2.42 mmol)의 용액에 0°C에서  $i\text{PrMgCl}$  (12.1 mL, 24.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (30 mL) 및 포화 시트르산 용액 (30 mL)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (30 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 오일을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (PE: EtOAc = 50:1에서 4:1)에 의해 정제하여 화합물 476 (900 mg, 89%)을 고체로서 수득하였다.

[1943]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.32-3.30 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.85-1.78 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 12H), 1.43-1.02 (m, 16H), 0.93-0.83 (m, 13H), 0.70-0.61 (m, 4H).

[1944] LCMS  $R_t = 2$ 분 크로마토그래피에서 1.371분, 30-90AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{28}\text{H}_{47}$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  383, 실측치 383.

[1945] 실시예 77.

[1946] 화합물 4A77 및 4B77의 합성.



[1947]

[1948] 단계 1. 피리딘 (20 mL) 중 화합물 476 (800 mg, 1.91 mmol)의 용액에 0°C에서 BzCl (402 mg, 2.86 mmol)을 첨가하고, 반응물을 20°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (5 x 50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 50/1에서 4/1)에 의해 정제하여 A15 (600 mg, 60%)를 오일로서 수득하였다.

[1949] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.00-4.92 (m, 1H), 2.05-1.20 (m, 13H), 1.20-0.75 (m, 30H), 0.75-0.50 (m, 5H).

[1950] A15를 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm, 5um)), 구배: 40-40% B (A= NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O, B= MeOH), 유량: 60mL/분)에 의해 정제하여 A16-A (116 mg, 19.4%) 및 불순한 A16-B (230 mg)를 수득하였다.

[1951] A16-A:

[1952] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0Hz, 2H), 5.00-4.92 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 2H), 1.83-1.20 (m, 11H) 1.20-0.75 (m, 30H), 0.75-0.50 (m, 5H).

[1953] A16-B:

[1954] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.0Hz, 2H), 5.00-4.92 (m, 1H), 2.05-1.42 (m, 15H), 1.40-1.15 (m, 4H) 1.14-0.75 (m, 24H), 0.73-0.50 (m, 5H).

[1955] 단계 2. THF (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 중 A16-A (116 mg, 221 μmol)의 용액에 25°C에서 LiOH (52.6 mg, 2.20 mmol) 및 H<sub>2</sub>O (1 mL)를 첨가하였다. 이어서, 용액을 50°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 (91 mg)을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (DCM 중 아세톤 0~5%, 25°C)에 의해 정제하여 화합물 4A77 (45 mg, 50%)을 고체로서 수득하였다.

[1956] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.33-3.31 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 3H), 1.68-1.62 (m, 5H), 1.56-1.52 (m, 5H), 1.44-1.33 (m, 4H), 1.31-1.17 (m, 5H), 1.14-0.99 (m, 8H), 0.92-0.79 (m, 13H), 0.73-0.56 (m, 5H).

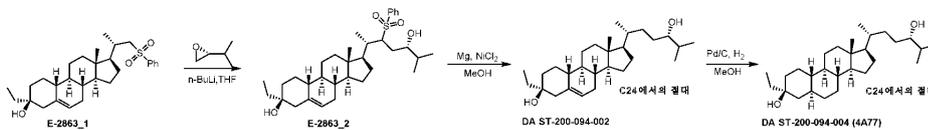
[1957] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.347분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $C_{28}H_{47} [M+H-2H_2O]^+$  383, 실측치 383.

[1958] 단계 3. THF (2 mL) 및 MeOH (2 mL) 및 H<sub>2</sub>O (1mL) 중 A16-B (130 mg, 248  $\mu$ mol)의 용액에 25°C에서 수산화리튬 수화물 (104 mg, 2.48 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 용액을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)로 희석하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 화합물 4B77 (59 mg, 57%)을 고체로서 수득하였다.

[1959] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.33-3.31 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 6H), 1.55-1.52 (m, 5H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.33-1.15 (m, 6H), 1.14-0.99 (m, 9H), 0.94-0.79 (m, 12H), 0.85-0.78 (m, 1H), 0.73-0.56 (m, 5H).

[1960] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.357분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $C_{28}H_{46} [M+H-2H_2O]^+$  383, 실측치 383.

[1961] 입체화학을 확인하기 위한 합성



[1962]

[1963] THF (0.5 mL)에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 n-BuLi (2.5 M, 2.12 mmol, 0.848 mL)를 첨가하였다. 그 후, THF (3 mL) 중 E-2863\_1 (400 mg, 0.849 mmol)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, THF (0.5 mL) 중 (2R)-2-(프로판-2-일)옥시란 (86.9 mg, 1.01 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (20 mL)에 붓고, EA (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 E-2863\_2 (430 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[1964] MeOH (30 mL) 중 E-2863\_2 (430 mg, 0.772 mmol) 및 염화니켈 (II) (5 mg, 0.0386 mmol)의 용액에 25°C에서 Mg 분말 (369 mg, 15.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 2M)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 DA ST-200-094-002 (160 mg, 50%)를 고체로서 수득하였으며, 이를 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm, 5 $\mu$ m)), 구배: 40-40% B (A = 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH), 유량: 50 mL/분)에 의해 분리하여 DA ST-200-094-002 (85 mg, 53%, 50 mg, 전 달용)를 고체로서 수득하였다.

[1965] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.42-5.38 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.07-1.77 (m, 7H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.54-1.36 (m, 7H), 1.32-0.99 (m, 11H), 0.96-0.75 (m, 14H), 0.68 (s, 3H).

[1966] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.291분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치  $C_{28}H_{47}O [M-H_2O+H] = 399$ , 실측치 399.

[1967] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 5.654분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 96.8%de

[1968] MeOH (6 mL) 중 DA ST-200-094-002 (35 mg, 0.0839 mmol)의 용액에 Pd/C (0.1 g, <1% 물)를 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 50 psi의 수소 하에 50°C에서 16시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE/EtOAc=10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 DA ST-200-094-004 (7 mg, 20%)를 고체로서 수득하였다.

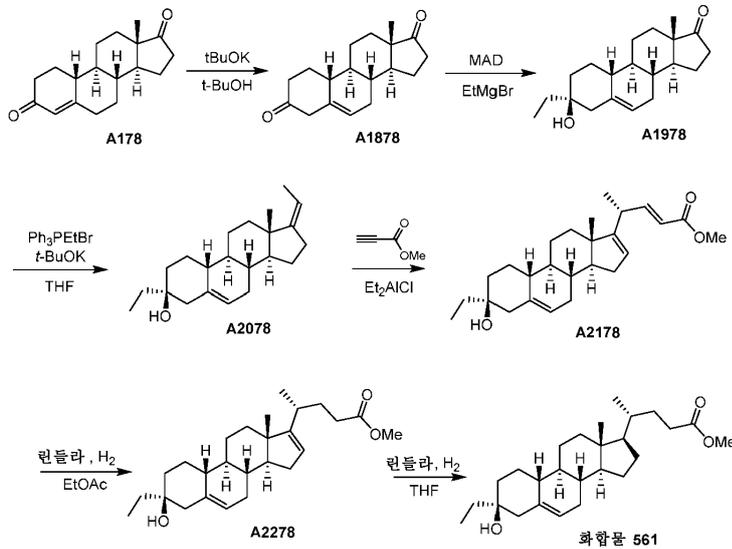
[1969] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.35-3.28 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.71-1.56 (m, 6H), 1.54-1.35 (m, 8H), 1.32-1.17 (m, 5H), 1.14-0.94 (m, 9H), 0.93-0.76 (m, 13H), 0.73-0.62 (m, 4H).

[1970] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.350분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치  $C_{28}H_{47} [M-2H_2O+H] = 383$ ,

실측치 383.

[1971] 실시예 78.

[1972] 화합물 561의 합성.



[1973]

[1974] 단계 1. t-BuOH (300 mL)를 3구 둥근 바닥 플라스크에 질소 하에 35°C에서 채우고, 질소 기체 버블링 하에 10분 동안 교반하였다. t-BuOK (45.2 g, 403 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 질소 기체 버블링 하에 15분 동안 교반하였다. A178 (10 g, 36.7 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, 질소 기체 버블링 하에 35°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 수성 아세트산 (500 mL)에 붓고, 15분 동안 교반하였다. 물 (200 mL)을 수성에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 중탄산나트륨 (60 g)을 사용하여 7~8로 조정하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 PE (3 x 400 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 40°C 미만에서 농축시켜 A1878 (11 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였다.

[1975] <sup>1</sup>H NMR CDCl<sub>3</sub> (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.55-5.47 (m, 1H), 3.16-2.94 (m, 2H), 2.52-2.33 (m, 4H), 2.19-1.93 (m, 6H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.40-1.33 (m, 3H), 1.29-1.22 (m, 1H), 1.01-0.92 (m, 4H).

[1976] 단계 2. 0°C에서 N<sub>2</sub> 하에 무수 톨루엔 (150 mL) 중 BHT (52.3 g, 238 mmol)의 용액에 트리메틸알루미늄 (톨루엔 중 2 M, 55.0 mL, 110 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 15°C에서 1시간 동안 교반하고, -70°C로 냉각시켰다. 이어서, 톨루엔 (50 mL) 중 A1878 (10 g, 36.7 mmol)을 -60°C 미만에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 에틸마그네슘 브로마이드 (36.6 mL, 디에틸 에테르 중 3.0 M, 110 mmol)를 -60°C 미만에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -70°C에서 포화 시트르산 (400 mL)으로 킨칭하였다. 혼합물을 15°C로 천천히 가온하고, 에틸 아세테이트 (3 x 400 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0%~30%)에 의해 정제하여 A1978 (7.6 g, 69%)을 고체로서 수득하였다.

[1977] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.39-5.32 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 6H), 1.80-1.70 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 5H), 1.26-1.13 (m, 4H), 0.85-0.76 (m, 8H).

[1978] 단계 3. N<sub>2</sub> 하에 THF (200 mL) 중 PPh<sub>3</sub>EtBr (38.9 g, 105 mmol)의 현탁액에 40°C에서 t-BuOK (11.7 g, 105 mmol)를 첨가하였다. 20°C에서 10분 동안 교반한 후, A19 (8 g, 26.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C에서 수성 NH<sub>4</sub>Cl (250 mL)로 킨칭하고, EtOAc (3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0%~30%)에 의해 정제하여 A2078 (7.2 g, 87%)을 고체로서 수득하였다.

[1979]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.36-5.29 (m, 1H), 5.12-5.01 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 3H), 2.00-1.73 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 7H), 1.43-1.32 (m, 3H), 1.28-1.06 (m, 5H), 0.86-0.73 (m, 8H).

[1980] 단계 4. DCM (200 mL) 중 A2078 (7 g, 22.2 mmol) 및 메틸 프로피올레이트 (4.66 g, 55.5 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에 0°C에서 디에틸알루미늄 클로라이드 (88.8 mL, 88.8 mmol, 헥산 중 1 M)를 적가하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  (100 mL) 용액으로 켄칭하고, 포화 수성 시트르산 용액으로 pH=5로 산성화하고, DCM (2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (100 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 4/1)에 의해 정제하여 A2178 (6.20 g, 70%)을 고체로서 수득하였다.

[1981]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00-6.90 (m, 1H), 5.85-5.75 (m, 1H), 5.40-5.30 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 9H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 9H), 0.95-0.80 (m, 5H), 0.78 (s, 3H).

[1982] 단계 5. EtOAc (50 mL) 중 A2178 (800 mg, 2.00 mmol)의 용액에 린들라 촉매 (500 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을  $\text{H}_2$  하에 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과지로 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 A2278 (650 mg, 조 물질)을 수득하였다.

[1983]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.45-5.35 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 3H), 1.95-1.75 (m, 3H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.55-1.40 (m, 7H), 1.40-1.25 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 4H), 1.00-0.85 (m, 4H), 0.85-0.80 (m, 1H), 0.75 (s, 3H).

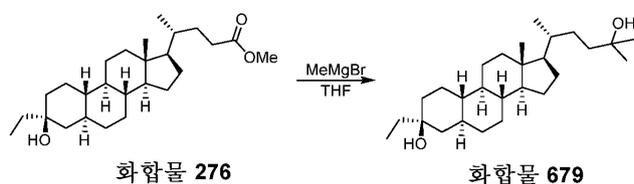
[1984] 단계 6. THF (10 mL) 중 A22 (300 mg, 0.748 mmol)의 용액에 린들라 촉매 (500 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을  $\text{H}_2$  하에 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과지로 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 불순한 생성물을 수득하였다. 불순한 생성물을 정제용 HPLC (첨가제로서 0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 대부분의 MeCN을 농축에 의해 제거하고, 나머지 용매를 동결건조에 의해 제거하여 561 (27 mg, 9%)을 고체로서 수득하였다.

[1985]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.40-5.35 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.10-1.80 (m, 8H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 5H), 1.20-1.00 (m, 5H), 1.00-0.90 (m, 3H), 0.90-0.75 (m, 4H), 0.75-0.70 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[1986] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.299분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_2[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  385, 실측치 385.

[1987] 실시예 79.

[1988] 화합물 679의 합성.



[1989]

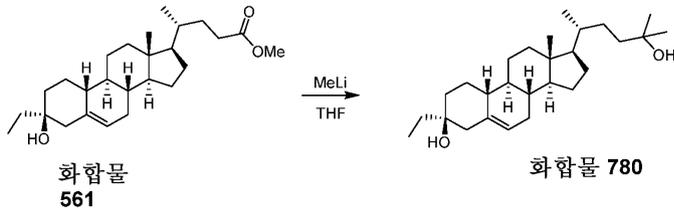
[1990] THF (5 mL) 중 276 (150 mg, 0.37 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에 0°C에서 MeMgBr (616  $\mu\text{L}$ , 에테르 중 3 M)을 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 mL) 용액으로 켄칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (20 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 MeCN (10 mL)으로부터 재결정화시켜 679 (32 mg, 21%)를 고체로서 수득하였다.

[1991]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.05-1.95 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.65-1.60 (m, 3H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 8H), 1.25-1.15 (m, 8H), 1.15-1.00 (m, 10H), 0.95-0.80 (m, 8H), 0.75-0.55 (m, 5H).

[1992] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.282분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  369, 실측치 369.

[1993] 실시예 80.

[1994] 화합물 780의 합성



[1995]

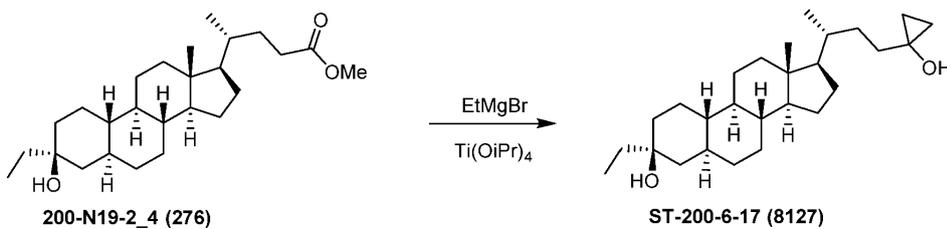
[1996] THF (10 mL) 중 561 (300 mg, 불순, 0.745 mmol)의 용액에 MeLi (2.32 mL, 3.72 mmol, THF 중 1.6M)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 780 (37 mg, 12%)을 고체로서 수득하였다.

[1997]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.40-5.35 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 7H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.56-1.37 (m, 7H), 1.36-1.24 (m, 4H), 1.23-1.17 (m, 8H), 1.16-0.99 (m, 5H), 0.96-0.90 (m, 3H), 0.89-0.76 (m, 5H), 0.68 (s, 3H).

[1998] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.222분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{27}\text{H}_{43}$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  367, 실측치 367.

[1999] 실시예 81

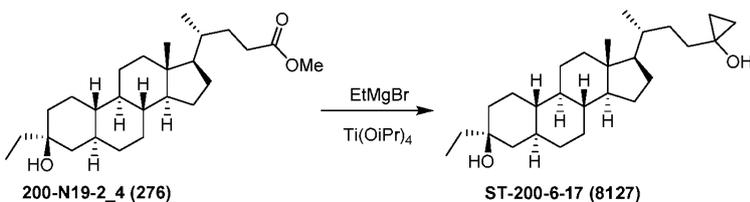
[2000] 8127의 합성



[2001]

[2002] 중간체 200-N19-2\_4 또는 276의 실험은 실시예 76에서 확인할 수 있다.

[2003] 8127의 합성



[2004]

[2005]  $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$  (140 mg, 0.5 mmol) 및 EtMgBr (0.6 mL,  $\text{Et}_2\text{O}$  중 3 M, 1.72 mmol)을 25°C에서 THF (2 mL) 중 200-N19-2\_4 (200 mg, 0.5 mmol)의 용액에 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을  $\text{N}_2$  하에 25°C에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) 용액으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득

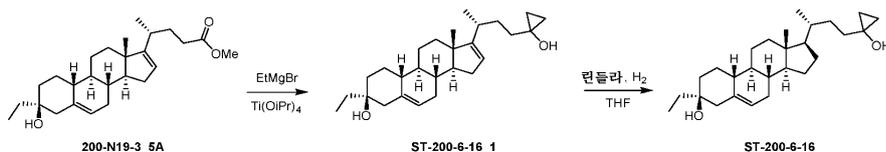
하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (EtOAc/PE = 5/1)에 의해 정제하여 불순한 생성물을 수득하였으며, 이를 n-헥산 (5 mL)으로부터 25°C에서 연화처리하여 8127 (58 mg, 46%)을 수득하였다.

[2006]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.99-1.91 (m, 1H), 1.88-1.59 (m, 10H), 1.48-1.21 (m, 6H), 1.18-0.97 (m, 10H), 0.94-0.81 (m, 9H), 0.79-0.56 (m, 8H), 0.47-0.38 (m, 2H).

[2007] LCMS  $R_t$  = 2분 크로마토그래피에서 1.356분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{27}\text{H}_{43} [\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  367, 실측치 367.

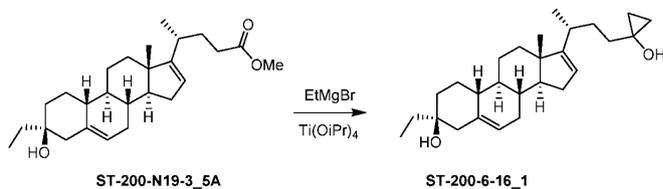
[2008] 실시예 82

[2009] 8245의 합성



[2010]

[2011] ST-200-6-16\_1의 합성



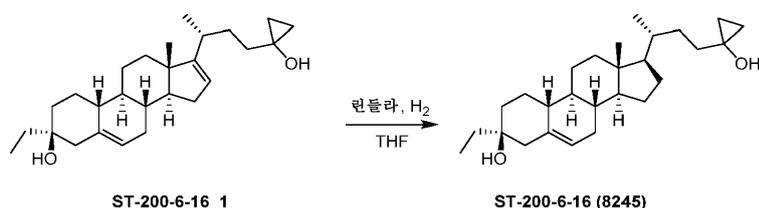
[2012]

[2013] ST-200-N19-3\_5A에 대한 합성은 실시예 78에서 확인할 수 있다.  $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$  (212 mg, 0.75 mmol)를 THF (2.5 mL) 중 200-N19-3\_5A (300 mg, 0.75 mmol)의 용액에 첨가하고, 이어서 EtMgBr (0.9 mL, Et<sub>2</sub>O 중 3 M, 2.6 mmol)을 25°C에서 첨가하였다. 다음에, 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 25°C에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) 용액으로 쉐킷하고, EtOAc (20 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (EtOAc/PE = 5/1)에 의해 정제하여 조 생성물을 고체로서 수득하였으며, 이를 MeCN (5 mL)으로부터 85°C에서 재결정화에 의해 정제하여 불순한 생성물을 고체로서 수득하였다. 불순한 샘플을 추가로 SFC (칼럼: OD (250mm\*30mm,10um), 구배: 25-25% B (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  ETOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 ST-200-6-16\_1 (110 mg, 44%)을 수득하였다.

[2014]  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.44-5.38 (m, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.15-1.94 (m, 5H), 1.93-1.79 (m, 3H), 1.78-1.57 (m, 6H), 1.52-1.21 (m, 10H), 1.06-0.98 (m, 3H), 0.92-0.82 (m, 5H), 0.77 (s, 3H), 0.75-0.69 (m, 2H), 0.47-0.39 (m, 2H).

[2015] LCMS  $R_t$  = 2.0분 크로마토그래피에서 1.219분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{O}[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  381, 실측치 381.

[2016] 8245의 합성



[2017]

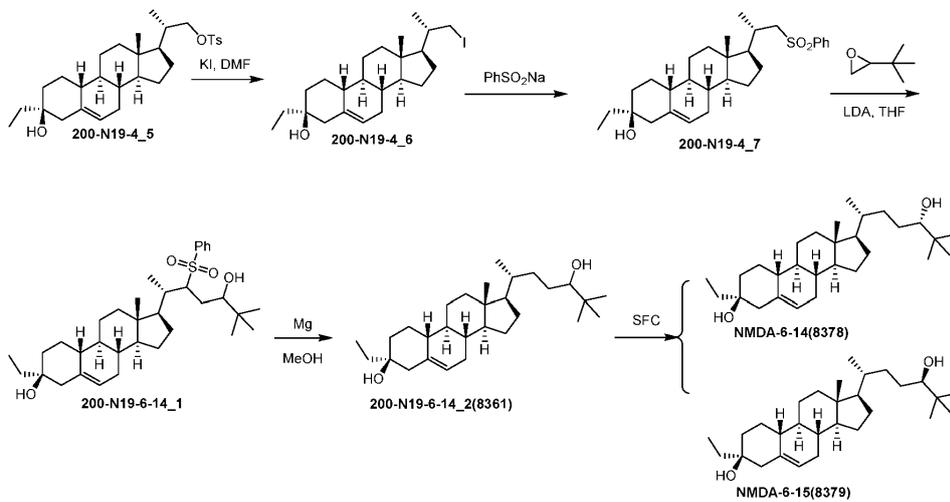
[2018] 린들라 촉매 (100 mg)를 THF (5 mL) 중 ST-200-6-16\_1 (78 mg, 0.2 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 탈기하고, H<sub>2</sub>로 3회 재충전하였다. 그 후, 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 하에 25°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, THF (100 mL)로 세척하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeCN (5 mL)으로부터 85°C에서 재결정화시켜 ST-200-6-16 (32 mg, 41%)을 수득하였다.

[2019] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.43-5.34 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.07-1.72 (m, 8H), 1.67-1.59 (m, 3H), 1.55-1.37 (m, 7H), 1.34-0.96 (m, 10H), 0.94-0.91 (m, 3H), 0.89-0.82 (m, 4H), 0.76-0.70 (m, 2H), 0.68 (s, 3H), 0.48-0.37 (m, 2H).

[2020] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.186분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>O[M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 383, 실측치 383.

[2021] 실시예 83

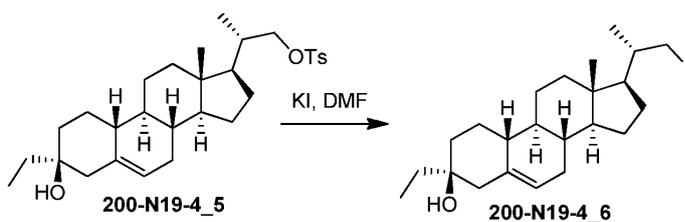
[2022] 8361, 8378, 및 8379의 합성



[2023]

[2024] 200-N19-4\_5의 합성은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

[2025] 200-N19-4\_6의 합성

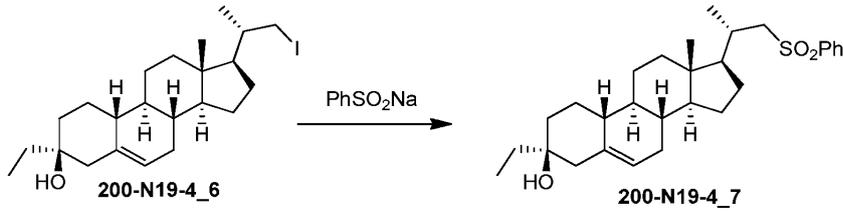


[2026]

[2027] KI (28.0 g, 169 mmol)를 25°C에서 DMF (200 mL) 중 200-N19-4\_5 (17 g, 33.9 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 절반을 물 (500 mL)에 부었다. 현탁액을 PE (700 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 500 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 200-N19-4\_6 (8.5 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. 반응 혼합물의 다른 절반을 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2028] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-1.76 (m, 8H), 1.69-1.34 (m, 9H), 1.30-1.13 (m, 7H), 0.92-0.75 (m, 6H), 0.71 (s, 3H).

[2029] 200-N19-4\_7의 합성

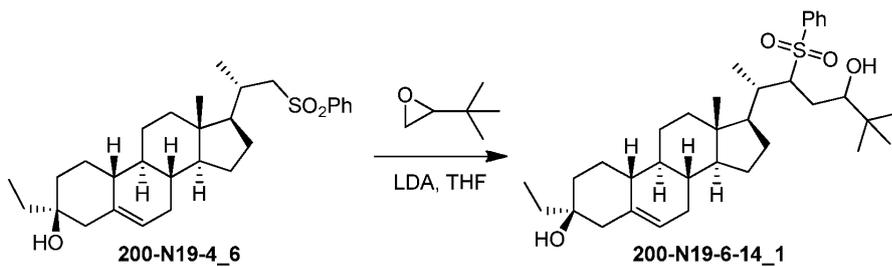


[2030]

[2031] PhSO<sub>2</sub>Na (9.15 g, 55.8 mmol)를 25℃에서 이전 단계로부터의 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (500 ml)에 부었고, 일부 고체가 생성되었다. 혼합물을 여과하였다. 필터 케이크를 물 (2 x 500 ml)로 세척하였다. 생성된 필터 케이크를 DCM (500 mL) 중에 용해시키고, 물 (2 x 500 mL)로 세척하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 500 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 200-N19-4\_7 (8.5 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 MeCN (50 mL)으로부터 환류 (82℃) 하에 재결정화시켰다. 25℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 200-N19-4\_7 (5 g, 59%)을 고체로서 수득하였다. 모액을 여과하고, 농축시켜, 추가로 고체 2 g을 수득하였다.

[2032] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92-7.88 (m, 2H), 7.65-7.53 (m, 3H), 5.38-5.33 (m, 1H), 3.18-3.10 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.25-2.16 (m, 1H), 1.88-1.60 (m, 9H), 1.59-1.35 (m, 5H), 1.29-1.05 (m, 11H), 0.88-0.77 (m, 5H), 0.65 (s, 3H).

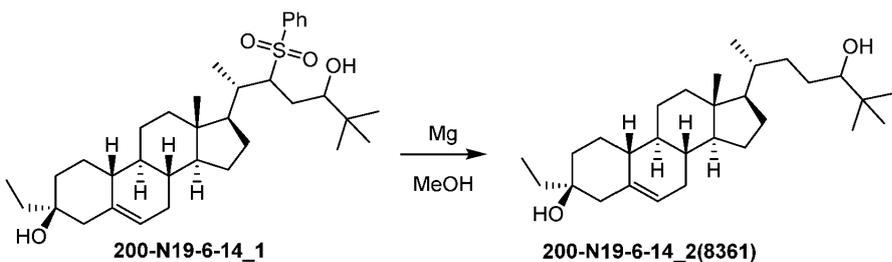
[2033] 200-N19-6-14\_1의 합성



[2034]

[2035] n-BuLi (2 mL, 2.5 M, 5.08 mmol)를 THF (1 mL) 중 디이소프로필아민 (0.73 mL, 5.08 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25℃로 가온하고, 25℃에서 30분 동안 교반하였다. -70℃로 재냉각시킨 후, THF (3 mL) 중 200-N19-4\_6 (0.6 g, 1.27 mmol)의 용액을 -70℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 2-(tert-부틸)옥시란 (152 mg, 1.52 mmol)을 -70℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃로 가온하고, 25℃에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (10 mL)으로 0℃에서 켄칭하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (EtOAc 중 PE 0-30%, 50분)에 의해 정제하여 200-N19-6-14\_1 (550 mg)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2036] 200-N19-6-14\_2 (8361)의 합성



[2037]

[2038] Mg (1.16 g, 분말)를 65℃에서 MeOH (40 mL) 중 200-N19-6-14\_1 (550 mg, 조 물질)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 3시간 동안 교반하고, HCl (50 mL, 물 중 2 M)을 첨가하여 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x

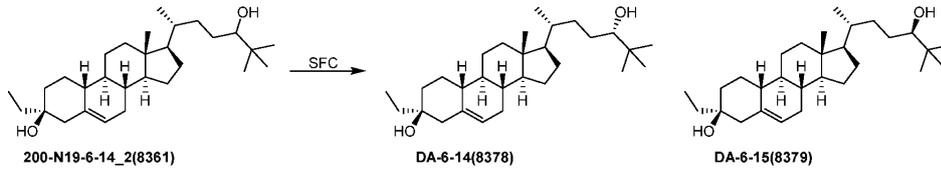
50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (2 x 100 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 mL), 염수 (2 x 80 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (EtOAc 중 PE 0-20%, 60분)에 의해 정제하여 200-N19-6-14\_2 (190 mg)를 고체로서 수득하였다.

[2039] 200-N19-6-14\_2 (45 mg)를 MeCN으로부터 70°C에서 재결정화시켜 200-N19-6-14\_2 (35 mg)를 고체로서 수득하였다.

[2040] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.45-5.30 (m, 1H), 3.40-3.00 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 9H), 1.55-1.40 (m, 6H), 1.25-1.00 (m, 11H), 0.95-0.75 (m, 18H), 0.68 (s, 3H).

[2041] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.338분, 30-90AB\_E, 순도 98%, MS ESI 계산치 C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 413.

[2042] 8378 및 8379의 합성



[2043] 200-N19-6-14\_2 (145 mg)를 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm,10um); 조건: 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH, 40%B; 유량 (ml/분): 60)에 의해 분리하여 불순한 DA-6-14 (70 mg) 및 불순한 DA-6-15 (60 mg) 둘 다를 고체로서 수득하였다. 불순한 DA-6-15 (60 mg)를 MeCN (5 mL)으로 25°C에서 연화처리하여 DA-6-15 (27 mg, 순수)를 고체로서 수득하였다. 불순한 DA-6-14 (70 mg)를 MeCN (5 mL)으로 25°C에서 연화처리하여 DA-6-14 (27 mg, 순수)를 고체로서 수득하였다.

[2045] 8378:

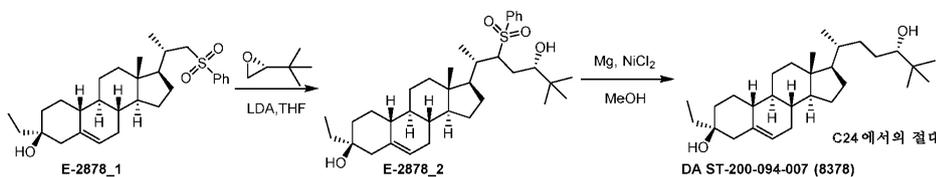
[2046] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.45-5.30 (m, 1H), 3.40-3.00 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 10H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.25-1.00 (m, 11H), 0.95-0.75 (m, 18H), 0.68 (s, 3H).

[2047] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.334분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>29</sub>H<sub>47</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 395.

[2048] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.45-5.30 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 7H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.20-1.05 (m, 11H), 1.00-0.75 (m, 16H), 0.68 (s, 3H).

[2049] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.327분, 30-90AB\_E, 순도 99%, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>47</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 395.

[2050] 입체화학을 결정하기 위한 8378의 합성



[2051] -78°C에서 N<sub>2</sub> 하에 THF (0.5 mL) 중 디이소프로필아민 (0.262 mL, 1.82 mmol)의 용액에 n-BuLi (0.676 mL, 2.5 M, 1.69 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0°C로 가온하고, 0°C에서 10분 동안 교반하였다. -78°C로 재냉각시킨 후, THF (1.5 mL) 중 E-2878\_1 (200 mg, 0.425 mmol)의 용액을 -78°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반하였다. (R)-2-(tert-부틸)옥시란 (51.0 mg, 0.510 mmol)을 -78°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C로 가온하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (10 mL)으로 0°C에서 켄칭하고, EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 E-2878\_2 (250 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2053] MeOH (30 mL) 중 E-2878\_2 (250 mg, 조 물질)의 용액에 60°C에서 Mg 분말 (840 mg, 35.0 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (20 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 5시간 동안 교반하였다. 반응물을 HCl (50 mL, 몰 중 2 M)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (2 x 100 mL), 포화 NaHCO<sub>3</sub> (2 x 100 mL), 염수 (2 x 80 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~20%)에 의해 정제하여 ST-200-094-007 (100 mg, 53%, 불순, 96% de)을 고체로서 수득하였다. 불순한 생성물을 SFC 분리 (칼럼: AD (250 mm \* 30 mm, 5 um), 조건: 0.1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH, 개시 B: 40%, 종료 B: 40%)에 의해 재정제하여 ST-200-094-007 (70 mg, 100% de, 불순)을 고체로서 수득하였다. ST-200-094-007 (70 mg)을 재결정화 (n-BuOH/H<sub>2</sub>O=4/1)에 의해 정제하여 ST-200-094-007 (9 mg, 순수)을 고체로서, 및 ST-200-094-007 (60 mg, 불순)을 고체로서 수득하였다.

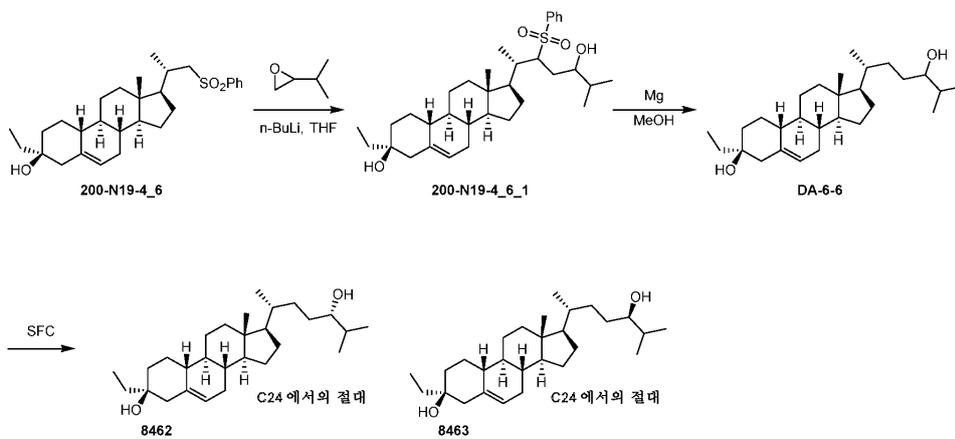
[2054] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.45-5.30 (m, 1H), 3.40-3.00 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 10H), 1.55-1.40 (m, 5H), 1.25-1.00 (m, 11H), 0.95-0.92 (m, 4H), 0.90 (s, 9H), 0.88-0.82 (m, 5H), 0.68 (s, 3H).

[2055] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.334분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>29</sub>H<sub>47</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 395, 실측치 395.

[2056] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 5.182분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 100% de.

[2057] 실시예 84

[2058] 8462 및 8463의 합성

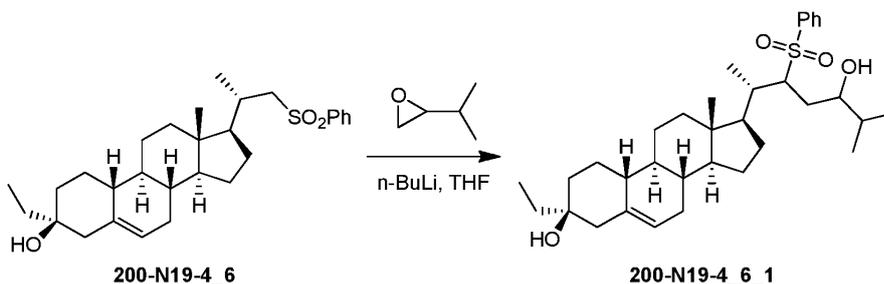


[2059]

[2060] 200-N19-4\_6의 합성은 실시예 83에서 확인할 수 있다.

[2061] 키랄 에폭시드로부터 8462의 합성 동안, 8462는 C24에서 S-배위인 것으로 입증되었고, 8463은 C24에서 R-배위인 것으로 입증되었다. 하기를 참조한다.

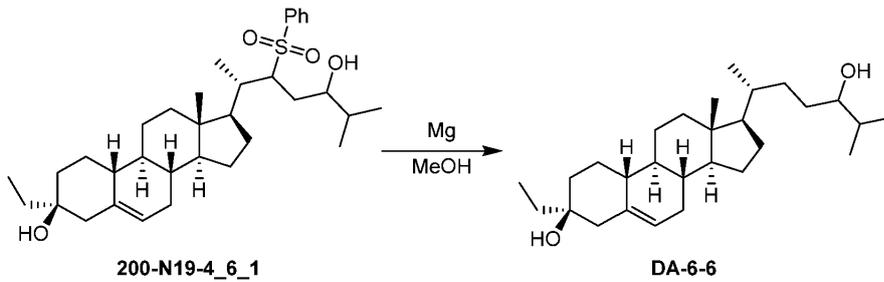
[2062] 200-N19-4\_6\_1의 합성



[2063]

[2064] -70℃에서 N<sub>2</sub> 하에 THF (5 mL)에 n-BuLi (4.23 mL, n-헥산 중 2.5 M, 10.6 mmol)를 첨가하였다. 혼합물에 THF (15 mL) 중 ST-200-N19-4\_6 (2 g, 4.24 mmol)의 용액을 -70℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 2-이소프로필옥시란 (437 mg, 5.08 mmol)을 -70℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃로 천천히 가온하고, 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (50 mL)으로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 st-200-N19-4\_6\_1 (2 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

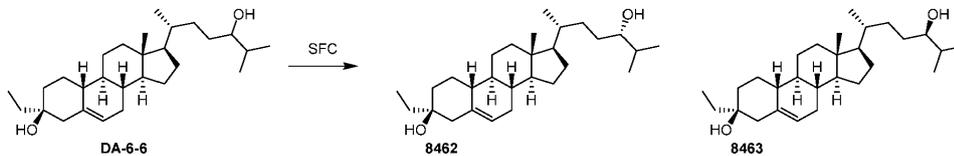
[2065] DA-6-6의 합성



[2066]

[2067] MeOH (100 mL) 중 200-N19-4\_6\_1 (2 g, 3.59 mmol)의 용액에 65℃에서 Mg (4.35 g, 179 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 수성 HCl (70 mL, 물 중 2 M)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 포화 NaHCO<sub>3</sub> (2 x 150 mL), 염수 (2 x 100 mL)로 세척하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%, 60분)에 의해 정제하여 DA-6-6 (600 mg, 40%)을 고체로서 수득하였다.

[2068] 8462 및 8463의 합성



[2069]

[2070] DA-6-6 (600 mg)을 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm,10um); 조건: 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH, 40%B; 유량 (ml/분): 60)에 의해 분리하여 8462 (152 mg, 25%) 및 8463 (137 mg, 23%)을 고체로서 수득하였다.

[2071] 8462

[2072] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.42-5.35 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.08-1.87 (m, 4H), 1.86-1.75 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.52-1.35 (m, 6H), 1.34-1.17 (m, 7H), 1.16-0.97 (m, 5H), 0.97-0.90 (m, 8H), 0.89-0.82 (m, 5H), 0.81-0.75 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

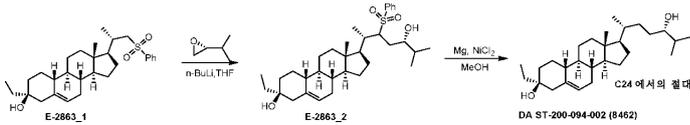
[2073] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.285분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 399, 실측치 399.

[2074] 8463

[2075] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41-5.35 (m, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.07-1.93 (m, 3H), 1.90-1.78 (m, 3H), 1.63-1.50 (m, 5H), 1.48-1.34 (m, 7H), 1.33-1.15 (m, 7H), 1.14-0.98 (m, 3H), 0.98-0.89 (m, 9H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.81-0.75 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[2076] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.278분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 399, 실측치 399.

[2077] 입체화학을 확인하기 위한 합성



[2078]

[2079]

THF (0.5 mL)에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 n-BuLi (2.5 M, 2.12 mmol, 0.848 mL)를 첨가하였다. 그 후, THF (3 mL) 중 E-2863\_1 (400 mg, 0.849 mmol)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, THF (0.5 mL) 중 (2R)-2-(프로판-2-일)옥시란 (86.9 mg, 1.01 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (20 mL)에 붓고, EA (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 E-2863\_2 (430 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2080]

MeOH (30 mL) 중 E-2863\_2 (430 mg, 0.772 mmol) 및 염화니켈 (II) (5 mg, 0.0386 mmol)의 용액에 25°C에서 Mg 분말 (369 mg, 15.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 2M)로 킨칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 DA ST-200-094-002 (160 mg, 50%)를 고체로서 수득하였으며, 이를 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm, 5um)), 구배: 40-40% B (A = 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH), 유량: 50 mL/분)에 의해 분리하여 DA ST-200-094-002 (85 mg, 53%, 50 mg, 전 달용)를 고체로서 수득하였다.

[2081]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.42-5.38 (m, 1H), 3.35-3.26 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.07-1.77 (m, 7H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.54-1.36 (m, 7H), 1.32-0.99 (m, 11H), 0.96-0.75 (m, 14H), 0.68 (s, 3H).

[2082]

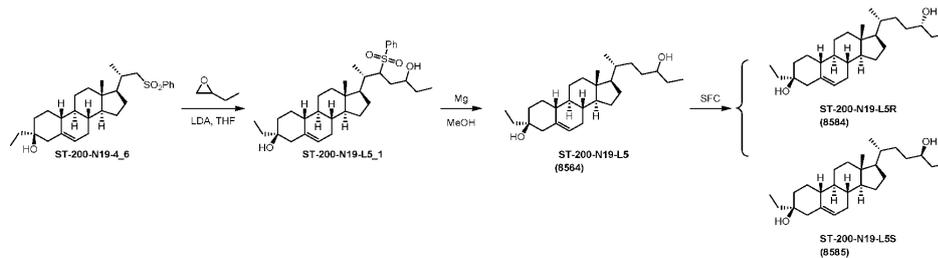
LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.291분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>O [M-H<sub>2</sub>O+H] = 399, 실측치 399.

[2083]

실시예 85

[2084]

8564, 8584, 및 8585의 합성



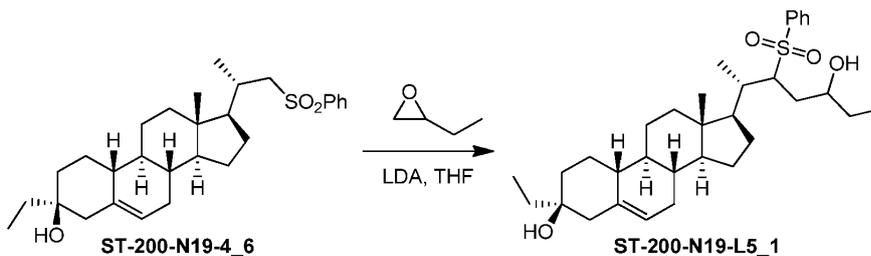
[2085]

[2086]

중간체 ST-200-N19-4\_6의 실험은 실시예 83에서 확인할 수 있다.

[2087]

ST-200-N19-L5\_1의 합성



[2088]

[2089]

THF (4 mL) 중 ST-200-N19-4\_6 (500 mg, 1.06 mmol)의 현탁액을 THF (1 mL) 중 n-BuLi (1.05 mL, hexan 중 2.5 M, 2.65 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 적가하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, 디이소프로필아민



(s, 3H).

[2100] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.353분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $C_{27}H_{45}O$   $[M+H_2O]^+$  385, 실측치 385.

[2101] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 5.762분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 순도: 100%.

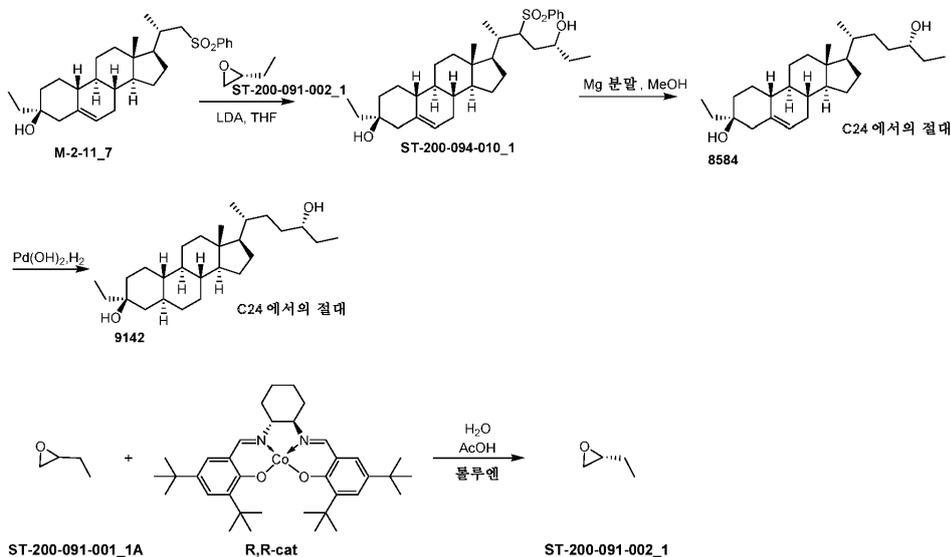
[2102] 8585

[2103]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.42-5.36 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.08-1.77 (m, 7H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.54-1.32 (m, 10H), 1.29-0.97 (m, 10H), 0.97-0.89 (m, 6H), 0.88-0.74 (m, 5H), 0.68 (s, 3H).

[2104] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.353분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $C_{27}H_{45}O$   $[M+H_2O]^+$  385, 실측치 385.

[2105] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 6.041분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 순도: 95%.

[2106] 입체화학을 결정하기 위한 합성 (8584 및 9142).



[2107]

[2108] 무수 THF (3 mL) 중 M-2-11\_7 (400 mg, 0.849 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 n-BuLi (1.01 mL, 2.54 mmol, n-헥산 중 2.5 M)를 적가하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, 무수 THF (0.5 mL) 중 (R)-2-에틸옥시란 (91.5 mg, 1.27 mmol)의 용액을 -70°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 25°C (실온)에서 12시간 동안 교반하였다. 60°C에서 2시간 동안 가열한 후, 반응물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)에 의해 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-94-10\_1 (0.4 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2109] MeOH (50 mL) 중 ST-200-094-010\_1 (0.4 g, 조 물질)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 25°C에서 Mg 분말 (883 mg, 36.8 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (20 mg)를 첨가하였다. 60°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 1 M)로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 (2 x 50 mL)으로 세척하고, 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 8/1)에 의해 정제하여 8584 (180 mg, 61%)를 고체로서 수득하였다.

[2110] ST-200-094-010 (180 mg, 0.447 mmol)을 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm,5um), 조건:0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, 개시 B: 40%, 종료 B: 40%)에 의해 정제하여 8584 (120 mg, 67%)를 고체로서 수득하였다.

[2111]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  5.40-5.37 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 7H), 1.65-1.40 (m, 13H), 1.38-1.07 (m, 11H), 1.06-0.96 (m, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

[2112] LCMS = 2분 크로마토그래피에서 1.277분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  385, 실측치 385.

[2113] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 5.736분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 99.5%de.

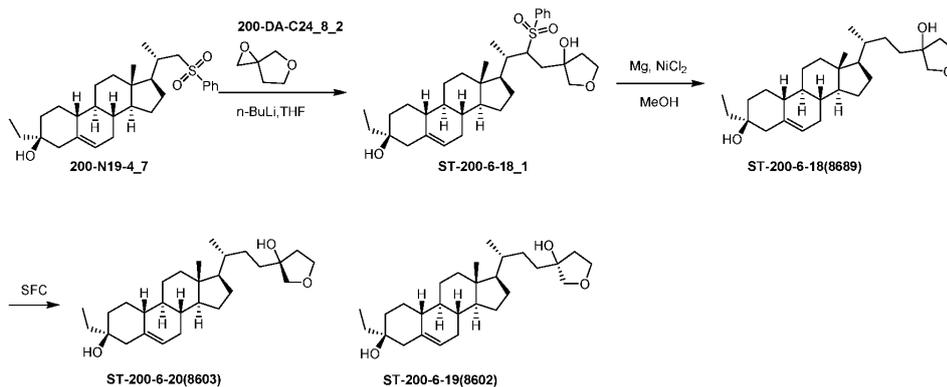
[2114] MeOH (10 mL) 중 8584 (88 mg, 0.2185 mmol) 및  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (80 mg)의 용액을 50 psi의 수소 하에 50°C에서 12시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 THF (3 x 100 mL)로 세척하였다. 필터 액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 10~25%)에 의해 정제하여 9142 (27 mg, 31%)를 고체로서 수득하였다.

[2115]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  3.50-3.41 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.53-1.19 (m, 12H), 1.18-0.97 (m, 11H), 0.96-0.78 (m, 12H), 0.75-0.54 (m, 5H).

[2116] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.292분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{27}\text{H}_{45}$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  369, 실측치 369.

[2117] 실시예 86

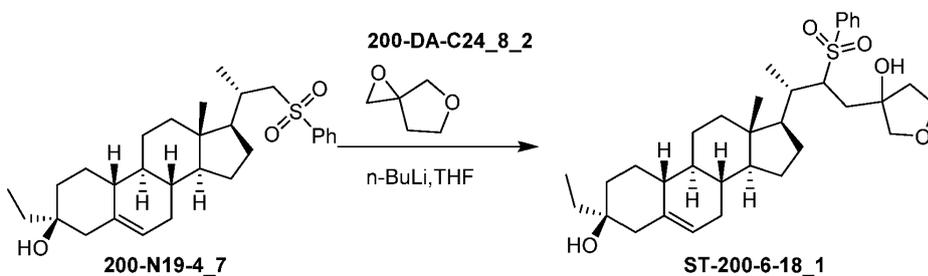
[2118] 8689, 8602, 및 8603의 합성



[2119]

[2120] 중간체 200-DA-C24\_8\_2의 실험은 실시예 15에서 확인할 수 있고, 200-N19-4\_7의 합성은 실시예 83에서 확인할 수 있다.

[2121] ST-200-6-18\_1의 합성

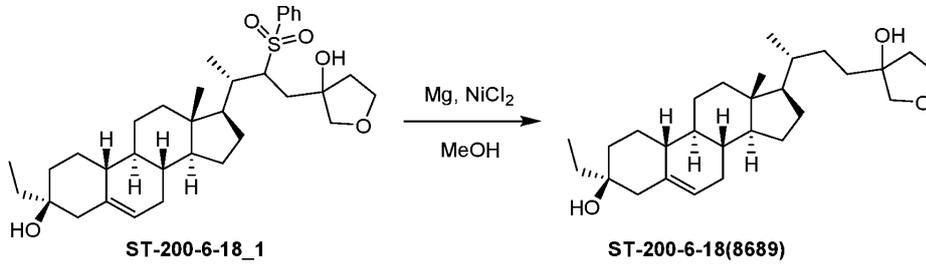


[2122]

[2123] THF (8 mL) 중 200-N19-4\_7 (600 mg, 1.29 mmol)의 현탁액을 THF (2 mL) 중 n-BuLi (1.54 mL, hexan 중 2.5 M, 3.87 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -65°C에서 적가하였다. 혼합물을 -65°C에서 30분 동안 교반하였다. 다음에, 디이소프로필아민 (390 mg, 3.87 mmol)을 -65°C에서 첨가하고, 이어서 200-DA-C24\_8\_2 (387 mg, 3.87 mmol)를 -65°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음, 25°C로 서서히 가온하고, 25°C에서 16시간 동

안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (50 mL)으로 켄칭하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켜 ST-200-6-18\_1 (610 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2124] ST-200-6-18의 합성



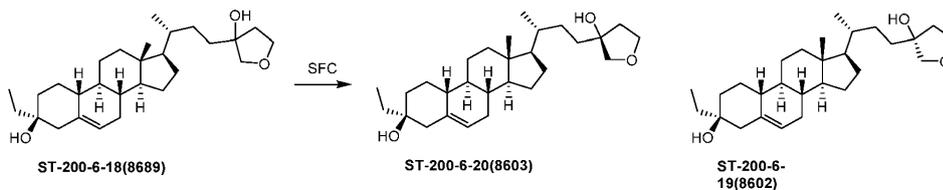
[2125]

[2126] Mg 분말 (1.01 g, 42.9 mmol)을 N<sub>2</sub> 하에 50°C에서 건조 메탄올 (100 mL) 중 ST-200-6-18\_1 (610 mg, 1.06 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (13.6 mg, 0.106 mmol)의 용액과 함께 교반함으로써 4 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 1 N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-30%)에 의해 정제하여 생성물 140 mg을 고체로서, 및 불순한 생성물 100 mg을 고체로서 수득하였다. 140 mg 생성물 (0.325 mmol)을 MeCN (10 mL)으로부터 82°C에서 재결정화 연화처리하여 ST-200-6-18 (80 mg)을 고체로서 수득하였다.

[2127] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.05-1.55 (m, 13H), 1.50-1.32 (m, 7H), 1.32-1.03 (m, 9H), 1.03-0.75 (m, 8H), 0.68 (s, 3H).

[2128] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.086분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>O<sub>2</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 413, 실측치 413.

[2129] ST-200-6-19 & ST-200-6-20의 합성



[2130]

[2131] 8603에 대한 입체화학을 X선 데이터에 의해 확인하였다.

[2132] ST-200-6-18 (0.232 mmol) 100 mg을 SFC (칼럼: AD (150x4.6mm, 3um), 구배: 5%-40% B (A: CO<sub>2</sub> B: 에탄올) 유량: 2.5mL/분)에 의해 정제하여 ST-200-6-19 (16.0 mg, 16%)를 고체로서, 및 ST-200-6-20 (17.0 mg, 17%)을 고체로서 수득하였다.

[2133] 8602

[2134] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.05-1.55 (m, 12H), 1.50-1.32 (m, 7H), 1.32-1.03 (m, 10H), 1.03-0.70 (m, 8H), 0.68 (s, 3H).

[2135] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.088분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>O<sub>2</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 413, 실측치 413.

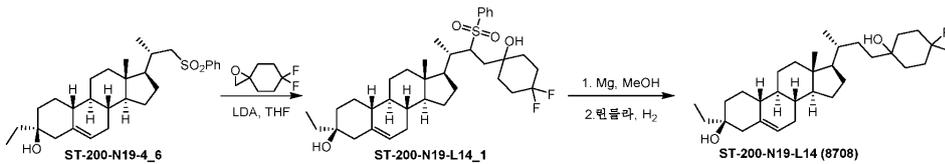
[2136] 8603

[2137]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.40-5.35 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.05-1.55 (m, 13H), 1.50-1.32 (m, 6H), 1.32-1.03 (m, 10H), 1.00-0.75 (m, 8H), 0.68 (s, 3H).

[2138] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.084분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  413, 실측치 413.

[2139] 실시예 87

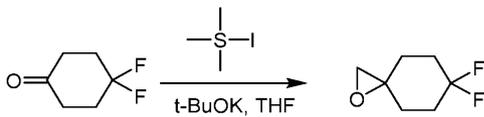
[2140] 8708의 합성



[2141]

[2142] 중간체 ST-200-N19-4\_6의 실험은 실시예 83에서 확인할 수 있다.

[2143] 에폭시드의 합성:



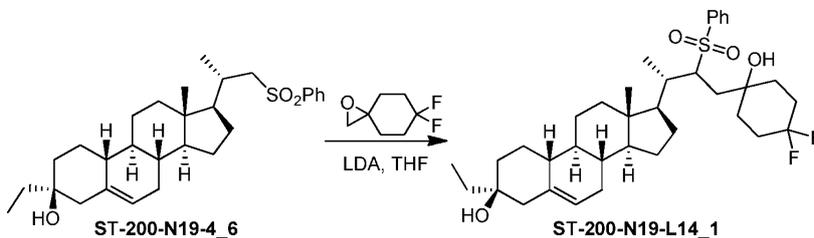
[2144] 200-DA-E31\_1

200-DA-E31\_2

[2145] THF (20 mL) 중  $\text{Me}_3\text{SI}$  (3.93 g, 19.3 mmol)의 현탁액에  $\text{N}_2$  하에  $15^\circ\text{C}$ 에서 THF (10 mL) 중 t-BuOK (3.33 g, 29.8 mmol)의 용액을 첨가하였다. 현탁액을  $15^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. THF (5 mL) 중 200-DA-E31\_1 (2 g, 14.9 mmol)의 용액을  $15^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 혼합물을  $15^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL)로 킨칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 200-DA-E31\_2 (1.8 g, 82%)를 고체로서 수득하였다.

[2146]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.72 (s, 2H), 2.20-1.85 (m, 8H).

[2147] ST-200-N19-L14\_1의 합성

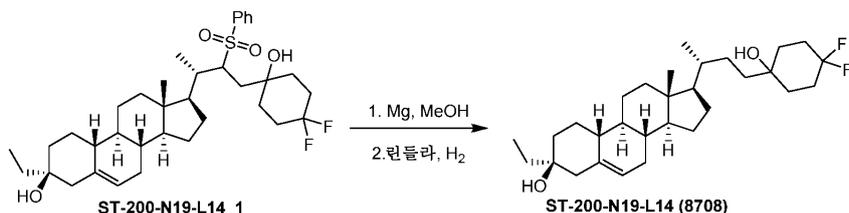


[2148]

[2149] THF (4 mL) 중 ST-200-N19-4\_6 (200 mg, 0.42 mmol)의 현탁액을 THF (1 mL) 중 n-BuLi (0.4 mL, hexan 중 2.5 M, 1.06 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에  $-70^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 혼합물을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. 디이소프로필아민 (107 mg, 1.06 mmol)의 용액을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 적가한 다음, 6,6-디플루오로-1-옥사스피로[2.5]옥탄 (94.4 mg, 0.64 mmol)의 용액을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음  $25^\circ\text{C}$ 로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수성 (5 mL)에 의해 킨칭하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고

고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-N19-L14\_1 (290 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2150] ST-200-N19-L14의 합성



[2151]

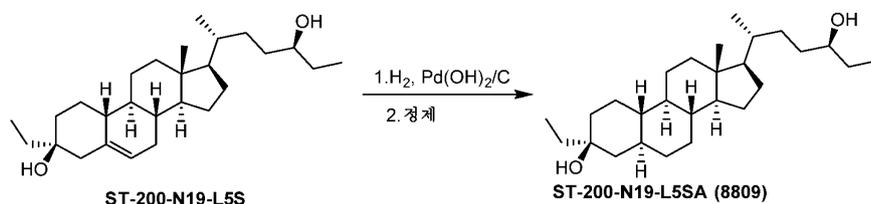
[2152] Mg 분말 (448 mg, 18.7 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (5 mg, 0.05 mmol)를 무수 MeOH 50 mL 중 ST-200-N19-L14\_1 (290 mg, 0.47 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 60°C에서 교반함으로써 첨가하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 2 M HCl (50 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> (150 mL), 염수 (150 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~15%)에 의해 정제하여 고체를 수득하였다 (<sup>1</sup>H NMR은 생성물이 10% 22,23-올레핀을 함유한다는 것을 보여줌). EtOAc (5 mL) 중 ST-200-N19-L14의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 린들라 촉매 (100 mg)를 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고, H<sub>2</sub>로 3회 퍼징하였다. 이어서, 용액을 15 psi의 수소 하에 25°C에서 4시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, 농축시켜 불순한 ST-200-N19-L14를 고체로서 수득하였다 (<sup>1</sup>H NMR은 생성물이 8% 22,23-올레핀을 함유한다는 것을 보여줌). 린들라 촉매 (100 mg)를 THF/MeOH (3/3 mL) 중 ST-200-N19-L14의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고, H<sub>2</sub>로 3회 퍼징하였다. 이어서, 용액을 15 psi의 수소 하에 25°C에서 4시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, THF (3 x 10 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시키고, PE (5 mL) 및 n-헥산 (5 mL)으로부터 25°C에서 연화처리하여 ST-200-N19-L14 (19 mg, 31%)를 고체로서 수득하였다.

[2153] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.42-5.35 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.17-1.76 (m, 11H), 1.69-1.57 (m, 6H), 1.52-1.21 (m, 11H), 1.19-0.98 (m, 6H), 0.97-0.91 (m, 4H), 0.88-0.74 (m, 5H), 0.68 (s, 3H).

[2154] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.252분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>F<sub>2</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 461, 실측치 461.

[2155] 실시예 88

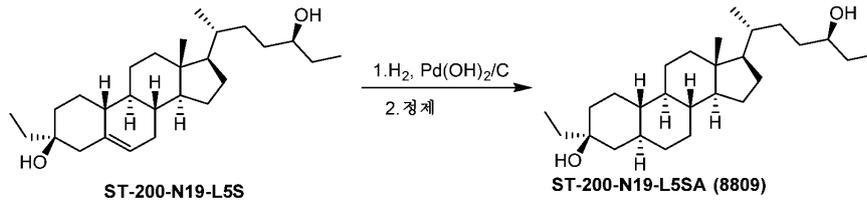
[2156] 8809의 합성



[2157]

[2158] 중간체 ST-200-N19-L55의 실험은 실시예 85에서 확인할 수 있다.

[2159] ST-200-N19-L5SA의 합성



[2160]

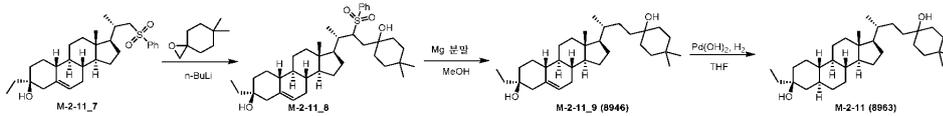
[2161] Pd(OH)<sub>2</sub>/C (100 mg)를 THF/MeOH (5 mL/ 5 mL) 중 ST-200-N19-L5S (45 mg, 0.11 mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 탈기하고, H<sub>2</sub>로 3회 재충전하였다. 다음에, 반응물을 50 psi의 H<sub>2</sub> 하에 50°C에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, THF (100 mL)로 세척하였다. 여과물을 농축시켜 ST-200-N19-L5SA를 고체로서 수득하였으며, 이를 n-헥산 (3 mL)에서 추가로 연화처리하여 ST-200-N19-L5SA (5 mg, 11%)를 고체로서 수득하였다.

[2162] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.53-3.43 (m, 1H), 2.07-1.61 (m, 13H), 1.59-1.21 (m, 13H), 1.20-0.99 (m, 8H), 0.98-0.75 (m, 9H), 0.74-0.53 (m, 4H).

[2163] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.267분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>45</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 369, 실측치 369.

[2164] 실시예 89

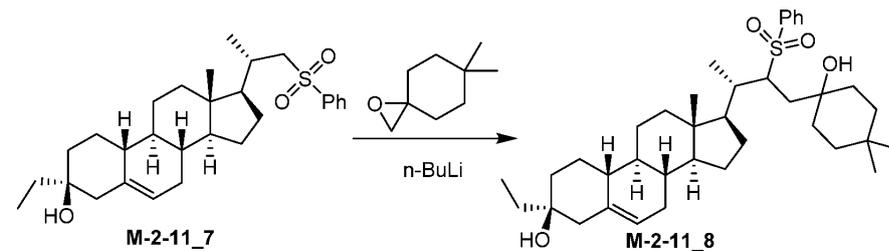
[2165] 8946 및 8963의 합성



[2166]

[2167] M-2-11\_7의 합성은 실시예 83에서 확인할 수 있다. 에폭시드의 합성은 실시예 28에서 확인할 수 있다.

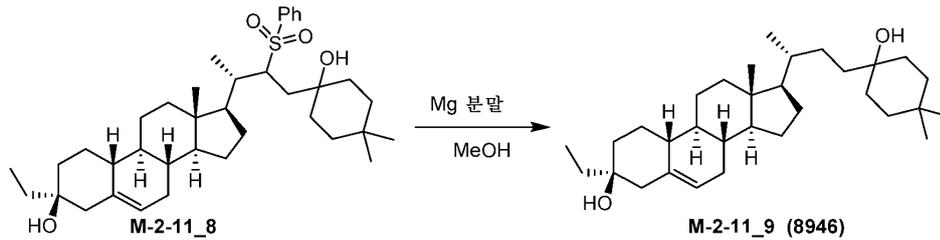
[2168] M-2-11\_8의 합성



[2169]

[2170] n-BuLi (1.01 mL, 2.54 mmol, 헥산 중 2.5 M)를 THF (5 mL) 중 M-2-11\_7 (400 mg, 0.849 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 첨가하였다. -70°C에서 1시간 동안 교반한 후, 6,6-디메틸-1-옥사스피로 [2.5]옥탄 (236 mg, 1.69 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. 반응물이 25°C가 되도록 하고, 25°C에서 12시간 동안 교반하고, NH<sub>4</sub>Cl (10 mL, 포화 수성) 및 물 (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 진공 하에 농축시켜 M-2-11\_8 (400 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2171] M-2-11\_9의 합성



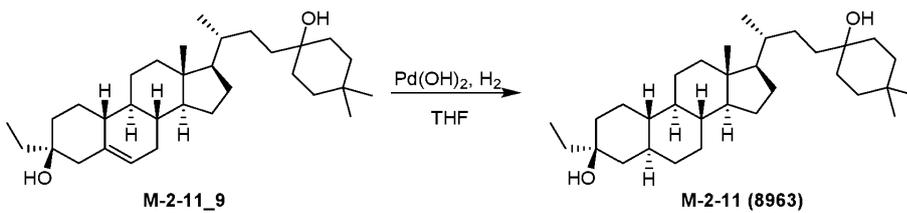
[2172]

[2173] Mg 분말 (792 mg, 32.6 mmol)을 50℃에서 MeOH (80 mL) 중 M-2-11\_8 (400 mg, 조 물질)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 0℃로 냉각시킨 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2 M)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-40%)에 의해 정제하여 불순한 고체 150 mg을 수득하였으며, 이를 MeCN (3 mL)으로부터 25℃에서 연화처리하여 M-2-11\_9 (120 mg, 40%)를 고체로서 수득하였다.

[2174] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.39-5.38 (s, 1H), 2.26-2.21 (m, 1H), 2.05-1.77 (m, 7H), 1.68-1.38 (m, 16H), 1.33-1.00 (m, 14H), 0.96-0.90 (m, 6H), 0.89-0.81 (m, 7H), 0.68 (s, 3H).

[2175] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.651분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>51</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 435, 실측치 435.

[2176] M-2-11의 합성



[2177]

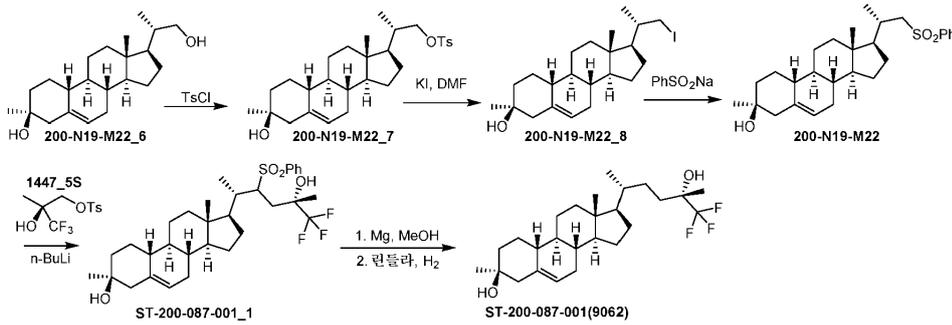
[2178] 건조 Pd (OH)<sub>2</sub> (118 mg, 0.845 mmol)를 THF (5 mL) 중 M-2-11\_9 (80 mg, 0.169 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고, H<sub>2</sub>로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 50℃에서 H<sub>2</sub> (50 psi) 하에 12시간 동안 교반하여 흑색 현탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, THF (3 x 30 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 M-2-11 (20 mg, 25%)을 고체로서 수득하였다.

[2179] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-1.91 (s, 1H), 1.88-1.76 (m, 4H), 1.69-1.60 (m, 3H), 1.59-1.46 (m, 15H), 1.31-1.06 (m, 14H), 0.94-0.86 (m, 15H), 0.69-0.63 (m, 4H).

[2180] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.718분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>32</sub>H<sub>52</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 437, 실측치 437.

[2181] 실시예 90

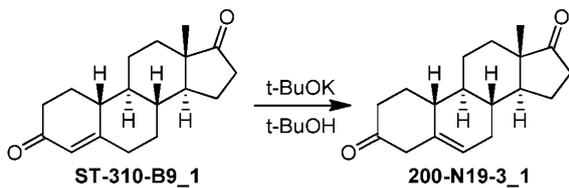
[2182] 9062의 합성



[2183]

[2184] 중간체 200-N19-M22\_6 (또는 M-4-14-2)의 실험을 위한 합성:

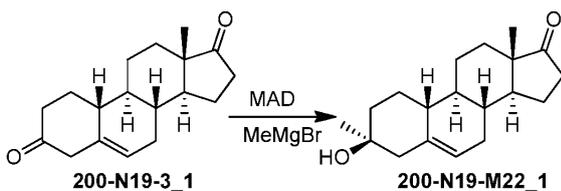
[2185] 200-N19-3\_1의 합성



[2186]

[2187] t-BuOH (1.7 L)를 3구 둥근 바닥 플라스크에 N<sub>2</sub> 하에 35°C에서 채우고, 10분 동안 교반하였다. t-BuOK (292 g, 2.61 mol)를 혼합물에 첨가하고, 반응물이 투명해질 때까지 교반하였다. 그 후, ST-310-B9\_1 (65 g, 238 mmol)을 상기 혼합물에 첨가하고, N<sub>2</sub> 하에 35°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 수성 아세트산 (2 L)에 붓고, 30분 동안 교반하였으며, 그 동안 온도는 10°C 미만으로 유지시켰다. 이어서, 혼합물을 물 (1.5 L)로 처리하고, pH를 NaHCO<sub>3</sub>을 사용하여 7~8로 조정하고, 30분 동안 교반하였다. 수성 상을 MTBE (3 L)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (3 x 1 L)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 35°C 미만에서 농축시켜 ST-200-N19-3\_1 (65 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였다. 조 잔류물을 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2188] 200-N19-M22\_1의 합성

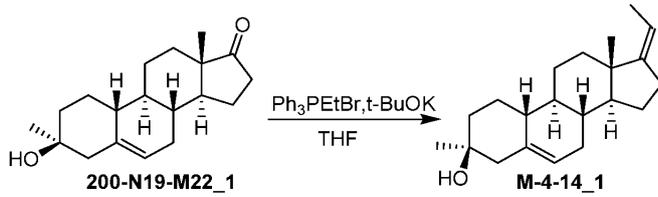


[2189]

[2190] 톨루엔 (700 mL) 중 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀 (340 g, 1.54 mol)의 용액에 AlMe<sub>3</sub> (385 mL, 770 mmol, 톨루엔 중 2 M)을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하고, MAD 용액으로서 직접 사용하였다. 무수 톨루엔 (200 mL) 및 무수 DCM (200 mL) 중 200-N19-3\_1 (60 g, 220 mmol)의 용액을 N<sub>2</sub> 하에 30분의 기간에 걸쳐 -70°C에서 MAD 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, MeMgBr (220 mL, 660 mmol, 에틸 에테르 중 3M)을 -70°C에서 적가하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C에서 포화 수성 시트르산 (2 L)에 붓고, 30분 동안 교반하고, EtOAc (2 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 1 L)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 200-N19-M22\_1 (33 g, 52%)을 고체로서 수득하였다.

[2191] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.46-5.42 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.21-1.60 (m, 13H), 1.35-1.21 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 0.98-0.83 (m, 6H).

[2192] M-4-14\_1의 합성

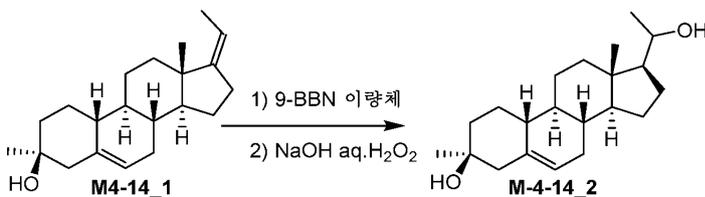


[2193]

[2194] 무수 THF (500 mL) 중 Ph<sub>3</sub>PEtBr (102 g, 277 mmol)의 현탁액에 N<sub>2</sub> 하에 25°C에서 t-BuOK (31.0 g, 277 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 반응 혼합물은 암적색으로 변화하였다. 25°C에서 30분 동안 교반한 후, 200-N19-M22\_1 (20 g, 69.3 mmol)을 첨가하고, 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C에서 수성 NH<sub>4</sub>Cl (800 mL)로 킨칭하고, EtOAc (2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 500 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 M-4-14\_1 (15 g, 72%)을 고체로서 수득하였다.

[2195] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.43-5.40 (m, 1H), 5.16-5.10 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.28-1.86 (m, 8H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 11H), 1.41-1.10 (m, 6H), 0.94-0.81 (s, 3H).

[2196] M-4-14\_2의 합성

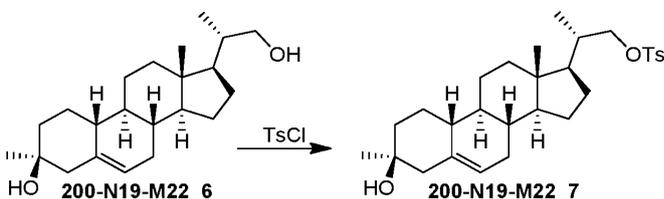


[2197]

[2198] 무수 THF (500 mL) 중 M-4-14\_1 (30 g, 99.8 mmol)의 용액에 9-BBN 이량체 (66.9 g, 299 mmol)를 첨가하고, N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 50°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시킨 후, EtOH (100 mL)를 첨가하였다. NaOH 수성 (99.8 mL, 5M, 499 mmol)을 매우 천천히 첨가하였다. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (53.0 g, 499 mmol, 물 중 30%)를 천천히 첨가하고, 내부 온도를 30°C 미만으로 유지시켰다. 혼합물을 50°C로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 빙수 (1 L)를 첨가하고, 30분 동안 교반하고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 M-4-14\_2 (30 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2199] 토실레이트의 합성은 실시예 30에서 확인할 수 있다.

[2200] 200-N19-M22\_7의 합성



[2201]

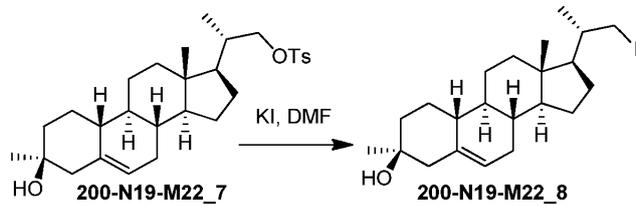
[2202] TEA (21 mL) 및 TsCl (16.0 g, 84.0 mmol)을 25°C에서 DCM (150 mL) 중 200-N19-M22\_6 (7 g, 21.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 40°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물에 물 (200 mL)을 첨가하였다. 수성 상을 DCM (2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 8/1)에 의해 정제하여 200-N19-M22\_7 (10 g, 98%)을 오일로서 수득하였다.

[2203] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.79-7.76 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 5.38-5.29 (m, 1H), 3.95-3.93 (m, 1H),

3.74-3.73 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 3H), 1.92-1.44 (m, 14H), 1.29-1.08 (m, 6H), 1.05-0.88 (m, 5H), 0.63 (s, 3H).

[2204] 200-N19-M22\_8의 합성

[2205]

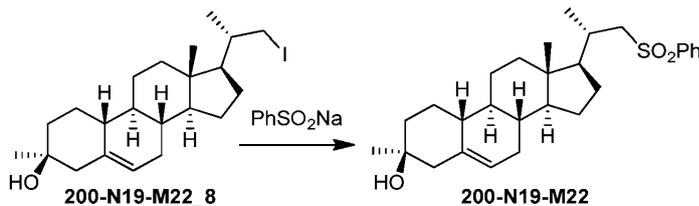


[2206] KI (16.9 g, 102 mmol)를 DMF (100 mL) 중 200-N19-M22\_7 (10 g, 20.5 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 25°C에서 첨가하였다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 50°C에서 12시간 동안 교반하였다. 잔류물을 빙수 (300 mL)에 붓고, 20분 동안 교반하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 200 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 200-N19-M22\_8 (8 g, 88%)을 고체로서 수득하였다.

[2207] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41-5.39 (m, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 2.10-1.71 (m, 9H), 1.63-1.34 (m, 7H), 1.16-0.98 (m, 10H), 0.96-0.77 (m, 2H), 0.72 (s, 3H).

[2208] 200-N19-M22의 합성

[2209]

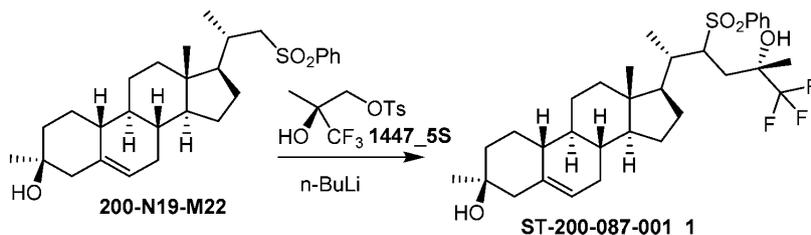


[2210] PhSO<sub>2</sub>Na (9.27 g, 56.5 mmol)를 DMF (50 mL) 중 200-N19-M22\_8 (5 g, 11.3 mmol)의 용액에 첨가하고, 50°C에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25°C로 냉각시키고, 물 (200 mL)을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 8/1-5/1)에 의해 정제하여 200-N19-M22 (4.0 g)를 고체로서 수득하였다. 200-N19-M22 (4.0 g, 8.75 mmol)를 MeCN (50 mL)으로부터 82°C에서 환류 하에 1시간 동안 재결정화시켰다. 교반 혼합물을 25°C (실온)로 냉각시켰다. 현탁액을 진공 하에 여과하여 200-N19-M22 (3.5 g, 68%)를 고체로서 수득하였다.

[2211] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.94-7.88 (m, 2H), 7.66-7.54 (m, 3H), 5.39-5.37 (m, 1H), 3.17-3.13 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.11-1.47 (m, 15H), 1.28-1.08 (m, 8H), 1.07-0.74 (m, 5H), 0.65 (s, 3H).

[2212] ST-200-087-001\_1의 합성

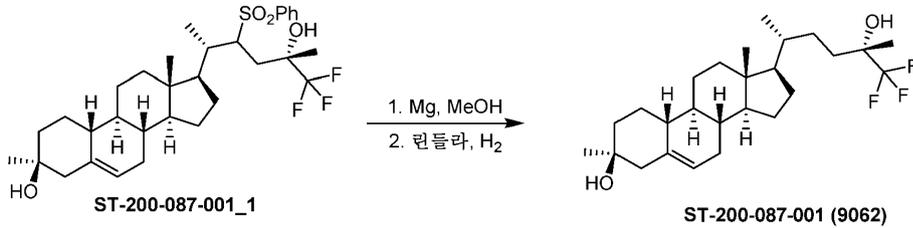
[2213]



[2214] n-BuLi (1.22 mL, 3.06 mmol, n-헥산 중 2.5M)를 무수 THF (3.5 mL) 중 200-N19-M22 (400 mg, 0.876 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 적가하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, 무수 THF (0.5 mL) 중 (S)-3,3,3-트리

플루오로-2-히드록시-2-메틸프로필 4-메틸벤젠설포네이트 (390 mg, 1.31 mmol)의 용액을 -70℃에서 적가하고, 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃ (실온)에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (20 mL)에 의해 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-087-001\_1 (0.4 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 사용하였다.

[2215] ST-200-087-001의 합성



[2216]

[2217] Mg 분말 (986 mg, 41.1 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (20 mg)를 MeOH (50 mL) 중 ST-200-087-001\_1 (0.4 g, 조 물질)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 25℃에서 첨가하였다. N<sub>2</sub> 하에 50℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 1 M)로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 8/1에서 5/1)에 의해 정제하여 ST-200-087-001 (63 mg, 20.7%)을 고체로서, 및 ST-200-087-001 (80 mg, 불순)을 고체로서 수득하였다.

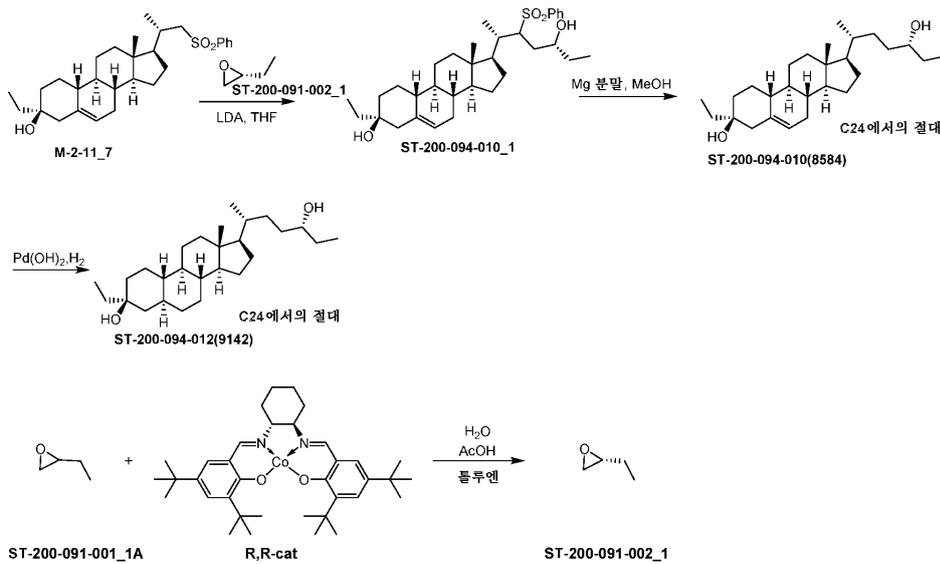
[2218] 린들라 촉매 (300 mg)를 무수 THF (2 mL) 중 ST-200-087-001 (143 mg, 0.323 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에 탈기하고, H<sub>2</sub>로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub> (15 psi) 하에 25℃에서 4시간 동안 교반하여 흑색 현탁액을 수득하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 ST-200-087-001 (80 mg, 56%)을 고체로서 수득하였다.

[2219] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41-5.39 (m, 1H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.10-1.61 (m, 11H), 1.54-1.16 (m, 13H), 1.14-0.73 (m, 12H), 0.69 (s, 3H).

[2220] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.217분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>26</sub>H<sub>40</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 425, 실측치 425.

[2221] 실시예 91

[2222] 9142의 합성

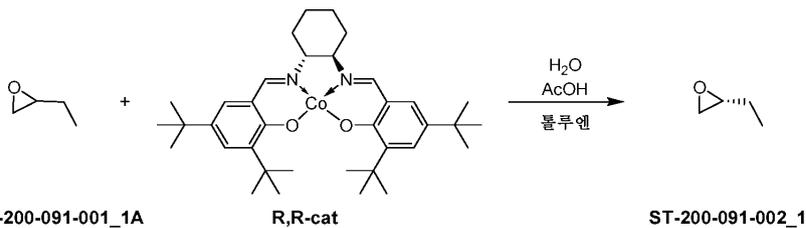


[2223]

[2224] 중간체 M-2-11\_7의 실험은 실시예 83에서 확인할 수 있다.

[2225] 입체화학 합성에 대해서는 실시예 85를 참조한다.

[2226] ST-200-091-002\_1의 합성

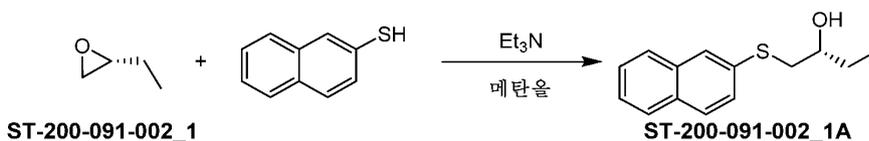


[2227]

[2228] 톨루엔 (5 mL) 중 R, R-cat (166 mg, 0.276 mmol)의 용액에 AcOH (173 mg, 2.89 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 30분 동안 공기에 개방하여 교반하고, 진공 하에 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 생성된 촉매 잔류물을 25℃에서 2-에틸옥시란 (10 g, 138 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 플라스크를 0℃로 냉각시키고, H<sub>2</sub>O (1.36 g, 75.9 mmol)로 5분에 걸쳐 적가 처리하였다. 반응물을 25℃로 가온되도록 하고, 24시간 동안 교반하고, 반응 혼합물을 증류시켜 (R)-2-에틸옥시란 (4.4 g, 61.0 mmol)을 수득하였다.

[2229] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.91-2.88 (m, 1H), 2.76-2.71 (m, 1H), 2.49-2.47 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 3H).

[2230] 에폭시드의 ee 값을 하기와 같이 결정하였다.

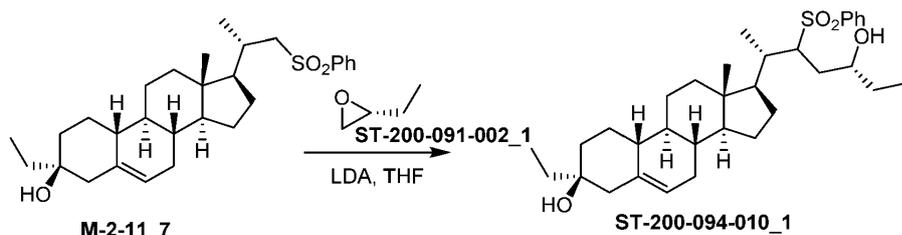


[2231]

[2232] 메탄올 (10 mL) 중 (2R)-2-에틸옥시란 (100 mg, 1.38 mmol) 및 나프탈렌-2-티올 (221 mg, 1.38 mmol)의 용액에 triethylamine (139 mg, 1.38 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 사용하여 어떠한 처리 없이 ee%를 결정하였다. ee%는 93.6%인 것으로 결정되었다.

[2233] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 5.287분, AD-3\_IPA(DEA)\_5\_40\_2.5ML, 93.6%ee.

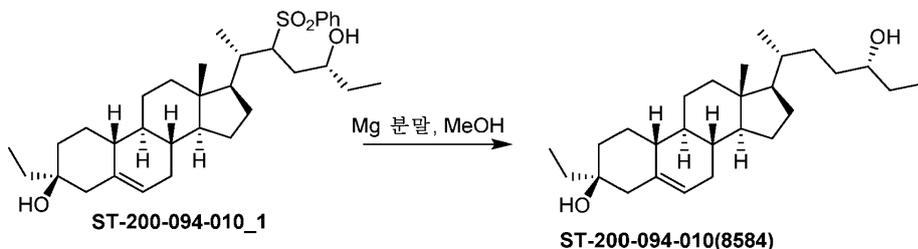
[2234] ST-200-094-010\_1의 합성



[2235]

[2236] 무수 THF (3 mL) 중 M-2-11\_7 (400 mg, 0.849 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 n-BuLi (1.01 mL, 2.54 mmol, n-헥산 중 2.5 M)를 적가하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, 무수 THF (0.5 mL) 중 (R)-2-에틸옥시란 (91.5 mg, 1.27 mmol)의 용액을 -70°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 25°C (실온)에서 12시간 동안 교반하였다. 60°C에서 2시간 동안 가열한 후, 반응물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)에 의해 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-94-10\_1 (0.4 g, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2237] ST-200-094-010의 합성



[2238]

[2239] MeOH (50 mL) 중 ST-200-094-010\_1 (0.4 g, 조 물질)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 25°C에서 Mg 분말 (883 mg, 36.8 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (20 mg)를 첨가하였다. 60°C에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 1 M)로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 (2 x 50 mL)으로 세척하고, 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 8/1)에 의해 정제하여 ST-200-094-010 (180 mg, 61%)을 고체로서 수득하였다.

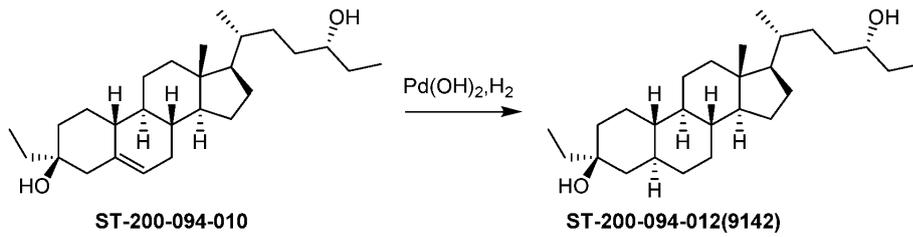
[2240] ST-200-094-010 (180 mg, 0.447 mmol)을 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm,5um), 조건:0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O IPA, 개시 B: 40%, 종료 B: 40%)에 의해 정제하여 ST-200-094-010 (120 mg, 67%)을 고체로서 수득하였다.

[2241] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 5.40-5.37 (m, 1H), 3.48-3.46 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 7H), 1.65-1.40 (m, 13H), 1.38-1.07 (m, 11H), 1.06-0.96 (m, 6H), 0.85 (s, 3H), 0.68 (s, 3H).

[2242] LCMS = 2분 크로마토그래피에서 1.277분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 385, 실측치 385.

[2243] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 5.736분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 99.5%de.

[2244] ST-200-094-012의 합성



[2245]

[2246] MeOH (10 mL) 중 ST-200-094-010 (88 mg, 0.2185 mmol) 및 Pd(OH)<sub>2</sub> (80 mg)의 용액을 50 psi의 수소 하에 50°C에서 12시간 동안 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 필터 케이크를 THF (3 x 100 mL)로 세척하였다. 필터 액을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 10~25%)에 의해 정제하여 ST-200-094-012 (27 mg, 31%)를 고체로서 수득하였다.

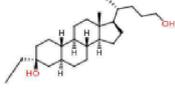
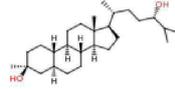
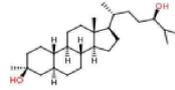
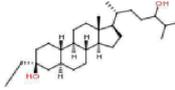
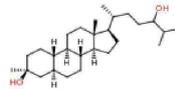
[2247] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 3.50-3.41 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.87-1.74 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.53-1.19 (m, 12H), 1.18-0.97 (m, 11H), 0.96-0.78 (m, 12H), 0.75-0.54 (m, 5H).

[2248] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.292분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>45</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 369, 실측치 369.

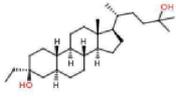
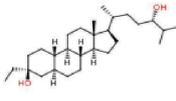
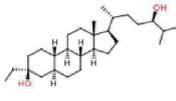
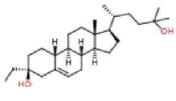
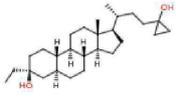
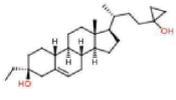
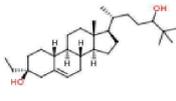
[2249] 실시예 93. 생물학적 데이터

[2250] 실험을 실시예 2에 기재된 바와 같이 수행하였고, 결과를 표 2-61에 제공한다.

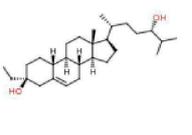
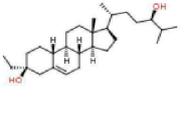
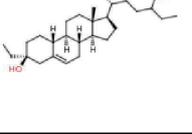
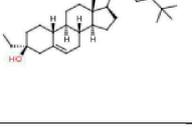
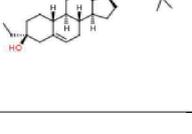
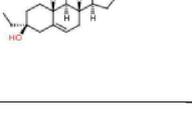
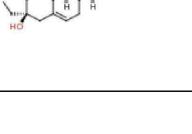
[2251] 표 2-61.

	화합물	Avg EC50 2A (nM)	Avg Emax 2A (%)	Avg EC50 2B (nM)	Avg Emax 2B (%)
		>10000	49.9	>10000	59.8
		671.1	457.2	439.6	308.0
		164.9	278.8	183.4	233.1
		406.0	811.2	189.5	399.2
		574.1	366.7	287.5	279.0

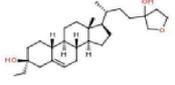
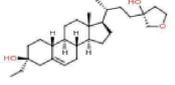
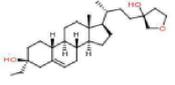
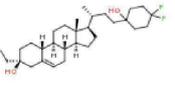
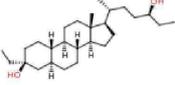
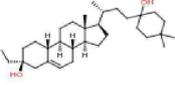
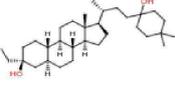
[2252]

	679	5113.4	104.9	280.0	171.5
	4A77	427.2	382.5	285.2	253.7
	4B77	466.8	466.6	298.2	320.5
	780	340.9	132.1	263.2	169.7
	8127	543.0	135.7	571.2	210.7
	8245	524.5	73.0	267.6	119.5
	8361	87.0	252.0	136.3	308.8

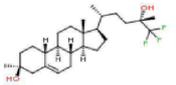
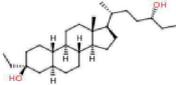
[2253]

	8462	170.0	273.2	96.2	281.0
	8463	102.5	291.3	85.1	324.2
	8564	468.8	252.5	489.5	310.5
	8378	123.9	195.0	208.3	258.6
	8379	73.4	251.8	78.1	358.6
	8584	332.2	284.3	244.5	363.1
	8585	286.2	194.4	236.7	232.9

[2254]

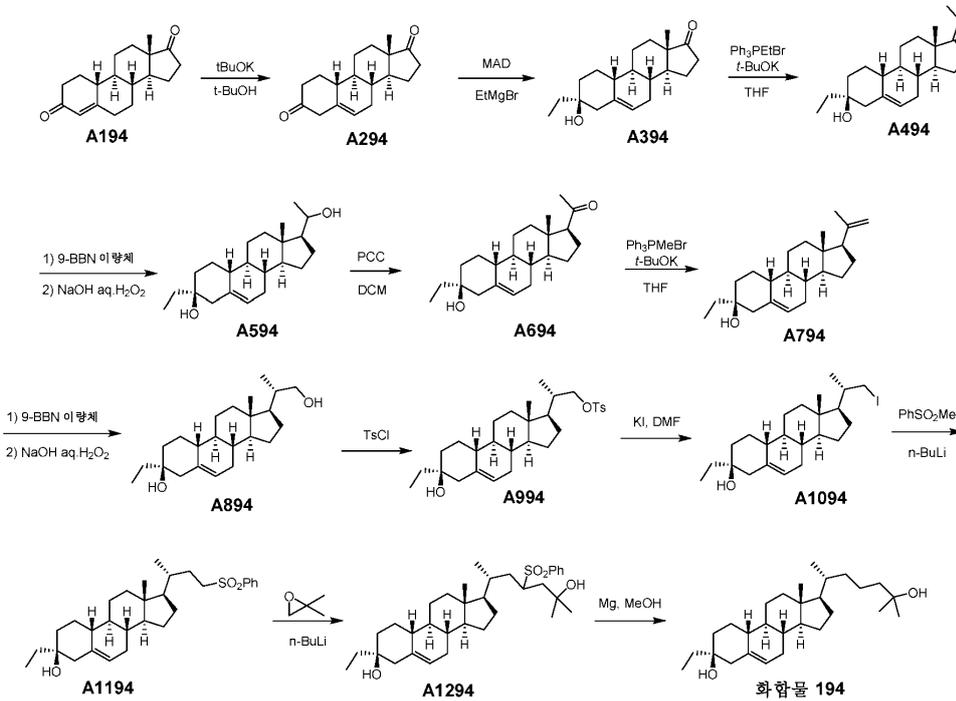
	8689	168.6	319.6	174.8	438.6
	8602	1047.1	271.7	433.7	262.3
	8603	134.9	293.5	75.1	270.6
	8708	697.2	117.4	552.7	243.2
	8809	532.9	73.6	160.4	78.2
	8946	1596.2	262.8	1352.5	231.4
	8963	>10000	8.4	>10000	55.9

[2255]

	9062	34.5	66.5	179.0	52.2
	9142	>10000	41.6	70.4	44.8

[2256]

[2257] 실시예 94. 화합물 194의 합성.



[2258]

[2259] 단계 1

[2260]

t-BuOH (350 mL)를 3구 둥근 바닥 플라스크에 질소 하에 35°C에서 채우고, 질소 기체 버블링 하에 10분 동안 교반하였다. t-BuOK (90.5 g, 807 mmol)를 혼합물에 첨가하고, 질소 기체 버블링 하에 15분 동안 교반하였다. A194 (20 g, 73.4 mmol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 질소 기체 버블링 하에 35°C에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 수성 아세트산 (500 mL)에 붓고, 35°C 미만에서 15분 동안 교반하였다. 물 (500 mL)을 반응물에 첨가하고, 30분 동안 교반하였다. 혼합물의 pH를 중탄산나트륨 (500 ml)을 사용하여 7-8로 조정하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 PE (2 x 500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 (500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 35°C 미만에서 농축시켜 A294 (17 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였다. 조 잔류물을 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2261] 단계 2

[2262]

톨루엔 (300 ml) 중 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀 (100 g, 453 mmol)의 용액에 AlMe<sub>3</sub> (113 mL, 226 mmol, 톨루엔 중 2 M)을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (50 mL) 중 A294 (10 g, 36.7 mmol)의 용액을 -70°C에서 적가하고, -70°C에서 1시간 동안 교반한 후, EtMgBr (36.6 ml, 110 mmol, 에틸 에테르 중 3M)을 -70°C에서 적가하였다. 생성된 용액을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 시트르산 (400 ml)에 의해 -70°C에서 쉐킷하였다. 25°C에서 10분 동안 교반한 후, 생성된 혼합물을 여과하고, EtOAc (2 x 200 ml)로 세척하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 염수 (2 x 200 ml)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 A394 (7.6 g, 불순)를 고체로서 수득하였다.

[2263]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.45-5.40 (m, 1H), 2.51-2.38 (m, 1H), 2.49-2.21 (m, 1H), 2.14-1.88 (m, 5H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.73-1.38 (m, 8H), 1.34-1.22 (m, 4H), 0.95-0.81 (m, 8H).

[2264] 단계 3

[2265]

N<sub>2</sub> 하에 THF (200 mL) 중 PPh<sub>3</sub>EtBr (37.1 g, 100 mmol)의 현탁액에 40°C에서 t-BuOK (11.2 g, 100 mmol)를 첨가하였다. 20°C에서 10분 동안 교반한 후, A394 (7.6 g, 25.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 0°C에서 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (200 mL)로 쉐킷하고, EtOAc (3 x 200 mL)로 추출

하였다. 합한 유기 상을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0%~30%)에 의해 정제하여 A494 (5 g, 63%)를 고체로서 수득하였다.

[2266] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.45-5.35 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.29-2.12 (m, 3H), 2.09-1.76 (m, 6H), 1.69-1.38 (m, 15H), 1.35-0.94 (m, 7H).

[2267] 단계 4

[2268] THF (20 mL) 중 A494 (2 g, 6.35 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 9-BBN 이량체 (3.09 g, 12.7 mmol)를 첨가하였다. 용액을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시킨 후, EtOH (20 mL) 및 NaOH (12.7 mL, 5M, 63.5 mmol)의 용액을 매우 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2.15 mg, 6.35 mmol, 물 중 30%)를 천천히 첨가하고, 내부 온도를 10°C 미만으로 유지시켰다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30°C로 재냉각시키고, 물 (100 mL)을 용액에 첨가하고, EtOAc (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2 x 100 mL)로 세척한 다음, 합한 유기 층을 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 2/1)에 의해 정제하여 불순한 A594 (1.6 g)를 고체로서 수득하였다.

[2269] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.45-5.35 (m, 1H), 3.75-3.62 (m, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 7H), 1.71-0.97 (m, 19H), 0.92-0.75 (m, 4H), 0.68 (s, 3H).

[2270] 단계 5

[2271] DCM (20 mL) 중 A594 (1.6 g, 4.81 mmol)의 용액에 실리카 겔 (2 g) 및 PCC (2.07 g, 9.62 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물에 PE (50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 실리카 겔의 패드를 통해 여과하고, 고체를 PE/DCM (30 mL/30 mL)으로 세척하였다. 혼합물을 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 5/1)에 의해 정제하여 불순한 A094 (1.2 g)를 고체로서 수득하였으며, 이를 MeCN (10 mL)으로부터 환류 (82°C) 하에 재결정화시켜 A694 (1.0 g, 84%)를 고체로서 수득하였다.

[2272] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 2.61-2.45 (m, 1H), 2.30-2.10 (m, 5H), 2.00-1.75 (m, 6H), 1.70-1.10 (m, 14H), 0.90-0.75 (m, 4H); 0.633 (s, 3H).

[2273] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.058분, 30-90 AB, MS ESI 계산치 C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 313, 실측치 313.

[2274] 단계 6

[2275] N<sub>2</sub> 하에 THF (50 mL) 중 Ph<sub>3</sub>PMeBr (11.1 g, 31.4 mmol)의 현탁액에 40°C에서 t-BuOK (3.51 g, 31.4 mmol)를 첨가하였다. 25°C에서 10분 동안 교반한 후, A6 (2.6 g, 7.86 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 수성 NH<sub>4</sub>Cl (100 mL)로 0°C에서 퀘칭하고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 100 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (0%~30%, PE 중 EtOAc)에 의해 정제하여 A794 (2.4 g, 93%)를 고체로서 수득하였다.

[2276] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.45-5.35 (m, 1H), 4.86-4.83 (m, 1H), 8.70-4.65 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.89-1.50 (m, 11H), 1.49-1.30 (m, 3H), 1.28-1.00 (m, 6H), 0.80-0.60 (m, 5H), 0.59 (s, 3H).

[2277] 단계 7

[2278] THF (40 mL) 중 A794 (2.4 g, 7.30 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 0°C에서 9-BBN 이량체 (4.44 g, 18.2 mmol)를 첨가하였다. 용액을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시킨 후, EtOH (30 mL) 및 NaOH (14.5 mL, 5M, 73.0 mmol)의 용액을 매우 천천히 첨가하였다. 첨가한 후, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (7.29 mL, 73.0 mmol, 물 중 30%)를 천천히 첨가하고, 내부 온도를 10°C 미만으로 유지시켰다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 30°C로 재냉각시키고, 물 (100 mL)을 EtOH (50 mL)와 함께 용액에 첨가하였다. 침전물이 출현하였고, 이를

여과에 의해 수집하고, 진공 하에 농축시켜 A894 (1.8 g, 71%)를 고체로서 수득하였다.

[2279]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.45-5.35 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 1H), 2.08-1.75 (m, 7H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.55-1.38 (m, 5H), 1.36-1.09 (m, 8H), 1.08-0.93 (m, 4H), 0.89-0.76 (m, 5H), 0.70 (s, 3H).

[2280] 단계 8

[2281] 클로로포름 (5.5 mL) 및 피리딘 (3.5 mL) 중 A894 (1 g, 2.88 mmol)의 용액에 25°C에서 TsCl (1.42 g, 7.48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 대부분의 클로로포름을 제거하였다. 수득된 피리딘 혼합물에 물 (50 mL)을 첨가하였다. 고체가 생성되었고, 이를 여과에 의해 수집하고, 물 (5 x 50 mL)로 세척하였다. 고체를 DCM (50 mL) 중에 용해시키고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 A994 (1.2 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2282] 단계 9

[2283] DMF (6 mL) 중 A994 (800 mg, 1.55 mmol)의 용액에 25°C에서 KI (1.23 g, 7.44 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 PE (30 mL)와 함께 물 (50 mL)에 부었다. 유기 상을 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 A1094 (700 mg, 96%)를 오일로서 수득하였다.

[2284]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.45-5.35 (m, 1H), 3.36-3.30 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.07-1.70 (m, 7H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 8H), 1.13-0.94 (m, 6H), 0.93-0.74 (m, 7H), 0.72 (s, 3H).

[2285] 단계 10

[2286] THF (10 mL) 중  $\text{PhSO}_2\text{Me}$  (449 mg, 2.88 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에 -70°C에서 n-BuLi (1.04 mL, 2.62 mmol, 헥산 중 2.5 M)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 가온하였다. THF (10 mL) 중 A1094 (600 mg, 1.31 mmol)의 현탁액을 0°C에서 적가하였다. 첨가한 후, 반응물이 25°C가 되도록 하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL)로 켄칭하였다. 현탁액에 물 (100 mL)을 첨가하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 6/1)에 의해 정제하여 화합물 A1194 (1.5 g, 불순,  $\text{PhSO}_2\text{Me}$  함유)를 오일로서 수득하였다. 오일을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/아세톤=50/1)에 의해 추가로 정제하여 A1194 (400 mg, 63%)를 오일로서 수득하였다.

[2287]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 5.40-5.35 (m, 1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.22 (dd, J = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 2.10-1.64 (m, 9H), 1.57-1.35 (m, 7H), 1.31-1.11 (m, 5H), 1.10-0.92 (m, 3H), 0.90-0.82 (m, 7H), 0.81-0.71 (m, 1H), 0.64 (s, 3H).

[2288] 단계 11

[2289]  $\text{N}_2$  하에 -65°C에서 THF (0.5 mL) 중 n-BuLi (0.468 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.17 mmol)의 용액에 THF (2.5 mL) 중 A1194 (200 mg, 0.39 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 혼합물을 -65°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 2,2-디메틸옥시란 (42.1 mg, 0.585 mmol)을 -65°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음 서서히 25°C로 가온하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 A1294 (210 mg)를 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2290] 단계 12

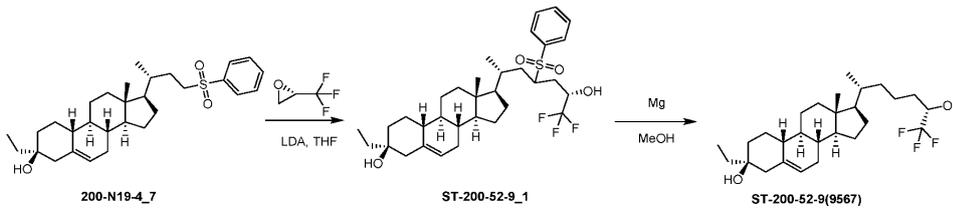
[2291] 건조 메탄올 (100 mL) 중 A1294 (210 mg, 0.3771 mmol) 및 염화니켈 (II) (5.02 mg, 0.03875 mmol)의 용액에 50°C에서 교반하면서 마그네슘 분말 (372 mg, 15.5 mol)을 N<sub>2</sub> 하에 3 부분으로 첨가하였고 연속 수소 발생이 개시되었다. 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 10°C에서 2 M HCl (30 mL)을 적가하여 켄칭하였다. EtOAc (2 x 50 mL)로 추출한 후, 합한 유기 층을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척하고, 이어서 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 불순한 생성물 100 mg을 수득하였으며, 이를 MeCN (5 mL)으로부터 연화처리하여 불순한 생성물 80 mg과 함께 화합물 194 (16.5 mg, 11%)를 고체로서 수득하였다.

[2292] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.36 (m, 1H), 2.23 (dd, J = 2.8, 13.2 Hz, 1H), 2.08-1.89 (m, 4H), 1.85-1.76 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 2H), 1.53-1.32 (m, 9H), 1.32-1.23 (m, 4H), 1.21 (s, 6H), 1.20-1.15 (m, 3H), 1.15-0.97 (m, 4H), 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 0.83-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[2293] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.355분, 30-90AB, 순도 94.6% (ELSD), MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 399, 실측치 399.

[2294] 실시예 95

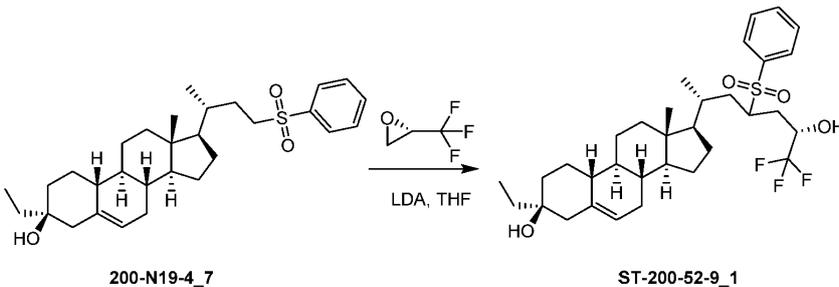
[2295] 9567의 합성



[2296]

[2297] 200-N19-4\_7의 합성은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

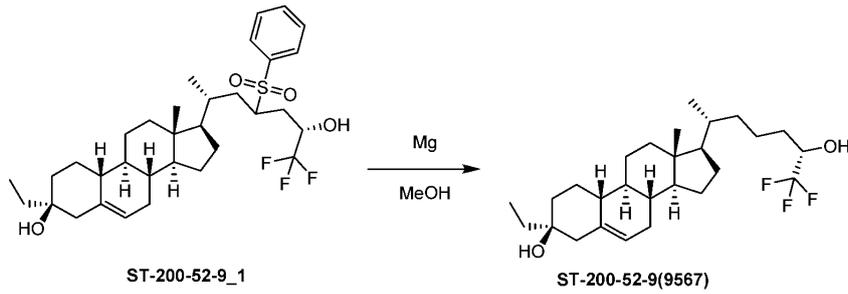
[2298] ST-200-52-9\_1의 합성



[2299]

[2300] n-BuLi (0.99 mL, 2.5 M, 2.47 mmol)를 THF (1 mL) 중 디이소프로필아민 (0.38 mL, 2.66 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 25°C로 가온하고, 25°C에서 30분 동안 교반하였다. -70°C로 재냉각시킨 후, THF (3 mL) 중 200-N19-4\_7 (0.3 g, 0.62 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. -70°C에서 1시간 동안 교반한 후, (S)-2-(트리플루오로메틸)옥시란 (69.3 mg, 0.62 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C로 가온하고, 25°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (6 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 8 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2301] ST-200-52-9의 합성



[2302]

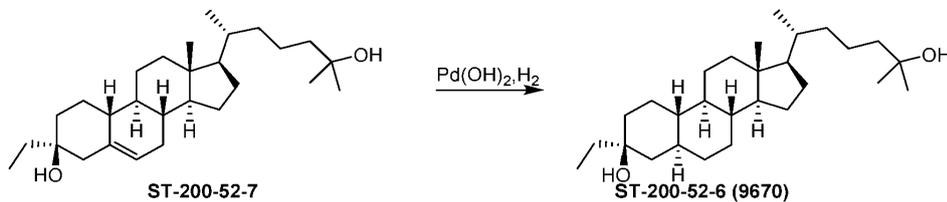
[2303] Mg 분말 (513 mg, 21.4 mmol)을 N<sub>2</sub> 하에 50℃에서 교반하면서 건조 메탄올 (50 mL) 중 ST-200-52-9\_1 (320 mg, 0.536 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (6.91 mg, 0.054 mmol)의 용액에 4 부분으로 첨가하였다. 60℃에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 1N)로 킨칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 ST-200-52-9 (11 mg, 5%)를 고체로서 수득하였다.

[2304] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.42-5.35 (m, 1H), 3.95-3.83 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 5H), 1.83-1.75 (m, 3H), 1.75-1.50 (m, 3H), 1.50-1.30 (m, 6H), 1.30-0.98 (m, 11H), 0.94 (s, 3H), 0.90-0.72 (m, 6H), 0.68 (s, 3H).

[2305] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.253분, 30-90AB\_2MIN\_E, 100% 순도, MS ESI 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 439, 실측치 439.

[2306] 실시예 96

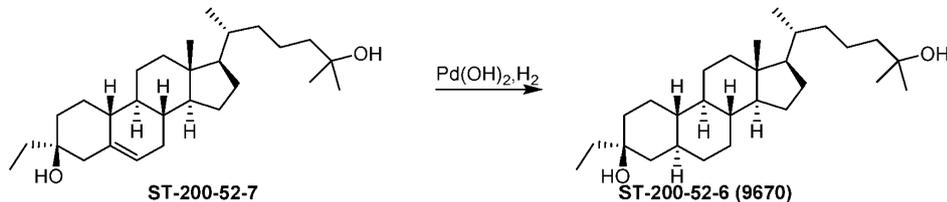
[2307] 9670의 합성



[2308]

[2309] ST-200-52-7의 합성은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

[2310] ST-200-52-6의 합성



[2311]

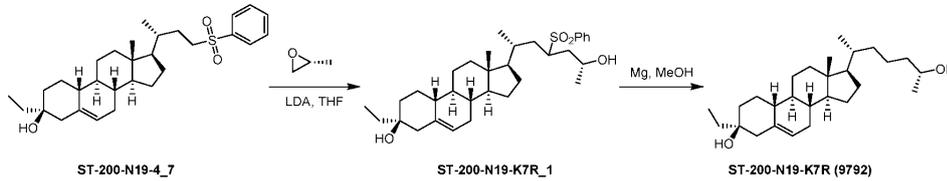
[2312] Pd(OH)<sub>2</sub>/C (건조, 200 mg)를 MeOH (30 mL) 중 ST-200-52-7 (200 mg, 0.479 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50 psi 하에 50℃에서 48시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 ST-200-52-6 (33 mg, 16%)를 고체로서 수득하였다.

[2313] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.99-1.90 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.69-1.56 (m, 4H), 1.55-1.52 (m, 4H), 1.48-1.32 (m, 5H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.22-1.15 (m, 9H), 1.13-0.99 (m, 9H), 0.95-0.78 (m, 8H), 0.74-0.53 (m, 5H).

[2314] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.299분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치  $C_{28}H_{47} [M+H-2H_2O]^+$  383, 실측치 383.

[2315] 실시예 97

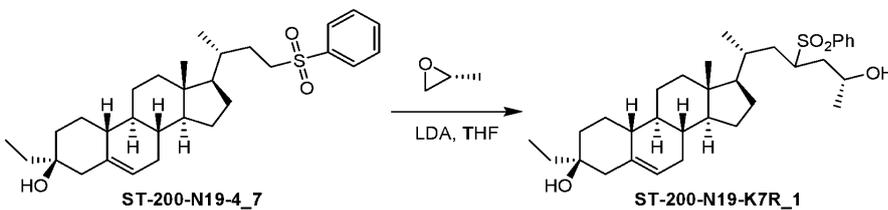
[2316] 9792의 합성



[2317]

[2318] ST-200-N19-4\_7의 합성은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

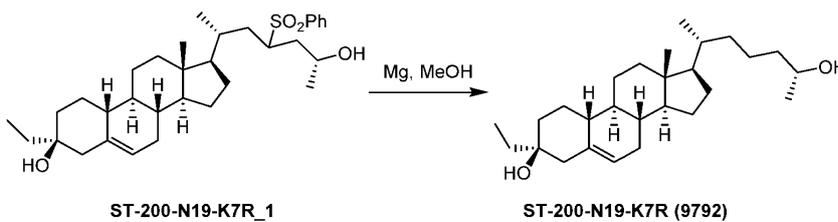
[2319] ST-200-N19-K7R\_1의 합성



[2320]

[2321] n-BuLi (0.408 mL, 2.5 M, 1.02 mmol, 2.5 당량)를 THF (0.5 mL)에  $N_2$  하에  $-70^\circ C$ 에서 첨가하였다. 다음에, THF (1.5 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (200 mg, 0.412 mmol, 1.0 당량)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다.  $-70^\circ C$ 에서 30분 동안 교반한 후, (R)-2-메틸옥시란 (35.8 mg, 0.618 mmol, 1.5 당량)을 적가하였다. 이어서, 반응물을  $25^\circ C$ 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화  $NH_4Cl$  (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (250 mg)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2322] ST-200-N19-K7R의 합성



[2323]

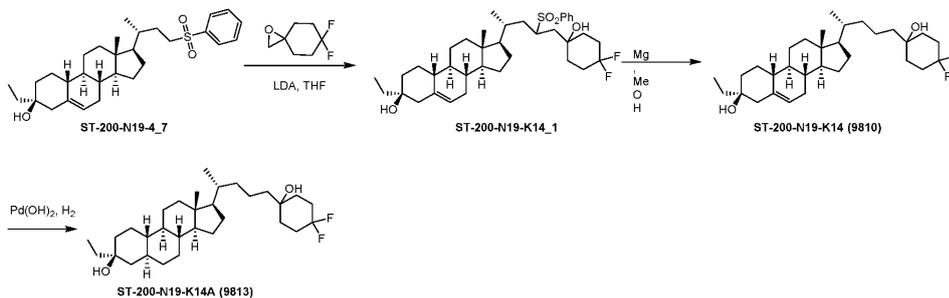
[2324] Mg 분말 (441 mg, 18.4 mmol)을 MeOH (30 mL) 중 ST-200-N19-K7R\_1 (250 mg, 0.46 mmol)의 용액에  $65^\circ C$ 에서 한번에 첨가하였다. 혼합물을  $65^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2 M)로 켄칭하고, DCM (3 x 15 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 ST-200-N19-K7R (27 mg, 14%)을 고체로서 수득하였다.

[2325]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.40-5.36 (m, 1H), 3.87-3.71 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.53-1.34 (m, 9H), 1.31-1.22 (m, 5H), 1.21-1.11 (m, 7H), 1.10-0.98 (m, 3H), 0.95-0.89 (m, 3H), 0.88-0.83 (m, 4H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.67 (s, 3H).

[2326] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.246분, 30-90 AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $C_{27}H_{45}O [M+H_2O]^+$  385, 실측치 385.

[2327] 실시예 98

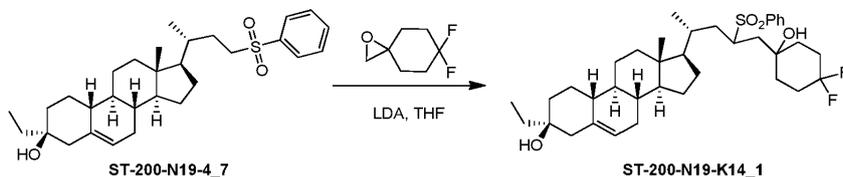
[2328] 9810 및 9813의 합성



[2329]

[2330] ST-200-N19-4\_7의 합성은 실시예 94에서 확인할 수 있다. 6,6-디플루오로-1-옥사스피로[2.5]옥탄의 합성은 실시예 87에서 확인할 수 있다.

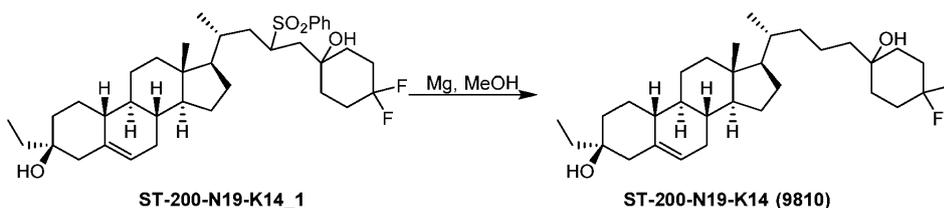
[2331] ST-200-N19-K14\_1의 합성



[2332]

[2333] n-BuLi (0.656 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.64 mmol)를 THF (1 mL) 중 디이소프로필아민 (179 mg, 0.442 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C로 가온하였다. -70°C로 재냉각시킨 후, THF (5 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (200 mg, 0.412 mmol)의 현탁액을 N<sub>2</sub> 하에 적가하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, 6,6-디플루오로-1-옥사스피로[2.5]옥탄 (91.5 mg, 0.618 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C로 천천히 가온하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (15 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-N19-K14\_1 (200 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2334] ST-200-N19-K14의 합성



[2335]

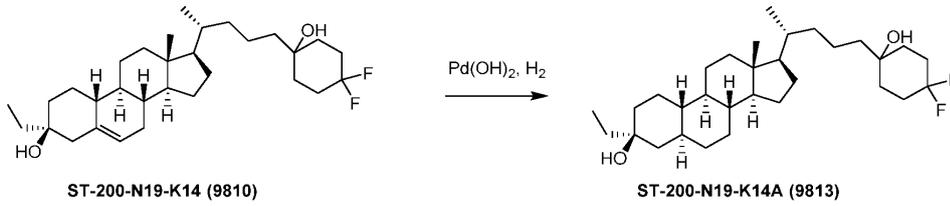
[2336] MeOH (30 mL) 중 ST-200-N19-K14\_1 (200 mg, 0.316 ummol)의 용액을 65°C에서 가열하였다. Mg 분말 (302 mg, 12.6 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (12.1 mg, 0.0948 umol)를 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 환류하고, 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2N)로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 ST-200-N19-K14 (100 mg, 64%)를 고체로서 수득하였다.

[2337] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41-5.36 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 3H), 2.02-1.88 (m, 5H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 5H), 1.54-1.33 (m, 10H), 1.32-1.15 (m, 6H), 1.14-1.00 (m, 4H), 0.99-0.97 (m, 1H), 0.96-0.89 (m, 3H), 0.88-0.74 (m, 5H), 0.68 (s, 3H).

[2338] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.322분, 30-90 AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>F<sub>2</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 457,

실측치 457.

[2339] ST-200-N19-K14A의 합성



[2340]

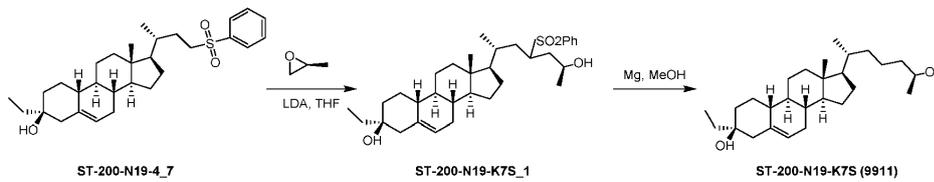
[2341]  $\text{Pd(OH)}_2$  (70 mg, 건조)를 MeOH (20 mL) 중 ST-200-N19-K14 (70 mg, 0.142 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 50°C (50 Psi)에서 48시간 동안 수소화시켰다. 혼합물을 여과하고, 농축시키고, 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 ST-200-N19-K14A (20 mg, 28%)를 고체로서 수득하였다.

[2342]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.24-1.99 (m, 2H), 1.97-1.73 (m, 6H), 1.71-1.57 (m, 8H), 1.55-1.32 (m, 8H), 1.30-1.16 (m, 4H), 1.13-0.97 (m, 11H), 0.94-0.78 (m, 8H), 0.74-0.55 (m, 5H).

[2343] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.344분, 30-90 AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{F}_2$   $[\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}]^+$  459, 실측치 459.

[2344] 실시예 99

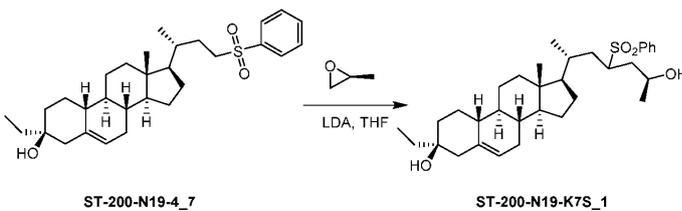
[2345] 9911의 합성



[2346]

[2347] 중간체 ST-200-N19-4\_7의 실험은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

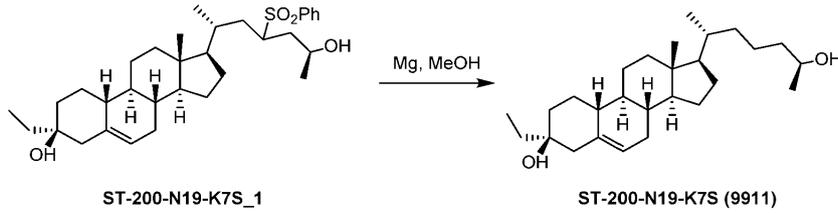
[2348] ST-200-N19-K7S\_1의 합성



[2349]

[2350]  $n\text{-BuLi}$  (0.408 mL, 2.5 M, 1.02 mmol)를 THF (0.5 mL)에  $\text{N}_2$  하에 -70°C에서 첨가하였다. 그 후, THF (1.5 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (200 mg, 0.412 mmol, 1.0 당량)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, (S)-2-메틸옥시란 (35.8 mg, 0.618 mmol)을 적가하였다. 이어서, 반응물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 mL)로 킨칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (250 mg)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2351] ST-200-N19-K7S의 합성



[2352]

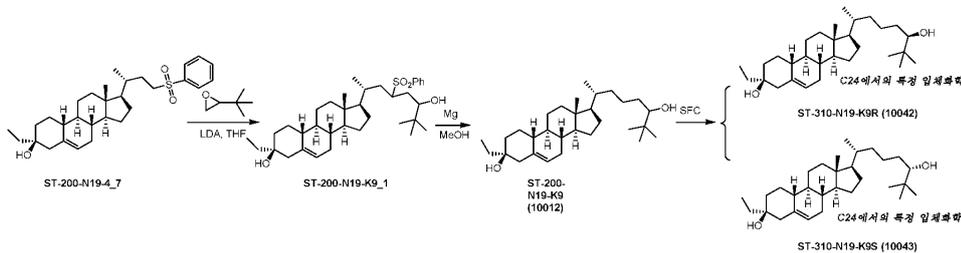
[2353] Mg 분말 (357 mg, 14.7 mmol)을 건조 메탄올 (50 mL) 중 ST-200-N19-K7S\_1 (200 mg, 0.368 mmol) 및 염화니켈 (II) (9.53 mg, 0.074 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 교반하였고, 연속 수소 발생이 개시되었다. 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 10°C에서 2M HCl (100 mL)을 적가하여 켄칭하였다. EtOAc (2 x 150 mL)로 추출한 후, 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 (300 mL), 염수 (300 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/THF = 4/1)에 의해 정제하여 조 잔류물을 수득하였으며, 이를 MeCN (10 mL)으로부터 재결정화에 의해 정제하여 ST-200-N19-K7S (52 mg, 35%)를 고체로서 수득하였다.

[2354] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 7H), 1.69-1.15 (m, 20H), 1.14-0.70 (m, 13H), 0.67 (s, 3H).

[2355] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.241분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>45</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup> 385, 실측치 385.

[2356] 실시예 100

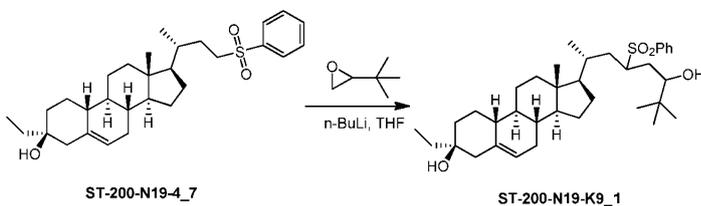
[2357] 10012, 10042, 및 10043에 대한 합성



[2358]

[2359] 중간체 ST-200-N19-4\_7의 실험은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

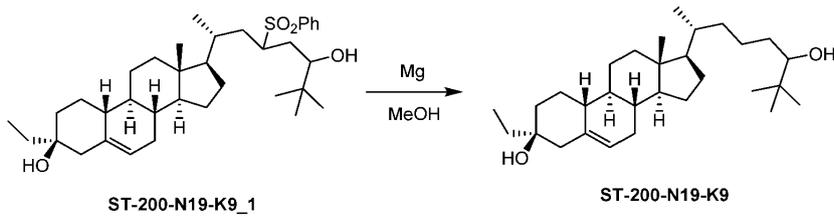
[2360] ST-200-N19-K9\_1의 합성



[2361]

[2362] n-BuLi (0.824 mL, 2.5 M, 2.06 mmol)를 THF (0.5 mL)에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 첨가하였다. 다음에, THF (3.5 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (400 mg, 0.825 mmol)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, 2-(tert-부틸) 옥시란 (123 mg, 1.23 mmol)을 적가하였다. 이어서, 반응물을 25°C에서 12시간 동안 교반하고, 포화 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (500 mg)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2363] ST-200-N19-K9 (10012)의 합성



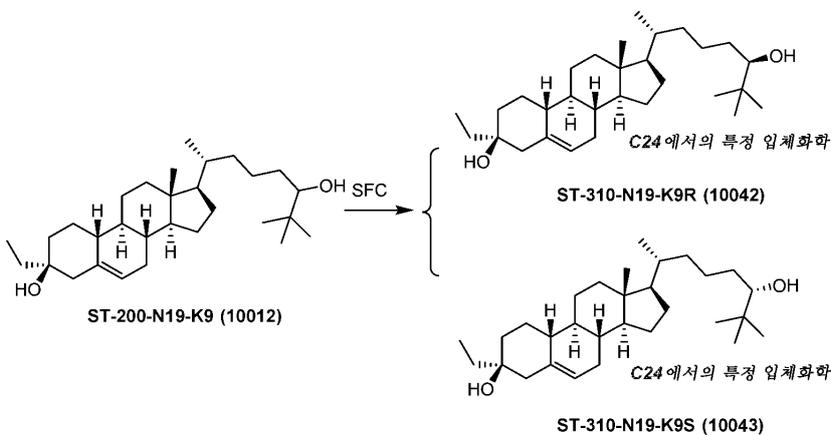
[2364]

[2365] Mg 분말 (663 mg, 27.3 mmol)을 건조 메탄올 (50 mL) 중 ST-200-N19-K9\_1 (400 mg, 0.683 mmol) 및 염화니켈 (II) (17.6 mg, 0.136 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 교반하였고, 연속 수소 발생이 개시되었다. 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고체가 용해될 때까지 10°C에서 2M HCl (100 mL)을 적가하여 쉐킷하였다. EtOAc (2 x 150 mL)로 추출한 후, 합한 유기 층을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수성 (300 mL), 염수 (300 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/THF = 4/1)에 의해 정제하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeCN (10 mL)으로부터 재결정화시켜 ST-200-N19-K9 (160 mg, 53%)를 고체로서 수득하였다.

[2366] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.10-1.60 (m, 9H), 1.50-1.00 (m, 19H), 0.90-0.75 (m, 18H), 0.67 (s, 3H).

[2367] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.412분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 427, 실측치 427.

[2368] 10042 및 10043의 합성



[2369]

[2370] ST-200-N19-K9 (120 mg, 0.269 mmol)를 SFC (AD (250mm\*30mm,10um), 구배: 40-40% B (A= 0.1%NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O IPA, B= MeOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 정제하여 ST-200-N19-K9R (피크 1, 44 mg, 37%) 및 ST-200-N19-K9S (피크 2, 45 mg, 38%)를 고체로서 수득하였다.

[2371] 10042 및 10043의 C25에서의 입체화학을 키랄 에폭시드로부터의 10042 및 10043의 비대칭 합성에 의해 확인하였다.

[2372] ST-200-N19-K9R (10042):

[2373] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.10-1.55 (m, 9H), 1.50-1.30 (m, 8H), 1.29-1.00 (m, 11H), 0.95-0.75 (m, 18H), 0.67 (s, 3H).

[2374] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.402분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 427, 실측치 427.

[2375] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 6.347분, AD\_3\_IPA\_DEA\_5\_40\_25ML, 100%de.

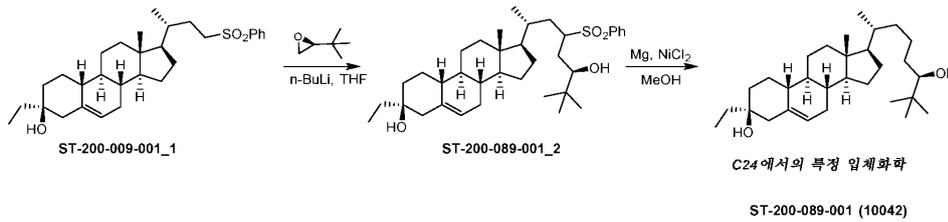
[2376] ST-200-N19-K9S (10043):

[2377] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.10-1.75 (m, 7H), 1.74-1.35 (m, 7H), 1.34-1.00 (m, 13H), 0.99-0.75 (m, 19H), 0.67 (s, 3H).

[2378] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.402분, 30-90 AB, 순도 99.2%, MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup> 427, 실측치 427.

[2379] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 6.940분, AD\_3\_IPA\_DEA\_5\_40\_25ML, 99.5%de.

[2380] 입체화학을 확인하기 위한 합성



[2381]

[2382] THF (2 mL, 건조) 중 ST-200-009-001\_1 (300 mg, 0.618 mmol)을 -70℃에서 THF (0.5 mL, 건조) 중 n-BuLi (0.616 mL, 헥산 중 2.5 M)의 용액에 첨가하였다. -70℃에서 0.5시간 동안 교반한 후, THF (0.5 mL, 건조) 중 (S)-2-(tert-부틸)옥시란 (92.7 mg, 0.926 mmol)의 용액을 적가하였다. 25℃에서 추가로 16시간 동안 교반한 후, 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (5 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (5 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 ST-200-089-001\_2 (360 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2383] NiCl<sub>2</sub> (8.85 mg, 0.683 mmol)를 25℃에서 MeOH (20 mL) 중 ST-200-089-001\_2 (360 mg, 조 물질)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 60℃에서 교반하고, Mg 분말 (828 mg, 34.1 mmol)을 3개의 조에 2시간 동안 첨가하였다. 반응물을 HCl (1M, 10mL)로 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬-콤비 (PE 중 EtOAc 0~30%)에 의해 정제하여 ST-200-089-001 (115 mg, 불순)을 고체로서 수득하였으며, 이를 추가로 SFC (AD (250mm\*30mm,10um), 구배: 40-40% B (A= 0.1%NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O IPA, B= MeOH), 유량: 50 mL/분)에 의해 정제하여 ST-200-089-001 (77 mg, 28% 수율, 2 단계)을 고체로서 수득하였다.

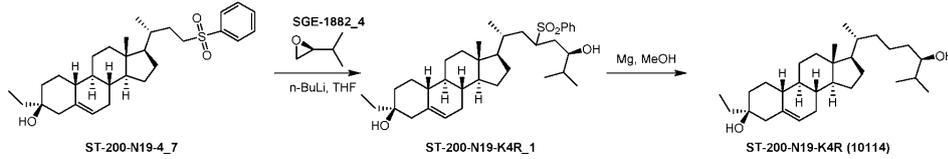
[2384] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41-5.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 4H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.69-1.50 (m, 3H), 1.50-1.33 (m, 8H), 1.33-1.13 (m, 7H), 1.13-0.98 (m, 4H), 0.98-0.90 (m, 3H), 0.90-0.78 (m, 14H), 0.67 (s, 3H).

[2385] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.467분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>51</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 427, 실측치 427.

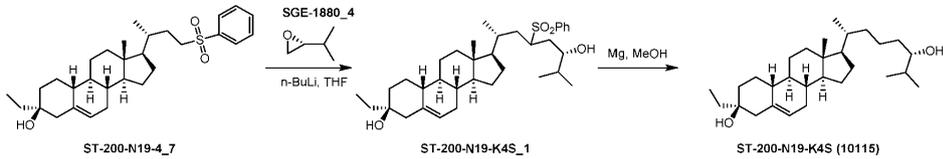
[2386] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 6.135분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 100%de.

[2387] 실시예 101

[2388] 10114 및 10115에 대한 합성

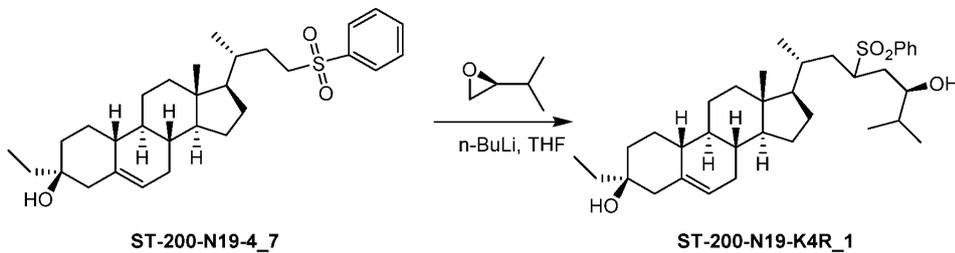


[2389]



[2390] ST-200-N19-4\_7의 합성은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

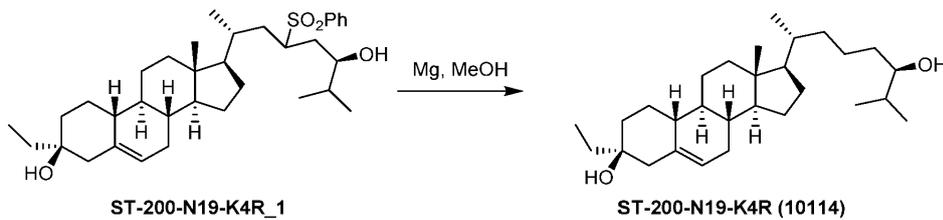
[2391] ST-200-N19-K4R\_1의 합성



[2392]

[2393] n-BuLi (0.408 mL, 2.5 M, 1.02 mmol, 2.5 당량)를 THF (0.5 mL)에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 첨가하였다. 다음에, THF (1.5 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (200 mg, 0.412 mmol, 1.0 당량)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, (S)-2-이소프로필옥시란 (53.2 mg, 0.618 mmol, 1.5 당량)을 적가하였다. 이어서, 반응물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (250 mg)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2394] ST-200-N19-K4R의 합성



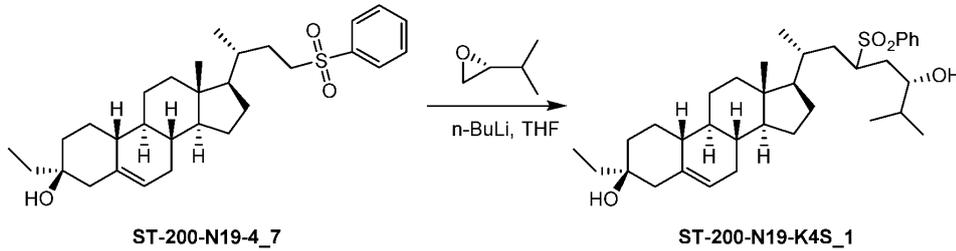
[2395]

[2396] NiCl<sub>2</sub> (11.3 mg, 0.0874 mmol) 및 Mg 분말 (417 mg, 17.4 mmol)을 MeOH (30 mL) 중 ST-200-N19-K4R\_1 (250 mg, 0.437 mmol)의 용액에 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2 N)로 켄칭하고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 ST-200-N19-K4R (38 mg, 20%)을 고체로서 수득하였다.

[2397] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41-5.36 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.70-1.59 (m, 3H), 1.54-1.33 (m, 10H), 1.30-1.16 (m, 6H), 1.15-0.97 (m, 4H), 0.95-0.88 (m, 9H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[2398] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.362분, 30-90 AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $C_{29}H_{49}O$   $[M+H-H_2O]^+$  413, 실측치 413.

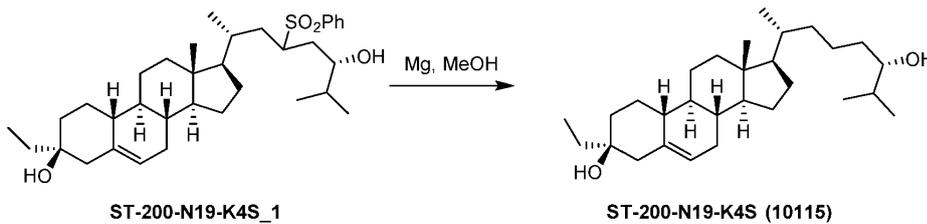
[2399] ST-200-N19-K4S\_1의 합성



[2400]

[2401] n-BuLi (0.408 mL, 2.5 M, 1.02 mmol, 2.5 당량)를 THF (0.5 mL)에  $N_2$  하에  $-70^\circ C$ 에서 첨가하였다. 다음에, THF (1.5 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (200 mg, 0.412 mmol, 1.0 당량)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다.  $-70^\circ C$ 에서 30분 동안 교반한 후, (R)-2-이소프로필옥시란 (53.2 mg, 0.618 mmol, 1.5 당량)을 적가하였다. 이어서, 반응물을  $25^\circ C$ 에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화  $NH_4Cl$  (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (250 mg)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2402] ST-200-N19-K4S의 합성



[2403]

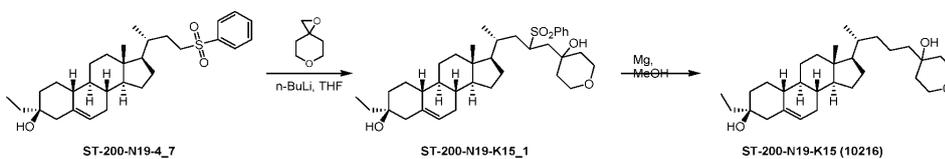
[2404]  $NiCl_2$  (11.3 mg, 0.0874 mmol) 및 Mg 분말 (417 mg, 17.4 mmol)을 MeOH (30 mL) 중 ST-200-N19-K4S\_1 (250 mg, 0.437 mmol)의 용액에  $65^\circ C$ 에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을  $65^\circ C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2 N)로 켄칭하고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 ST-200-N19-K4S (36 mg, 19%)를 고체로서 수득하였다.

[2405]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.41-5.36 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.07-1.89 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.71-1.57 (m, 3H), 1.55-1.35 (m, 9H), 1.34-1.23 (m, 4H), 1.22-0.99 (m, 7H), 0.95-0.89 (m, 9H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[2406] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.356분, 30-90 AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $C_{29}H_{49}O$   $[M+H-H_2O]^+$  413, 실측치 413.

[2407] 실시예 102

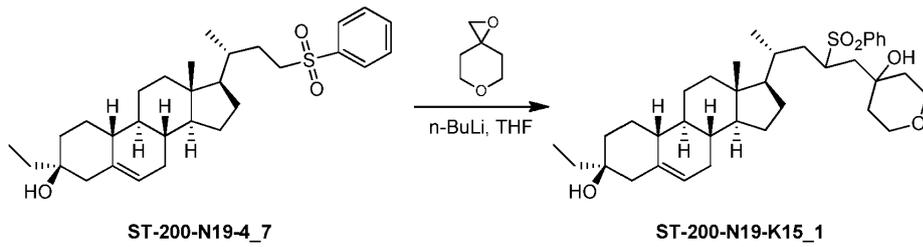
[2408] 10216에 대한 합성



[2409]

[2410] ST-200-N19-4\_7의 합성은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

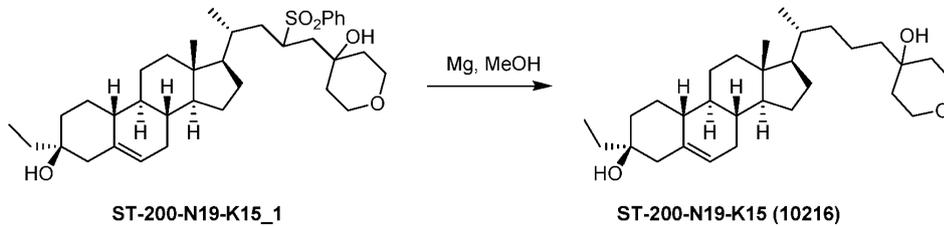
[2411] ST-200-N19-K15\_1의 합성



[2412]

[2413] n-BuLi (0.408 mL, 2.5 M, 1.02 mmol, 2.5 당량)를 THF (0.5 mL)에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 첨가하였다. 다음에, THF (1.5 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (200 mg, 0.412 mmol, 1.0 당량)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, 1,6-디옥사스피로[2.5]옥탄 (70.5 mg, 0.618 mmol, 1.5 당량)을 적가하였다. 이어서, 반응물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (250 mg)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2414] ST-200-N19-K15의 합성



[2415]

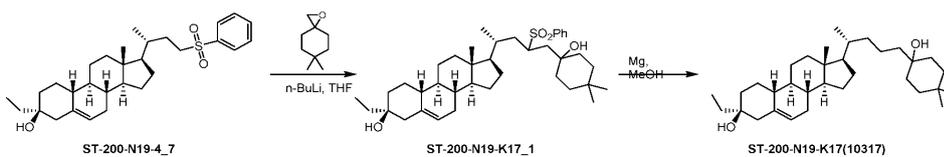
[2416] NiCl<sub>2</sub> (10.8 mg, 0.0834 mmol) 및 Mg 분말 (398 mg, 16.6 mmol)을 MeOH (30 mL) 중 ST-200-N19-K15\_1 (250 mg, 0.417 mmol)의 용액에 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2 N)로 켄칭하고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 ST-200-N19-K15 (43 mg, 22%)를 고체로서 수득하였다.

[2417] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.44-5.33 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 4H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 4H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.53-1.32 (m, 11H), 1.31-1.13 (m, 7H), 1.12-1.07 (m, 2H), 1.06-0.95 (m, 3H), 0.94-0.89 (m, 3H), 0.88-0.82 (m, 4H), 0.82-0.75 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[2418] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.200분, 30-90 AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>30</sub>H<sub>47</sub>O [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 423, 실측치 423.

[2419] 실시예 103

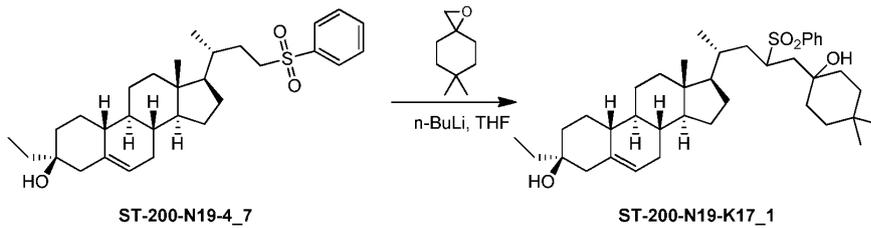
[2420] 10317에 대한 합성



[2421]

[2422] ST-200-N19-4\_7의 합성은 실시예 94에서 확인할 수 있다. 에폭시드의 합성은 실시예 28에서 확인할 수 있다.

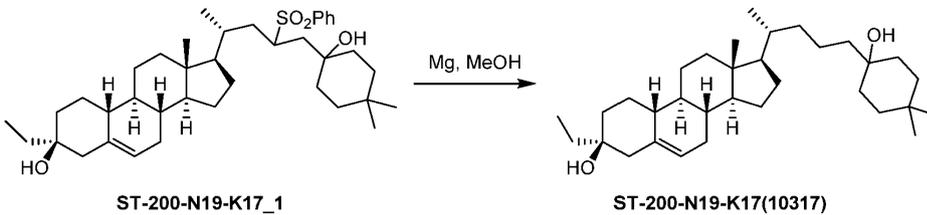
[2423] ST-200-N19-K17\_1의 합성



[2424]

[2425] n-BuLi (0.408 mL, 2.5 M, 1.02 mmol, 2.5 당량)를 THF (0.5 mL)에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 첨가하였다. 다음에, THF (1.5 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (200 mg, 0.412 mmol, 1.0 당량)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, 6,6-디메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄 (86.6 mg, 0.618 mmol, 1.5 당량)을 적가하였다. 이어서, 반응물을 25°C에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 생성물 (250 mg)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2426] ST-200-N19-K17의 합성



[2427]

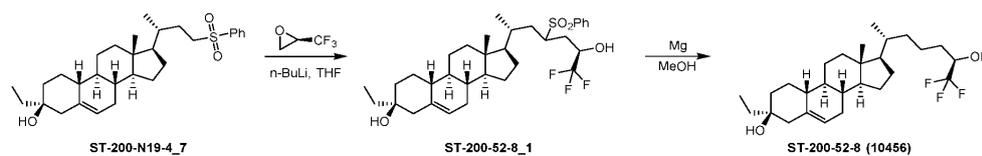
[2428] NiCl<sub>2</sub> (10.3 mg, 0.08 mmol) 및 Mg 분말 (384 mg, 16.0 mmol)을 MeOH (30 mL) 중 ST-200-N19-K17\_1 (250 mg, 0.4 mmol)의 용액에 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2 N)로 켄칭하고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 불순한 ST-200-N19-K17 (58 mg, 30%)을 고체로서 수득하였으며, 이를 헥산 (3 mL)으로 연화처리하였다. 혼합물을 여과하여 순수한 ST-200-N19-K17 (33 mg)을 고체로서 수득하였다.

[2429] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.44-5.33 (m, 1H), 2.27-2.2 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 4H), 1.87-1.75 (m, 3H), 1.68-1.57 (m, 2H), 1.52-1.45 (m, 7H), 1.44-1.32 (m, 7H), 1.28-1.15 (m, 8H), 1.14-0.95 (m, 6H), 0.94-0.89 (m, 6H), 0.89-0.82 (m, 7H), 0.82-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[2430] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.516분, 30-90 AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>33</sub>H<sub>53</sub> [M+H-2H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 449, 실측치 449.

[2431] 실시예 104

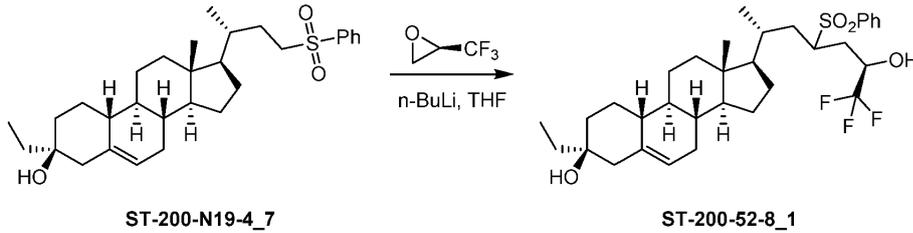
[2432] 10456에 대한 합성



[2433]

[2434] ST-200-N19-4\_7의 합성은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

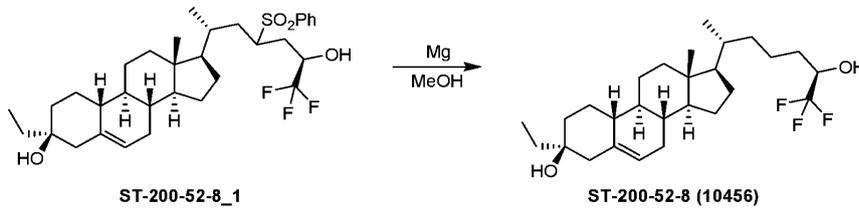
[2435] ST-200-52-8\_1의 합성



[2436]

[2437] n-BuLi (0.246 mL, 2.5 M, 0.617 mmol)를 THF (0.3 mL)에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 첨가하였다. THF (1 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (0.12 g, 0.247 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. -70°C에서 1시간 동안 교반한 후, (R)-2-(트리플루오로메틸)옥시란 (41.4 mg, 0.37 mmol)을 -70°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 15°C로 가온하고, 15°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (6 mL)으로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 8 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 ST-200-52-8\_1 (150 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2438] ST-200-52-8의 합성



[2439]

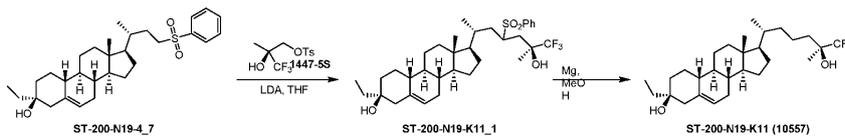
[2440] NiCl<sub>2</sub> (6.5 mg, 0.0502 mmol) 및 Mg 분말 (240 mg, 10.0 mmol)을 MeOH (30 mL) 중 ST-200-52-8\_1 (150 mg, 0.251 mmol)의 용액에 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2 N)로 킨칭하고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 ST-200-52-8 (20 mg, 17%)을 고체로서 수득하였다.

[2441] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.43-5.34 (m, 1H), 3.98-3.85 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 5H), 1.87-1.76 (m, 3H), 1.68-1.57 (m, 4H), 1.53-1.34 (m, 8H), 1.29-1.15 (m, 5H), 1.13-0.98 (m, 4H), 0.95-0.89 (m, 3H), 0.89-0.82 (m, 4H), 0.81-0.74 (m, 1H), 0.68 (s, 3H).

[2442] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.255분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>42</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 439, 실측치 439.

[2443] 실시예 105

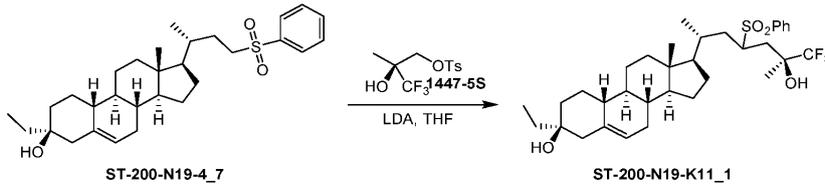
[2444] 10557에 대한 합성



[2445]

[2446] ST-200-N19-4\_7의 합성은 실시예 94에서 확인할 수 있다. 토실레이트의 합성은 실시예 30에서 확인할 수 있다.

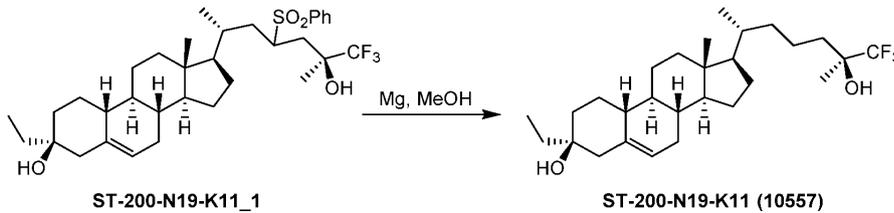
[2447] ST-200-N19-K11\_1의 합성



[2448]

[2449] n-BuLi (0.656 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.64 mmol)를 THF (1 mL) 중 디이소프로필아민 (179 mg, 1.77 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 25°C로 가온하였다. -70°C로 재냉각시킨 후, THF (5 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (200 mg, 0.412 mmol)의 현탁액을 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 적가하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, (S)-3,3,3-트리플루오로-2-히드록시-2-메틸프로필 4-메틸벤젠술포네이트 (184 mg, 0.618 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25°C로 천천히 가온하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (15 mL)으로 킨칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (2 x 20 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-N19-K11\_11 (200 mg, 조 물질)을 오일로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2450] ST-200-N19-K11의 합성



[2451]

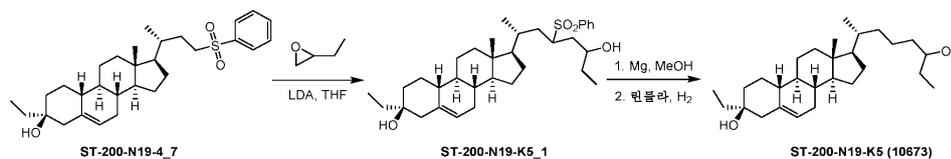
[2452] MeOH (30 mL) 중 ST-200-N19-K11\_1 (200 mg, 0.327 mmol)의 용액을 65°C에서 가열하였다. Mg 분말 (312 mg, 13.0 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (12.5 mg, 0.0981 mmol)를 65°C에서 한 번에 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 1시간 동안 환류하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 2N)로 킨칭하고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 불순한 ST-200-N19-K11 (26 mg, 17%)을 고체로서 수득하였으며, 이를 헥산 (3 mL)으로 연화처리하여 ST-200-N19-K11 (13 mg, 50%)을 고체로서 수득하였다.

[2453] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.41-5.36 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.93-1.75 (m, 5H), 1.69-1.57 (m, 4H), 1.55-1.37 (m, 7H), 1.34 (s, 3H), 1.30-1.15 (m, 6H), 1.14-0.97 (m, 4H), 0.96-0.89 (m, 3H), 0.88-0.74 (m, 5H), 0.68 (s, 3H).

[2454] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.261분, 30-90AB\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>F<sub>3</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 453, 실측치 453.

[2455] 실시예 106

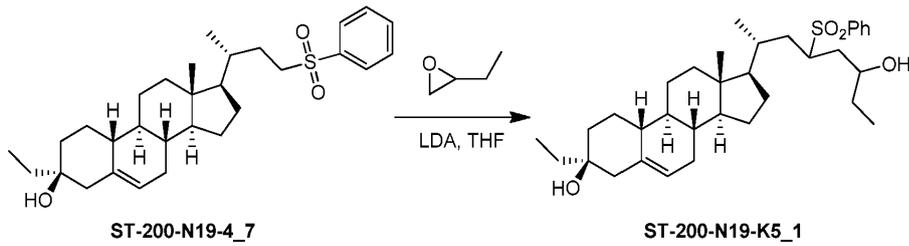
[2456] 10673에 대한 합성



[2457]

[2458] 200-N19-4\_7의 합성은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

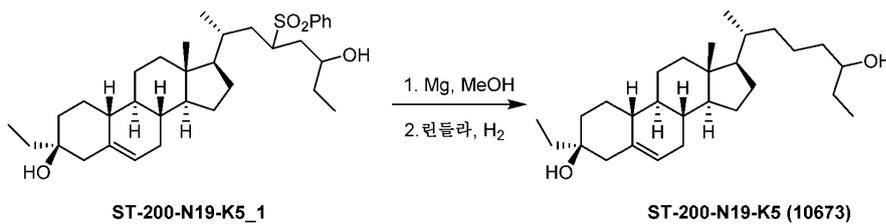
[2459] ST-200-N19-K5\_1의 합성



[2460]

[2461] THF (4 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (400 mg, 0.8251 mmol)의 현탁액을 밀봉된 튜브 (10 mL) 내부의 THF (2 mL) 중 n-BuLi (5.0 mL, 헥산 중 2.5 M, 6.5 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 적가하였다. 혼합물을 -70°C에서 30분 동안 교반하였다. 디이소프로필아민 (274 mg, 2.7 mmol)의 용액을 -70°C에서 적가한 다음, 2-에틸옥시란 (178 mg, 2.47 mmol)의 용액을 -70°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음 25°C로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 15시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (30 mL)에 의해 킨칭하고, EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-N19-K5\_1 (450 mg, 조 물질)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2462] ST-200-N19-K5의 합성



[2463]

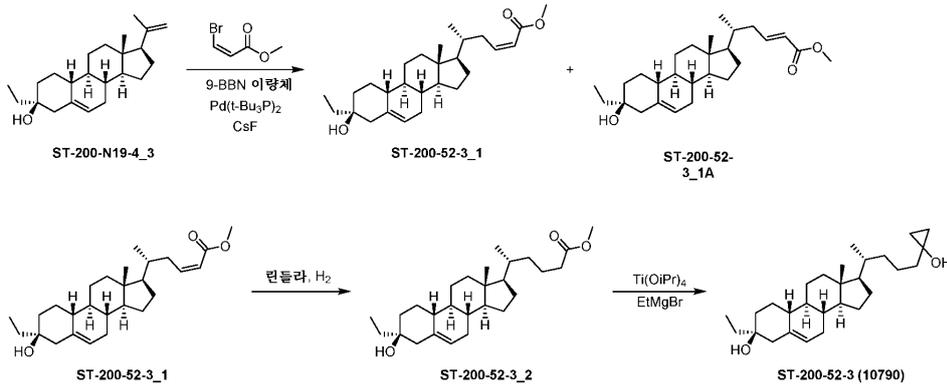
[2464] MeOH (30 mL) 중 ST-310-N19-K5\_1 (0.45 g, 0.808 mmol)의 용액을 60°C에서 가열하였다. Mg 분말 (775 mg, 32.3 mmol)을 60°C에서 4 부분으로 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (30 mL, 2 M)로 킨칭하고, DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-30%)에 의해 정제하여 불순한 생성물 330 mg을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-20%)에 의해 정제하여 순수한 고체 150 mg을 수득하였다. THF (5 mL) 중 고체 (150 mg, 0.873 mmol)에 린들라 촉매 (100 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 H<sub>2</sub> (15 Psi) 하에 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켜 ST-200-N19-K5 (100 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였다. 잔류물을 n-헥산 (2 mL)으로부터 20°C에서 연화처리하여 ST-200-N19-K5 (50 mg)를 고체로서 수득하였다.

[2465] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.39-5.37 (m, 1H), 3.51 (s, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.05-1.70 (m, 7H), 1.65-1.50 (m, 4H), 1.50-1.25 (m, 10H), 1.25-1.15 (m, 6H), 1.14-1.10 (m, 4H), 0.94-0.91 (m, 6H), 0.88-0.83 (m, 5H), 0.67 (s, 3H).

[2466] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.269분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 99%, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>O<sup>+</sup> [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 399, 실측치 399.

[2467] 실시예 107

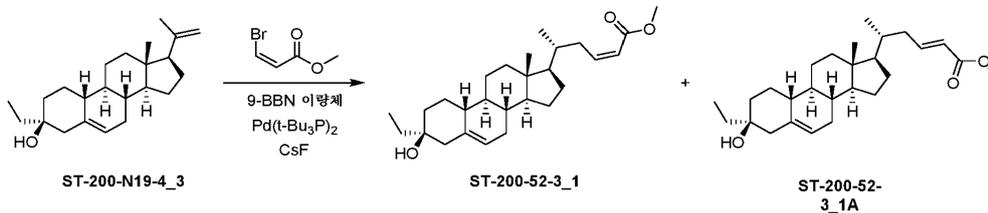
[2468] 10790에 대한 합성



[2469]

[2470] 중간체 ST-200-N19-4\_3의 실험은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

[2471] ST-200-52-3\_1, ST-200-52-3\_1A의 합성

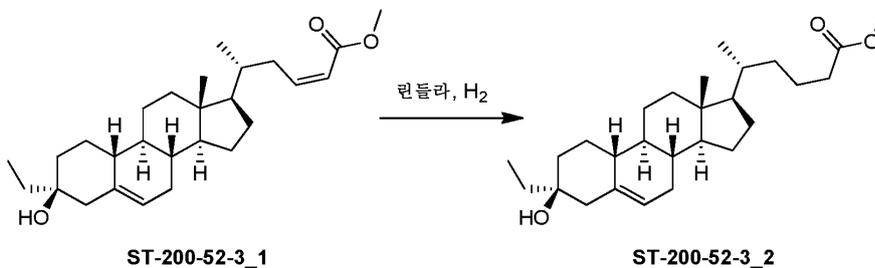


[2472]

[2473] 9-BBN 이량체 (2.22 g, 9.12 mmol)를 무수 THF (20 mL) 중 200-N19-4\_3 (2 g, 6.08 mmol)의 용액에 질소 분위기 하에 30°C에서 첨가하였다. 혼합물을 65°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 30°C로 냉각시키고, (Z)-메틸 3-브로모아크릴레이트 (1.20 g, 7.29 mmol), CsF (1.83 g, 12.1 mmol) 및 Pd(t-Bu<sub>3</sub>P)<sub>2</sub> (310 mg, 0.608 mmol)를 혼합물에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 65°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 물 (300 mL)로 채우고, EtOAc (3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였으며, 이를 콤비-플래쉬 (PE 중 EtOAc 5%~15%)에 의해 정제하여 ST-200-52-3\_1 (400 mg, 16%)을 고체로서, ST-200-52-3\_1A (340 mg, 13%)를 고체로서, 및 ST-200-52-3\_1 및 ST-200-52-3\_1A의 혼합물 (340 mg)을 고체로서 수득하였다.

[2474] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.29-6.23 (m, 1H), 5.82 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.39-5.34 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.23 (dd, J = 3.2, 13.2 Hz, 1H), 2.08-1.78 (m, 8H), 1.72-1.58 (m, 5H), 1.53-1.38 (m, 6H), 1.37-0.99 (m, 5H), 0.95 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 0.70 (s, 3H).

[2475] ST-200-52-3\_2의 합성



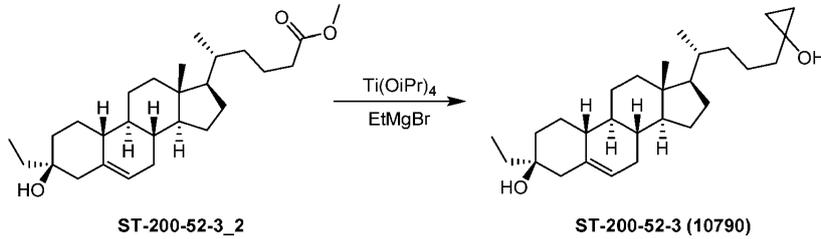
[2476]

[2477] THF/MeOH (8 mL/8 mL) 및 린들라 (600 mg) 중 ST-200-52-3\_1 (340 mg, 0.8200 mmol)을 H<sub>2</sub> (15psi) 하에 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물 케이크를 DCM (2 x 10 mL), MeOH (2 x 10 mL), THF (2 x 10 mL)로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 ST-200-52-3\_2 (300 mg, 조 물질)를 오일로서 수득하였으며, 이를 MeOH/H<sub>2</sub>O (5 mL/5 mL)에서 연화처리하여 ST-200-52-3\_2를 오일로서 수득하였다. 조 오일을 추가로 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~10%)에 의해 정제하여 ST-200-52-3\_2 (240 mg, 80%)를 고체로서 수득하였다.

다.

[2478]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.44-5.35 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.38-2.17 (m, 3H), 2.02-1.76 (m, 7H), 1.61-1.37 (m, 10H), 1.28-0.99 (m, 9H), 0.96-0.76 (m, 8H), 0.74-0.65 (m, 3H).

[2479] 10790의 합성



[2480]

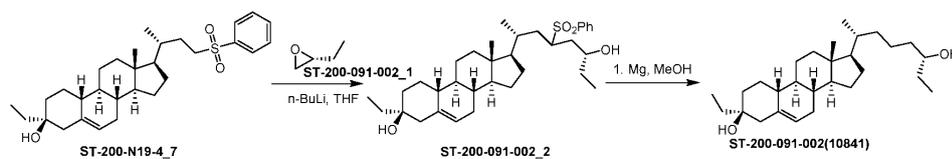
[2481]  $\text{Ti}(\text{i-PrO})_4$  (163 mg, 0.58 mmol) 및  $\text{EtMgBr}$  (0.7 mL,  $\text{Et}_2\text{O}$  중 3 M, 2 mmol)을 25°C에서 THF (2 mL) 중 ST-200-52-3\_2 (240 mg, 0.58 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을  $\text{N}_2$  하에 25°C에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL) 용액으로 켄칭하고,  $\text{EtOAc}$  (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 (PE 중  $\text{EtOAc}$  0-15%)에 의해 정제하여 조 고체를 수득하였다. 고체를 추가로  $\text{MeCN}$  (5 mL)으로부터 연화처리하고, 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/ $\text{EtOAc}$  = 10/1)에 의해 정제하여 ST-200-52-3 (15 mg, 6%)을 고체로서 수득하였다.

[2482]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.44-5.35 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.07-1.61 (m, 10H), 1.51-1.34 (m, 8H), 1.31-0.98 (m, 11H), 0.97-0.92 (m, 3H), 0.89-0.82 (m, 5H), 0.76-0.71 (m, 2H), 0.68 (s, 3H), 0.48-0.39 (m, 2H).

[2483] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.226분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치  $\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  397, 실측치 397.

[2484] 실시예 108

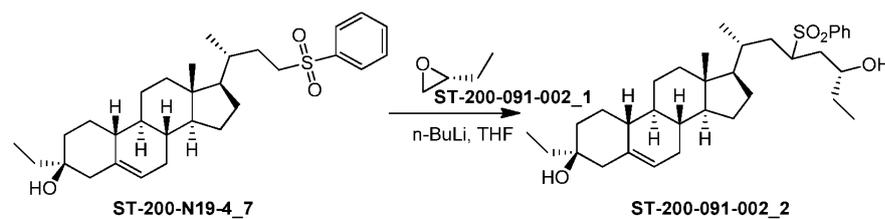
[2485] 10841의 합성



[2486]

[2487] 중간체 ST-200-N19-4\_7의 실험은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

[2488] ST-200-091-002\_2의 합성

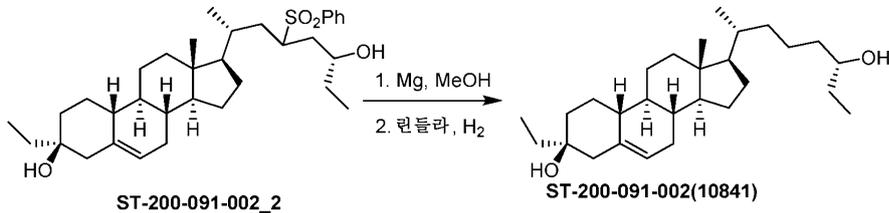


[2489]

[2490] 무수 THF (3 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (500 mg, 1.03 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에 -70°C에서  $n\text{-BuLi}$  (1.23 mL, 3.09 mmol,  $n\text{-Hex}$  중 2.5M)를 적가하였다. 반응 혼합물을 -70°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물에 무수 THF (0.5 mL) 중 (R)-2-에틸옥시란 (111 mg, 1.54 mmol)의 용액을 -70°C에서 적가하고, 추가로 1시간 동안 교반하

였다. 이어서, 반응 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-091-002\_2 (0.5 g, 조 물질)를 오일로서 수득하였다.

[2491] ST-200-091-002의 합성



[2492]

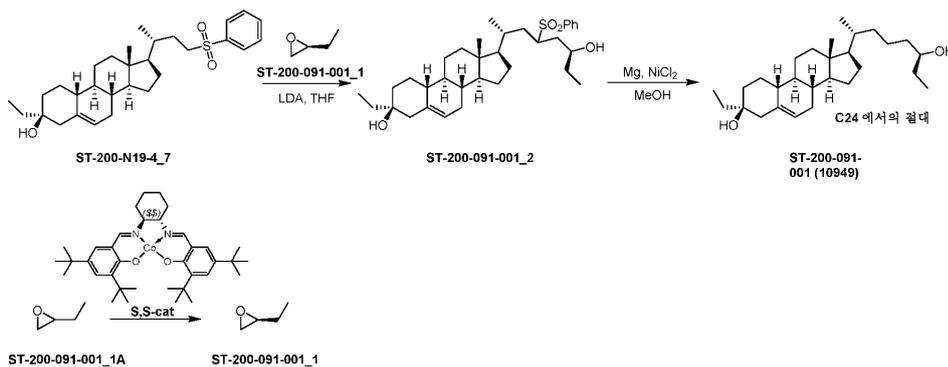
[2493] MeOH (50 mL) 중 ST-200-091-002\_2 (0.5 g, 조 물질)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 25℃에서 Mg 분말 (1.07 g, 44.8 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (20 mg)를 첨가하였다. 50℃에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 1 M)로 켄칭하였다. 수성 상을 EtOAc (3 x 80 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1에서 8/1)에 의해 정제하여 ST-200-091-002 (120 mg, 32%)를 고체로서 수득하였으며, 이를 SFC (칼럼:AD (250mm\*30mm,5um), 조건:0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH, 개시 B: 40%, 종료 B: 40%)에 의해 정제하여 ST-200-091-002 (50 mg, 42.0%)를 고체로서 수득하였다.

[2494] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.38-5.36 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 7H), 1.65-1.31 (m, 13H), 1.30-1.15 (m, 7H), 1.14-0.76 (m, 15H), 0.68 (s, 3H).

[2495] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.326분, 30-90AB\_2MIN\_E, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 399, 실측치 399.

[2496] 실시예 109

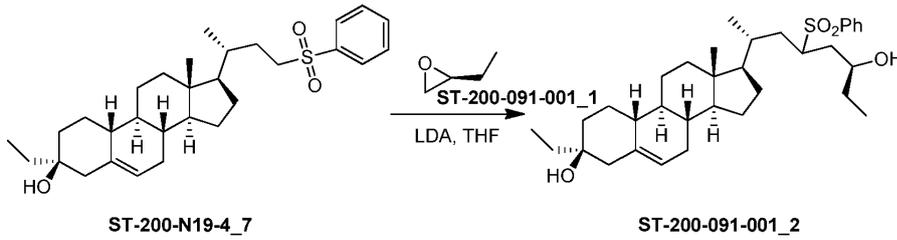
[2497] 10949의 합성



[2498]

[2499] 중간체 ST-200-N19-4\_7의 실험은 실시예 94에서 확인할 수 있다.

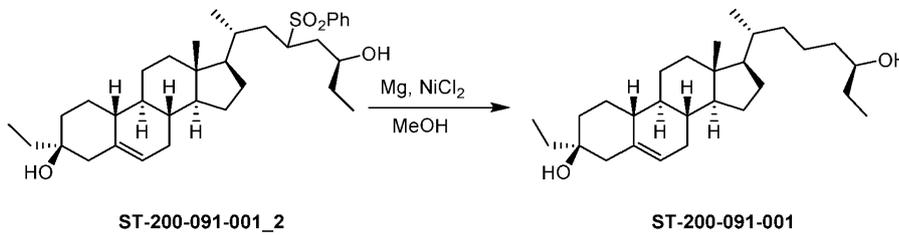
[2500] ST-200-091-001\_2의 합성



[2501]

[2502] -70°C에서 N<sub>2</sub> 하에 THF (0.5 mL)에 n-BuLi (2.5 M, 2.57 mmol, 1.02 mL)를 첨가하였다. 그 후, THF (3 mL) 중 ST-200-N19-4\_7 (500 mg, 1.03 mmol)의 현탁액을 적가하여 현탁액을 수득하였다. -70°C에서 30분 동안 교반한 후, THF (0.5 mL) 중 (S)-2-에틸옥시란 (88.6 mg, 1.23 mmol)의 용액을 첨가하였다. 이어서, 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 빙수 (20 mL)에 붓고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-091-001\_2 (580 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2503] ST-200-091-001의 합성



[2504]

[2505] MeOH (30 mL) 중 ST-200-091-001\_2 (580 mg, 4.41 mmol) 및 염화니켈 (II) (6.73 mg, 0.052 mmol)의 용액에 25°C에서 Mg 분말 (499 mg, 20.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (100 mL, 2M)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1에서 3/1)에 의해 정제하여 ST-200-091-001 (120 mg, 28%)을 고체로서 수득하였다.

[2506] ST-200-091-001 (120 mg, 0.287 mmol)을 SFC (칼럼: AD (250mm\*30mm, 5um)), 구배: 50-50% B (A= 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O ETOH), 유량: 60 mL/분)에 의해 분리하여 ST-200-091-001 (58 mg, 14%)을 고체로서 수득하였다.

[2507] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.42-5.38 (m, 1H), 3.57-3.47 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 1H), 2.07-1.88 (m, 4H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.68-1.59 (m, 2H), 1.52-1.31 (m, 12H), 1.29-0.98 (m, 10H), 0.96-0.75 (m, 11H), 0.68 (s, 3H).

[2508] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.318분, 30-90 AB, 순도 100%, MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>O [M-H<sub>2</sub>O+H] + 399, 실측치 399.

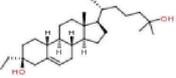
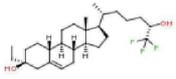
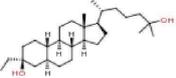
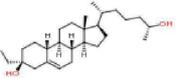
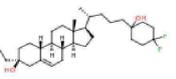
[2509] SFC Rt = 10분 크로마토그래피에서 6.962분, AD\_3\_EtOH\_DEA\_5\_40\_25ML, 99.4%de

[2510] 실시예 110. 생물학적 데이터

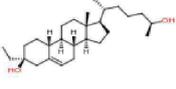
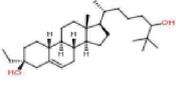
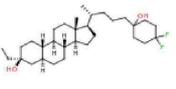
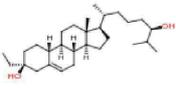
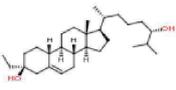
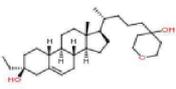
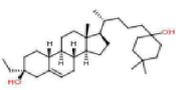
[2511] 실험을 실시예 2에 기재된 바와 같이 수행하였고, 결과를 표 2-62에 보고한다.

[2512]

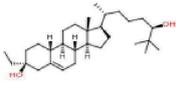
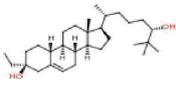
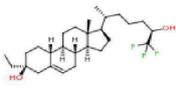
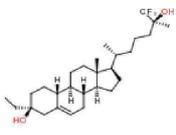
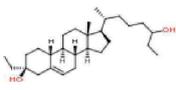
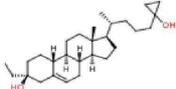
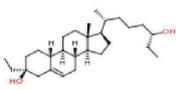
표 2-62

	화합물	Avg EC50 2A (nM)	Avg Emax 2A (%)	Avg EC50 2B (nM)	Avg Emax 2B (%)
		200.3	161.8	143.5	192.5
		327.5	104.0	378.1	124.3
		366.1	153.8	219.9	213.2
		334.2	64.5	284.9	58.2
		124.0	87.1	151.2	91.6

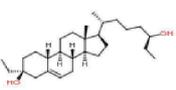
[2513]

	9911	252.6	233.7	287.6	326
	10012	790.0	154.1	909.6	167.6
	9813	469.2	68.7	267.7	99.9
	10114	320.8	146.3	505.6	179.1
	10115	555.9	191.6	458.2	225.6
	10216	1196.8	79.3	445.6	120.7
	10317	>10000	56.7	>10000	59.9

[2514]

	10042	>10000	65.9	1877.4	112.8
	10043	897.3	145.7	1067.0	210.6
	10456	239.6	230.6	208.6	265.7
	10557	286.8	189.7	191.7	202.5
	10673	253.6	215.5	180.1	213.5
	10790	203.8	159.8	270.5	245.8
	10841	>10000	15.6	>10000	30.1

[2515]

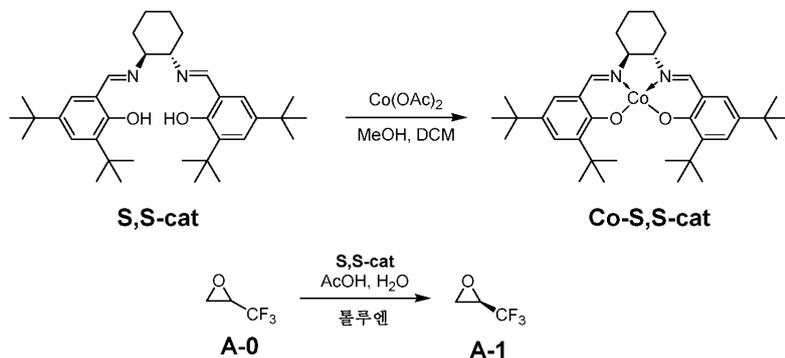
	10949	66.4	97.4	138.1	147.4
---	-------	------	------	-------	-------

[2516]

[2517]

실시예 111.

[2518] 화합물 A-1의 합성



[2519]

[2520] 단계 1. 무수 DCM (30 mL) 중 S,S-cat (2 g, 3.65 mmol)의 용액에 질소 하에 20°C에서 MeOH (30 mL) 중 아세트산코발트(II) (775 mg, 4.38 mmol)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하고, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고, 차가운 MeOH (2 x 30 mL)로 세척하고, 진공 하에 건조시켜 Co-S,S-cat (1.6 g, 73%)을 고체로서 수득하였다.

[2521]

단계 2. 톨루엔 (30 mL) 중 Co-S,S-cat (1.07 g, 1.78 mmol)의 용액에 AcOH (1.12 g, 18.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 용액을 진공 하에 농축시켜 조 고체를 수득하였다. 생성된 촉매 잔류물을 20°C에서 순수한 A-0 (100 g, 892 mmol) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 물 (8.82 g, 490 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 20°C로 가온하고, 48시간 동안 교반하였다. A-1 (44 g)을 반응 혼합물로부터 증류에 의해 분리시켰다.

[2522]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.96 (s, 1H), 3.11-2.98 (m, 2H).

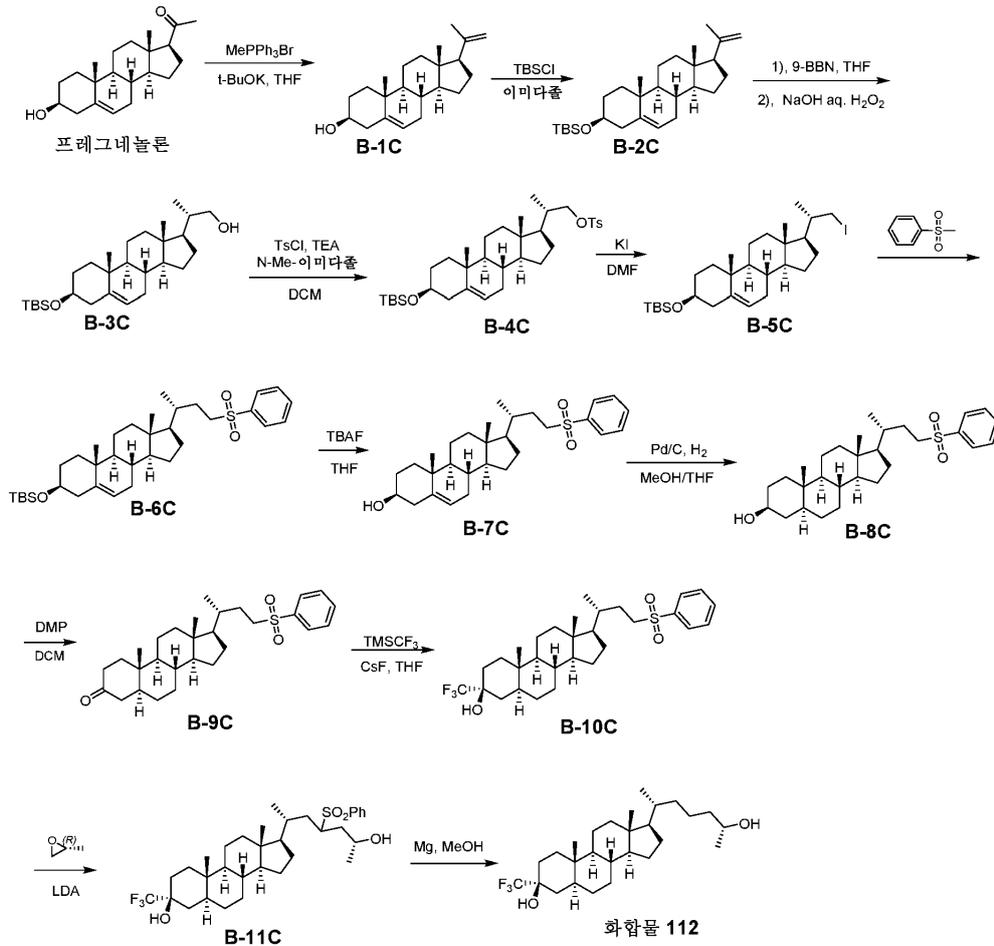
[2523]

에폭시드를 벤질아민에 의해 개환하여 A-1의 e.e.를 측정하였다. A-1 (200 mg, 1.78 mmol)을 건조 벤질아민 (190 mg, 1.78 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 고체가 침전하였으며, 이를 석유에테르로부터 연화처리하여 생성물 (260 mg, 67%)을 고체로서 수득하였다. 이 생성물의 e.e.는 키랄 HPLC에 의해 100%인 것으로 결정되었다. (칼럼: CD-PH 250\*4.6mm I.D., 5 $\mu$ m; 이동상: A 중 B 10%에서 80% (A:물, 0.069% TFA 포함 B:아세트오니트릴); 유량: 0.8mL/분; 칼럼 온도: 30°C).

[2524]

실시예 112.

[2525] 화합물 112의 합성.



[2526]

[2527] 단계 1. THF (4.5 L) 중  $\text{MePPh}_3\text{Br}$  (1.28 kg, 3.6 mol)의 혼합물에  $\text{N}_2$  하에  $15^\circ\text{C}$ 에서  $t\text{-BuOK}$  (404 g, 3.6 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 교반하였다. 프레그네놀론 (950 g, 2.9 mol)을  $65^\circ\text{C}$  미만에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을  $50^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 합한 혼합물을  $15^\circ\text{C}$ 에서 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수성 (1 L)으로 킨칭하였다. THF 층을 분리하였다. 수층을 EtOAc (2 x 2 L)로 추출하였다. 합한 유기 상을 진공 하에 농축시켜 고체를 수득하였다. 고체를 추가로 환류 하에 MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1, 15 L)를 사용한 연화처리에 의해 정제하여 B-1C (940 g, 99%)를 고체로서 수득하였다.

[2528]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.40-5.32 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.36-2.16 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 2H), 1.92-1.62 (m, 9H), 1.61-1.39 (m, 6H), 1.29-1.03 (m, 4H), 1.01 (s, 3H), 0.99-0.91 (m, 1H), 0.59 (s, 3H).

[2529] 단계 2. DCM (30 L) 중 B-1C (4 kg, 12.7 mol)의 용액에  $25^\circ\text{C}$ 에서 이미다졸 (1.72 kg, 25.4 mol) 및 TBSCl (2.86 kg, 19.0 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 L)로 처리하였다. 유기 상을 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 MeOH (15 L)에서 환류 하에 연화처리하여 B-2C (5.02 kg, 92%)를 고체로서 수득하였다.

[2530]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.38-5.28 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.57-3.41 (m, 1H), 2.33-2.11 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.90-1.61 (m, 8H), 1.60-1.38 (m, 6H), 1.28-1.03 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.98-0.91 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.58 (s, 3H), 0.06 (s, 6H).

[2531] 단계 3. THF (8 L) 중 B-2C (1.69 kg, 3.94 mol)의 용액에 9-BBN 이량체 (671 g, 2.75 mol)를 첨가하고, 반응물을  $\text{N}_2$  하에  $25^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였고, 고체가 형성되었다. 반응 혼합물에 에탄올 (2.26 L, 39.4 mol)

및 NaOH (3.94 L, 5 M, 19.7 mol)를 첨가하였고, 혼합물이 투명해졌다. 이어서, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3.94 L, 10 M, 39.4 mol)를 25℃에서 적가하고, 내부 온도를 환류 온도로 상승시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 16시간 동안 교반하였고, 고체가 형성되었다. 이어서 25℃에서 Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (2.5 L, 20% 수성) 및 물 (5 L)을 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 교반기를 끈 후, 투명한 하부 층 및 또 다른 상부 현탁액 층이 형성되었다. 투명한 하부 층을 버렸다. 상부 현탁액 층을 물 (20 L)로 처리하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하였다. 고체를 pH < 9까지 물로 세척하여 습윤 생성물을 수득하였다. 습윤 생성물 B-3C를 DCM (100 L) 중에 용해시켰다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 20 L로 농축시켰다. 잔류물을 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2532] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.40-5.23 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.06-1.91 (m, 2H), 1.89-1.67 (m, 3H), 1.65-1.39 (m, 7H), 1.38-1.08 (m, 6H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.70 (s, 3H), 0.05 (s, 6H).

[2533] 단계 4. DCM (15 L) 중 B-3C (이론적 질량: 5.2 kg, 11.6 mol)의 용액에 25℃에서 N-메틸-이미다졸 (1.37 L, 17.4 mol) 및 TEA (3.2 L, 23.2 mol)를 첨가하였다. 이어서, 내부 온도를 25 내지 30℃로 유지시키기 위해 TsCl (2.53 kg, 13.3 mol)을 용액에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (10 L), 시트르산 (20%, 1 L)을 첨가하였다. HCl (1 M)을 pH = 3까지 첨가하였다. 유기 층을 분리하고, 물 (2 x 10 L), NaHCO<sub>3</sub> (포화 수성 5 L) 및 염수 (5 L)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 B-4C (6.63 kg, 95%, 2 단계)를 고체로서 수득하였다.

[2534] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.37-5.25 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 6.4, 9.2 Hz, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.20 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.84-1.61 (m, 4H), 1.56-1.31 (m, 6H), 1.23-1.02 (m, 5H), 1.02-0.95 (m, 7H), 0.93-0.90 (m, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.63 (s, 3H), 0.05 (s, 6H).

[2535] 단계 5. DMF (300 mL) 중 B-4C (10 g, 16.6 mmol)의 용액에 KI (6.88 g, 41.5 mmol)를 첨가하였다. 현탁액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 (500 mL)로 켄칭하고, PE (3 x 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL)로 연화처리하고, 여과하여 B-5C (7 g, 76%)를 고체로서 수득하였다.

[2536] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.32-5.28 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.32-2.10 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.90-1.35 (m, 13H), 1.30-1.15 (m, 4H), 1.15-0.96 (m, 6H), 0.96-0.80 (m, 10H), 0.71 (s, 3H), 0.06 (s, 6H).

[2537] 단계 6. THF (200 mL) 중 (메틸술포닐) 벤젠 (24.5 g, 157 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70℃에서 n-BuLi (57.2 mL, 143 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하였다. THF (200 mL) 중 B-5C (40 g, 71.8 mmol)의 용액을 25℃에서 적가하였다. 첨가한 후, 반응물을 25℃에서 3시간 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 B-6C (40 g, 95%)를 수득하였다.

[2538] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.90-7.86 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 5.33-5.29 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.17-3.06 (m, 1H), 3.04-2.96 (m, 1H), 2.31-2.11 (m, 3H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.87-1.67 (m, 5H), 1.51-1.40 (m, 7H); 1.24-0.82 (m, 27H); 0.68-0.58 (m, 3H).

[2539] 단계 7. THF (100mL) 중 B-6C (31.0 g, 54.7mmol)의 현탁액에 TBAF (21.4kg, 82.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 65℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물은 투명하게 변화하였다. 혼합물에 물 (300mL)을 첨가하고, 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 냉각시킨 후 여과하였다. 고체를 물 (300ml)로 세척하고, 공기 중에 건조시켜 B-7C (17g, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2540] 단계 8. MeOH (100 mL) 및 THF (100 mL) 중 B-7C (10.5 g, 22.3 mmol)의 용액에 Pd/C (2 g, <1% 물)를 첨가하였다. 이어서, 용액을 30 psi의 수소 하에 25℃에서 48시간 동안 수소화시켰다. 반응을 2회 병렬로 수행하였

다. 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 생성물을 MeCN (100 mL)에 의해 연화처리하여 B-8C (15 g, 71%)를 고체로서 수득하였다.

[2541]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91-7.89 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.60-3.55 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.69-1.64 (m, 3H), 1.53-1.20 (m, 12H), 1.15-0.89 (m, 7H), 0.86 (m, 4H), 0.78 (s, 3H), 0.63-0.56 (m, 4H)

[2542] 단계 9. DCM (50 mL) 중 B-8C (5.0 g, 10.5 mmol)의 용액에 25°C에서 DMP (8.90 g, 21.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$  (50 mL)으로 켄칭하고, pH를 7-8로 조정하였다. 이어서, 포화  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (100 mL)을 용액에 첨가하고, DCM (100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 B-9C (4.6 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[2543]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96-7.86 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 3H), 3.17-3.04 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.42-2.15 (m, 3H), 2.10-1.80 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.55-1.45 (m, 4H), 1.40-1.24 (m, 5H), 1.24-1.15 (m, 1H); 1.14-1.03 (m, 2H); 0.99 (s, 3H); 0.90-0.84 (m, 4H); 0.74-0.65 (m, 1H); 0.63 (s, 3H).

[2544] 단계 10. THF (50 mL) 중 B-9C (4.6 g, 9.77 mmol) 및  $\text{CsF}$  (2.96 g, 19.5 mmol)의 용액에  $\text{TMSCF}_3$  (2.77 g, 19.5 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 교반하고, 10°C 미만에서 30분 동안 유지시켰다. 혼합물에 10°C에서 TBAF (24.4 mL, THF 중 1 M, 24.4 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 교반하고, 10°C 미만에서 30분 동안 유지시켰다. 혼합물에 물 (20 mL)을 첨가하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (PE/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 B-10C (2.4 g, 불순)를 고체로서 수득하였다. 불순한 B-10C (2.4 g)를 정제용 HPLC (칼럼: 페노메나 루나(Phenomena Luna) C18 250\*50mm\*10  $\mu\text{m}$ , 구배: 20-100% B (A= 물 (0.05% $\text{HCl}$ )-ACN, B= 아세토니트릴), 유량: 100 mL/분, 25°C)에 의해 정제하여 B-10C (1.6 g, 30%)를 발포체로서 수득하였다.

[2545]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91-7.89 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 1H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 4H), 1.53-1.01 (m, 13H), 1.07-0.92 (m, 4H), 0.87-0.85 (m, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.68-0.63 (m, 1H), 0.61 (m, 3H).

[2546] 단계 11.  $\text{N}_2$  하에 -65°C에서 THF (0.5 mL) 중 n-BuLi (440  $\mu\text{L}$ , 헥산 중 2.5 M, 1.10 mmol)의 용액에 THF (2.5 mL) 중 B-10C (200 mg, 0.3698 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 혼합물을 -65°C에서 30분 동안 교반하였다. 디이소프로필아민 (111 mg, 1.10 mmol)을 -65°C에서 첨가하였다. 그 후, (R)-2-메틸옥시란 (32.2 mg, 0.5547 mmol)을 -65°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음, 25°C로 서서히 가온하고, 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수성 (30 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 B-11C (250 mg, 조 물질)를 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2547] 단계 12. MeOH (10 mL) 중 B-11C (250 mg, 0.417 mmol)의 용액에 Mg 분말 (398 mg, 16.6 mmol)을 첨가하고,  $\text{NiCl}_2$  (100 mg, 0.771 mmol)를 60°C에서 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 3시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지  $\text{HCl}$  (50 mL, 1M) 및 빙수 (50 mL)로 켄칭하고, EtOAc (2 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수 (2 x 50 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 화합물 112 (33 mg)를 고체로서 수득하였다.

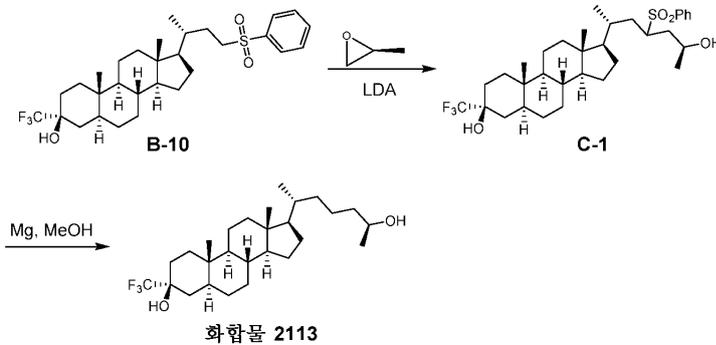
[2548]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80-3.76 (m, 1H), 2.08-1.93 (m, 3H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.54-1.44 (m, 4H), 1.42-1.32 (m, 6H), 1.31-1.22 (m, 5H), 1.20-1.18 (m, 4H), 1.14-0.96 (m, 6H), 0.94-0.86 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.70-0.66 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).

[2549] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.265분, 30-90 AB

[2550] MS MS ESI 계산치  $C_{27}H_{44}F_3O$   $[M+H-H_2O]^+$  441, 실측치 441

[2551] 실시예 113.

[2552] 화합물 2113의 합성.



[2553]

[2554] 단계 1. 질소 하에  $-65^{\circ}C$ 에서 THF (0.5 mL) 중 n-BuLi (440  $\mu$ L, 헥산 중 2.5 M, 1.10 mmol)의 용액에 THF (2.5 mL) 중 B-10 (200 mg, 0.3698 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 혼합물을  $-65^{\circ}C$ 에서 30분 동안 교반하고, 이어서 디이소프로필아민 (111 mg, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 그 후, (S)-2-메틸옥시란 (32.2 mg, 0.5547 mmol)을  $-65^{\circ}C$ 에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음,  $25^{\circ}C$ 로 서서히 가온하고,  $25^{\circ}C$ 에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화  $NH_4Cl$  수성 (30 mL)에 의해 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고,  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 C-1 (250 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2555]

단계 2. MeOH (5 mL) 중 C-1 (250 mg, 조 물질)의 용액에 질소 하에 Mg (202 mg, 8.34 mmol)를 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을  $N_2$  하에  $60^{\circ}C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 수성 HCl (1M, 10 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 포화 수성  $NaHCO_3$  (10 mL) 용액 및 염수 (10 mL)로 세척하고, 무수  $Na_2SO_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (EtOAc/PE = 1/10에서 1/5)에 의해 정제하여 불순한 화합물 2113 (100 mg)을 고체로서 수득하였으며, 이를 DCM/아세토니트릴 (5 mL, 2/3)로부터  $25^{\circ}C$ 에서 재결정화시켜 화합물 2113 (52 mg, 52%)을 고체로서 수득하였다.

[2556]

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.79 (s, 1H), 2.08-1.94 (m, 3H), 1.82-1.79 (m, 2H), 1.66-1.01 (m, 28H), 0.91-0.90 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.71-0.65 (m, 4H).

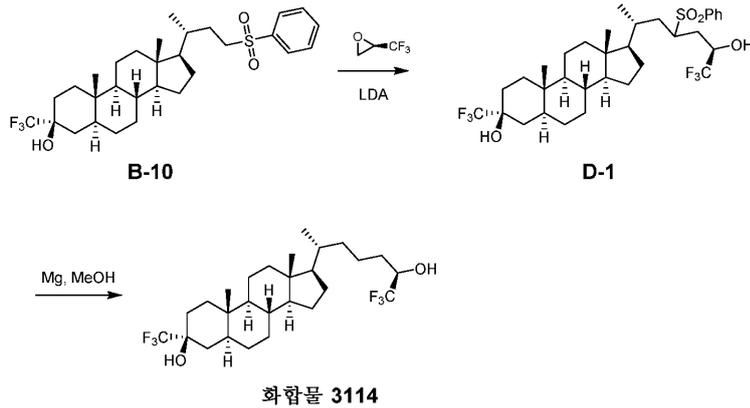
[2557]

LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.267분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $C_{27}H_{44}F_3O$   $[M+H-H_2O]^+$  441, 실측치 441.

[2558]

실시예 114.

[2559] 화합물 3114의 합성.



[2560]

[2561] 단계 1. THF (0.5 mL) 중 디이소프로필아민 (156 mg, 1.55 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 n-BuLi (0.552 mL, 1.38 mmol, 헥산 중 2.5M)를 첨가하였다. 이어서, THF (3 mL) 중 B-10 (300 mg, 0.554 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 30분 동안 교반한 다음, (R)-2-(트리플루오로메틸)옥시란 (A-1) (93.2 mg, 0.831 mmol)을 첨가하고, 반응물을 25°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl (30 mL)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 조 D-1 (350 mg)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2562] 단계 2. MeOH (30 mL) 중 D-1 (350 mg, 0.536 mmol)의 용액에 55°C에서 Mg 분말 (520 mg, 21.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 60°C에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 1N)로 켄칭하고, DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 화합물 3114 (65 mg, 24%)를 고체로서 수득하였다.

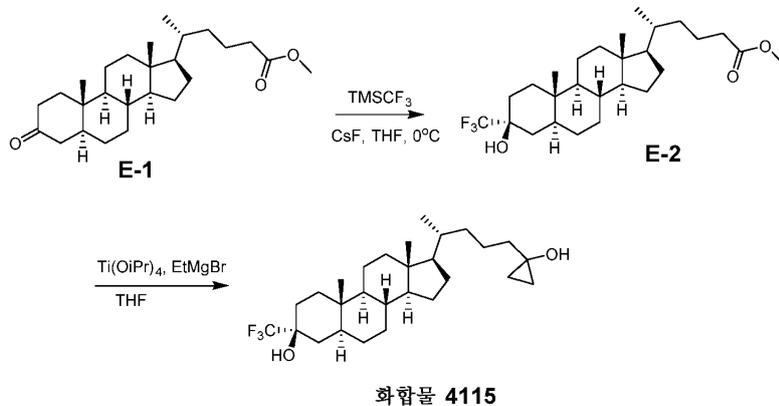
[2563] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.93-3.88 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 5H), 1.50-1.32 (m, 8H), 1.31-1.13 (m, 6H), 1.12-0.96 (m, 5H), 0.95-0.92 (m, 4H), 0.90 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H).

[2564] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.280분, 30-90 AB

[2565] MS ESI 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>6</sub>O [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 495, 실측치 495.

[2566] 실시예 115.

[2567] 화합물 4115의 합성.



[2568]

[2569] 단계 1. THF (5 mL) 중 E-1 (200 mg, mmol, 제조는 W09827106 및 US5856535에 기재되어 있음) 및 CsF (141 mg, 0.99 mmol)의 용액에 TMSCF<sub>3</sub> (150 mg, 0.99 mmol)을 0°C에서 적가하였다. 혼합물을 교반하고, 10°C 미만

서 10분 동안 유지시켰다. 이어서, TBAF (2.5 mL, THF 중 1 M, 2.5 mmol)를 10℃에서 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 10℃ 미만에서 10분 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)을 첨가하여 킨칭하고, EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래프 (PE/EtOAc= 5/1)에 의해 정제하여 E-2 (146 mg, 59%)를 고체로서 수득하였다.

[2570] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.66 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.82-1.77 (m, 2H), 1.71-1.65 (m, 4H), 1.50-1.20 (m, 14H), 1.10-0.99 (m, 5H), 0.92-0.84 (m, 7H), 0.71-0.67 (m, 1H), 0.64 (s, 3H).

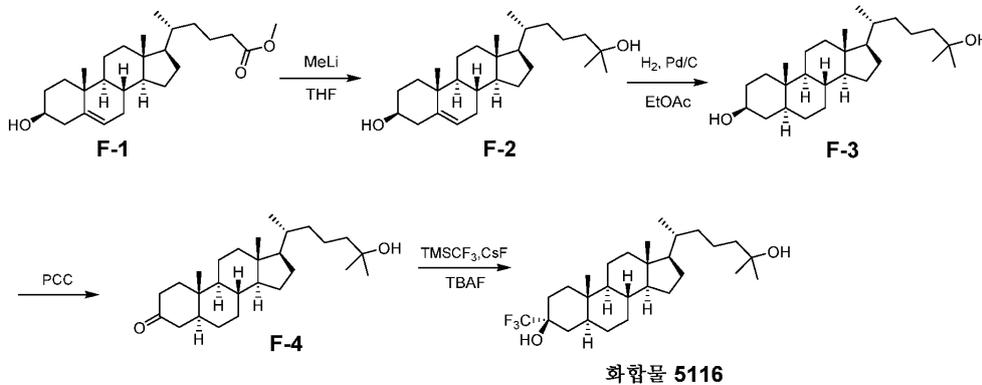
[2571] 단계 2. THF (1.5 mL) 중 E-2 (146 mg, 0.31 mmol)의 용액에 Ti(i-PrO)<sub>4</sub> (87.5 mg, 0.31 mmol)를 첨가하고, 이어서 EtMgBr (0.36 mL, Et<sub>2</sub>O 중 3 M, 1.07 mmol)을 25℃에서 적가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 N<sub>2</sub> 하에 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl (20 mL) 용액으로 킨칭하고, EtOAc (3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 (EtOAc/PE = 5/1)에 의해 정제하여 화합물 4115 (45 mg, 31%)를 고체로서 수득하였다.

[2572] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10-2.03 (m, 1H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.75 (s, 1H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.54-1.35 (m, 10H), 1.31-0.98 (m, 12H), 0.92 (d, J = 6.5Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.74-0.72 (m, 2H), 0.70-0.67 (m, 1H), 0.65 (s, 3H), 0.45-0.43 (m, 2H).

[2573] MS ESI 계산치 C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 471, 실측치 471.

[2574] 실시예 116.

[2575] 화합물 5116의 합성.



[2576]

[2577] 단계 1. THF (70 mL) 중 F-1 (그의 합성에 대해서는 WO 2017007836 참조) (7 g, 17.3 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 0℃에서 MeLi (54.0 mL, 86.4 mmol, 디에틸 에테르 중 1.6 M)를 첨가하였다. 반응물을 25℃로 가온하고, 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수 (200 mL)로 킨칭하고, 여과하고, EtOAc (2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 F-2 (8 g, 조 물질)를 고체로서 수득하였다.

[2578] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.4-5.3 (m, 1H), 3.6-3.45 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.05-1.9 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 3H), 1.54-1.26 (m, 15H), 1.24-1.15 (m, 6H), 1.15-1.1 (m, 6H), 1.01-0.95 (m, 3H), 0.93-0.91 (m, 4H), 0.7-0.6 (m, 3H).

[2579] 단계 2. MeOH/THF (40 mL/10 mL) 중 F-2 (2 g, 4.96 mmol)의 용액에 Pd/C (건조, 10%, 0.8 g)를 첨가하였다. 탈기하고 H<sub>2</sub>로 3회 재충전한 후, 반응 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기 (50 psi) 하에 50℃에서 48시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 진공 하에 농축시켜 F-3 (2 g, 조 물질)을 고체로서 수득하였다.

[2580]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.65-3.50 (m, 1H), 2.01-1.85 (m, 1H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 5H), 1.55-1.50 (m, 8H), 1.49-1.3 (m, 6H) 1.29-1.15 (m, 6H), 1.15-0.95 (m, 9H), 0.94-0.8 (m, 3H), 0.79-0.75 (m, 3H), 0.7-0.5 (m, 4H).

[2581] 단계 3. DCM (20 mL) 중 F-3 (2.06 g, 5.10 mmol)의 용액에 PCC (2.21 g, 10.2 mmol)를 25°C에서 첨가하였다. 반응물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 조 F-4 (1.6 g)를 수득하였으며, 이를 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE 중 EtOAc 0-20%)에 의해 정제하여 F-4 (1.2 g)를 고체로서 수득하였다.

[2582]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.45-2.25 (m, 3H), 2.20-1.9 (m, 3H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.73-1.6 (m, 1H), 1.57-1.25 (m, 14H), 1.24-1.1 (m, 14H) 1.09-0.95 (m, 3H), 0.94-0.79 (m, 3H), 0.77-0.6 (m, 4H).

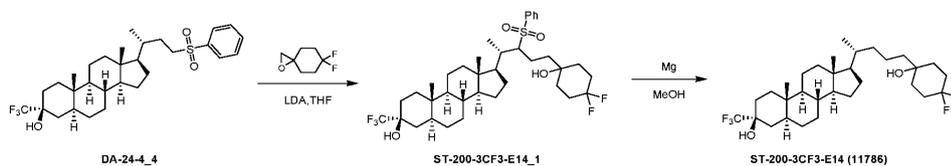
[2583] 단계 4. THF (5 mL) 중 F-4 (100 mg, 248  $\mu\text{mol}$ )의 용액에  $\text{TMSCF}_3$  (176 mg, 1.24 mmol) 및 TBAF (0.5mL, THF 중 1 M, 0.5mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 TBAF (2.48 mL, THF 중 1 M, 2.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 30°C에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (50 mL) 중에 용해시키고, 물 (2 x 50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 화합물 5116 (80 mg)을 고체로서 수득하였다. 조 화합물 5116 50 mg을 아세트니트릴 (10 mL)로 50°C에서 연화처리하였다. 이어서, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 농축시켜 화합물 5116 (20 mg)을 수득하였다.

[2584]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.13-1.97 (m, 2H), 1.96-1.8 (m, 1H), 1.79-1.7 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 4H), 1.60-1.25 (m, 15H), 1.24-1.15 (m, 6H), 1.14-0.92 (m, 7H), 0.9-0.8 (m, 3H), 0.79-0.76 (m, 3H), 0.75-0.55 (m, 4H).

[2585] LCMS Rt = 2분 크로마토그래피에서 1.305분, 30-90 AB, MS ESI 계산치  $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{F}_3\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$  455, 실측치 455.

[2586] 실시예 117

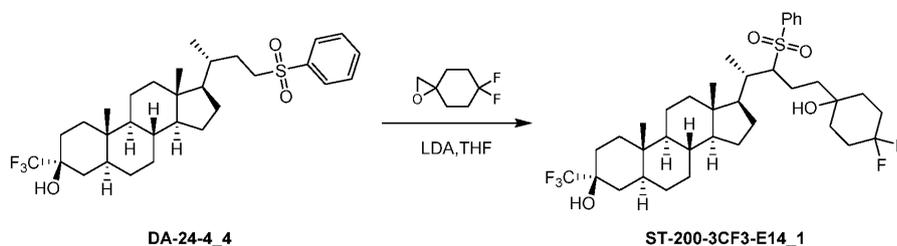
[2587] 11786에 대한 합성



[2588]

[2589] DA-24-4\_4의 합성은 실시예 112에서 확인할 수 있다. 에폭시드의 합성은 실시예 87에서 확인할 수 있다.

[2590] ST-200-3CF3-E14\_1의 합성

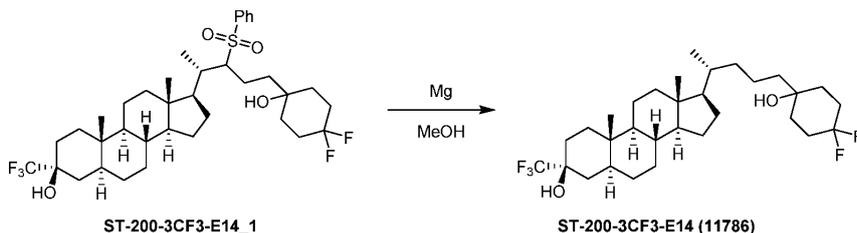


[2591]

[2592] THF (0.5 mL)에 BuLi (0.368 mL, 헥산 중 2.5 M, 0.922 mmol)를 첨가하였다. THF (3 mL) 중 DA-24-4-4 (200 mg, 0.369 mmol)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하고,  $i\text{Pr}_2\text{NH}$  (104 mg, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, 6,6-디플루오로-1-옥사스피로[2.5]옥탄 (163 mg, 0.553 mmol, 50% 순도)의 용액을 -70°C에서 첨가하였다. 혼합물을 -70°C에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25°C로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL, 포화 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30

mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 ST-200-3CF3-E14\_1 (250 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 직접 다음에 사용하였다.

[2593] ST-200-3CF3-E14의 합성



[2594]

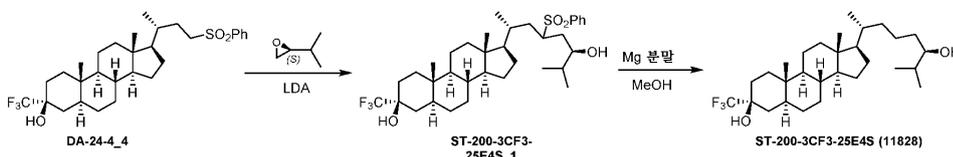
[2595] MeOH (20 mL) 중 ST-200-3CF3-E14\_1 (250 mg, 0.362 mmol)의 용액에 55°C에서 Mg 분말 (349 mg, 14.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 1 N)로 켄칭하고, DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 ST-200-3CF3-E14 (22 mg, 11%)를 고체로서 수득하였다.

[2596] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10-2.01 (m, 3H), 1.99-1.88 (m, 4H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 7H), 1.56-1.32 (m, 10H), 1.31-1.13 (m, 7H), 1.11-0.97 (m, 6H), 0.95-0.86 (m, 4H), 0.84 (s, 3H), 0.65 (s, 3H).

[2597] LCMS Rt = 2.0분 크로마토그래피에서 1.329분, 30-90 AB, 순도 98.9%, MS는 상이한 방법에 의해 분자 이온을 나타내지 않음.

[2598] 실시예 118

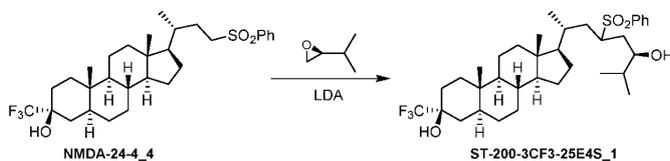
[2599] 11828에 대한 합성



[2600]

[2601] DA-24-4\_4의 합성은 실시예 112에서 확인할 수 있다.

[2602] ST-200-3CF3-25E4S\_1의 합성



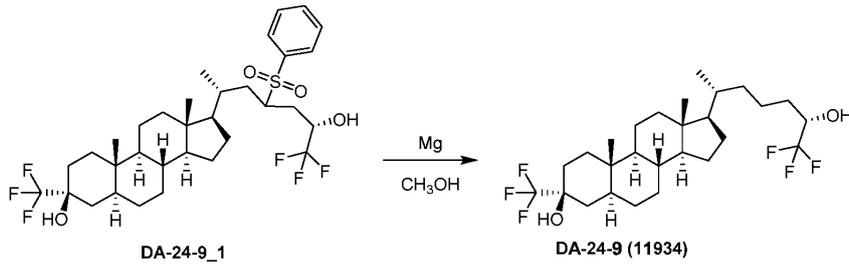
[2603]

[2604] THF (1 mL) 중 n-BuLi (0.46 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.15 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 THF (4 mL) 중 DA-24-4\_4 (250 mg, 0.46 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 혼합물을 -70°C에서 30분 동안 교반하였다. 디이소프로필아민 (116 mg, 1.15 mmol)의 용액을 -70°C에서 적가한 다음, (S)-2-이소프로필옥시탄 (59.6 mg, 0.69 mmol)의 용액을 -70°C에서 적가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 교반한 다음 25°C로 서서히 가온하였다. 반응 혼합물을 25°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH<sub>4</sub>Cl 수성 (5 mL)에 의해 켄칭하고, EtOAc (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 (30 mL)로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 ST-200-3CF3-25E4S\_1 (500 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.



였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2617] DA-24-9의 합성



[2618]

[2619] 건조 메탄올 (50 mL) 중 DA-24-9\_1 (250 mg, 0.382 mmol) 및 NiCl<sub>2</sub> (4.92 mg, 0.038 mmol)의 용액에 50℃에서 교반하면서 N<sub>2</sub> 하에 Mg 분말 (364 mg, 15.2 mmol)을 4 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 1N)로 켄칭하고, EtOAc (3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-15%)에 의해 정제하여 불순한 DA-24-9 (65 mg)를 고체로서 수득하였으며, 이를 n-헥산 (10 mL)으로부터 68℃에서 2시간 동안 연화처리하여 DA-24-9 (23 mg, 12%)를 고체로서 수득하였다.

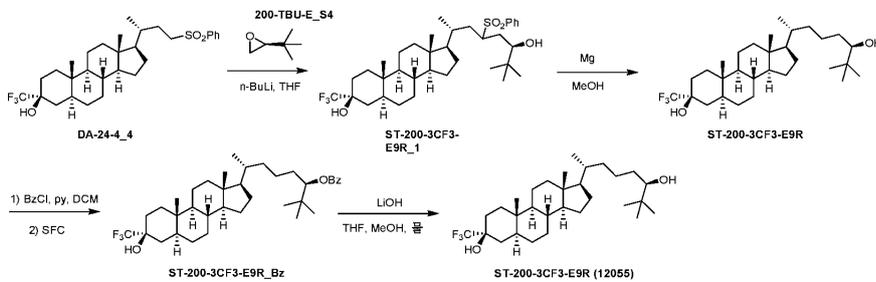
[2620] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.95-3.85 (m, 1H), 2.08-1.90 (m, 4H), 1.70-1.58 (m, 7H), 1.50-1.13 (m, 14H), 1.13-0.98 (m, 5H), 0.98-0.85 (m, 4H), 0.85 (s, 3H), 0.70-0.60 (m, 4H).

[2621] HPLC Rt =8.0분 크로마토그래피에서 3.15분, 50-100\_AB\_1.2 mL\_E, 순도 100%.

[2622] HRMS MS ESI 계산치 C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>F<sub>6</sub> [M+H-H<sub>2</sub>O]+ 495.3056, 실측치 495.3050.

[2623] 실시예 120

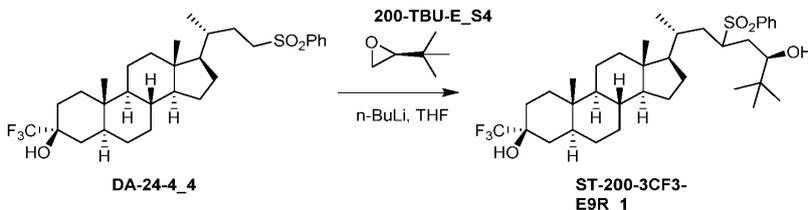
[2624] 12055의 합성



[2625]

[2626] DA-24-4\_4의 합성은 실시예 112에서 확인할 수 있다.

[2627] ST-200-3CF3-E9R\_1의 합성

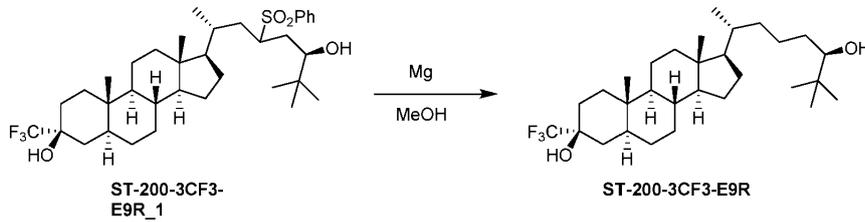


[2628]

[2629] THF (0.5 mL)에 BuLi (0.46 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.15 mmol)를 첨가하였다. THF (3 mL) 중 DA-24-4\_4 (250 mg, 0.462 mmol)의 용액을 -70℃에서 첨가하였다. -70℃에서 1시간 동안 교반한 후, 디이소프로필아민 (130 mg, 1.29 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, (S)-2-(tert-부틸)옥시란 (69.4 mg, 0.693 mmol)을 -70℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -70℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 NH<sub>4</sub>Cl (50 mL, 포화 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유

기 층을 분리하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 ST-200-3CF3-E9R\_1 (250 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2630] ST-200-3CF3-E9R의 합성

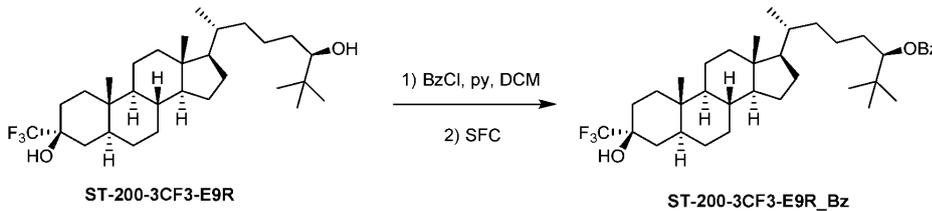


[2631]

[2632] MeOH (20 mL) 중 ST-200-3CF3-E9R\_1 (250 mg, 0.390 mmol)의 용액에 55°C에서 Mg 분말 (374 mg, 15.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 1 M)로 켄칭하고, DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 ST-200-3CF3-E9R (150 mg, 77%)을 고체로서 수득하였다. 이 물질을 후속 단계에 제시된 바와 같이 화합물의 정제를 용이하게 하기 위해 벤조이트 에스테르로 전환시켰다.

[2633] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.22-3.15 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.58-0.97 (m, 23H), 0.97-0.80 (m, 15H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).

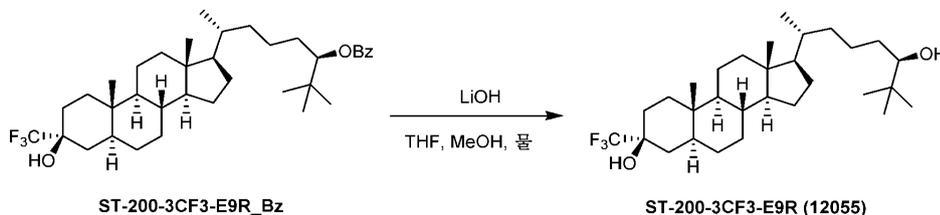
[2634] ST-200-3CF3-E9R\_Bz의 합성



[2635]

[2636] DCM (2 mL) 중 ST-200-3CF3-E9R (180 mg, 0.359 mmol)의 용액에 py (567 mg, 7.18 mmol) 및 BzCl (251 mg, 1.79 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL, 10% 수성), HCl (5 mL, 2 M)로 세척하고, 정제용-TLC (PE:EtOAc=50:1)에 의해 정제하여 ST-200-3CF3-E9R\_Bz (150 mg)를 고체로서 수득하였다. 조 ST-200-3CF3-E9R\_Bz (150 mg)를 SFC (기기: SFC-14; 칼럼: AD (250mm\*30mm,10um); 조건: 0.1%NH<sub>3</sub>/EtOH; 개시 B: 30%; 종료 B: 30%; 유량 (ml/분): 60ML/분; 주입: 180)에 의해 정제하여 순수한 ST-200-3CF3-E9R\_Bz (100 mg)를 오일로서 수득하였다.

[2637] ST-200-3CF3-E9R의 합성



[2638]

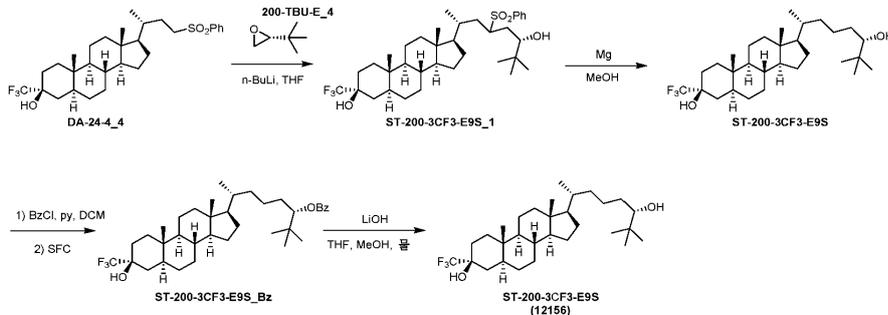
[2639] THF (1 mL) 중 ST-200-3CF3-E9R\_Bz (100 mg, 0.165 mmol)의 용액에 MeOH (0.5 mL), 물 (0.5 mL) 및 LiOH.H<sub>2</sub>O (69.2 mg, 1.65 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50°C에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/DCM/EtOAc = 40/1/1에서 20/1/1)에 의해 정제하여 ST-200-3CF3-E9R (60 mg, 73%)을 고체로서 수득하였다. 불순한 것을 MeCN (0.5 mL)으로부터 재결정화시켜 ST-200-3CF3-E9R (22 mg)을 고체로서 수득하였다.

[2640]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.18 (dd,  $J = 5.2, 10.0$  Hz, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.88-1.75 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.55-1.28 (m, 12H), 1.28-0.95 (m, 10H), 0.91 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).

[2641] HPLC Rt = 8.0분 크로마토그래피에서 6.63분, 50-100\_AB\_E, 순도 97.3%.

[2642] 실시예 121

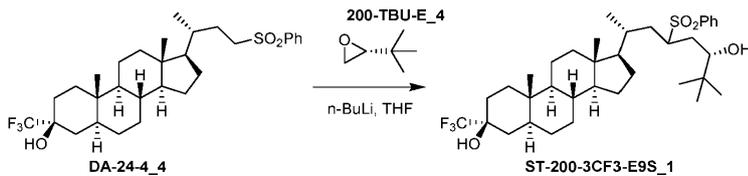
[2643] 12156에 대한 합성



[2644]

[2645] DA-24-4\_4의 합성은 실시예 112에서 확인할 수 있다.

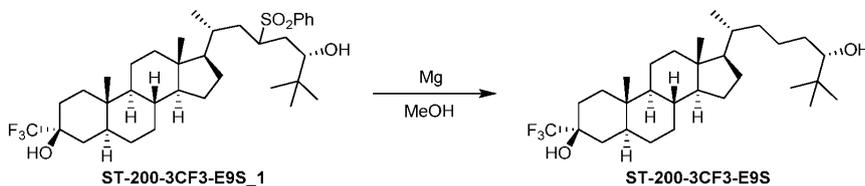
[2646] ST-200-3CF3-E9S\_1의 합성



[2647]

[2648] THF (0.5 mL)에 BuLi (0.46 mL, 헥산 중 2.5 M, 1.15 mmol)를 첨가하였다. THF (3 mL) 중 DA-24-4\_4 (250 mg, 0.462 mmol)의 용액을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다.  $-70^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, 디이소프로필아민 (130 mg, 1.29 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, (R)-2-(tert-부틸)옥시란 (69.4 mg, 0.693 mmol)을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 첨가하였다. 혼합물을  $-70^\circ\text{C}$ 에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을  $25^\circ\text{C}$ 로 가온하고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 mL, 포화 수성)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 ST-200-3CF3-E9S\_1 (250 mg, 조 물질)을 고체로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.

[2649] ST-200-3CF3-E9S의 합성

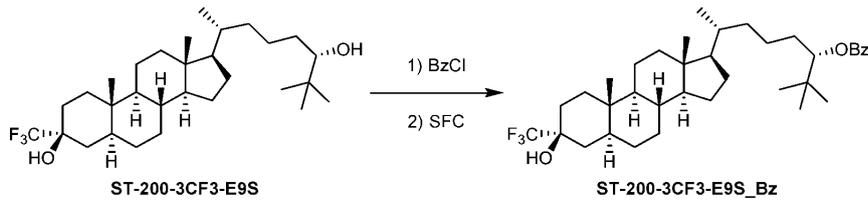


[2650]

[2651] 건조 메탄올 (20 mL) 중 ST-200-3CF3-E9S\_1 (250 mg, 0.390 mmol) 및  $\text{NiCl}_2$  (5.03 mg, 0.039 mmol)의 용액에  $50^\circ\text{C}$ 에서 교반하면서  $\text{N}_2$  하에 Mg 분말 (374 mg, 15.6 mmol)을 4 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을  $60^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 반응물이 투명해질 때까지 HCl (50 mL, 1 M)로 켄칭하고, DCM (2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0-10%)에 의해 정제하여 ST-200-3CF3-E9S (120 mg, 61%)를 고체로서 수득하였다.

[2652]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.22-3.12 (m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.76-1.58 (m, 4H), 1.58-1.32 (m, 7H), 1.32-0.94 (m, 18H), 0.94-0.88 (m, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.65 (m, 4H).

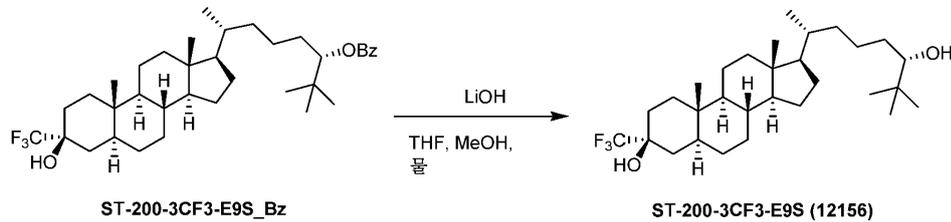
[2653] ST-200-3CF3-E9S\_Bz의 합성



[2654]

[2655] DCM (2 mL) 중 ST-200-3CF3\_E9S (120 mg, 0.239 mmol)의 용액에 py (377 mg, 4.77 mmol) 및 BzCl (167 mg, 1.19 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> (5 mL, 10% 수성), HCl (5 mL, 2 M)로 세척하고, 정제용-TLC (PE:EtOAc=50:1)에 의해 정제하여 ST-200-3CF3-E9R\_Bz (140 mg)를 고체로서 수득하였다. 조 ST-200-3CF3-E9S\_Bz (140 mg)를 SFC (기기: SFC-14; 칼럼: AD (250mm\*30mm,10um); 조건: 0.1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH; 개시 B: 30%; 종료 B: 30%; 유량 (ml/분): 60ML/분; 주입: 60)에 의해 정제하여 순수한 ST-200-3CF3-E9S\_Bz (100 mg)를 오일로서 수득하였다.

[2656] ST-200-3CF3-E9S의 합성



[2657]

[2658] THF (1 mL) 중 ST-200-3CF3-E9S\_Bz (100 mg, 0.165 mmol)의 용액에 MeOH (0.5 mL), 물 (0.5 mL) 및 LiOH.H<sub>2</sub>O (69.2 mg, 1.65 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 72시간 동안 교반하였다. 혼합물에 물 (2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc (5 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 칼럼 (PE/DCM/EtOAc = 40/1/1에서 20/1/1)에 의해 정제하여 ST-200-3CF3-E9S (60 mg, 73%)를 고체로서 수득하였다. 불순한 것을 MeCN (1 mL)으로부터 재결정화시켜 ST-200-3CF3-E9S (35 mg)를 고체로서 수득하였다.

[2659] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.22-3.12 (m, 1H), 2.10-1.92 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 5H), 1.55-1.28 (m, 10H), 1.28-0.93 (m, 11H), 0.91 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.74-0.67 (m, 1H), 0.65 (s, 3H).

[2660] HPLC Rt = 8.0분 크로마토그래피에서 6.61분, 50-100\_AB\_E, 순도 100%.

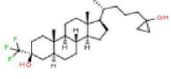
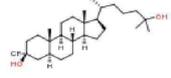
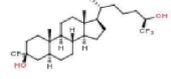
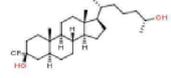
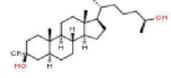
[2661] 실시예 123

[2662] 생물학적 데이터

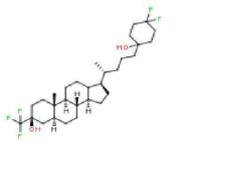
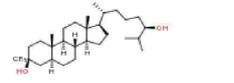
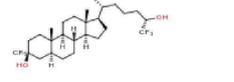
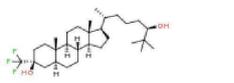
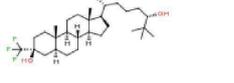
[2663] 실험을 실시예 2에 기재된 바와 같이 수행하였고, 결과를 표 2-60에 제시한다.

[2664]

표 2-60

	화합물	Avg EC50 2A (nM)	Avg Emax 2A (%)	Avg EC50 2B (nM)	Avg Emax 2B (%)
		91.9	186.5	113.6	195.2
		101.7	185.1	130.4	213.8
		382.1	318.0	243.5	293.6
		480.1	92.6	478.0	150.8
		380.4	402.7	412.8	285.0

[2665]

	11786	583.9	152.0	1008.7	151.0
	11828	146.6	142.3	76.9	114.5
	11934	729.2	113.4	469.7	70.0
	12055	506.2	113.8	1134.5	184.7
	12156	153.9	43.2	2456.4	111.2

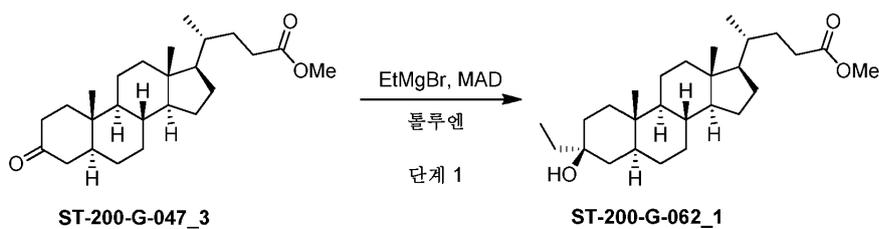
[2666]

[2667]

[2668]

실시예 125

합성



[2669]

[2670]

[2671]

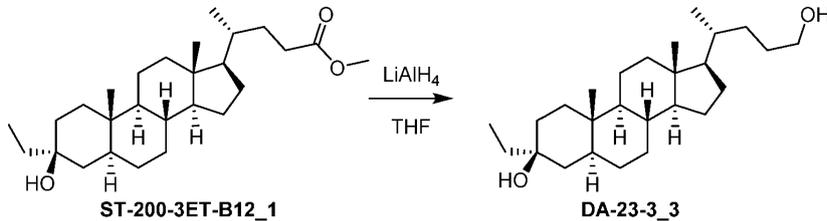
톨루엔 (50 mL) 중 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀 (17 g, 77.1 mmol)의 용액에 10°C에서 트리메틸알루미늄 (19.2 mL, 톨루엔 중 2M)을 첨가하였다. 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이 MAD 용액을 후속 단계에 분석 없이 직접 사용하였다.

톨루엔 (50 mL) 중 MAD (77.1 mmol)의 용액에 N<sub>2</sub> 하에 -70°C에서 톨루엔 (20 mL) 중 (R)-메틸 4-((5S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-10,13-디메틸-3-옥소헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일) 펜타노에이트 (5 g, 12.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반하였다. EtMgBr (12.7 mL, 3M)의 용액을 -70°C에서 적가하였다. 혼합물을 -70°C에서 추가로 3시간 동안 교반하였다. TLC가 대부분의 출발 물질이 소모되었고 신규한 스팟이 생성되었음을 나타내었을 때, 반응 혼합물을 시트르산 (150 mL, 포화수성)으로 톨루엔으로 추출하였다. 반응물을 25°C로 가온하였다. 유기부를 분리하고, 진공 하에 농축시켰다. 조 물질을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (EA:PE = 200:1에서 10:1)에 의해 정제하여 (R)-메틸 4-((3S,5S,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-3-에틸-3-히드록시-10,13-디메틸헥사데카히드로-1H-시클로펜타[a]페난트렌-17-일)펜타노에이트 (3.8 g)를 고체로서 수득하였다.

[2672]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.66 (s, 3H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.94 (td,  $J = 3.3, 12.5$  Hz, 1H), 1.90-1.73 (m, 2H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.56-0.84 (m, 28H), 0.82 (s, 3H), 0.64 (s, 4H).

[2673] 실시예 126:

[2674] DA-23-3\_3의 합성

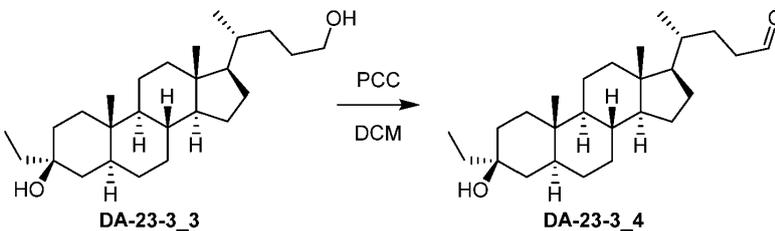


[2675]

[2676]  $\text{LiAlH}_4$  (198 mg, 2.54 mmol)를 THF (10 mL) 중 ST-200-3ET-B12\_1 (1.1 g, 2.62 mmol)의 용액에  $\text{N}_2$  하에  $0^\circ\text{C}$ 에서 3 부분으로 첨가하였다.  $20^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을  $0^\circ\text{C}$ 에서 물 (10 mL)로 킨칭하고, 이어서 HCl (10 mL, 1 mol/L)을 첨가하였다. 수성 상을 EtOAc (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염수 (2 x 10 mL)로 세척하고, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 칼럼 (PE 중 EtOAc 0~50%)에 의해 정제하여 DA-23-3\_3 (1 g, 98%)을 고체로서 수득하였다.

[2677]  $^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  400MHz  $\delta$  3.65-3.55 (m, 2H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 13H), 1.40-1.19 (m, 7H), 1.19-0.98 (m, 7H), 0.98-0.80 (m, 11H), 0.66-0.61 (m, 4H).

[2678] DA-23-3\_4의 합성

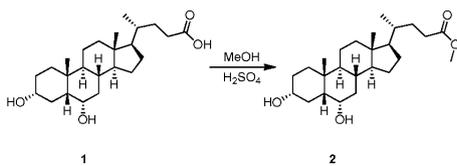


[2679]

[2680] 무수 DCM (30 mL) 중 DA-23-3\_3 (1 g, 2.55 mmol)의 용액에 실리카 겔 (1 g) 및 PCC (1.09 g, 5.10 mmol)를 첨가하였다.  $20^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피 (PE/EA = 50/1에서 10/1)에 의해 정제하여 DA-23-3\_4 (600 mg, 60%)를 고체로서 수득하였다.

[2681]  $^1\text{H}$  NMR  $\text{CDCl}_3$  400MHz  $\delta$  9.98-9.97 (m, 1H), 2.50-2.20 (m, 2H), 2.05-1.50 (m, 3H), 1.50-1.19 (m, 15H), 1.19-0.99 (m, 7H), 0.99-0.82 (m, 12H), 0.70-0.55 (m, 4H).

[2682] 실시예 127:

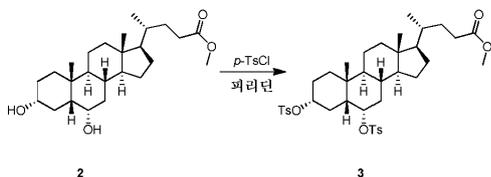


[2683]

[2684] 건조 MeOH (500 mL) 중 화합물 1 (100 g, 255 mmol, 1.0 당량)의 용액에 진한  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (14 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 환류 하에 밤새 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 수성 포화  $\text{NaHCO}_3$  용액 (0.5 L)으로 킨칭한 다음, 증발시켜 MeOH를 제거하였다. 잔류물 혼합물을 EtOAc (300 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 (200 mL)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 증발시켜 생성물 (100 g 조 물질, 96%)을 분말로서 수득

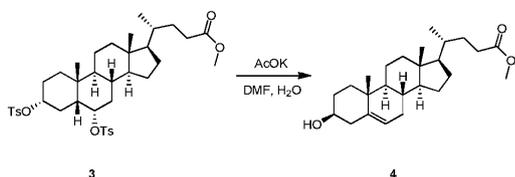
하였다.

[2685]  $^1\text{H}$  NMR: (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.09-4.02 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.63-3.58 (m, 1H), 2.39-2.31 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.91-1.55 (m, 10H), 1.52-1.02 (m, 14H), 0.95-0.88 (m, 6H), 0.62 (s, 3H).



[2686]

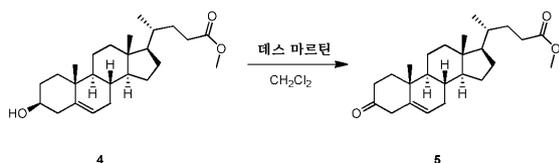
[2687] 건조 피리딘 (0.8 L) 중 화합물 2 (250 g, 615 mmol, 1.0 당량)의 용액에 건조 피리딘 (200 mL) 중 TsCl (352 g, 1844 mmol, 3.0 당량)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 얼음 칩을 혼합물에 서서히 첨가하고, 침전된 고체를 여과하고, 수성 10% HCl 용액 (400 mL x 3) 및 물 (400 mL x 2)로 세척한 다음, 증발 건조시켜 조 생성물 (500 g, 조 물질)을 분말로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 직접 사용하였다.



[2688]

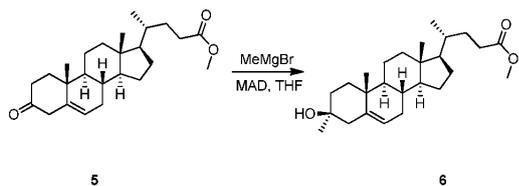
[2689] 화합물 3 (250 g 조 물질),  $\text{CH}_3\text{COOK}$  (24 g, 245 mmol, 0.77 당량), 물 (150 mL) 및 DMF (900 mL)의 혼합물을 환류 하에 24시간 동안 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각시키고, 얼음 칩을 서서히 첨가하였다. 침전된 고체를 여과하고, 물 (100 mL x 2)로 세척하였다. 조 고체를 실리카 겔 칼럼 (PE/EtOAc = 8/1)에 의해 정제하여 화합물 4 (40 g, 수율 34.3%, 2 단계)를 고체로서 수득하였다.

[2690]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.32-5.38 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.47-3.57 (m, 1H), 2.16-2.41 (m, 4H), 1.93-2.04 (m, 2H), 1.74-1.92 (m, 4H), 1.30-1.59 (m, 9H), 0.90-1.19 (m, 12H), 0.68 (s, 3H)



[2691]

[2692] 건조  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700 mL) 중 화합물 4 (33 g, 85 mmol, 1.0 당량)의 용액에 데스-마르틴 시약 (72 g, 170 mmol, 2.0 당량)을 0°C에서 조금씩 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (PE:EA = 3:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을  $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = 1:3$ 의 포화 수용액 (250 mL)으로 퀘칭하였다. 유기 상을 염수 (200 mL x 2)로 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 목적 생성물 (35 g, 조 물질)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

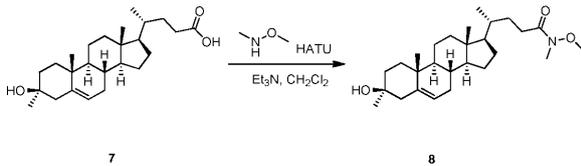


[2693]

[2694] 톨루엔 (200 mL) 중 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀 (185 g, 0.84 mol)의 교반 용액에  $\text{Me}_3\text{Al}$  (210 mL, 0.42 mmol, 헥산 중 2 M)의 용액을 첨가한 후 실온에서 1시간 동안 교반하여 새로이 제조한, 톨루엔 중 MAD (0.42

mol, 3.0 당량)의 용액에, 톨루엔 (200 mL) 중 화합물 5 (54 g, 0.14 mol, 1.0 당량)의 용액을 질소 하에 -78 °C에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, MeMgBr (140 mL, 0.42mol, 3.0 당량, 에테르 중 3 M)의 용액을 -78°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -40°C로 가온하고, 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. TLC (PE:EA = 3:1)는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타내었다. 혼합물을 수성 포화 NH<sub>4</sub>Cl 용액 (100 mL)에 붓고, EtOAc (300 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 PE:EA = 10:1로 용리시키면서 정제하여 순수한 표적 (30 g, 53%)을 분말로서 수득하였다.

[2695] <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDC13) δ 5.31-5.29 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.39-2.33 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 3H), 1.85-1.68 (m, 4H), 1.59-1.40 (m, 8H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.17-1.01 (m, 11H), 0.93-0.91 (m, 4H), 0.67 (s, 3H).



[2696] 500 mL 무수 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중 화합물 7 (32.0 g, 82.35 mmol), N,O-디메틸히드록실아민 (16.07 g, 164.70 mmol), HATU (37.57 g, 98.82 mmol) 및 Et<sub>3</sub>N (46.0 mL, 329.40 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 이어서, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>를 혼합물에 첨가하고, 생성된 용액을 물, 1 N HCl 수성, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 (PE:EtOAc=10:1 내지 3:1)에 의해 정제하여, 목적 화합물 8 (17.0 g, 수율: 47.8%)을 고체로서 수득하였다.

[2698] <sup>1</sup>H NMR: (400 MHz, CDC13) δ 5.31-5.29 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.47-2.29 (m, 3H), 2.04-1.68 (m, 7H), 1.60-1.43 (m, 7H), 1.38-1.30 (m, 2H), 1.20-1.08 (m, 6H), 1.03-0.91 (m, 8H), 0.68 (s, 3H).

[2699] 다른 실시양태

[2700] 청구항에서 단수표현은, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 하나 또는 하나 초과를 의미할 수 있다. 군의 하나 이상의 구성원들 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은, 달리 나타내지 않는 한 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한, 군 구성원 중 하나, 하나 초과 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되어 있는 경우에 충족된 것으로 간주된다. 본 발명은 군의 정확하게 하나의 구성원이 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되어 있는 실시양태를 포함한다. 본 발명은 군 구성원 중 하나 초과, 또는 모두가 주어진 생성물 또는 공정에 존재하거나, 그에 사용되거나, 또는 달리 그와 관련되어 있는 실시양태를 포함한다.

[2701] 게다가, 본 발명은 열거된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한사항, 요소, 조항 및 서술적 용어가 또 다른 청구항에 도입된 모든 변형, 조합 및 순열을 포괄한다. 예를 들어, 또 다른 청구항에 대해 종속항인 임의의 청구항은 동일한 기반 청구항에 대해 종속항인 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 변형될 수 있다. 요소가 목록으로서, 예를 들어 마쿠쉬 군 포맷으로 제시된 경우, 요소의 각각의 하위군이 또한 개시되며, 임의의 요소(들)가 이러한 군으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정한 요소 및/또는 특색을 포함하는 것으로 언급된 경우, 본 발명 또는 본 발명의 측면의 특정 실시양태는 이러한 요소 및/또는 특색으로 이루어지거나 또는 그로 본질적으로 이루어진 것으로 이해되어야 한다. 단순성의 목적을 위해, 이들 실시양태가 이들 용어로 본원에 구체적으로 제시되지는 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방적이라도 의도되며 추가의 요소 또는 단계의 포함을 허용한다는 것에 유의해야 한다. 범위가 주어진 경우, 종점들이 포함된다. 게다가, 달리 나타내지 않는 한 또는 문맥 및 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해로부터 달리 명백하지 않는 한, 범위로서 표현된 값들은 본 발명의 상이한 실시양태에서 언급된 범위 내의 임의의 구체적 값 또는 하위범위를, 문맥이 달리 명백하게 지시하지 않는 한, 범위 하한치의 단위의 1/10으로 가정할 수 있다.

[2702] 본 출원은 다양한 하여된 특허, 공개 특허 출원, 학술지 논문, 및 다른 공개물을 언급하며, 이들 모두는 본원에

참조로 포함된다. 임의의 포함된 참고문헌과 본 명세서 사이에 상충이 존재하는 경우, 본 명세서가 우선할 것이다. 또한, 선행 기술에 속하는 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는 청구항 중 어느 한 항 이상으로부터 명백하게 배제될 수 있다. 이러한 실시양태는, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 것으로 간주되기 때문에, 배제가 본원에 명백하게 제시되지 않더라도 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 특정한 실시양태는, 선행 기술의 존재와 관련이 있는지에 관계 없이, 임의의 이유로 임의의 청구항으로부터 배제될 수 있다.

[2703]

관련 기술분야의 통상의 기술자는 상용 실험을 초과하지 않는 실험을 사용하여 본원에 기재된 구체적 실시양태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 또는 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기재된 본 실시양태의 범주는 상기 설명에 제한되는 것으로 의도되지 않고, 오히려 첨부된 청구항에 제시된 바와 같다. 관련 기술분야의 통상의 기술자는, 하기 청구항에 정의된 바와 같은 본 발명의 취지 또는 범주로부터 벗어나지 않으면서, 이러한 설명의 다양한 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것을 인지할 것이다.