



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0047425
(43) 공개일자 2023년04월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 211/72 (2006.01) A61K 31/445 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 211/72 (2013.01)
A61K 31/445 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7007048
(22) 출원일자(국제) 2021년07월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월27일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2021/108875
(87) 국제공개번호 WO 2022/022559
국제공개일자 2022년02월03일
(30) 우선권주장
PCT/CN2020/105513 2020년07월29일 중국(CN)
- (71) 출원인
상하이 큐어진 파마슈티컬 컴퍼니 리미티드
중국 상하이 201210 미들 가오케 로드 넘버. 1976
빌딩 비 사우스 오브 4티에이치 플로어
- (72) 발명자
구 지키양
미국 20194 버지니아주 레스턴 스톤 스톤 스트로우 드라이브 11286
장 유안차오
미국 20759 메릴랜드주 풀턴 엘름우드 로드 7702
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김진희, 김태홍

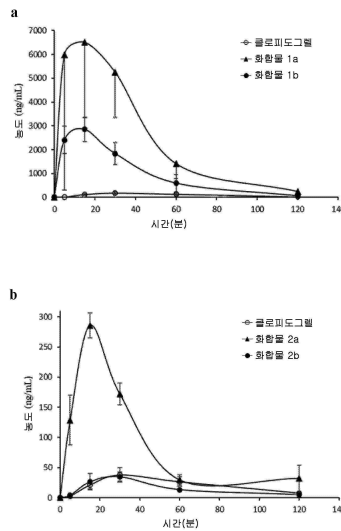
전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 항혈소판 약물 및 이의 용도

(57) 요약

본 개시내용은 혈소판 응집 억제 활성을 나타내는 화합물뿐만 아니라 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 이들 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의한 혈관 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 7/02 (2018.01)

A61P 9/00 (2018.01)

A61P 9/10 (2018.01)

(72) 발명자

혜 공신

중국 상하이 201210 미들 가오케 로드 넘버. 1976
빌딩 비 사우스 오브 4티에이치 플로어

호우 카이

중국 상하이 201210 미들 가오케 로드 넘버. 1976
빌딩 비 사우스 오브 4티에이치 플로어

우 하오

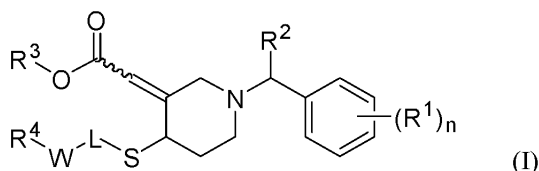
중국 상하이 201210 미들 가오케 로드 넘버. 1976
빌딩 비 사우스 오브 4티에이치 플로어

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



상기 식에서,

$\sim\sim\sim$ 는 Z 또는 E 배치의 이중 결합을 나타내고;

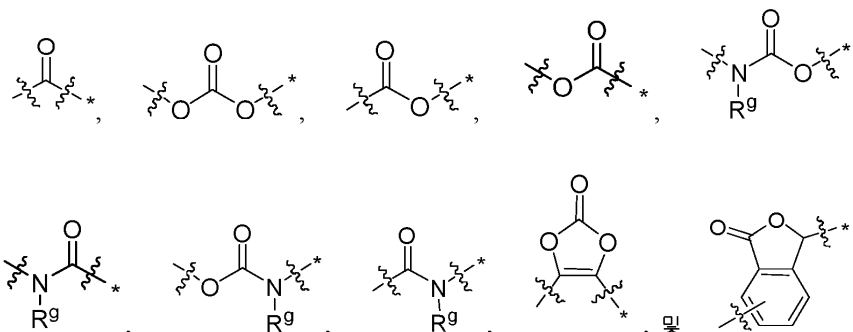
R^1 은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 및 헤테로알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 및 헤테로알키닐 각각은 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환되고;

R^2 는 $-C(O)R^b$ 이며;

R^3 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알키닐로 선택적으로 치환되며;

L은 직접 결합, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 하나 이상의 R^f 로 선택적으로 치환되며;

W는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고:



여기서 W의 * 말단은 L에 연결되며;

R^4 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬,

헤테로알케닐, 헤테로알키닐로 선택적으로 치환되며;

R^a 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노, 니트로, 또는 $-NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-NR^cR^d$ 및 $-OR^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^c 및 R^d 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 또는 아미노로 선택적으로 치환되며;

R^e 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알키닐로 선택적으로 치환되며;

R^f 각각은 독립적으로 수소, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

2개의 R^f 는 이들 모두가 부착된 원자와 함께 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 또는 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노 및 알킬로 선택적으로 치환되며;

R^g 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 또는 아미노로 선택적으로 치환되고;

n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록실, 아미노, 알킬, 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬 및 헤테로알킬 각각은 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

제2항에 있어서, R^a 각각은 독립적으로 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 메틸 또는 트리플루오로메틸인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^1 은 플루오로 또는 클로로인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항에 있어서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이며, R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, $-NR^cR^d$ 및 $-OR^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제6항에 있어서, R^c 및 R^d 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 및 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬 및 알케닐 각각은 할로겐 또는 하이드록실로 선택적으로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제6항에 있어서, R^e 는 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로겐, 하이드록실, 아미노 또는 알킬로 선택적으로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제1항에 있어서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 포화된 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

제9항에 있어서, R^e 는 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제10항에 있어서, R^e 는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항에 있어서, R^2 는 $-C(O)$ -사이클로프로필 또는 $-C(O)OCH_3$ 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제1항에 있어서, R^3 은 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬 및 헤테로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 및 헤테로알케닐 각각은 시아노, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 또는 알킬로 선택적으로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제1항에 있어서, R^3 은 수소가거나 또는 할로겐, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환된 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제1항에 있어서, R^3 은 수소, 메틸, 에틸, 또는 프로필인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 16

제15항에 있어서, R^3 은 수소인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항에 있어서, L은 직접 결합, 알킬, 헤테로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 및 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 각각은 하나 이상의 R^f로 선택적으로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제17항에 있어서, R^f 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제17항에 있어서, 2개의 R^f는 이들 모두가 부착된 원자와 함께 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노 및 알킬로 선택적으로 치환된 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬을 형성하는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 20

제1항에 있어서, L은 하나 이상의 R^f로 선택적으로 치환된 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

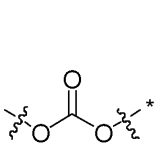
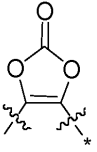
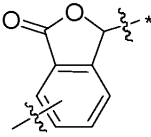
청구항 21

제20항에 있어서, R^f 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

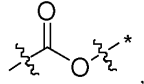
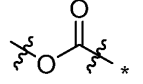
청구항 22

제1항에 있어서, L은 직접 결합, -CH₂-, -CH(CH₃)- 또는 -C(CH₃)₂-인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

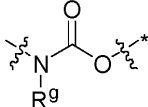
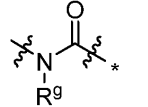
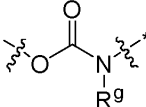
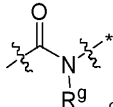
청구항 23

제1항에 있어서, W는 , , 또는 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제1항에 있어서, W는 , , 또는 인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

제1항에 있어서, W는 , ,  또는  인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 26

제25항에 있어서, R^g는 수소, 알킬 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬 및 헤테로알킬 각각은 할로겐, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

제26항에 있어서, R^g는 수소, 메틸, 또는 에틸인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 28

제27항에 있어서, R^g는 수소인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

제1항에 있어서, R⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐 또는 아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐 및 아릴 각각은 시아노, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 또는 알킬로 선택적으로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 30

제1항에 있어서, R⁴는 수소이거나, 할로겐, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환된 알킬 또는 아릴인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 31

제30항에 있어서, R⁴는 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸 또는 t-부틸이고, 이들 각각은 할로겐, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환되는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 32

제1항에 있어서, R⁴는 수소, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH(CH₃)(NH₂) 또는 페닐인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,  은 E 배치의 이중 결합인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 34

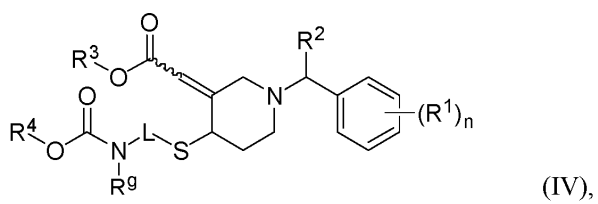
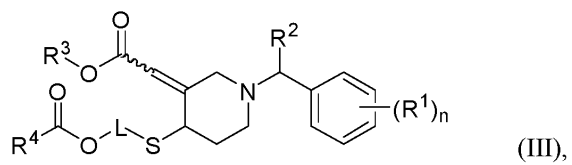
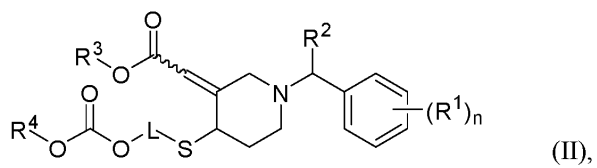
제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,  은 Z 배치의 이중 결합인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

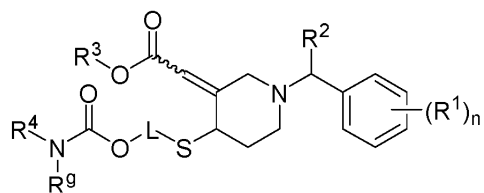
청구항 35

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, n은 1인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

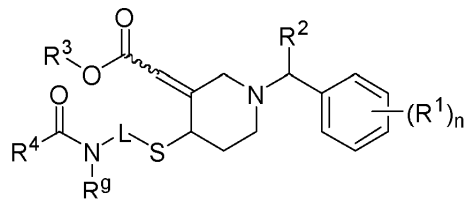
청구항 36

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:

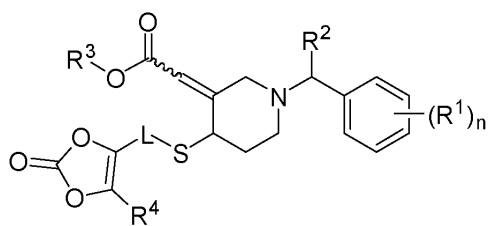




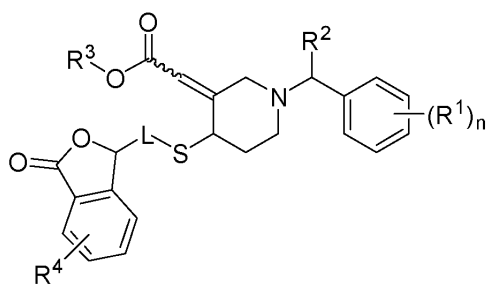
(V),



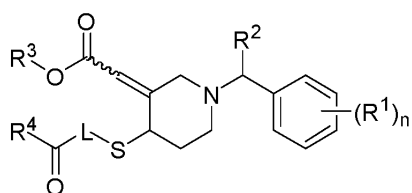
(VI),



(VII),



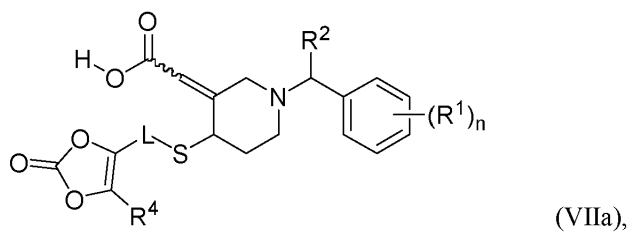
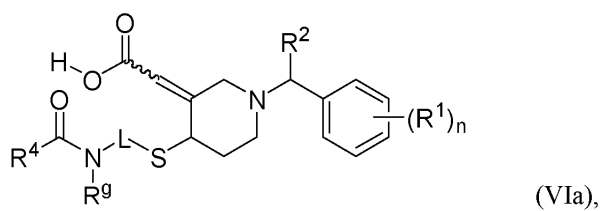
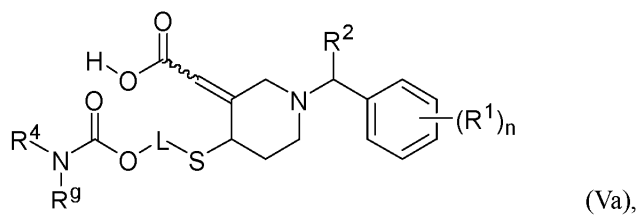
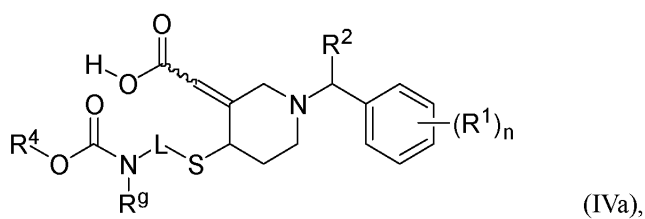
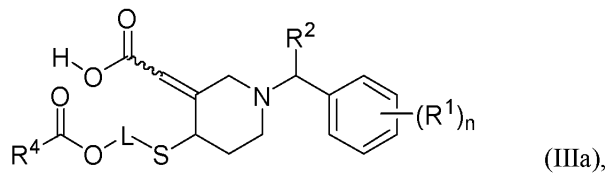
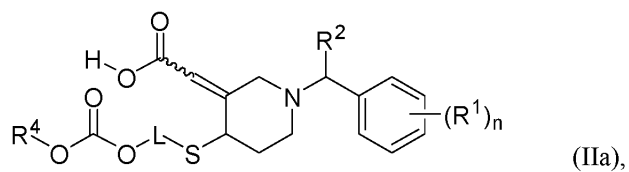
(VIII), 및

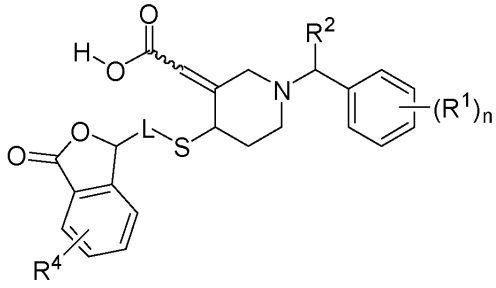


(IX).

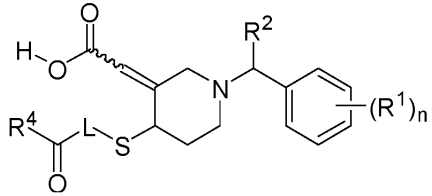
청구항 37

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:





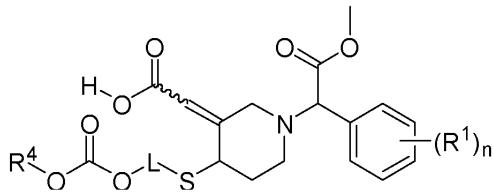
(VIIIa), 및



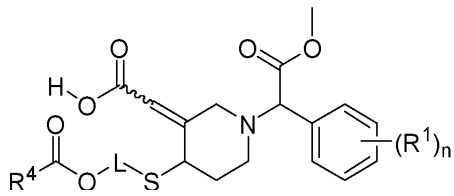
(IXa).

청구항 38

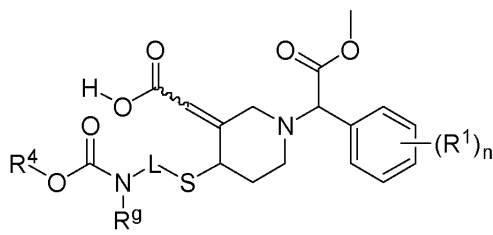
제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 식을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:



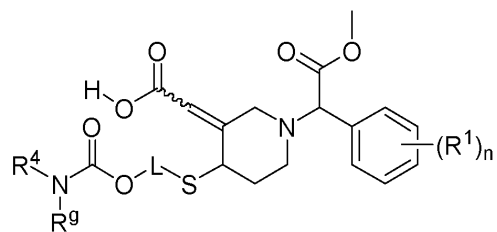
(IIb),



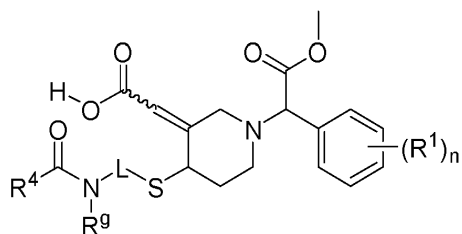
(IIIb),



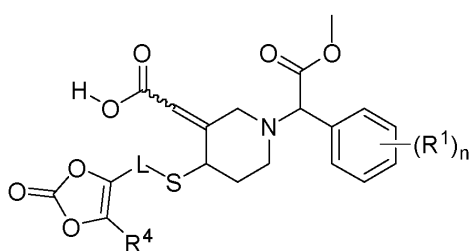
(IVb),



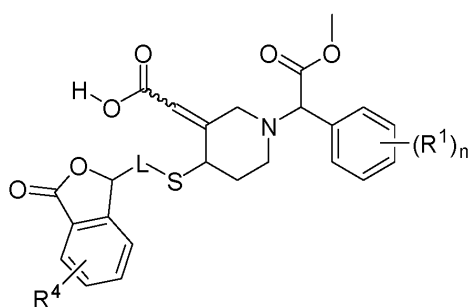
(Vb),



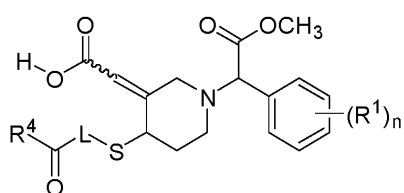
(VIb),



(VIIb),



(VIIIb), 및



(IXb).

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, $\text{~}=\text{~}$ 은 E 배치의 이중 결합인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

청구항 40

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, $\text{~}=\text{~}$ 은 Z 배치의 이중 결합인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염.

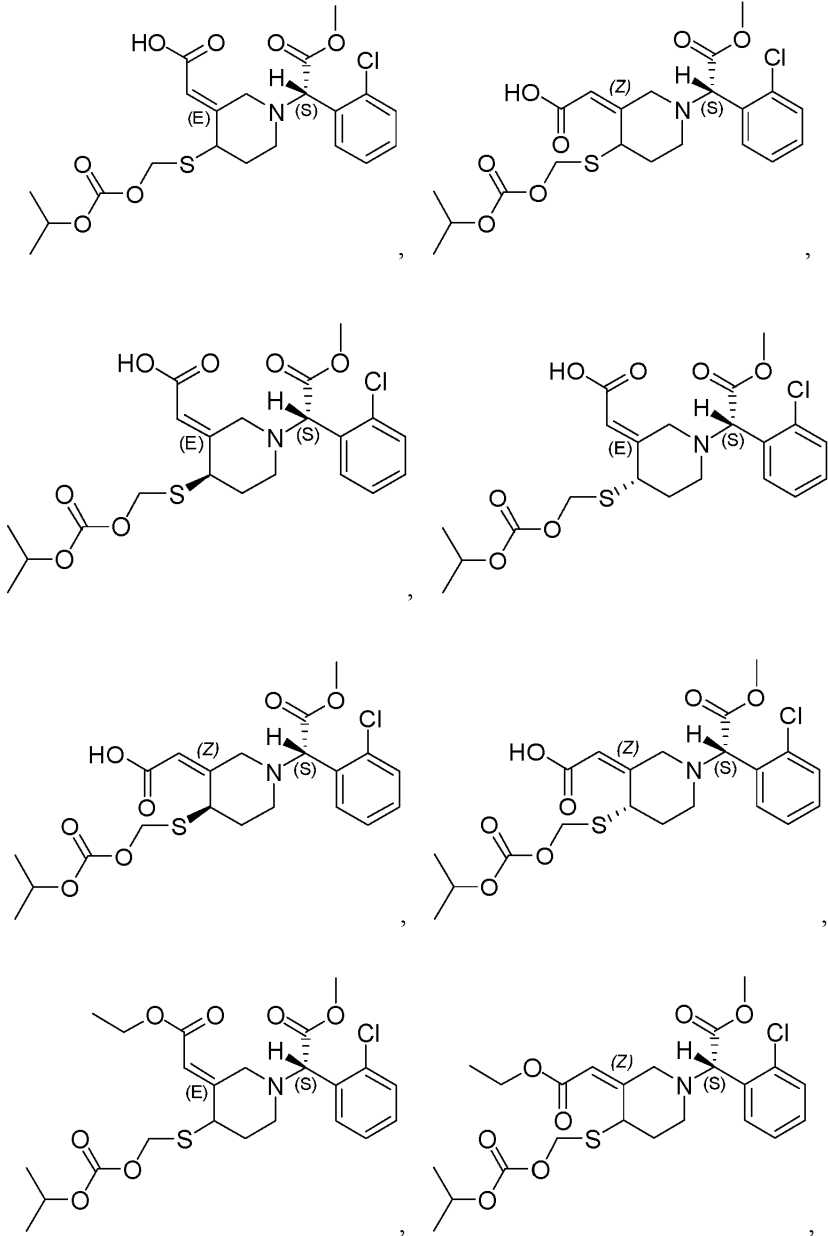
청구항 41

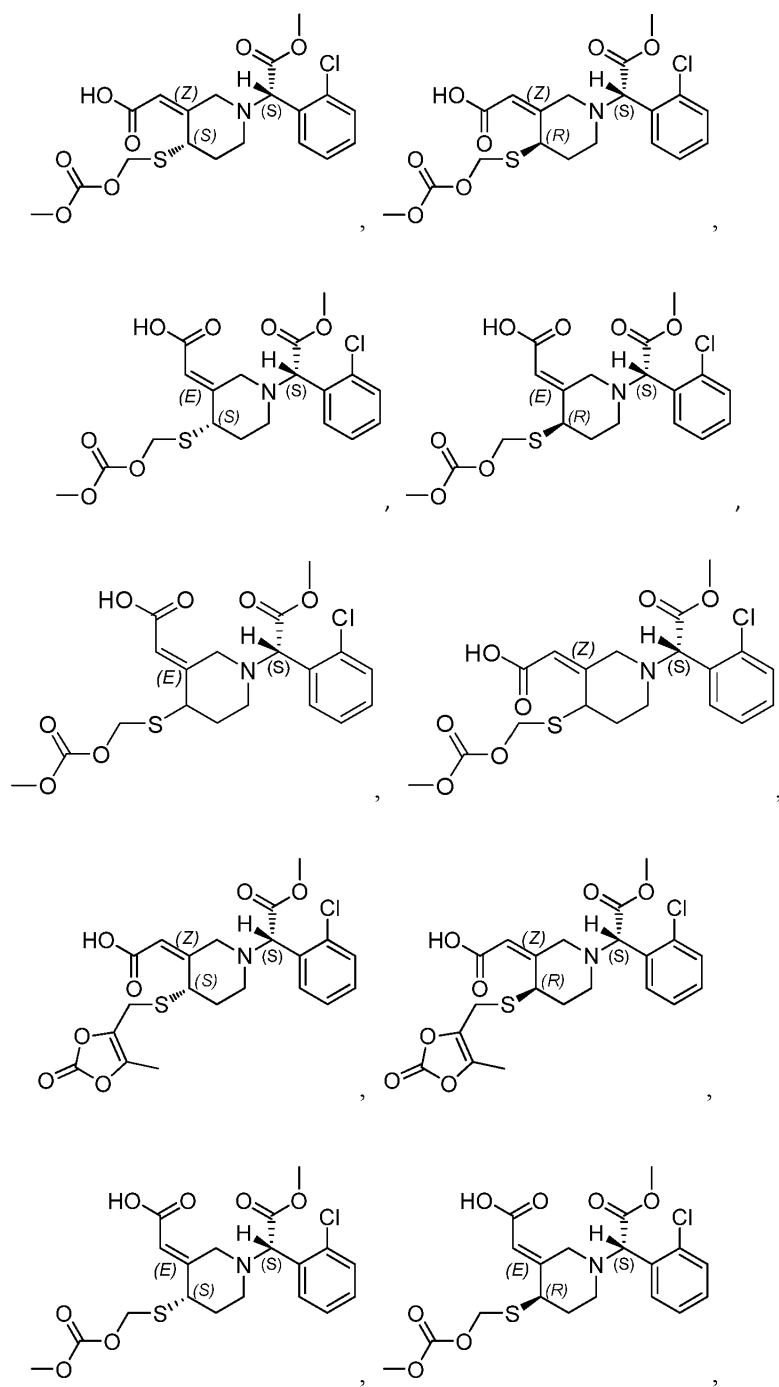
제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 은 할로젠이고 n은 1인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가

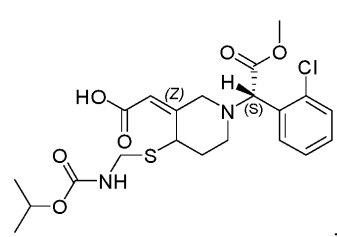
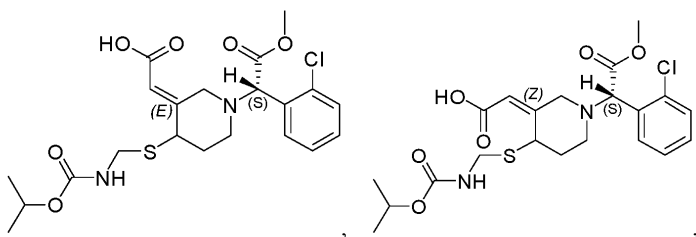
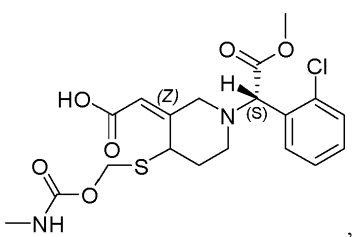
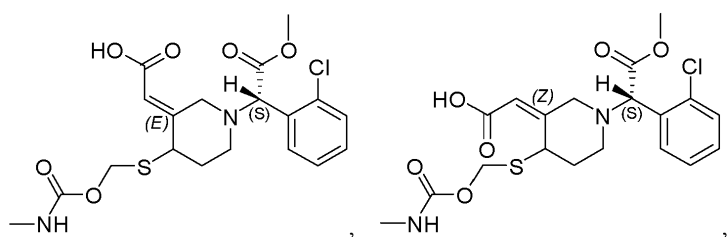
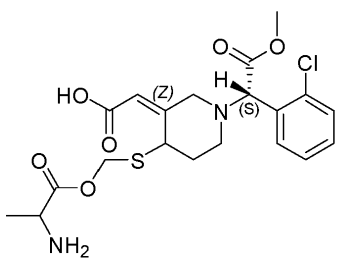
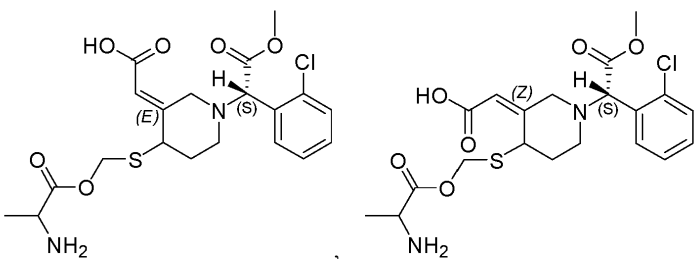
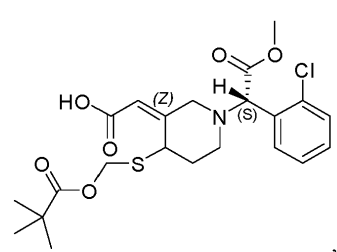
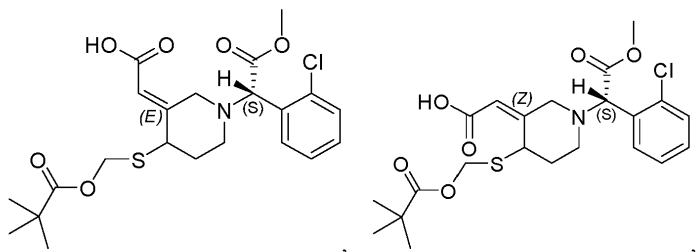
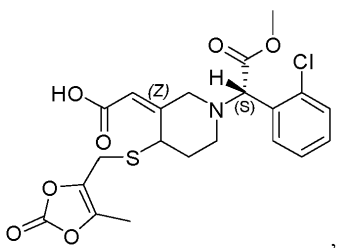
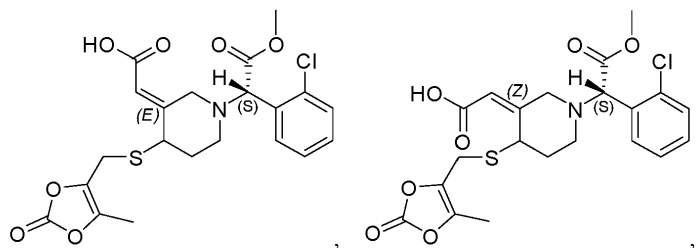
능한 염.

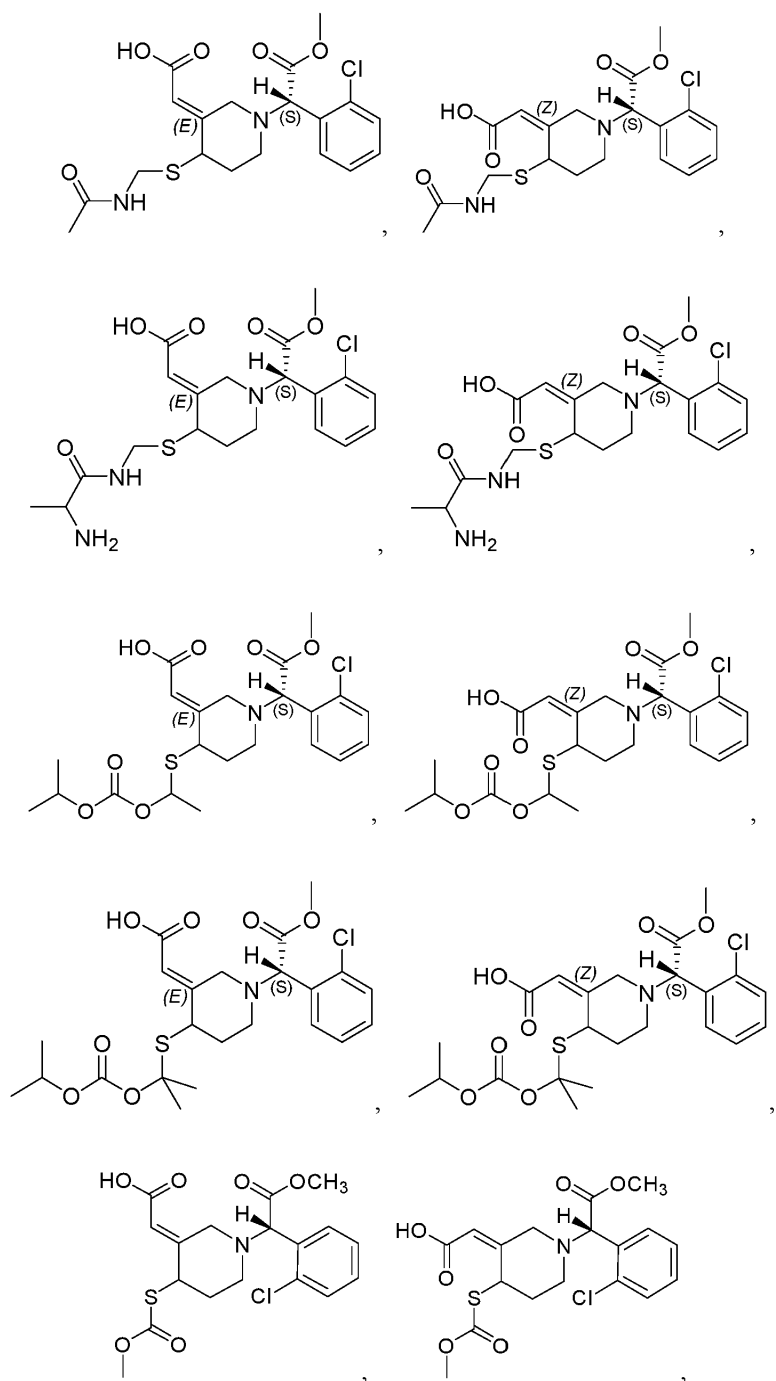
청구항 42

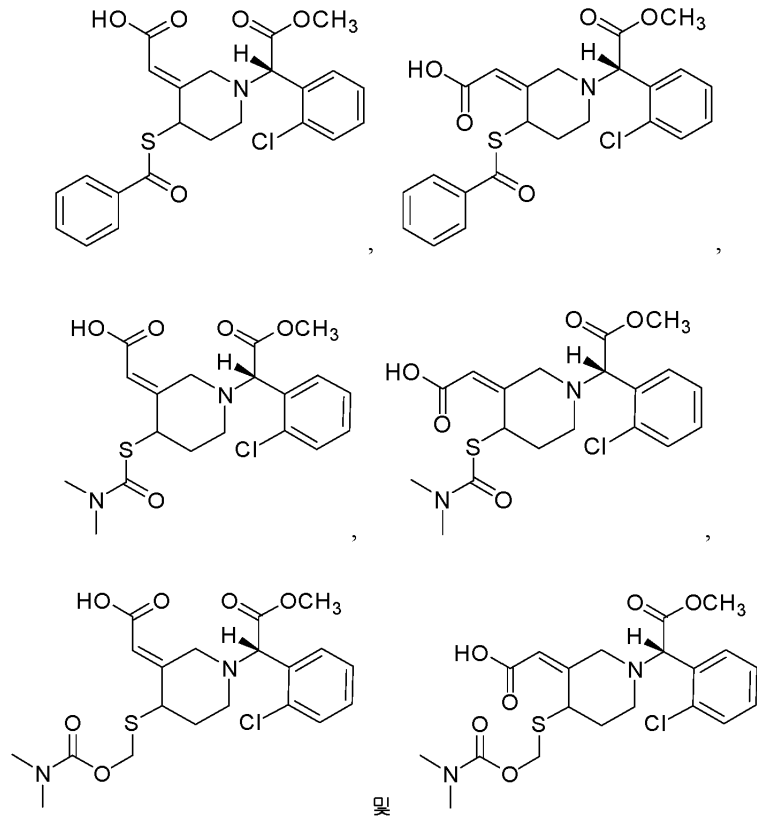
제1항에 있어서, 화합물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 식을 갖는 것인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염:











청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 44

제43항에 있어서, 경구 투여 또는 주사 투여를 위해 제제화되는 약제학적 조성물.

청구항 45

혈관 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 제43항 내지 제44항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 유효량을 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 혈관 질환은 죽상혈전증, 허혈, 뇌졸중, 뇌 혈전증, 동맥 혈전증, 혈전성 뇌혈관, 심혈관 질환 및 혈전으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 47

혈소판 응집의 억제 필요로 하는 대상체에서 혈소판 응집을 억제하는 방법으로서, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 제43항 내지 제44항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 48

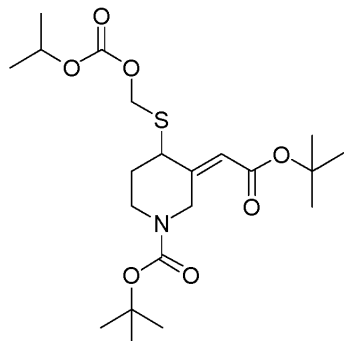
혈관 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서의, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 제43항 내지 제44항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물의 용도.

청구항 49

혈관 질환을 치료하기 위한, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 제43항 내지 제44항 중 어느 한 항의 약제학적 조성물.

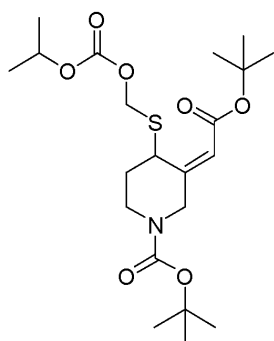
청구항 50

하기 식을 갖는 화합물:



청구항 51

하기 식을 갖는 화합물:



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 일반적으로 혈소판 응집의 억제에서 활성을 나타내는 화합물뿐만 아니라 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 이들 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여에 의한 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 최근에, 혈관 질환을 갖는 환자의 수가 현저히 증가하였다. 혈소판 활성화를 억제하는 항혈전제는 이러한 질환의 발생 및 재발의 예방뿐만 아니라 이들의 치료에서 중요한 역할을 한다.

[0003] 클로피도그렐은 알려져 있고 전 세계적으로 널리 사용되는 항혈전 약물이며, 활성화되기 위해서는 생체내 변환이 필요한 전구약물이다. 흡수 후, 클로피도그렐 중 85%는 에스테라아제에 의해 불활성 카르복실산으로 가수분해된다. 나머지 15%의 클로피도그렐은 간 시토크롬 P450 동종효소, 주로 CYP2C19를 통한 2단계 산화 과정을 거친다. 일시적인 활성 티올 대사산물은 혈소판 P2Y₁₂ 수용체에 특이적이고 비가역적으로 결합한다.

[0004] 그러나, 클로피도그렐은 항혈전 효과의 환자간 변동성 및 상이한 개체에서 CYP2C19의 상이한 발현 수준으로 인한 특정 환자에서의 클로피도그렐 내성, 활성 대사산물로의 낮은 전환율 및 이에 따른 높은 로딩 용량(600 mg), 낮은 작용 개시(로딩 용량 후 2시간), 수용액에서의 낮은 용해도 및 급성 치료에 이용가능한 주사 제제의 부재, 약물-약물 상호작용 등을 포함하는 많은 단점이 있다.

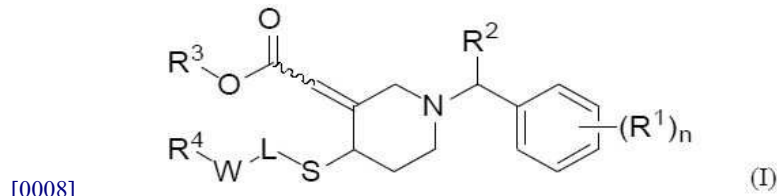
[0005] 따라서, 상기에 열거된 단점 없이 혈소판 응집의 억제에서 활성을 나타내는 개선된 화합물을 개발하기 위한 당

업계의 요구가 있다.

발명의 내용

[0006] 본 개시내용은 혈소판 응집을 억제할 수 있는 화합물, 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 혈관 질환의 치료를 위한 이러한 화합물 또는 약제학적 조성물의 사용 방법을 제공한다.

[0007] 일 양태에서, 본 개시내용은 식 (I)을 갖는 화합물:



[0009] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

[0010] 상기 식에서

[0011] $\text{---}\equiv\text{---}$ 는 Z 또는 E 배치의 이중 결합을 나타내고;

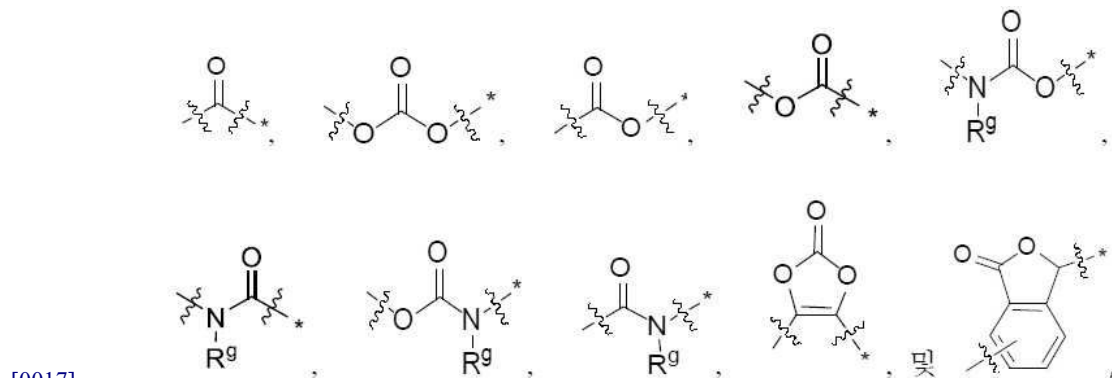
[0012] R¹은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 및 헤테로알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 및 헤테로알키닐 각각은 하나 이상의 R^a로 선택적으로 치환되고;

[0013] R^2 는 $-C(O)R^b$ 이며;

[0014] R³은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로겐, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알키닐로 선택적으로 치환되며;

[0015] L은 직접 결합, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 하나 이상의 R^f로 선택적으로 치환되며;

[0016] W는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0018] 여기서 W의 * 말단은 L에 연결되며;

[0019] R⁴는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이

클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐로 선택적으로 치환되며;

[0020] R^a 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노, 니트로, 또는 $-NR^cR^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0021] R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-NR^cR^d$ 및 $-OR^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0022] R^c 및 R^d 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 또는 아미노로 선택적으로 치환되며;

[0023] R^e 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알키닐로 선택적으로 치환되며;

[0024] R^f 각각은 독립적으로 수소, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

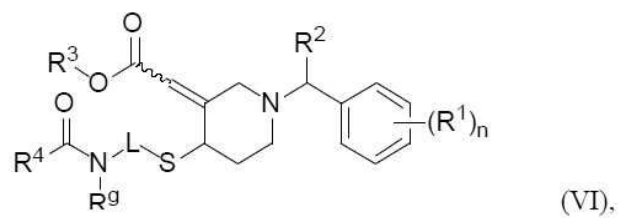
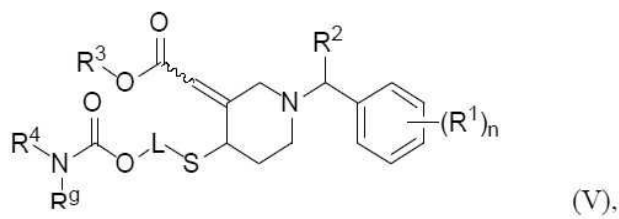
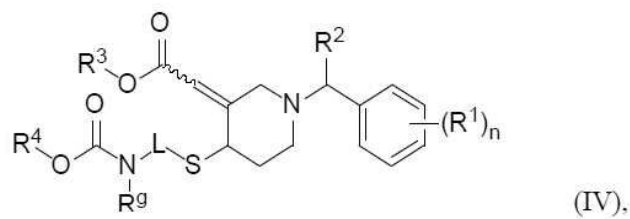
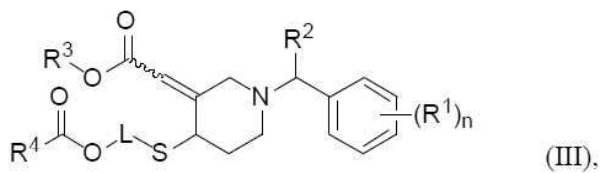
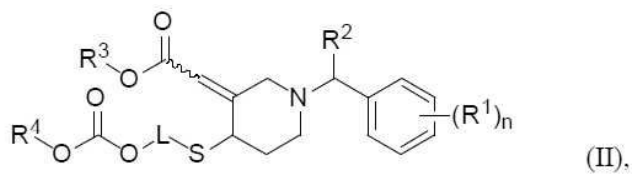
[0025] 2개의 R^f 는 이들 모두가 부착된 원자와 함께 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 또는 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노 및 알킬로 선택적으로 치환되며;

[0026] R^g 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서, 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 또는 아미노로 선택적으로 치환되고;

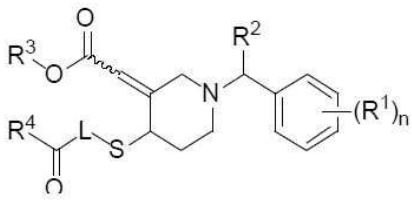
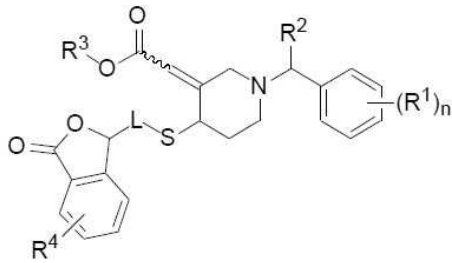
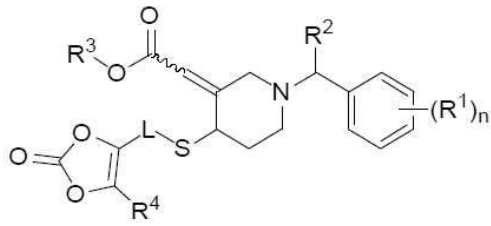
[0027] n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0028]

일부 구현예에서, 본 개시내용은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 식을 갖는 화합물:



[0029]



[0030]

[0031]

이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0032]

또 다른 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0033]

추가 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0034]

추가 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 혈소판 응집을 억제하는 방법을 제공한다.

[0035]

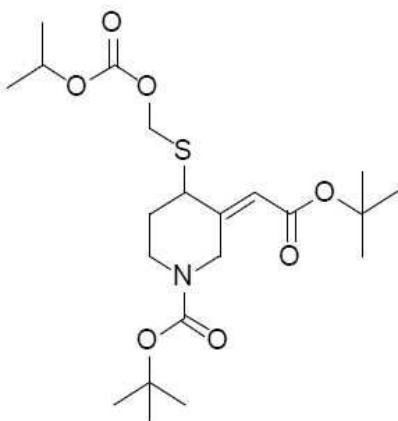
추가 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물의 혈관 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 용도를 제공한다.

[0036]

추가 양태에서, 본 개시내용은 혈관 질환을 치료하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 제공한다.

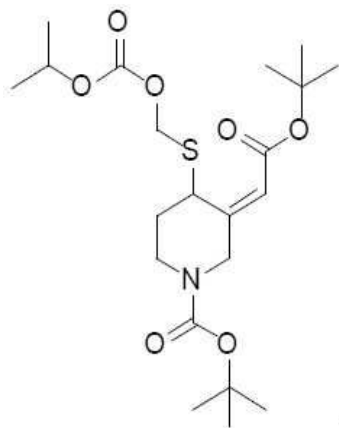
[0037]

또 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 식을 갖는 화합물을 제공한다:



[0038]

[0039] 추가의 양태에서, 본 개시내용은 하기의 식을 갖는 화합물을 제공한다.



[0040]

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1은 10 mg/kg의 용량 수준으로 (a) 클로피도그렐, 화합물 1a 및 화합물 1b, 및 (b) 클로피도그렐, 화합물 2a 및 화합물 2b의 경구 투여 후 랫트 혈장에서의 활성 대사산물의 농도를 보여준다.

도 2는 10 mg/kg의 용량 수준으로 클로피도그렐의 경구 투여, 2 mg/kg의 용량 수준으로 화합물 3의 경구 투여, 및 1 mg/kg의 용량 수준으로 화합물 3의 정맥내 투여 후 랫트 혈장에서의 활성 대사산물의 농도를 보여준다.

도 3은 10 mg/kg(클로피도그렐), 0.5 mg/kg(화합물 1a) 및 2 mg/kg(화합물 1b)의 용량 수준으로 랫트에서 시험 화합물의 경구 투여 후 응집의 억제(%)를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본 개시내용의 특정 구현예가 이제 상세히 언급될 것이며, 이의 예는 첨부된 구조 및 식에 예시되어 있다. 본 개시내용은 열거된 구현예들과 함께 설명될 것이지만, 이들은 본 개시내용을 이러한 구현예로 제한하고자 하는 것이 아닌 것으로 이해될 것이다. 반대로, 본 개시내용은 청구범위에 의해 정의된 바와 같은 본 개시내용의 범위 내에 포함될 수 있는 모든 대안, 변형, 및 등가물을 포함하는 것으로 의도된다. 당업자는 본 개시내용의 실시예에 사용될 수 있는 본원에 설명된 것과 유사하거나 동등한 많은 방법 및 물질을 인식할 것이다. 본 개시내용은 설명된 방법 및 물질에 제한되지 않는다. 하나 이상의 포함된 참고문헌 및 유사한 자료가 본 출원, 예컨대 비제한적으로 정의된 용어, 용어 용법, 설명된 기술과 상이하거나 모순되는 경우, 본 개시내용이 우선한다. 본 개시내용에 인용된 모든 참고문헌, 특허, 특허 출원은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

[0043] 명확성을 위해 개별 구현예의 문맥에서 설명되는 본 개시내용의 특정한 특징들이 또한 단일 구현예에서 조합하여 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 반대로, 간략성을 위해 단일 구현예의 맥락에서 설명되는 본 개시내용의 다양한 특징들은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위 조합으로 제공될 수 있다. 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥이 달리 명확하게 지시하지 않는 한 이의 복수 형태를 포함한다는 점에 유의해야 한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"에 대한 언급은 복수의 화합물을 포함한다.

[0044] 정의

[0045] 특정 작용기 및 화학 용어의 정의가 하기에 더 상세히 설명되어 있다. 본 개시내용의 목적을 위해, 화학 원소는 문헌[Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., inside cover]의 원소 주기율표에 따라 식별되며, 특정 작용기는 일반적으로 그 곳에 설명된 대로 정의된다. 또한, 유기 화학의 일반 원리뿐만 아니라 특정 기능적 모이어티 및 반응성은 문헌[Organic Chemistry, Thomas Sorrell, 2nd Edition, University Science Books, Sausalito, 2006; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2007; Larock, Comprehensive Organic Transformations, 3rd Edition, VCH Publishers, Inc., New York, 2018; Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 4th Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 2004]에 설명되어 있으며, 이들 각각의 전체 내용은 본원에 참조로

포함되어 있다.

- [0046] 본 개시내용에서의 다양한 곳에 연결 치환기가 기재되어 있다. 구체적으로 각 연결 치환기는 연결 치환기의 정 방향 및 역방향 형태 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, $-NR(CR'R)-$ 은 $-NR(CR'R)-$ 및 $-(CR'R)NR-$ 모두를 포함한다. 구조가 명확히 연결기를 요구하는 경우, 상기 기에 대해 나열된 마쿠쉬 변수가 연결기인 것으로 이해된다. 예를 들어, 구조가 연결기를 요구하고 상기 변수에 대한 마쿠쉬 그룹 정의가 "알킬"을 나열하면, "알킬"은 연결하는 알킬렌기를 나타내는 것으로 이해된다.
- [0047] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 나타나 있는 경우, 이러한 치환기는 고리 내의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 이를 통해 주어진 식의 화합물의 나머지에 결합되는 원자를 표시하지 않고 나열되는 경우, 이러한 치환기는 상기 식 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다. 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.
- [0048] 화합물의 원자 옆에 "*"가 표시되는 경우, 그것은 화합물이 (R) 또는 (S) 입체 배치인 비대칭 중심으로서 이러한 원자를 포함한다는 것을 나타낸다.
- [0049] 화합물에 대한 임의의 성분 또는 식에서 임의의 변수(예컨대, R^i)가 2회 이상 존재하는 경우, 각 존재에서의 그의 정의는 모든 다른 존재에서의 그의 정의와 무관하다. 따라서, 예를 들어, 기가 0-2 R^i 모이어티로 치환된 것으로 표시되는 경우, 상기 기는 최대 2개의 R^i 모이어티로 선택적으로 치환될 수 있고, 각 존재에서 R^i 는 독립적으로 R^i 의 정의로부터 선택된다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.
- [0050] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 " C_{i-j} "는 탄소 원자 수의 범위를 나타내며, 여기서 i 및 j는 정수이고 탄소 원자 수의 범위는 종점(즉, i 및 j)과 그 사이의 각 정수 점을 포함하며, 여기서 j는 i보다 크다. 예를 들어, C_{1-6} 은 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자, 4개의 탄소 원자, 5개의 탄소 원자 및 6개의 탄소 원자를 포함하는 1 내지 6개의 탄소 원자의 범위를 나타낸다. 일부 구현예에서, 용어 " C_{1-12} "는 1 내지 12, 특히 1 내지 10, 특히 1 내지 8, 특히 1 내지 6, 특히 1 내지 5, 특히 1 내지 4, 특히 1 내지 3 또는 특히 1 내지 2개의 탄소 원자를 나타낸다.
- [0051] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 또 다른 용어의 일부로서 사용되는 독립적으로 사용되는 간에 포화된 선형 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 독립적으로 하기에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 용어 " C_{i-j} 알킬"은 i 내지 j개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 지칭한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 9개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알킬기는 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 5개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자, 또는 1 내지 2개의 탄소 원자를 함유한다. " C_{1-10} 알킬"의 예는, 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 및 데실을 포함한다. " C_{1-6} 알킬"의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, i-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, 2-펜틸, 3-펜틸, 2-메틸-2-부틸, 3-메틸-2-부틸, 3-메틸-1-부틸, 2-메틸-1-부틸, 1-헥실, 2-헥실, 3-헥실, 2-메틸-2-펜틸, 3-메틸-2-펜틸, 4-메틸-2-펜틸, 3-메틸-3-펜틸, 2-메틸-3-펜틸, 2,3-디메틸-2-부틸, 3,3-디메틸-2-부틸 등이다.
- [0052] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알케닐"은 다른 용어의 일부로서 또는 독립적으로 사용되는지 간에 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 선형 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있으며, "시스" 및 "트랜스" 배향, 또는 대안적으로 "E" 및 "Z" 배향을 갖는 라디칼을 포함한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 11개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 11개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 9개의 탄소 원자, 2 내지 8개의 탄소 원자, 2 내지 7개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자, 2 내지 5개의 탄소 원자, 2 내지 4개의 탄소 원자, 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유하고, 일부 구현예에서, 알케닐기는 2개의 탄소 원자를 함유한다. 알케닐기의 예는 비제한적으로 에틸레닐(또는 비닐), 프로페닐(알릴), 부테닐, 펜테닐, 1-메틸-2 부텐-1-일, 5-헥세닐 등을 포함한다.
- [0053] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알키닐"은 다른 용어의 일부로서 또는 독립적으로 사용되는지 간에 적어도 하

나의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 선형 또는 분지형 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 알케닐기는 2 내지 12개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 11개의 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 알키닐기는 2 내지 11개의 탄소 원자, 2 내지 10개의 탄소 원자, 2 내지 9개의 탄소 원자, 2 내지 8개의 탄소 원자, 2 내지 7개의 탄소 원자, 2 내지 6개의 탄소 원자, 2 내지 5개의 탄소 원자, 2 내지 4개의 탄소 원자, 2 내지 3개의 탄소 원자를 함유하고, 일부 구현예에서, 알키닐기는 2개의 탄소 원자를 함유한다. 알키닐기의 예는 비제한적으로 에틸닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐 등을 포함한다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 기를 지칭한다. 아미노기는 또한 알킬, 아릴, 카르보닐 또는 다른 아미노기와 같은 하나 이상의 기로 치환될 수 있다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 다른 용어의 일부로서 또는 독립적으로 사용되든지 간에 총 5 내지 20개의 고리 멤버를 갖는 모노사이클릭 및 폴리사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 시스템 내의 적어도 하나의 고리는 방향족이고 시스템 내의 각 고리는 3 내지 12개의 고리 멤버를 함유한다. "아릴"의 예는 비제한적으로 하나 이상의 치환기를 가질 수 있는 페닐, 바이페닐, 나프틸, 안트라실 등을 포함한다. 본원에 사용되는 용어 "아릴"의 범위 내에는 방향족 고리가 하나 이상의 추가 고리에 융합된 기가 포함된다. 폴리사이클릭 고리 시스템의 경우, 고리 중 하나만 방향족이면 되지만(예컨대, 2,3-디하이드로인돌), 모든 고리가 방향족일 수 있다(예컨대, 퀴놀린). 두 번째 고리는 또한 융합되거나 브릿지될 수 있다. 폴리사이클릭 아릴의 예는 비제한적으로 벤조푸라닐, 인다닐, 프탈이미딜, 나프티미딜, 페난트리디닐, 또는 테트라하이드로나프틸 등을 포함한다. 아릴기는 하나 이상의 고리 위치에서 상기 기재된 바와 같은 치환기로 치환될 수 있다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "사이클로알킬"은 다른 용어의 일부로서 또는 독립적으로 사용되든지 간에 1가의 비방향족, 포화되거나 부분적으로 불포화된 모노사이클릭 및 폴리사이클릭 고리 시스템을 지칭하며, 여기서 모든 고리 원자는 탄소이고 적어도 3개의 고리 형성 탄소 원자를 함유한다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬은 3 내지 12개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 10개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 9개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 8개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 7개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 6개의 고리 형성 탄소 원자, 3 내지 5개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 12개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 10개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 9개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 8개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 7개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 6개의 고리 형성 탄소 원자, 4 내지 5개의 고리 형성 탄소 원자를 함유할 수 있다. 사이클로알킬기는 포화되거나 부분적으로 불포화될 수 있다. 사이클로알킬기는 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 포화된 사이클릭 알킬기일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 고리 시스템에 적어도 하나의 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유하는 부분적으로 불포화된 사이클릭 알킬기일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬기는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭일 수 있다. 모노사이클릭 사이클로알킬기의 예는 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 1-사이클로펜트-1-에닐, 1-사이클로펜트-2-에닐, 1-사이클로펜트-3-에닐, 사이클로헥실, 1-사이클로헥스-1-에닐, 1-사이클로헥스-2-에닐, 1-사이클로헥스-3-에닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실 및 사이클로도데실을 포함한다. 폴리사이클릭 사이클로알킬기의 예는 비제한적으로 아다만틸, 노르보르닐, 플루오레닐, 스피로-펜타디에닐, 스피로[3.6]-테카닐, 바이사이클로[1,1,1]펜테닐, 바이사이클로[2,2,1]헵테닐 등을 포함한다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "시아노"는 $-CN$ 을 지칭한다.

[0058] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로젠"은 불소(또는 플루오로), 염소(또는 클로로), 브롬(또는 브로모) 및 요오드(또는 아이오도)로부터 선택된 원자를 지칭한다.

[0059] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로원자"는 질소, 산소, 황 또는 인을 지칭하며, 이는 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4차화된 형태(N-옥사이드 포함)를 포함한다.

[0060] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알케닐"은 이의 탄소 원자 중 적어도 하나가 N, O 또는 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 알케닐을 지칭한다. 헤테로알케닐은 탄소 라디칼 또는 헤테로원자 라디칼일 수 있으며(즉, 헤테로원자가 라디칼의 중간 또는 말단에 나타날 수 있음), 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 치환될 수 있다.

[0061] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로알키닐"은 탄소 원자 중 적어도 하나가 N, O 또는 S로부터 선택된 헤테로원자로 대체된 알키닐을 지칭한다. 헤테로알키닐은 탄소 라디칼 또는 헤테로원자 라디칼일 수 있으며(즉, 헤테로원자가 라디칼의 중간 또는 말단에 나타날 수 있음), 독립적으로 본원에 기재된 하나 이상의 치환기로 선택

적으로 대체될 수 있다.

[0062] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 또 다른 용어의 일부로서 또는 독립적으로 사용되든지 간에 탄소 원자 외에 하나 이상의 헤테로원자를 갖는 아릴기를 지칭한다. 헤테로아릴기는 모노사이클릭일 수 있다. 모노사이클릭 헤테로아릴의 예로는 비제한적으로 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 인돌리지닐, 퓨리닐, 나프티리디닐, 벤조푸라닐 및 프테리디닐을 포함한다. 헤테로아릴기는 또한 헤테로방향족 고리가 하나 이상의 아릴, 사이클로지방족, 또는 헤테로사이클릴 고리에 융합된 폴리사이클릭을 포함하며, 여기서 라디칼 또는 부착점은 헤테로방향족 고리 상에 있다. 폴리사이클릭 헤테로아릴의 예는 비제한적으로 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 벤조[1,3]디옥솔릴, 디벤조푸라닐, 인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 디하이드로퀴놀리닐, 디하이드로이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 시놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 4H-퀴놀리지닐, 카르바졸릴, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐 등을 포함한다.

[0063] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로사이클릴"은 하나 이상의 고리 원자가 독립적으로 산소, 황, 질소, 인 등으로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자가 탄소인 포화되거나 부분적으로 불포화된 카르보사이클릴기를 지칭하며, 여기서 하나 이상의 고리 원자는 독립적으로 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴은 포화된 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴은 그의 고리 시스템 내에 하나 이상의 이중 결합을 갖는 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴이다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클릴은 탄소, 질소 또는 황의 임의의 산화된 형태, 및 염기성 질소의 임의의 4차화된 형태를 함유할 수 있다. "헤테로사이클릴"은 또한 헤테로사이클릴 라디칼이 포화된, 부분적으로 불포화된, 또는 완전 불포화된 (즉, 방향족) 카르보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 고리와 융합된 라디칼을 포함한다. 헤테로사이클릴 라디칼은 가능한 경우 탄소 연결되거나 질소 연결될 수 있다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클은 탄소 연결된다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클은 질소 연결된다. 예를 들어, 피롤로부터 유래된 기는 피롤-1-일(질소 연결) 또는 피롤-3-일(탄소 연결)일 수 있다. 또한, 이미다졸로부터 유래된 기는 이미다졸-1-일(질소 연결) 또는 이미다졸-3-일(탄소 연결)일 수 있다.

[0064] 일부 구현예에서, 용어 "3원 내지 12원 헤테로사이클릴"은 독립적으로 질소, 산소 또는 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 3-12원의 포화되거나 부분적으로 불포화된 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 헤테로사이클릭 고리 시스템을 지칭한다. 융합된, 스페이로 및 브리지된 고리 시스템도 이 정의의 범위에 포함된다. 모노사이클릭 헤테로사이클릴의 예는 비제한적으로 옥세타닐, 1,1-디옥소티에타닐피롤리딜, 테트라하이드로푸릴, 테트라하이드로티에닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피페리딜, 피페라지닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 피리도닐, 피리미도닐, 피라지노닐, 피리미도닐, 피리다조닐, 피롤리디닐, 트리아지노닐 등을 포함한다. 융합된 헤테로사이클릴의 예는 비제한적으로 페닐 융합된 고리 또는 피리디닐 융합된 고리, 예컨대 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리지닐, 퀴나졸리닐, 아자인돌리지닐, 프테리디닐, 크로메닐, 이소크로메닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 인다졸릴, 퓨리닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 카르바졸릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페난트리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, [1,2,3]트리아졸로[4,3-a]피리디닐기 등을 포함한다. 스피로 헤테로사이클릴의 예는 비제한적으로 스피로피라닐, 스피로옥사지닐 등을 포함한다. 브릿지된 헤테로사이클의 예는 비제한적으로 모르파닐, 헥사메틸렌테트라미닐, 3-아자-바이사이클로[3.1.0]헥산, 8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄, 1-아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄, 1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄(DABCO) 등을 포함한다.

[0065] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "하이드록실"은 -OH를 지칭한다.

[0066] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "부분적으로 불포화된"은 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 포함하는 라디칼을 지칭한다. 용어 "부분적으로 불포화된"은 다수의 불포화 부위를 갖는 고리를 포함하는 것으로 의도되지만, 방향족(즉, 완전 불포화된) 모이어티를 포함하는 것으로 의도되지 않는다.

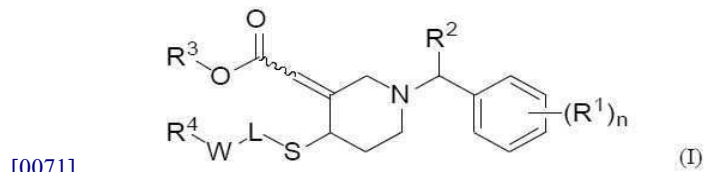
[0067] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 용어 "선택적으로"가 선행하는지 아니든 간에 지정된 모이어티 중 하나 이상의 수소가 적합한 치환기로 대체되는 것을 의미한다. "치환" 또는 "로 치환된"은 이러한 치환이 치환된 원자의 허용된 원자와 부합하고 치환이 안정하거나 화학적으로 실현가능한 화합물을 초래하는, 예컨대 재

배열, 고리화, 제거 등에 의한 것과 같은 변형을 자발적으로 겪지 않는 암묵적인 단서를 포함하는 것으로 이해될 것이다. 달리 표시되지 않는 한, "선택적으로 치환된" 기는 거의 각 치환가능한 위치에 적합한 치환기를 가질 수 있으며, 임의의 주어진 구조에서의 둘 이상의 위치가 특정 기로부터 선택된 둘 이상의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 치환기가 적절한 경우 자체적으로 치환될 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다. "비치환된"으로 명시적으로 언급되지 않는 한, 본원에서 화학적 모이어티에 대한 언급은 치환된 변이체와 비치환된 변이체 모두를 암시적으로 포함한다.

[0068] 화합물

[0069] 본 개시내용은 식 (I)의 신규 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 상기 화합물을 제조하는 합성 방법, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 개시된 화합물의 다양한 용도를 제공한다.

[0070] 일 양태에서, 본 개시내용은 식 (I)을 갖는 화합물:



[0072] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며,

[0073] 상기 식에서

[0074] $\sim$ 는 Z 또는 E 배치의 이중 결합을 나타내고;

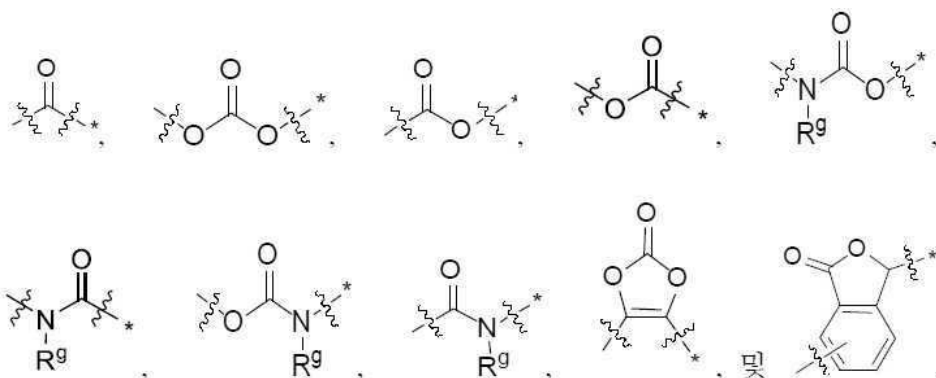
[0075] R^1 은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 및 헤테로알키닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 및 헤테로알키닐 각각은 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환되고;

[0076] R^2 는 $-C(O)R^b$ 이며;

[0077] R^3 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알키닐로 선택적으로 치환되며;

[0078] L은 직접 결합, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 하나 이상의 R^f 로 선택적으로 치환되며;

[0079] W는 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고;



[0080]

[0081]

여기서 W의 * 말단은 L에 연결되며;

[0082]

R^4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐로 선택적으로 치환되며;

[0083]

R^a 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노, 니트로, 또는 $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0084]

R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴, $-\text{NR}^c\text{R}^d$ 및 $-\text{OR}^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0085]

R^c 및 R^d 각각은 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 또는 아미노로 선택적으로 치환되며;

[0086]

R^e 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 또는 헤테로알키닐로 선택적으로 치환되며;

[0087]

R^f 각각은 독립적으로 수소, 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

[0088]

2개의 R^f 는 이들 모두가 부착된 원자와 함께 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 또는 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노 및 알킬로 선택적으로 치환되며;

[0089]

R^g 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 또는 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록시, 또는 아미노로 선택적으로 치환되고;

[0090]

n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이다.

[0091]

일부 구현예에서, R^1 은 수소, 할로젠, 니트로, 시아노, 하이드록시, 아미노, 알킬, 및 헤테로알킬로 이루어진

군으로부터 선택되며, 여기서 알킬 및 헤테로알킬 각각은 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된다.

- [0092] 특정 구현예에서, R^a 각각은 독립적으로 할로젠, 하이드록실, 시아노 및 니트로로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0093] 일부 구현예에서, R^1 은 할로젠, 시아노, 하이드록실, 아미노, 또는 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 알킬이다.
- [0094] 특정 구현예에서, R^1 은 할로젠, 시아노, 또는 하나 이상의 R^a 로 선택적으로 치환된 알킬이다.
- [0095] 특정 구현예에서, R^1 은 플루오로, 클로로, 브로모, 시아노, 메틸 또는 트리플루오로메틸이다.
- [0096] 일부 구현예에서, n 은 1, 2 또는 3이다. 특정 구현예에서, n 은 1 또는 2이다. 특정 구현예에서, n 은 1이다.
- [0097] 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이며, 여기서 R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클로알킬, $-NR^d$ 및 $-OR^e$ 로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0098] 특정 구현예에서, R^c 및 R^d 각각은 독립적으로 수소, 알킬 및 알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬 및 알케닐 각각은 할로젠 또는 하이드록실로 선택적으로 치환된다.
- [0099] 특정 구현예에서, R^e 는 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 아릴, 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 알케닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 아릴, 및 헤테로아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록시, 아미노 또는 알킬로 선택적으로 치환된다.
- [0100] 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 또는 $-OR^e$ 이다.
- [0101] 특정 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 포화된 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 이며, R^e 는 알킬이다.
- [0102] 특정 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 포화된 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 이며, R^e 는 C_{1-6} 알킬이다.
- [0103] 특정 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 사이클로프로필 또는 $-OR^e$ 이며, R^e 는 메틸, 에틸, n -프로필 또는 이소프로필이다.
- [0104] 일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)$ -사이클로프로필 또는 $-C(O)OCH_3$ 이다.
- [0105] 일부 구현예에서, R^3 은 수소이거나 또는 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환된 알킬이다.
- [0106] 일부 구현예에서, R^3 은 수소이다.
- [0107] 일부 구현예에서, R^3 은 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환된 알킬이다.
- [0108] 특정 구현예에서, R^3 은 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.
- [0109] 특정 구현예에서, R^3 은 메틸, 에틸, n -프로필 또는 이소프로필이다.
- [0110] 일부 구현예에서, L 은 직접 결합, 알킬, 헤테로알킬, 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬, 및 포화되거나 부분적으로 불포화된 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬, 헤테로알킬, 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴 각각은 하나 이상의 R^f 로 선택적으로 치환된다.
- [0111] 특정 구현예에서, R^f 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬, 및 헤테로알킬로 이루어진 군

으로부터 선택된다.

[0112] 특정 구현예에서, 2개의 R^f 는 이들 모두가 부착된 원자와 함께 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노 및 알킬로 선택적으로 치환된 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클로알킬을 형성한다.

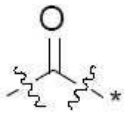
[0113] 일부 구현예에서, L은 직접 결합이다.

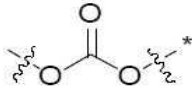
[0114] 일부 구현예에서, L은 하나 이상의 R^f 로 선택적으로 치환된 알킬이다.

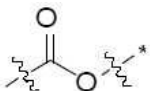
[0115] 특정 구현예에서, L은 하나 이상의 R^f 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다.

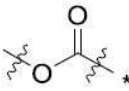
[0116] 특정 구현예에서, L은 하나 이상의 R^f 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이며, 여기서 R^f 각각은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 메틸 및 에틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

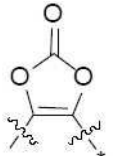
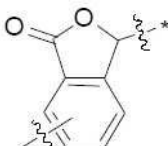
[0117] 일부 구현예에서, L은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 또는 $-C(CH_3)_2-$ 이다.

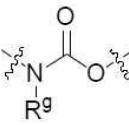
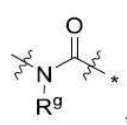
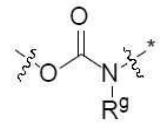
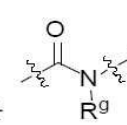
[0118] 일부 구현예에서, W는  이다.

[0119] 일부 구현예에서, W는  이다.

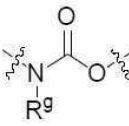
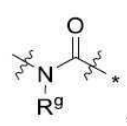
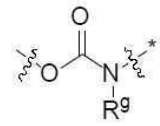
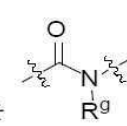
[0120] 일부 구현예에서, W는  이다.

[0121] 일부 구현예에서, W는  이다.

[0122] 일부 구현예에서, W는  또는  이다.

[0123] 일부 구현예에서, W는  ,  ,  또는  이다.

[0124] 일부 구현예에서, R^g 는 수소, 알킬 및 헤테로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 알킬 및 헤테로알킬 각각은 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환된다.

[0125] 특정 구현예에서, W는  ,  ,  또는  이며, 여기서 R^g 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예에서, R^g 는 수소, 메틸 또는 에틸이다.

[0126] 일부 구현예에서, R^4 는 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐 또는 아릴이며, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 헤테로알킬, 헤테로알케닐, 헤테로알키닐 및 아릴 각각은 시아노, 할로젠, 하이드록실, 아미노 또는 알킬로 선택적으로 치환된다.

드록실, 아미노, 또는 알킬로 선택적으로 치환된다.

[0127] 특정 구현예에서, R^4 는 수소이거나, 할로겐, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환된 알킬 또는 아릴이다.

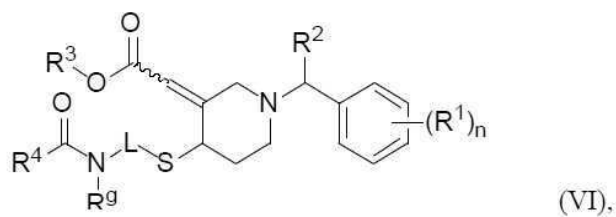
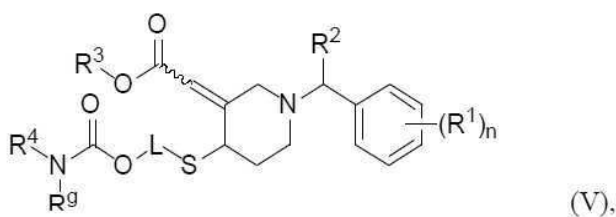
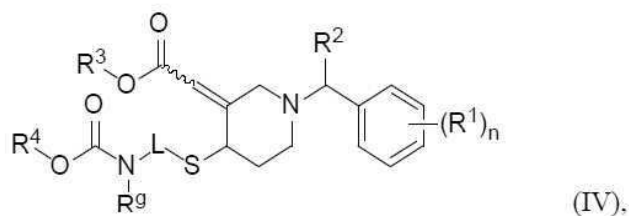
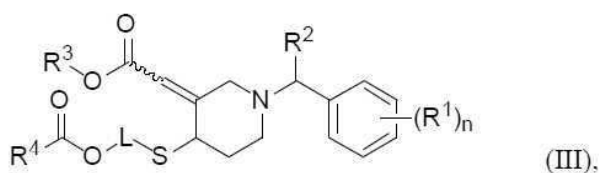
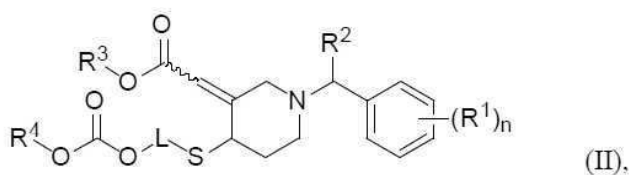
[0128] 특정 구현예에서, R^4 는 수소, 할로겐, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬, 할로겐, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환된 C_{6-12} 아릴이다.

[0129] 특정 구현예에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)(NH_2)$, 또는 페닐이다.

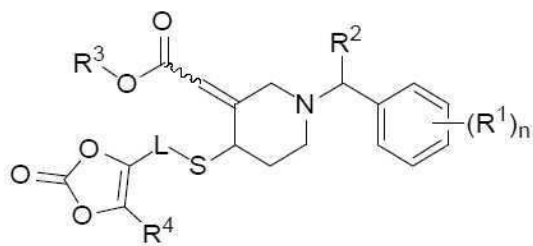
[0130] 일부 구현예에서, $\sim$ 은 E 배치의 이중 결합이다.

[0131] 일부 구현예에서, $\sim$ 은 Z 배치의 이중 결합이다.

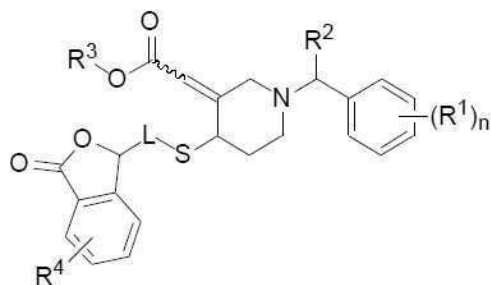
[0132] 추가의 양태에서, 본 개시내용은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 식을 갖는 화합물:



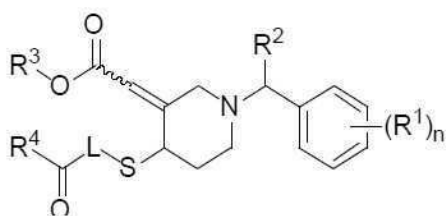
[0133]



(VII),



(VIII), 및



(IX),

[0134]

[0135]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^g , L 및 n은 상기에 정의된 바와 같다.

[0136]

일부 구현예에서, R^1 은 할로젠이다. 특정 구현예에서, R^1 은 플루오로, 클로로 또는 브로모이다.

[0137]

일부 구현예에서, n은 1, 2 또는 3이다. 특정 구현예에서, n은 1 또는 2이다. 특정 구현예에서, n은 1이다.

[0138]

일부 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 수소, 하이드록실, 알킬, 포화된 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 이다. 특정 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 포화된 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 이며, R^e 는 알킬이다. 특정 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 포화된 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 $-OR^e$ 이며, R^e 는 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예에서, R^2 는 $-C(O)R^b$ 이고, 여기서 R^b 는 사이클로프로필 또는 $-OR^e$ 이며, R^e 는 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다. 특정 구현예에서, R^2 는 $-C(O)$ -사이클로프로필 또는 $-C(O)OCH_3$ 이다.

[0139]

일부 구현예에서, R^3 은 수소이다.

[0140]

일부 구현예에서, R^3 은 알킬이다. 특정 구현예에서, R^3 은 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예에서, R^3 은 메틸, 에틸, n-프로필 또는 이소프로필이다.

[0141]

일부 구현예에서, L은 직접 결합이다.

[0142]

일부 구현예에서, L은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 메틸 및 에틸로부터 선택된 하나 이상의 R^f 로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정 구현예에서, L은 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록실, 메틸 및 에틸로부터 선택된 하나 이상의 R^f 로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예에서, L은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, 또는 $-C(CH_3)_2-$ 이다.

[0143]

일부 구현예에서, R^4 는 수소 또는 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환된 알킬이다. 특정

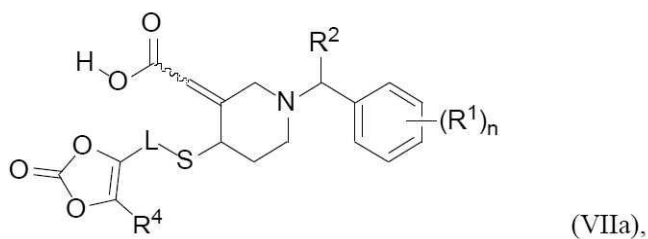
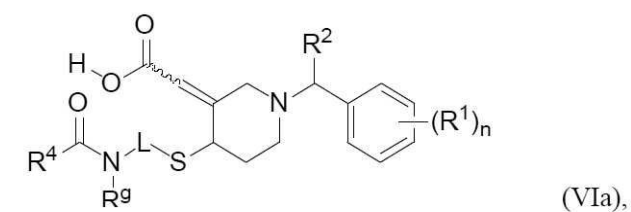
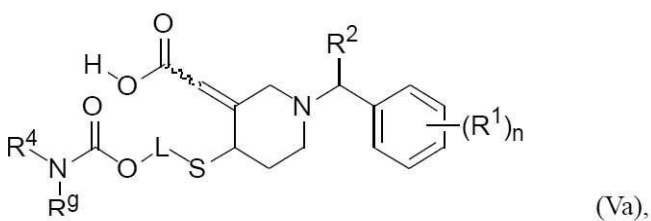
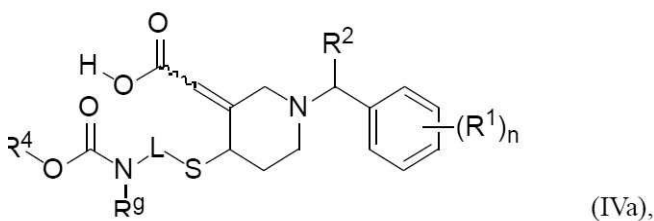
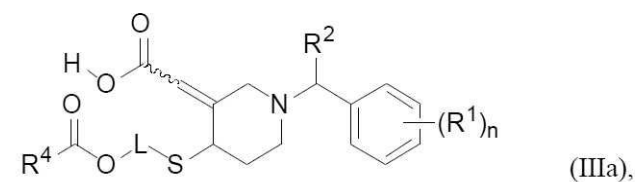
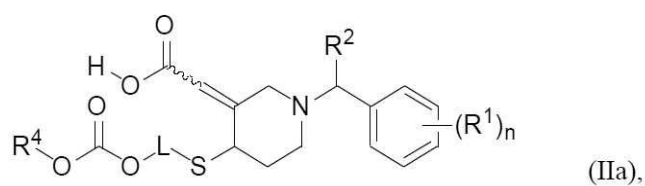
구현예에서, R^4 는 수소 또는 할로젠, 하이드록실, 시아노 또는 아미노로 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예에서, R^4 는 수소, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, 또는 $-CH(CH_3)(NH_2)$ 이다.

[0144] 일부 구현예에서, R^6 는 수소 또는 알킬이다. 특정 구현예에서, R^6 는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이다. 특정 구현예에서, R^6 는 수소, 메틸 또는 에틸이다. 특정 구현예에서, R^6 는 수소이다.

[0145] 일부 구현예에서, $\sim$ 은 E 배치의 이중 결합이다.

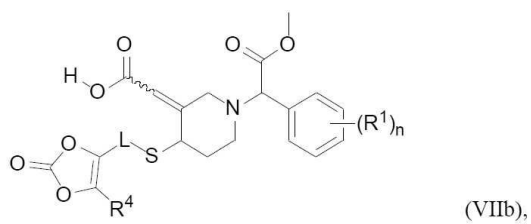
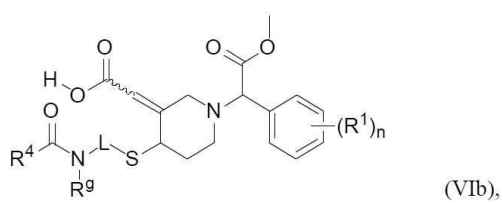
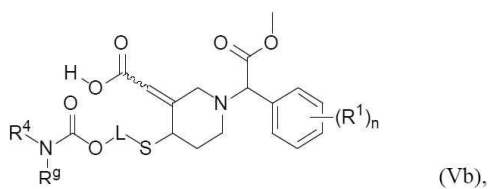
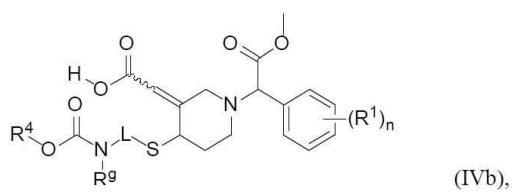
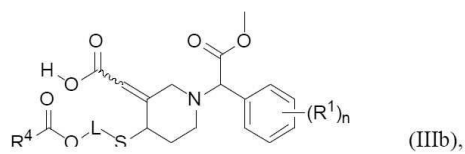
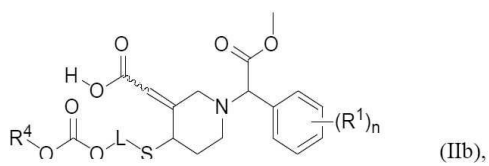
[0146] 일부 구현예에서, $\sim$ 은 Z 배치의 이중 결합이다.

[0147] 추가의 양태에서, 본 개시내용은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 식을 갖는 화합물:

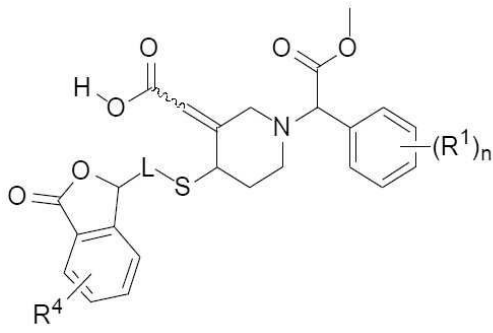


[0148]

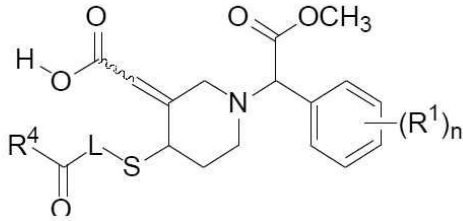
[0153] 추가의 양태에서, 본 개시내용은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 식을 갖는 화합물:



[0154]



(VIIIb), 및



(IXb),

[0155]

[0156]

[0157]

[0158]

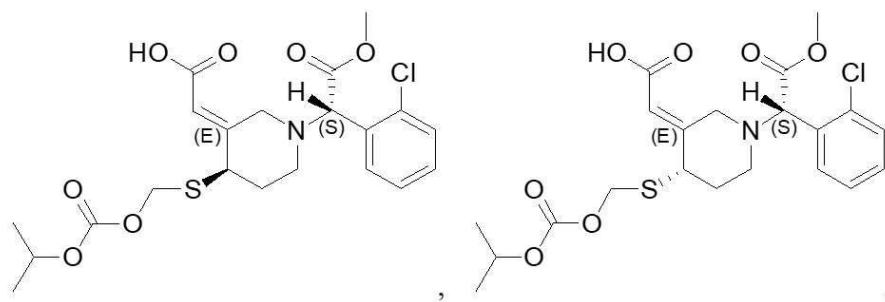
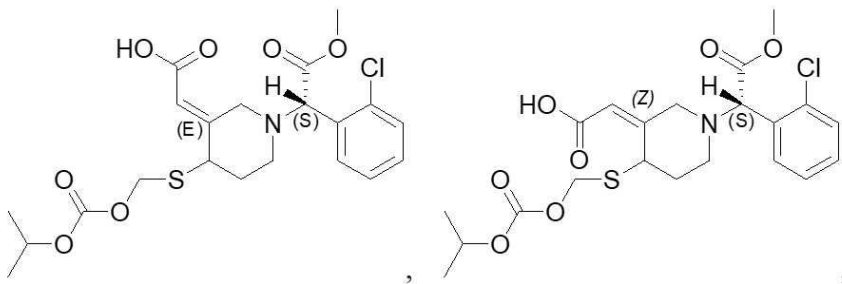
[0159]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공하며, 여기서, R^1 , R^4 , R^g , L 및 n은 상기에 정의된 바와 같다.

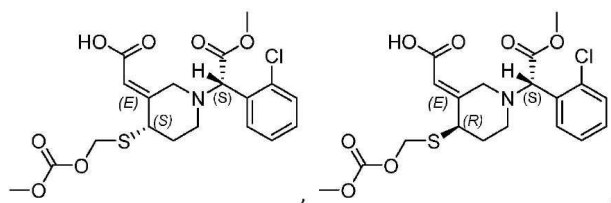
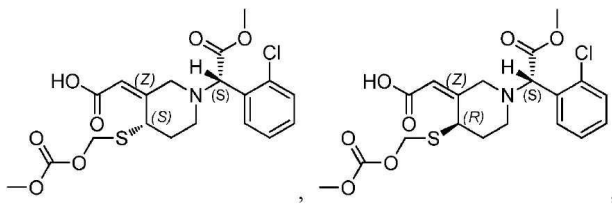
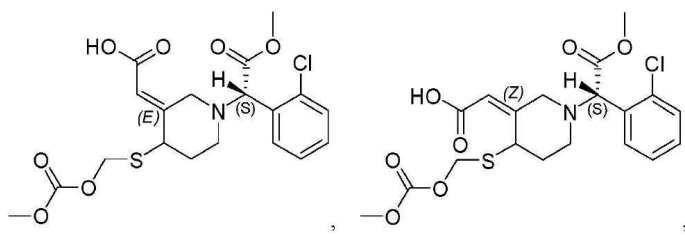
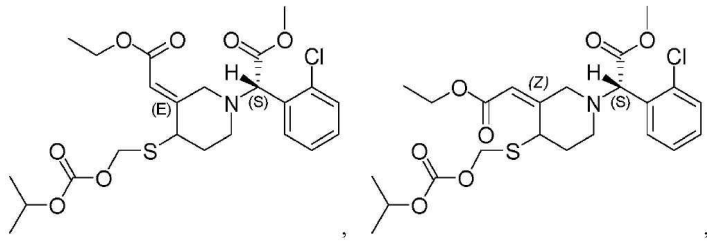
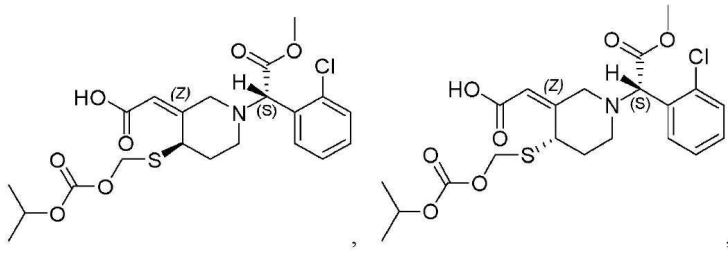
일부 구현예에서, $\sim$ 은 E 배치의 이중 결합이다.

일부 구현예에서, $\sim$ 은 Z 배치의 이중 결합이다.

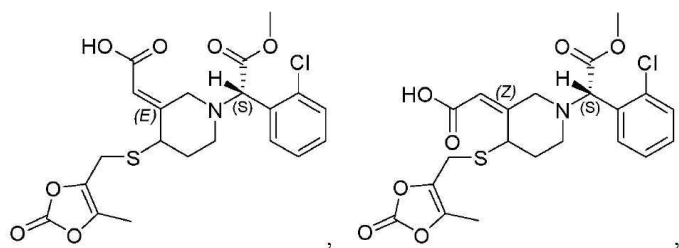
추가로 양태에서, 본 개시내용은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된 식을 갖는 화합물:



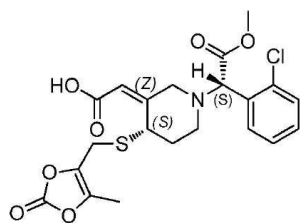
[0160]



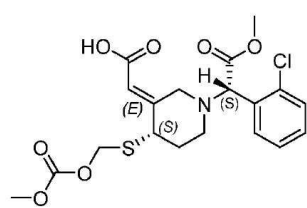
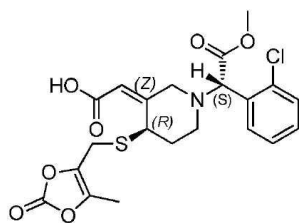
[0161]



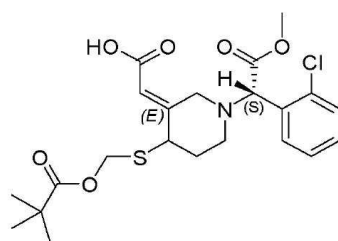
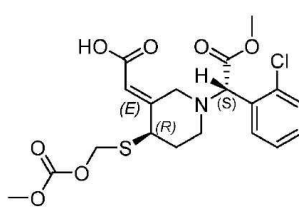
,



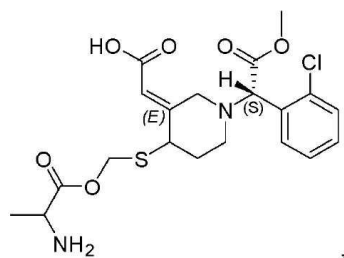
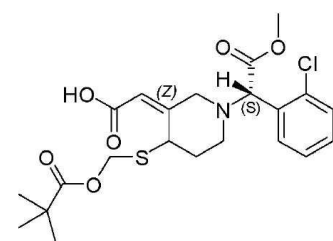
,



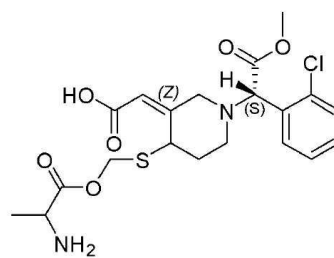
,



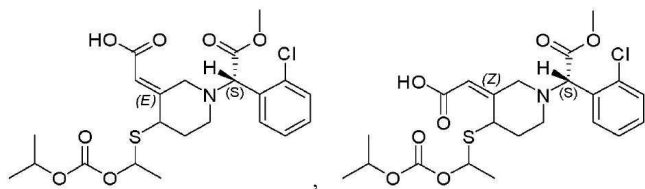
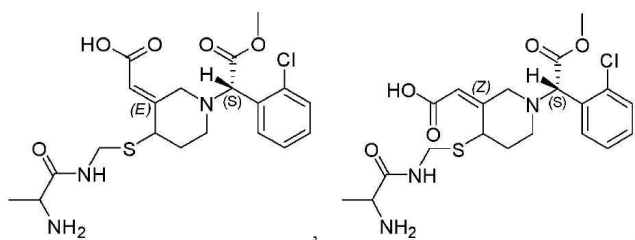
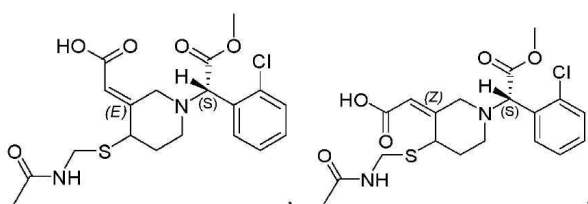
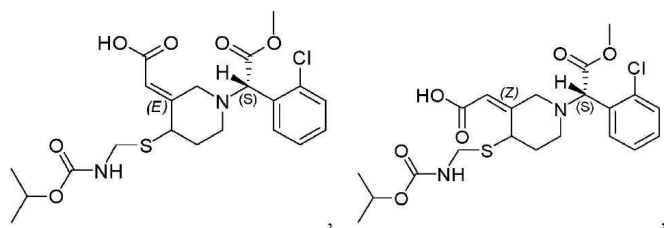
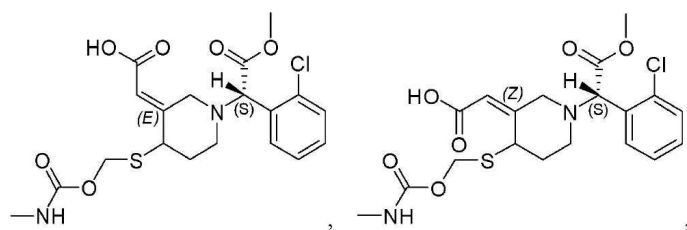
,



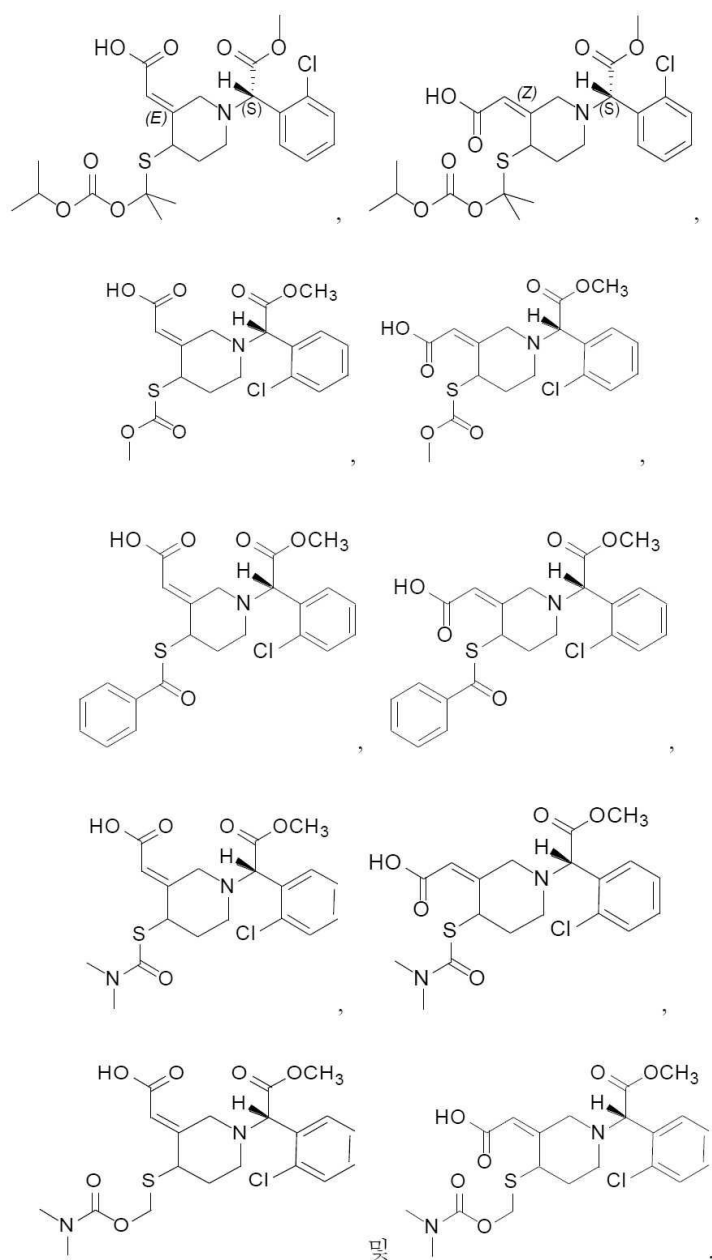
,



[0162]



[0163]



[0164]

[0165]

또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다.

[0166]

본원에 제공된 화합물은 일반식 및 특정 화합물 모두를 참조하여 설명된다. 또한, 본 개시내용의 화합물은 다수의 상이한 형태 또는 유도체로 존재할 수 있으며, 이들 모두는 본 개시내용의 범위에 속한다. 이들은, 예를 들어 호변이성질체, 입체이성질체, 라세미 혼합물, 위치이성질체, 염, 용매화 형태, 비정질 형태, 상이한 결정 형태 또는 다형체를 포함한다.

[0167]

본 개시내용의 화합물은 치환기 선택에 따라 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 따라서 다양한 입체이성질체 형태, 예컨대 거울상이성질체 및/또는 부분입체 이성질체로 존재할 수 있다. 예를 들어, 본원에 제공된 화합물은 비대칭 탄소 중심을 가질 수 있으며, 따라서 본원에 제공된 화합물은 탄소 비대칭 중심에서 (R) 또는 (S) 입체배치를 가질 수 있다. 따라서, 본 개시내용의 화합물은 개별 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 기타 이성질체의 형태일 수 있거나, 또는 입체이성질체의 혼합물의 형태일 수 있다.

[0168]

본원에 사용된 바와 같이, 용어 "거울상이성질체"는 중첩될 수 없는 서로의 거울 이미지인 화합물의 2개의 입체이성질체를 지칭한다. 용어 "부분입체이성질체"는 서로의 거울 이미지가 아닌 광학 이성질체의 쌍을 지칭한다. 부분입체이성질체는 상이한 물리적 특성, 예컨대 용융점, 끓는점, 스펙트럼 특성, 및 반응성을 갖는다.

[0169]

특정 거울상이성질체가 바람직한 경우, 그것은 일부 구현예에서 반대 거울상이성질체가 실질적으로 없는 상태로 제공될 수 있으며, 또한 "광학적으로 농축된" 것으로 지칭될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "광학적으로

농축된"은 화합물이 상당히 많은 비율의 하나의 거울상이성질체로 구성되어 있음을 의미한다. 특정 구현예에서, 화합물은 적어도 약 90 중량%의 바람직한 거울상이성질체로 구성된다. 다른 구현예에서, 화합물은 적어도 약 95 중량%, 98 중량% 또는 99 중량%의 바람직한 거울상이성질체로 구성된다. 바람직한 거울상이성질체는 당업자에게 알려진 임의의 방법에 의해, 예를 들어 크로마토그래피 또는 결정화에 의해, 합성을 위한 입체화학적으로 균일한 출발 물질의 사용에 의해 또는 입체선택적 합성에 의해 라세미 혼합물로부터 분리될 수 있다. 선택적으로 입체이성질체의 분리 전에 유도체화가 수행될 수 있다. 입체이성질체의 혼합물의 분리는 본원에 제공된 화합물을 합성하는 동안 중간 단계에서 수행될 수 있거나 최종 라세미 생성물에 대해 수행될 수 있다. 절대 입체화학은 필요한 경우 알려진 배치의 입체 중심을 함유하는 시약으로 유도체화된 결정질 생성물 또는 결정질 중간체의 X 선 결정학에 의해 결정될 수 있다. 대안적으로, 절대 입체화학은 진동 원형 이색성(Vibrational Circular Dichroism, VCD) 분광법 분석에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)]을 참조한다.

[0170] 일부 구현예에서, 부분입체이성질체의 혼합물, 예를 들어 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 또는 90% 이상의 하나의 부분입체이성질체를 포함하는 51% 이상의 하나의 부분입체이성질체로 농축된 부분입체이성질체의 혼합물이 제공된다.

[0171] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 달리 표시되지 않는 한 Z 또는 E 이성질체로서 존재할 수 있는 하나의 이상의 이중 결합을 가질 수 있다. 본 개시내용은 추가로 다른 이성질체가 실질적으로 없는 개별 이성질체로서 그리고 대안적으로 다양한 이성질체의 혼합물, 예컨대 거울상 이성질체의 라세미 혼합물로서 화합물을 포함한다.

[0172] 본 개시내용의 화합물은 또한 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 이러한 모든 형태는 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체 형태"는 낮은 에너지 장벽을 통해 상호전환될 수 있는 상이한 에너지의 구조적 이성질체를 지칭한다. 예를 들어, 양성자 호변이성질체(프로토티프릭 호변이성질체로도 알려짐)는 케토-에놀, 아미드-이미드산, 락탐-락탐, 이민-엔아민 이성질체화 및 양성자가 헤테로사이클릭 시스템의 2개 이상의 위치를 차지할 수 있는 환형 형태(예를 들어, 1H- 및 3H-이미다졸, 1H-, 2H- 및 4H-1,2,4-트리아졸, 1H- 및 2H-이소인돌, 및 1H- 및 2H-피라졸)와 같은, 양성자의 이동을 통한 상호전환을 포함한다. 원자가 호변이성질체는 일부 결합 전자의 재구성에 의한 상호전환을 포함한다. 호변이성질체는 평형 상태에 있거나 또는 적절한 치환에 의해 하나의 형태로 입체적으로 고정될 수 있다. 명칭 또는 구조에 의해 하나의 특정 호변이성질체 형태로서 식별되는 본 개시내용의 화합물은 달리 명시되지 않는 한 다른 호변이성질체 형태를 포함하는 것으로 의도된다.

[0173] 본 개시내용은 또한 화합물 내의 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 원자의 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 화합물 내의 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드는 비제한적으로 ^1H , ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{36}S , ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{124}I , ^{127}I 및 ^{131}I 와 같은 이들의 동위원소도 포함하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 수소는 프로튬, 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 일부 구현예에서, 탄소는 ^{12}C 및 ^{13}C 를 포함한다. 식 (I)의 동위원소적으로 농축된 화합물은 당업자에게 널리 알려진 종래의 기술에 의해 또는 적절한 동위원소적으로 농축된 시약 및/또는 중간체를 사용하여 본원의 도식 및 실시예에 기재된 것과 유사한 과정에 의해 과도한 실험 없이 제조될 수 있다.

[0174] 본 개시내용의 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염으로서 또는 그 형태로 제제화될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 제공된 화합물은 이러한 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0175] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 물질 또는 조성물이 제제를 포함하는 다른 성분, 및/또는 이것으로 치료되는 대상체와 화학적 및/또는 독성학적으로 양립할 수 있음을 나타낸다.

[0176] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 달리 명시되지 않는 한 명시된 화합물의 유리 산 및 염기의 생물학적 효용성을 유지하고 생물학적으로 또는 기타 바람직한 염을 포함한다. 고려되는 약제학적으로 허용가능한 염 형태는 비제한적으로 모노, 비스, 트리스, 테트라키스 등을 포함한다. 약제학적으로 허용가

능한 염은 이들이 투여되는 양과 농도에서 비독성이다. 이러한 염의 제조는 생리적 효과를 발휘하는 것을 방해하지 않으면서 화합물의 물리적 특성을 변경함으로써 약리학적 사용을 용이하게 할 수 있다. 물리적 특성의 유용한 변경은 용점을 낮추어 경점막 투여를 용이하게 하는 것 및 용해도를 증가시켜 더 높은 농도의 약물의 투여를 용이하게 하는 것을 포함한다.

[0177] 약제학적으로 허용가능한 염은 설페이트, 클로라이드, 하이드로클로라이드, 푸마레이트, 말레레이트, 포스페이트, 셀파메이트, 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 타르트레이트, 메탄설폰네이트, 에탄설폰네이트, 벤젠설폰네이트, p-톨루엔설폰네이트, 사이클로헥실설파메이트 및 퀴네이트를 함유하는 염과 같은 산 부가염을 포함한다. 약제학적으로 허용가능한 염은 염산, 말레산, 황산, 인산, 설파산, 아세트산, 시트르산, 락트산, 타르타르산, 말론산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 사이클로헥실설파산, 푸말산, 및 퀴닌산과 같은 산으로부터 수득될 수 있다.

[0178] 약제학적으로 허용가능한 염은 또한 카르복실산 또는 페놀과 같은 산성 작용기가 존재할 때 벤자틴, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에탄올아민, t-부틸아민, 에틸렌디아민, 메글루민, 프로카인, 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 암모늄, 알킬아민 및 아연을 함유하는 염과 같은 염기성 부가 염을 포함한다. 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 19th ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, Vol. 2, p. 1457, 1995; "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002]을 참조한다. 이러한 염은 적절한 상응하는 염기를 사용하여 제조될 수 있다.

[0179] 약제학적으로 허용가능한 염은 표준 기술에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 유리 염기 형태는 적절한 산을 함유하는 수성 또는 수성 알코올 용액과 같은 적합한 용매에 용해된 다음, 상기 용액을 증발시킴으로써 분리될 수 있다. 따라서, 특정 화합물이 염기인 경우, 원하는 약제학적으로 허용가능한 염은 당업계에서 이용가능한 임의의 적합한 방법, 예를 들어 유리 염기를 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등으로 처리하거나 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 말레산, 석신산, 만델산, 푸말산, 말론산, 피루브산, 옥살산, 글리콜산, 살리실산, 피라노시딘산, 예컨대 글루쿠론산 또는 갈락투론산, 알파-하이드록시산, 예컨대 시트르산 또는 타르타르산, 아미노산, 예컨대 아스파르트산 또는 글루탐산, 방향족 산, 예컨대 벤조산 또는 신남산, 설폰산, 예컨대 p-톨루엔설폰산 또는 에탄설폰산 등으로 처리함으로써 제조될 수 있다.

[0180] 유사하게, 특정 화합물이 산인 경우, 원하는 약제학적으로 허용가능한 염은 임의의 적합한 방법, 예를 들어 유리산을 무기 또는 유기 염기, 예컨대 아민(1차, 2차 또는 3차), 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 등으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 적합한 염의 예시적인 예는 아미노산, 예컨대 L-글리신, L-라이신, 및 L-아르기닌, 암모니아, 1차, 2차 및 3차 아민 및 사이클릭 아민, 예컨대 하이드록시에틸피롤리딘, 피페리딘, 모르폴린 또는 피페라진으로부터 유래된 유기 염, 및 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 망간, 철, 구리, 아연, 알루미늄 및 리튬으로부터 유래된 무기 염을 포함한다.

[0181] 또한, 본 개시내용의 화합물은 용매화되지 않은 형태, 용매화된 형태(예컨대, 수화된 형태) 및 고체 형태(예컨대, 결정 또는 다형성 형태)로 존재할 수 있는 것으로 이해되어야 하며, 본 개시내용은 이러한 모든 형태를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0182] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "용매화물" 또는 "용매화된 형태"는 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 부가 형태를 지칭한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 고정된 물비의 용매 분자를 가두어 용매화물을 형성하는 경향이 있다. 용매가 물이면, 형성된 용매화물은 수화물이고, 용매가 알코올이면, 형성된 용매화물은 알코올레이트이다. 수화물은 물의 하나 이상의 분자와 물질의 하나의 분자의 조합에 의해 형성되며, 여기서 물은 그의 분자 상태를 H₂O로서 유지한다. 용매화물을 형성하는 용매의 예는 비제한적으로 물, 이소프로판올, 에탄올, 메탄올, DMSO, 에틸 아세테이트, 아세트산, 및 에탄올아민을 포함한다.

[0183] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "결정 형태", "다형성 형태" 및 "다형체"는 상호교환적으로 사용될 수 있으며, 화합물(또는 이의 염 또는 용매화물)이 상이한 결정 패킹 배열로 결정화될 수 있는 결정 구조를 의미하며, 이들 모두는 동일한 원소 조성을 가진다. 상이한 결정형은 일반적으로 상이한 X선 회절 패턴, 적외선 스펙트럼, 용융점, 밀도 정도, 결정 모양, 광학 및 전기적 특성, 안정성 및 용해도를 갖는다. 재결정 용매, 결정화 속도, 보관 온도 및 다른 요인이 하나의 결정 형태를 우세하게 할 수 있다. 화합물의 결정 다형체는 상이한 조건 하에서 결정화함으로써 제조될 수 있다.

[0184] 본 개시내용은 또한 화합물 내의 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 원자의 동위원소는 동일한

원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 예를 들어, 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 화합물 내의 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드는 비제한적으로 ^1H , ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{36}S , ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br , ^{124}I , ^{127}I 및 ^{131}I 와 같은 이들의 동위원소도 포함하는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 수소는 프로튬, 중수소 및 삼중수소를 포함한다. 일부 구현예에서, 탄소는 ^{12}C 및 ^{13}C 를 포함한다.

[0185] 화합물의 합성

[0186] 본원에 제공된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 합성은 실시예에서의 합성 도식에 예시되어 있다. 본원에 제공된 화합물은 임의의 알려진 유기 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있고, 수많은 가능한 합성 경로 중 어느 것에 따라 합성될 수 있으며, 따라서 이러한 도식은 단지 예시적인 것일 뿐 본원에 제공된 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있는 다른 가능한 방법을 제한하고자 하는 것은 아니다. 또한, 도식에서의 단계는 더 나은 예시를 위한 것이며 필요에 따라 변경될 수 있다. 실시예에서의 화합물의 구현에는 연구 목적을 위해 그리고 잠재적으로 규제 기관에 제출할 목적으로 합성되었다.

[0187] 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 반응은 유기 합성의 당업자에 의해 쉽게 선택될 수 있는 적합한 용매에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 예컨대, 용매의 동결 온도부터 용매의 끓는 온도까지의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 반응하지 않을 수 있다. 주어진 반응은 하나의 용매 또는 둘 이상의 용매의 혼합물에서 수행될 수 있다. 특정 반응 단계에 따라, 특정 반응 단계에 적합한 용매는 당업자에 의해 선택될 수 있다.

[0188] 본 개시내용의 화합물의 제조는 다양한 화학 그룹의 보호 및 탈보호를 수반할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성, 및 적절한 보호 그룹의 선택은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 보호 그룹의 화학은, 예를 들어 문헌 [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), in P. Kocienski, *Protecting Groups*, Georg Thieme Verlag, 2003, and in Peter G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th Edition, Wiley, 2014]에서 찾을 수 있으며, 이들 모두는 그 전체가 참조로 본원에 포함되어 있다.

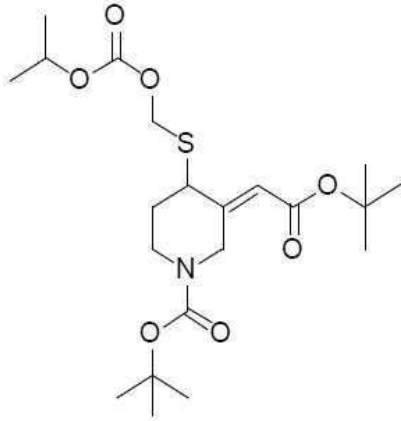
[0189] 반응은 당업계에 알려진 임의의 적합한 방법에 따라 모니터링될 수 있다. 예를 들어, 생성물 형성은 분광 수단, 예컨대 핵 자기 공명 분광법(예컨대, ^1H 또는 ^{13}C), 적외선 분광법, 분광광도계(예컨대, UV-가시광선), 질량 분석법에 의해, 또는 크로마토그래피 방법, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 액체 크로마토그래피-질량 분광법(LCMS), 또는 박층 크로마토그래피(TLC)에 의해 모니터링될 수 있다. 화합물은 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)("Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. *Combi. Chem.* 2004, 6(6), 874-883, 그 전체가 참조로 본원에 포함됨), 및 순상 실리카 크로마토그래피(normal phase silica chromatography)를 포함하는, 다양한 방법에 의해 당업자에 의해 정제될 수 있다.

[0190] 본 개시내용의 알려진 출발 물질은 당업계에 알려진 방법을 사용하거나 이에 따라 합성될 수 있거나, 또는 상업적 공급업체로부터 구매될 수 있다. 달리 표시되지 않는 한, 분석 등급 용매와 상업적으로 이용가능한 시약을 추가 정제 없이 사용하였다.

[0191] 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 반응은 모두 질소 또는 아르곤의 양압 하에서 또는 무수 용매에서 건조 튜브를 사용하여 수행되었으며, 반응 플라스크에는 전형적으로 주사기를 통해 기질 및 시약을 도입하기 위한 고무 격막이 장착되었다. 유리제품은 오븐 건조되고/되거나 열 건조되었다.

[0192] 예시 목적을 위해, 하기 실시예 섹션은 본 개시내용의 화합물뿐만 아니라 주요 중간체를 제조하기 위한 합성 경로를 보여준다. 당업자는 본 발명의 화합물을 합성하기 위해 다른 합성 경로가 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 특정 출발 물질 및 시약이 도시되어 있지만, 다양한 유도체 및/또는 반응 조건을 제공하기 위해 다른 출발 물질 및 시약이 쉽게 대체될 수 있다. 또한, 하기에 기재된 방법에 의해 제조된 많은 화합물은 당업자에게 잘 알려진 통상적인 화학을 사용하여 본 개시내용에 비추어 추가로 변형될 수 있다.

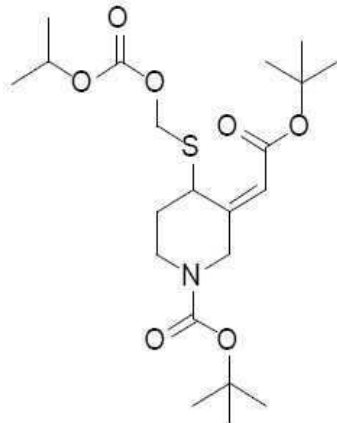
[0193] 일 양태에서, 본 개시내용은 하기의 식을 갖는 화합물을 제공한다:



[0194]

[0195] 일부 구현예에서, 상기 화합물은 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 사용될 수 있다.

[0196] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기의 식을 갖는 화합물을 제공한다.



[0197]

[0198] 일부 구현예에서, 상기 화합물은 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 중간체로서 사용될 수 있다.

[0199] 화합물의 용도

[0200] 일 양태에서, 본 개시내용은 혈소판 응집을 억제할 수 있는, 식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 제공한다. 따라서, 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 약제로서 유용하며, 특히 다양한 혈전성 질환의 치료제 또는 예방제로서 유용하다.

[0201] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "요법"은 질환의 증상 중 하나, 일부 또는 전부를 완전히 또는 부분적으로 완화하거나, 또는 근본적인 병리를 교정 또는 보완하여 유익하거나 원하는 임상 결과를 달성하기 위해 질환을 다루는 일반적인 의미를 갖는 것으로 의도된다. 본 개시내용의 목적을 위해, 유익하거나 원하는 임상 결과는, 비제한적으로 감지되거나 감지될 수 없는지 여부에 관계없이, 증상의 완화, 질환의 정도의 감소, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 완화, 및 관해(부분적이든 전체적이든)를 포함한다. "요법"은 또한 치료를 받지 않는 경우 예상되는 생존에 비해 생존을 연장하는 것을 의미할 수 있다. 요법을 필요로 하는 사람은 이미 병태 또는 장애를 갖는 사람뿐만 아니라 병태 또는 장애를 갖기 쉬운 사람 또는 병태 또는 장애가 예방되어야 하는 사람을 포함한다. 용어 "요법"은 또한 반대되는 특별한 표시가 없는 한 예방을 포함한다. 용어 "치료적" 및 "치료적으로"는 상응하는 방식으로 해석되어야 한다.

[0202] 용어 "치료"는 "요법"과 동의어로 사용된다. 유사하게, 용어 "치료하다"는 "요법을 적용하는 것"으로 간주될 수 있고, 여기서 "요법"은 본원에 정의된 바와 같다.

[0203] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "예방"은 그의 일반적인 의미를 갖도록 의도되며, 질환의 발병을 예방하기 위한 1차 예방 및 질환이 이미 발병하고 환자가 질환의 악화 또는 질환과 관련된 새로운 증상의 발병으로부터 일시적 또는 영구적으로 보호되는 2차 예방을 포함한다.

- [0204] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 투여 후 활성 티올-대사산물로 전환될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 경구 투여 후 활성 티올-대사산물로 전환될 수 있다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 정맥내 주사 후 활성 티올-대사산물로 전환될 수 있다.
- [0205] 활성 티올-대사산물의 전구약물의 경우, 전구약물이 표적 조직 내에서 높은 전환율로 활성 티올-대사산물로 전환되는 동안 안정된 상태(환경에 대한 내성)를 유지하는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 전구약물이 빠른 작용 개시를 가지며, 따라서 낮은 로딩 용량 및 낮은 부작용, 응급처치 및 수술용 주사제로 제제화하는 것을 허용하는 수용액에서의 높은 용해도를 갖는 것이 바람직할 수 있다.
- [0206] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 가수분해효소를 통한 가수분해 과정을 거쳐 활성 티올-대사산물을 형성할 수 있다. 높은 생체내 활성 및 장, 간 및 혈장에서의 가수분해효소의 광범위한 확산으로 인해, 본원에 제공된 화합물은 높은 전환율 및 적은 환자간 변동성으로 생체 내에서 활성 티올-대사산물로 전환될 수 있으므로, 높은 로딩 용량을 사용할 필요 없이 빠른 항혈소판 작용의 개시를 제공할 수 있다. 또한, 본원에 제공된 화합물의 대사는 CYP 효소보다는 가수분해효소에 의해 매개되므로, 이들 화합물의 사용은 다른 CYP 표적화된 약물과의 잠재적인 상호작용에 의해 제한되지 않는다.
- [0207] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 동일한 용량에서 클로피도그렐보다 더 빠른 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 클로피도그렐보다 낮은 용량에서 클로피도그렐보다 적은 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다. 일부 구현예에서, 클로피도그렐보다 2배 낮은 용량에서, 본원에 제공된 화합물은 클로피도그렐보다 적은 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다. 일부 구현예에서, 클로피도그렐보다 3배 낮은 용량에서, 본원에 제공된 화합물은 클로피도그렐보다 적은 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다. 일부 구현예에서, 클로피도그렐보다 4배 낮은 용량에서, 본원에 제공된 화합물은 클로피도그렐보다 적은 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다. 일부 구현예에서, 클로피도그렐보다 5배 낮은 용량에서, 본원에 제공된 화합물은 클로피도그렐보다 적은 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다.
- [0208] 일부 구현예에서, 클로피도그렐보다 5배 낮은 용량에서, 본원에 제공된 화합물은 120분 미만, 110분 미만, 100분 미만, 90분 미만, 80분 미만, 70분 미만, 60분 미만, 50분 미만, 40분 미만, 또는 심지어 30분 미만의 항혈소판 작용의 개시를 나타낸다.
- [0209] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 포스페이트 완충액에서 측정된 바와 같이 클로피도그렐보다 개선된 수용해도를 나타낸다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 완충 수용액에서 측정된 바와 같이 0.2 mg/ml 초과, 0.3 mg/ml 초과, 0.4 mg/ml 초과, 0.5 mg/ml 초과, 0.6 mg/ml 초과, 0.7 mg/ml 초과, 0.8 mg/ml 초과, 0.9 mg/ml 초과, 1 mg/ml 초과 또는 그 이상의 수용해도를 나타낸다.
- [0210] 본원에 제공된 화합물의 개선된 용해도는 혈소판 응집을 억제하는 데 있어서 화합물의 사용을 확대할 기회를 제공한다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 응급처치 및 수술에 사용하기 위한 주사 투여용으로 제제화될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 혈소판 응집의 장기간 억제를 위한 경구 투여용으로 제제화될 수 있다.
- [0211] 추가의 양태에서, 본 개시내용은 혈관 질환의 치료를 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.
- [0212] 추가의 양태에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물의 혈관 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 용도를 제공한다.
- [0213] 약제학적 조성물
- [0214] 투여 목적을 위해, 일부 구현예에서, 본원에 제공된 화합물은 미정제 화학물질로서 투여되거나 약제학적 조성물로서 제제화된다.
- [0215] 따라서, 추가의 양태에서, 본 개시내용의 하나 이상의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0216] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 식 (I) 내지 (VII) 중 어느 하나로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 식 (I) 내지 (VII) 중 어느 하나로부터 선택된 제1 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 동일한 식의 하나 이상의 추가 화합물을 포함하지만, 상기 제1 화합물 및 추가 화합물은 동일한 분자가 아니다.

- [0217] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물"은 대상체에 투여하기에 적합한 형태로 본 개시내용의 분자 또는 화합물을 함유하는 제제를 지칭한다.
- [0218] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 식 (I) 내지 (VII)의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 치료적 유효량을 포함한다.
- [0219] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 확인된 질환 또는 병태를 치료, 개선, 또는 예방하거나 검출 가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 분자, 화합물, 또는 상기 분자 또는 화합물을 포함하는 조성물의 양을 지칭한다. 효과는 당업계에 알려진 임의의 분석 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 체격 및 건강; 병태의 특성 및 정도; 투여 속도; 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합; 및 처방 의사의 재량에 따라 달라질 것이다. 주어진 상황에 대한 치료적 유효량은 임상상의 기술과 판단 내에 있는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.
- [0220] 또 다른 양태에서, 본 개시내용의 하나 이상의 분자 또는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 적어도 하나의 약제학적 허용가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0221] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 일반적으로 안전하고 무독성이며 생물학적으로 또는 기타 바람직한 약제학적 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 지칭하며, 수의학 용도뿐만 아니라 인간 약제학적 용도를 위해 허용가능한 부형제를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 하나 이상의 이러한 부형제를 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 또한 "약제학적으로 허용가능한 담체" 및 "약제학적으로 허용가능한 희석제"를 포함한다.
- [0222] 사용되는 특정 부형제는 본 개시내용의 화합물이 적용되는 수단 및 목적에 따라 달라질 것이다. 용매는 일반적으로 당업자에 의해 인간을 포함한 포유동물에게 투여하기에 안전하다고 인정되는 용매에 기초하여 선택된다. 일반적으로, 안전한 용매는 물과 같은 무독성 수성 용매 및 물에 용해되거나 혼화되는 기타 무독성 용매이다. 적합한 수성 용매는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜(예컨대, PEG 400, PEG 300) 등 및 이의 혼합물을 포함한다.
- [0223] 일부 구현예에서, 적합한 부형제는 완충액, 예컨대 포스페이트, 시트레이트 및 기타 유기산; 아스코르브산 및 메티오닌을 포함하는 항산화제; 보존제(예컨대, 옥타데실디메틸벤질 암모늄 클로라이드; 헥사메토늄 클로라이드; 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 페놀, 부틸 또는 벤질 알코올; 알킬 파라벤, 예컨대 메틸 또는 프로필 파라벤; 카테콜; 레조르시놀; 사이클로헥사놀; 3-펜탄올; 및 m-크레졸); 저분자량(약 10개 미만의 잔기) 폴리펩타이드; 단백질, 예컨대 혈청 알부민, 젤라틴. 또는 면역글로불린; 친수성 중합체, 예컨대 폴리비닐피롤리돈; 아미노산, 예컨대 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 히스티딘, 아르기닌, 또는 라이신; 단당류, 이당류 및 글루코스, 만노스, 텍스트린 또는 치환된 텍스트린을 포함하는 기타 탄수화물; 킬레이트제, 예컨대 EDTA; 당류, 예컨대 수크로스, 만니톨, 트레할로오스 또는 소르비톨; 염 형성 반대이온, 예컨대 나트륨; 금속 복합체(예컨대, Zn-단백질 복합체); 및/또는 비이온성 계면활성제, 예컨대 TWEEN™, PLURONICS™ 또는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)을 포함할 수 있다.
- [0224] 일부 구현예에서, 적합한 부형제는 약물(즉, 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물)의 훌륭한 제시를 제공하거나 약제학적 제품(즉, 의약품)의 제조를 지원하기 위해 하나 이상의 안정화제, 계면활성제, 습윤제, 윤활제, 유화제, 현탁제, 보존제, 항산화제, 불투명제, 글라이던트, 가공 보조제, 착색제, 감미제, 향료, 풍미제 및 기타 알려진 첨가제를 포함할 수 있다. 활성 약제학적 성분은 또한, 예를 들어 코아세르베이션 기술에 의해 또는 계면 중합, 예를 들어 콜로이드 약물 전달 시스템(예를 들어, 리포솜, 알부민 마이크로캡슐, 마이크로유화액, 나노입자 및 나노캡슐)에서 각각 하이드록시메틸셀룰로오스 또는 젤라틴-마이크로캡슐 및 폴리-(메틸메타크릴레이트)에 의해 제조된 마이크로캡슐에 포획될 수 있다. 이러한 기술은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed. (1980)]에 개시되어 있다. "리포솜"은 약물(예컨대, 본원에 개시된 화합물, 및 선택적으로 화학요법제)을 인간을 포함한 포유동물에게 전달하는 데 유용한 다양한 유형의 지질, 인지질 및/또는 계면활성제로 구성된 작은 소포이다. 리포솜의 구성요소는 일반적으로 생물학적 막의 지질 배열과 유사한 이중층 형태로 배열된다.
- [0225] 본원에 제공된 약제학적 조성물은 상기 조성물이 비제한적으로 인간을 포함하는 대상체에게 투여되게 하는 임의의 형태일 수 있으며, 의도된 투여 경로와 양립가능하도록 제제화될 수 있다.
- [0226] 본원에 제공된 약제학적 조성물에 대해 다양한 경로가 고려되며, 따라서 본원에 제공된 약제학적 조성물은 의도된 투여 경로에 따라 대량으로 또는 단위 투여 형태로 공급될 수 있다. 예를 들어, 경구, 구강, 및 설하 투여의

경우, 분말, 현탁액, 과립, 정제, 환제, 캡슐, 겔캡, 및 당의정이 고체 투여 형태로서 허용될 수 있고, 유화액, 시럽, 엘릭시르, 현탁액 및 용액이 액체 투여 형태로서 허용될 수 있다. 주사 투여의 경우, 유화액 및 현탁액이 액체 투여 형태로서 허용될 수 있으며, 적절한 용액을 이용하여 재구성하기에 적합한 분말이 고체 투여 형태로서 허용될 수 있다. 흡입 투여의 경우, 용액, 스프레이, 건조 분말, 및 에어로졸이 허용가능한 투여 형태일 수 있다. 국소 투여(구강 및 설하 포함) 또는 경피 투여의 경우, 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 용액, 및 패치가 허용가능한 투여 형태일 수 있다. 질 투여의 경우, 패서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 폼 및 스프레이가 허용가능한 투여 형태일 수 있다.

[0227] 단위 투여 형태의 조성물에서 활성 성분의 양은 치료적 유효량이며, 관련된 특정 치료에 따라 달라진다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "치료적 유효량"은 확인된 질환 또는 병태를 치료, 개선, 또는 예방하거나 감지가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 분자, 화합물, 또는 분자 또는 화합물을 포함하는 조성물의 양을 지칭한다. 효과는 당업계에 알려진 임의의 분석 방법에 의해 검출될 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 체격 및 건강; 병태의 특성 및 정도; 투여 속도; 투여를 위해 선택된 치료제 또는 치료제의 조합; 및 처방 의사의 재량에 따라 달라질 것이다. 주어진 상황에 대한 치료적 유효량은 임상 의학의 기술과 판단 내에 있는 일상적인 실험에 의해 결정될 수 있다.

[0228] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 경구 투여를 위한 제제의 형태일 수 있다.

[0229] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 정제 제제의 형태일 수 있다. 정제 제제에 적합한 약제학적으로 허용가능한 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대 락토오스, 탄산나트륨, 인산칼슘 또는 탄산칼슘, 과립제 및 분해제, 예컨대 옥수수 전분 또는 알긴산; 결합제, 예컨대 전분; 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크; 보존제, 예컨대 에틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 및 향산화제, 예컨대 아스코르브산을 포함한다. 정제 제제는 코팅되지 않거나 또는 통상적인 코팅제 및 당업계에 잘 알려진 절차를 사용하여, 이들의 분해 및 후속적인 위장관 내의 활성 성분의 흡수를 변형하거나, 또는 이들의 안정성 및/또는 외관을 개선하기 위해 코팅될 수 있다.

[0230] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐의 형태이거나, 활성 성분이 물 또는 오일, 예컨대 땅콩 오일, 액체 파라핀, 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐일 수 있다.

[0231] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 수성 현탁액 형태일 수 있으며, 이는 일반적으로 하나 이상의 현탁제, 예컨대 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 알지네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 검 트라가칸트 및 검 아카시아; 분산제 또는 습윤제, 예컨대 레시틴 또는 알킬렌 옥사이드와 지방산의 축합 생성물(예컨대, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 또는 에틸렌 옥사이드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분적 에스테르의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레레이트, 또는 에틸렌 옥사이드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분적 에스테르의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레레이트와 함께 미세 분말 형태의 활성 성분을 함유한다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제(예컨대, 에틸 또는 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 향산화제(예컨대, 아스코르브산), 착색제, 풍미제, 및/또는 감미제(예컨대, 수크로오스, 사카린 또는 아스파탐)를 함유할 수 있다.

[0232] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 일반적으로 식물성 오일(예컨대, 아라키스 오일, 캐스터 오일, 올리브 오일, 참기름 또는 코코넛 오일) 또는 미네랄 오일(예컨대, 액체 파라핀) 중의 현탁된 활성 성분을 함유하는 유성 현탁액 형태일 수 있다. 유성 현탁액은 또한 증점제, 예컨대 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기 제시된 것과 같은 감미제, 및 풍미제는 입맛에 맞는 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이러한 조성물은 아스코르브산과 같은 향산화제를 첨가함으로써 보존될 수 있다.

[0233] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 수중유 유화액 형태일 수 있다. 유성 상은 올리브 오일 또는 아라키스 오일과 같은 식물성 오일, 또는 예를 들어 액체 파라핀과 같은 미네랄 오일 또는 이들 중 어느 것의 혼합물일 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연발생 검, 예컨대 검 아카시아 또는 검 트라가칸트 검, 자연발생 포스파티드, 예컨대 대두, 레시틴, 에스테르 또는 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분적 에스테르(예를 들어 소르비탄 모노올레레이트) 및 상기 부분적 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레레이트일 수 있다. 유화액은 또한 감미제, 풍미제 및 보존제를 함유할 수 있다.

- [0234] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 시럽 및 엘릭시르 형태일 수 있으며, 이는 감미제, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 아스파탐 또는 수크로오스, 완화제, 보존제, 풍미제 및/또는 착색제를 함유할 수 있다.
- [0235] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 주사 투여를 위한 제제의 형태일 수 있다.
- [0236] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 멸균 주사가 가능한 수성 또는 유성 현탁액과 같은 멸균 주사가 가능한 제제의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 상기 언급된 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제를 사용하여 알려진 기술에 따라 제제화될 수 있다. 멸균 주사가 가능한 제제는 또한 무독성 비경구적으로 허용가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사가 가능한 용액 또는 현탁액, 예컨대 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있거나, 또는 동결건조 분말로서 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 허용가능한 비히클 및 용매 중에는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용될 수 있다. 이 목적을 위해, 합성 모노 또는 디글리세라이드를 포함하는 임의의 블랜드 고정 오일이 사용될 수 있다. 또한, 올레산과 같은 지방산이 마찬가지로 주사제의 제조에 사용될 수 있다.
- [0237] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 흡입 투여를 위한 제제의 형태일 수 있다.
- [0238] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 임의의 적절한 용매 및 선택적으로 다른 화합물, 예컨대 비제한적으로 안정화제, 향미생물제, 향산화제, pH 조절제, 계면활성제, 생체이용률 조절제 및 이들의 조합을 함유하는 수성 및 비수성(예컨대, 플루오로카본 추진제 중의) 에어로졸 형태일 수 있다. 담체 및 안정화제는 특정 화합물의 요구 사항에 따라 달라지지만, 전형적으로 비이온성 계면활성제(트윈, 플루로닉 또는 폴리에틸렌 글리콜), 혈청 알부민과 같은 무해한 단백질, 소르비탄 에스테르, 올레산, 레시틴, 아미노산, 예컨대, 글리신, 완충제, 염, 당 또는 당 알코올을 포함한다.
- [0239] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 국소 또는 경피 투여를 위한 제제의 형태일 수 있다.
- [0240] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 크림, 연고, 젤 및 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있으며, 이는 일반적으로 활성 성분을 통상적인 국소적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 동물성 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 진분, 트라가칸트, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 산화 아연, 또는 이들의 혼합물과 함께 제제화함으로써 수득될 수 있다.
- [0241] 특정 구현예에서, 본원에 제공된 약제학적 조성물은 당업자에게 잘 알려진 경피 피부 패치의 형태로 제제화될 수 있다.
- [0242] 상기 기재된 대표적인 투여 형태 외에도, 약제학적으로 허용가능한 부형제 및 담체는 일반적으로 당업자에게 알려져 있으며, 따라서 본 개시내용에 포함된다. 이러한 부형제 및 담체는, 예를 들어 문헌["Remington's Pharmaceutical Sciences" Mack Pub. Co., New Jersey (1991), in "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Ed. University of the Sciences in Philadelphia, 21st Edition, LWW (2005)]에 기재되어 있으며, 이는 참조로 본원에 포함되어 있다.
- [0243] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 단위 투여 형태로서 제제화될 수 있다. 용어 "단위 투여 형태"는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭하며, 각 단위는 적합한 약제학적 부형제와 함께 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다. 단위 투여 형태로 본원에 제공되는 화합물의 양은 치료되는 병태, 치료되는 대상체(예컨대, 연령, 체중, 및 개별 대상체의 반응), 특정 투여 경로, 투여된 실제 화합물 및 그의 상대적 활성, 및 대상체의 증상의 증증도에 따라 달라질 것이다.
- [0244] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물의 투여 수준은 0.001-1000 mg/kg 체중/일 사이, 예를 들어, 0.001-1000 mg/kg 체중/일, 0.001-900 mg/kg 체중/일, 0.001-800 mg/kg 체중/일, 0.001-700 mg/kg 체중/일, 0.001-600 mg/kg 체중/일, 0.001-500 mg/kg 체중/일, 0.001-400 mg/kg 체중/일, 0.001-300 mg/kg 체중/일, 0.001-200 mg/kg 체중/일, 0.001-100 mg/kg 체중/일, 0.001-50 mg/kg 체중/일, 0.001-40 mg/kg 체중/일, 0.001-30 mg/kg 체중/일, 0.001-20 mg/kg 체중/일, 0.001-10 mg/kg 체중/일, 0.001-5 mg/kg 체중/일, 0.001-1 mg/kg 체중/일, 0.001-0.5 mg/kg 체중/일, 0.001-0.4 mg/kg 체중/일, 0.001-0.3 mg/kg 체중/일, 0.001-0.2 mg/kg 체중/일, 0.001-0.1 mg/kg 체중/일, 0.005-0.1 mg/kg 체중/일, 0.01-0.1 mg/kg 체중/일, 0.02-0.1 mg/kg 체중/일, 0.03-0.1 mg/kg 체중/일, 0.04-0.1 mg/kg 체중/일, 0.05-0.1 mg/kg 체중/일, 0.06-0.1 mg/kg 체중/일, 0.07-0.1 mg/kg 체중/일, 0.08-0.1 mg/kg 체중/일, 또는 0.09-0.1 mg/kg 체중/일일 수 있다. 일부 경

우, 상기 범위의 하한 미만의 투여량 수준이 매우 적절할 수 있지만, 다른 경우 임의의 해로운 부작용을 일으키지 않고 더 많은 용량이 사용될 수 있는데, 단, 이러한 더 많은 용량은 먼저 하루 종일 투여하기 위해 여러 작은 용량으로 분할된다. 투여 경로 및 투여 요법에 대한 추가 정보의 경우, 문헌[Chapter 25.3 in Volume 5 of Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990]을 참조하며, 이는 구체적으로 참조로 본원에 포함되어 있다.

[0245] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제제화된다. 일부 구현예에서, 경구 투여를 위한 단위 투여량은 본원에 제공된 하나 이상의 화합물을 약 1 mg 내지 약 1000 mg, 예를 들어 약 5 mg 내지 약 1000 mg, 약 10 mg 내지 약 1000 mg, 약 15 mg 내지 약 1000 mg, 약 20 mg 내지 약 1000 mg, 약 25 mg 내지 약 1000 mg, 약 30 mg 내지 약 1000 mg, 약 40 mg 내지 약 1000 mg, 약 50 mg 내지 약 1000 mg, 약 60 mg 내지 약 1000 mg, 약 70 mg 내지 약 1000 mg, 약 80 mg 내지 약 1000 mg, 약 90 mg 내지 약 1000 mg, 약 100 mg 내지 약 1000 mg, 약 200 mg 내지 1000 mg, 약 300 mg 내지 약 1000 mg, 약 400 mg 내지 약 1000 mg, 약 500 mg 내지 약 1000 mg, 약 1 mg 내지 500 mg, 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 100 mg 내지 약 500 mg, 약 200 mg 내지 약 500 mg, 약 300 mg 내지 약 500 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 75 mg, 약 100 mg, 약 150 mg, 약 200 mg, 약 225 mg, 약 250 mg, 약 275 mg, 약 300 mg 등의 양으로 함유할 수 있다. 일부 구현예에서, 투여량 단위는 대상체의 증상의 중증도에 따라 하루당 1 내지 6회 대상체에게 투여될 수 있다.

[0246] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 1주 초과, 2주 초과, 3주 초과, 1개월 초과, 2개월 초과, 3개월 초과, 4개월 초과, 5개월 초과, 6개월 초과, 7개월 초과, 8개월 초과, 9개월 초과, 10개월 초과, 11개월 초과, 1년 초과 또는 심지어 그 이상의 지속기간을 갖는 치료에서 경구 투여를 위해 제제화된다.

[0247] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 약제학적 조성물은 비경구 투여를 위해, 예컨대 주사를 통해 정맥내로, 피하로 또는 근육내로 투여하기 위해 제제화된다. 일부 구현예에서, 비경구 투여를 위한 단위 투여량은 본원에 제공된 하나 이상의 화합물의 약 0.1 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어 약 0.2 mg 내지 약 500 mg, 약 0.3 mg 내지 약 500 mg, 약 0.4 mg 내지 약 500 mg, 약 0.5 mg 내지 약 500 mg, 약 1 mg 내지 약 500 mg, 약 5 mg 내지 약 500 mg, 약 10 mg 내지 약 500 mg, 약 20 mg 내지 약 500 mg, 약 30 mg 내지 약 500 mg, 약 40 mg 내지 약 500 mg, 약 50 mg 내지 약 500 mg, 약 0.5 mg 내지 약 400 mg, 약 0.5 mg 내지 약 300 mg, 약 0.5 mg 내지 약 200 mg, 약 0.5 mg 내지 약 100 mg, 약 0.5 mg 내지 약 90 mg, 약 0.5 mg 내지 약 80 mg, 약 0.5 mg 내지 약 70 mg, 약 0.5 mg 내지 약 60 mg, 약 0.5 mg 내지 약 50 mg, 약 0.5 mg 내지 약 50 mg, 약 0.5 mg 내지 약 40 mg, 약 1 mg 내지 약 90 mg, 약 5 mg 내지 약 90 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 20 mg 내지 약 70 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 또는 약 40 mg 내지 약 50 mg, 예컨대, 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg 등의 양으로 본원에 제공된 하나 이상의 화합물을 함유한다.

[0248] 일부 구현예에서, 주사에 의해 투여되는 것으로 의도된 약제학적 조성물은 용액을 형성하기 위해 본 개시내용의 하나 이상의 화합물을 멸균된 증류수, 참깨 또는 땅콩 오일, 수성 프로필렌 글리콜과 조합함으로써 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 균질한 용액 또는 현탁액의 형성을 촉진하기 위해 첨가되는 계면활성제 또는 다른 가용화 부형제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 습윤제, 현탁제, 보존제, 완충제, 및 등장화제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 추가 제제를 추가로 포함할 수 있다.

[0249] 일부 구현예에서, 주사에 의해 투여되도록 의도된 약제학적 조성물은 주사기로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 주사기는 일회용이다. 일부 구현예에서, 주사기는 재사용가능하다. 일부 구현예에서, 주사기는 본원에 제공된 약제학적 조성물로 미리 충전된다.

[0250] 추가의 양태에서, 본 개시내용의 하나 이상의 분자 또는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 및 수의학 담체를 포함하는 수의학 조성물이 또한 제공된다. 수의학 담체는 조성물을 투여하는 목적에 유용한 물질이며, 불활성이거나 수의학 분야에서 허용가능하고 활성 성분과 양립가능한 고체, 액체 또는 기체 물질일 수 있다. 이러한 수의학 조성물은 비경구적으로, 경구로 또는 임의의 다른 원하는 경로에 의해 투여될 수 있다.

[0251] 약제학적 조성물 또는 수의학 조성물은 약물 투여에 사용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 예를 들어, 분배용 물품은 그 안에 적절한 형태로 조성물을 둔 용기를 포함할 수 있다. 적합한 용기는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 병(플라스틱 및 유리), 사세트, 앰플, 비닐 봉지, 금속 실린더 등과 같은 물질을 포함한다.

용기는 또는 포장 내용물에 무분별하게 접근하는 것을 방지하기 위해 위변조 방지 조립체를 포함할 수 있다. 또한, 용기는 그 위에 용기의 내용물을 설명하는 라벨이 부착되어 있다. 라벨은 또한 적절한 경고를 포함할 수 있다. 조성물은 또한 단위 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알에 포장될 수 있으며, 사용 직전에 주사를 위해 멸균 액체 담체, 예를 들어 물을 첨가하기만 하면 되는 동결건조 상태로 보관될 수 있다. 일회용 주사 용액 및 현탁액은 이전에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조된다.

[0252] 추가의 양태에서, 제1 활성 성분으로서 본 개시내용의 하나 이상의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 제2 활성 성분을 포함하는 약제학적 조성물이 또한 제공된다.

[0253] 일부 구현예에서, 제2 활성 성분은 본원에 제공된 화합물에 대해 상호보완적인 활성을 가지므로, 이들은 서로 부정적으로 영향을 미치지 않는다. 이러한 성분들은 의도된 목적에 효과적인 양으로 조합되어 적합하게 존재한다.

[0254] 질환 치료 방법

[0255] 추가의 양태에서, 본 개시내용은 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 혈관 질환을 치료하는 방법을 제공한다.

[0256] 일부 구현예에서, 혈관 질환은 죽상혈전증, 허혈, 뇌졸중, 뇌 혈전증, 동맥 혈전증, 혈전성 뇌혈관(thrombotic cerebrovascular), 심혈관 질환 및 혈전으로부터 선택된다.

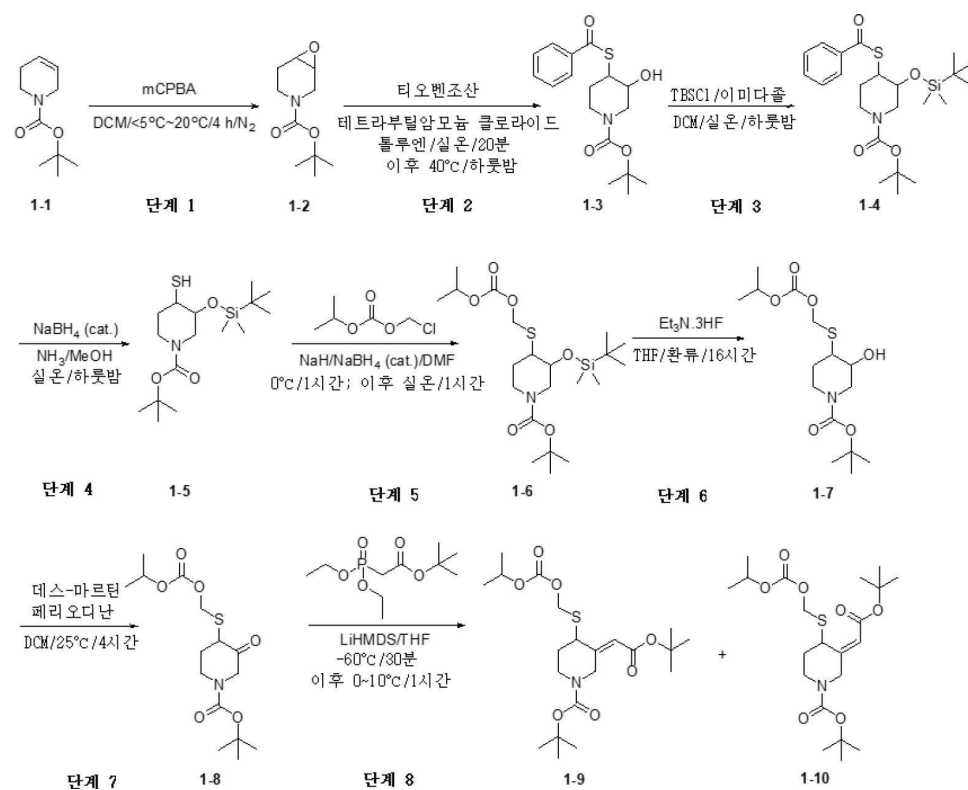
[0257] 추가의 양태에서, 본 개시내용은 본원에 제공된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 약제학적 조성물의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 혈소판 응집을 억제하는 방법을 제공한다.

[0258] 실시예

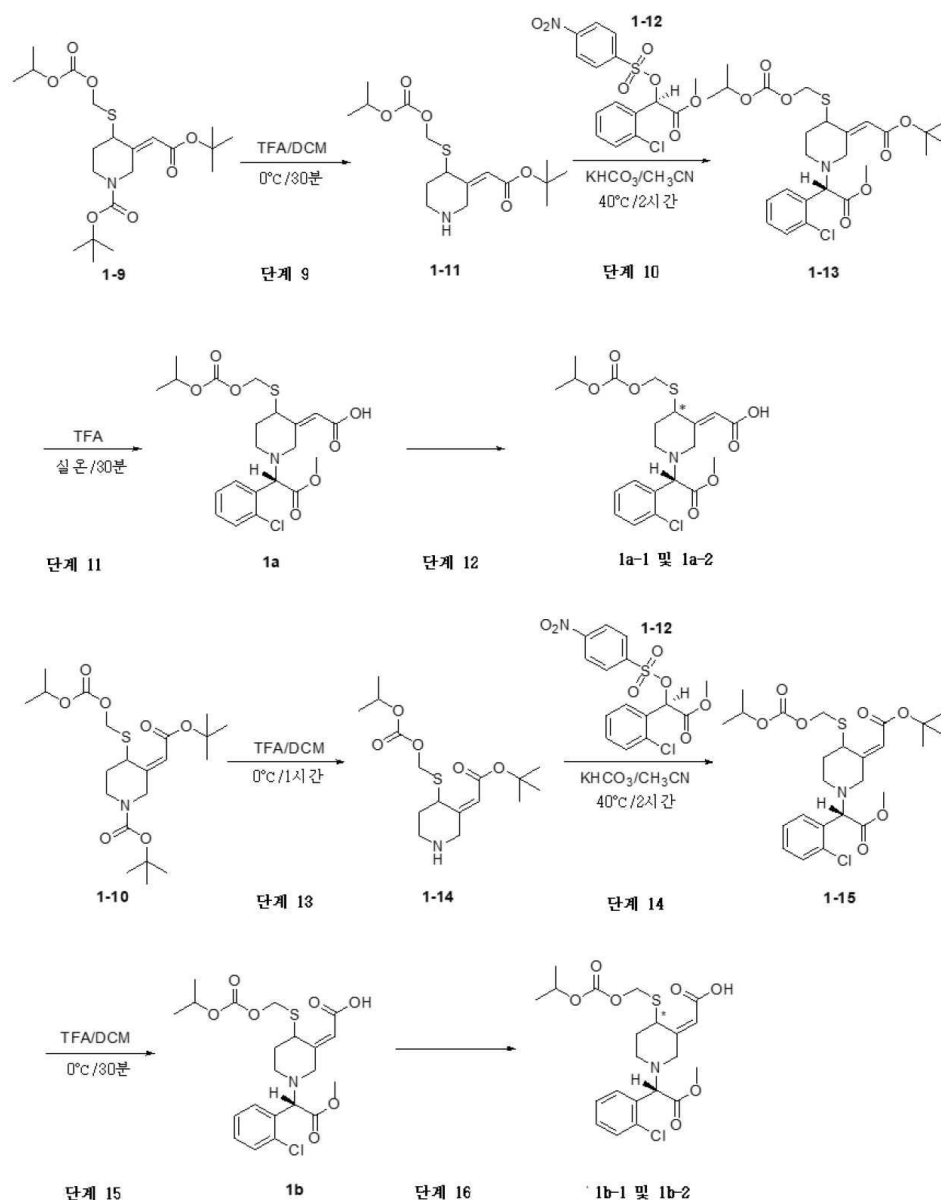
[0259] 예시 목적을 위해, 하기 실시예가 포함된다. 그러나, 이러한 실시예는 본 개시내용을 제한하지 않으며, 단지 본 개시내용을 실시하는 방법을 제안하기 위한 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 당업자는 기재된 화학 반응이 본 개시내용의 다수의 다른 화합물을 제조하기 위해 쉽게 개조될 수 있으며, 본 개시내용의 화합물을 제조하기 위한 대안적인 방법이 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 간주된다는 것을 인식할 것이다. 예를 들어, 본 개시내용에 따라 예시되지 않은 화합물의 합성은 당업자에게 명백한 변형에 의해, 예컨대 간섭 그룹을 적절하게 보호하고, 기재된 것 이외의 당업계에 알려진 다른 적합한 시약 및 빌딩 블록을 사용하고/하거나 반응 조건을 일상적으로 변형함으로써 성공적으로 수행될 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시되거나 당업계에 알려진 다른 반응은 본 개시내용의 다른 화합물을 제조하는데 적용할 수 있는 것으로 인식될 것이다.

[0260]

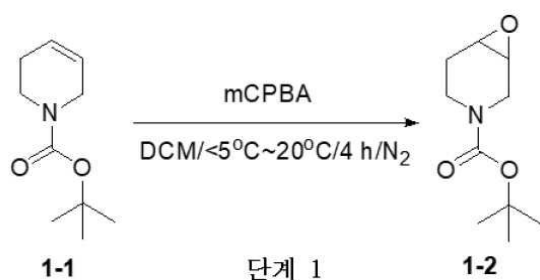
실시예 1



[0261]

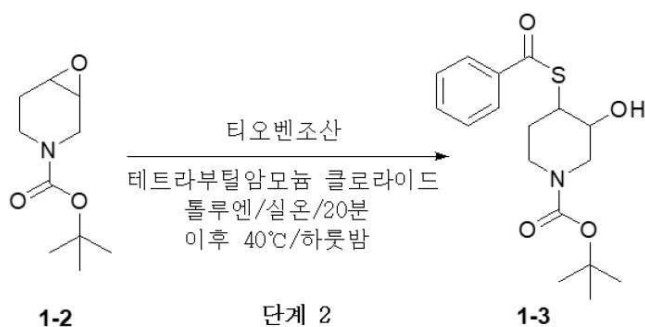


단계 1: 1-2의 합성



DCM(500 mL) 중의 1-1(56.7 g, 310 mmol)의 용액을 N₂ 보호 하에 얼음 수조(T< 5°C)에서 교반하였다. mCPBA(107.0 g, 620 mmol)를 상기 용액에 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 교반하면서 물(300 mL) 중의 Na₂S₂O₃(90.0 g) 및 NaHCO₃(45.0 g)의 용액에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM(300 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 100/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 황색 오일로써 1-2(67.0g, 98% 수율)를 얻었다.

[0266] 단계 2: 1-3의 합성



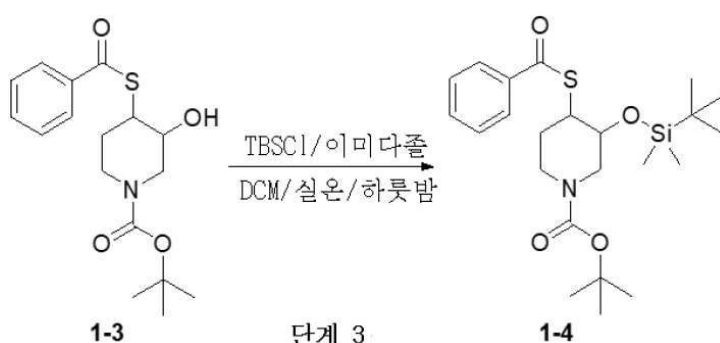
[0267]

[0268] 톨루엔(300 mL) 중의 **1-2**(67.0 g, 337 mmol), 티오벤조산(56.7 g, 370 mmol) 및 테트라부틸암모늄 클로라이드(4.67 g, 17 mmol)의 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 40℃에서 하룻밤 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 잔류물에 교반하면서 포화 Na_2CO_3 (400 mL)을 첨가한 다음, EtOAc(400 mL*2)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10/1 내지 5/1)에 의해 정제하여 백색 고체로서 **1-3**(87.5 g, 77% 수율)을 얻었다.

[0269] LC-MS $[\text{M}+100]^+ = 238.1$

[0270] ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 7.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 4.24 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 4.17-3.81 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.60 (s, 1H), 2.92 (t, $J = 24.3$ Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.12 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 1.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

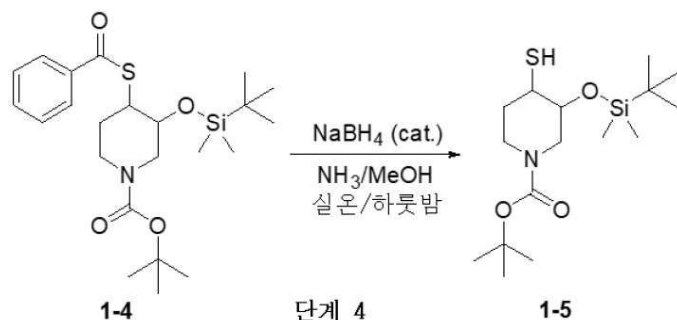
[0271] 단계 3: 1-4의 합성



[0272]

[0273] DCM(1.5 L) 중의 **1-3**(157.0 g, 467.3 mmol)의 용액에 TBSCl(141.2 g, 935 mmol) 및 이미다졸(159.0 g, 2.34 mol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 백색 고체로서 **1-4**(273.0 g, 94% 수율)을 얻었다. LC-MS $[\text{M}+100]^+ = 352.1$.

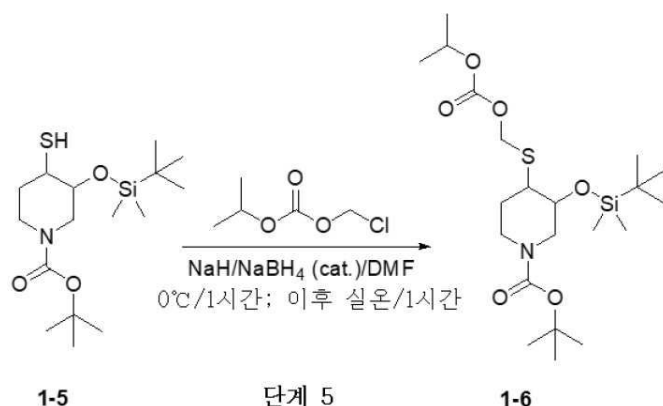
[0274] 단계 4: 1-5의 합성



[0275]

[0276] NH_3/MeOH (7 M, 2.0 L) 중의 **1-4**(263.0 g, 583.1 mmol) 용액에 NaBH_4 (222 mg, 5.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 하룻밤 동안 교반한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 연황색 오일로서 **1-5**(210.0 g, 100% 수율)를 얻었다.

[0277] **단계 5: 1-6의 합성**

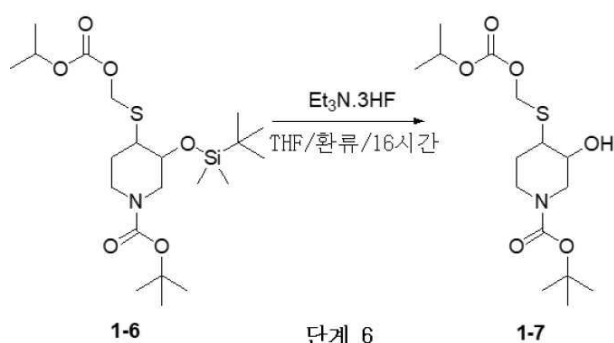


[0278]

[0279] DMF(1.0 L) 중의 NaBH_4 (1.1 g, 28.8 mmol) 용액에 교반하면서 N_2 하에서 0°C에서 NaH (20.7 g, 864.6 mmol)를 첨가하였다. **1-5**(200.0 g, 576.4 mmol)를 0°C에서 적가한 다음, 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 클로로메틸 이소프로필 카보네이트(100.7 g, 662.8 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 H_2O (1.0 L)를 첨가한 다음, EtOAc(1.0 L*3)로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 **1-6**(135.0 g, 50% 수율)을 얻었다.

[0280] ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 5.25 (q, J = 12.0 Hz, 2H), 4.92-4.79 (m, 1H), 3.85 (d, J = 58.8 Hz, 2H), 3.45 (s, 1 H), 2.97-2.74 (m, 3H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.25 (dd, J = 15.5, 4.6 Hz, 6H), 0.89 (s, 9H), 0.19-0.01 (m, 6H).

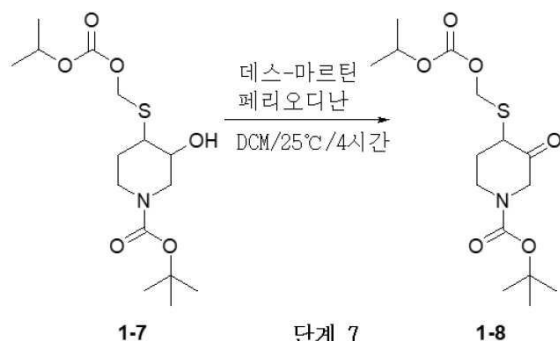
[0281] **단계 6: 1-7의 합성**



[0282]

[0283] THF(1.1 L) 중의 **1-6**(129.0 g, 278.6 mmol)의 용액에 $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (135.0 g, 835.9 mmol)를 첨가하고, 환류 하에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/ETOAC = 3/1)에 의해 정제하여 연황색 오일로서 **1-7**(80.0 g, 82% 수율)을 얻었다.

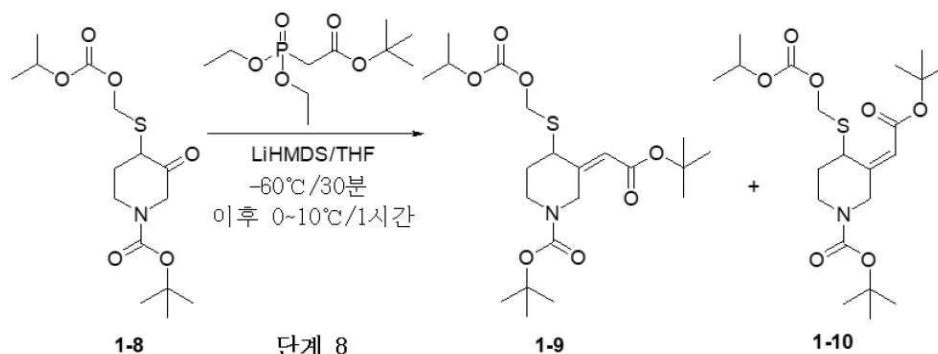
[0284] 단계 7: 1-8의 합성



[0285]

[0286] DCM(300 mL) 중의 1-7(30.0 g, 86.9 mmol)의 용액에 데스-마르틴 페리오디난(72.9 g, 171.9 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 상기 반응 혼합물을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /포화 NaHCO_3 (600 mL/600 mL)의 혼합 용액에 첨가한 다음, EtOAc(400 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 NaHCO_3 으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1 내지 8/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 1-8(22.0 g, 73% 수율)을 얻었다.

[0287] 단계 8: 1-9 및 1-10의 합성



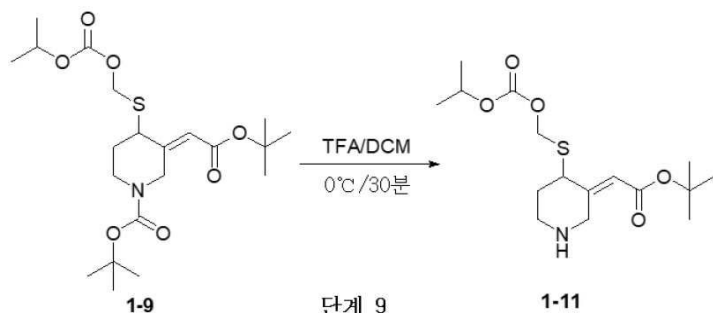
[0288]

[0289] THF(100 mL) 중의 *tert*-부틸 2-(디에톡시포스포릴)아세테이트(11.4 g, 43.2 mmol)의 용액에 N_2 하에서 -60℃에서 LiHMDS(37.4 mL, 37.4 mmol)를 첨가하고, 이를 -60℃에서 30분 동안 교반하였다. 그 다음, 1-8(10.0 g, 28.8 mmol)을 -60℃에서 적가하고, 생성된 혼합물을 0~10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (300 mL)에 첨가한 다음, EtOAc(150 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하고, 잔류물을 정제된 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 60/1)에 의해 정제하여 연황색 오일로서 1-9(2.5 g, 19% 수율) 및 연황색 오일로서 1-10(1.3 g, 10% 수율)을 얻었다.

[0290] 1-9: ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 5.68 (s, 1H), 5.47 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.89-4.94 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.17-3.19 (m, 1H), 2.15-2.16 (m, 1H), 1.87-1.90 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.29 (d, J = 4 Hz, 6H).

[0291] 1-10: ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 5.74 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.27 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.85-4.89 (m, 1H), 4.25-4.26 (m, 1H), 3.93-3.94 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.01-2.04 (m, 1H), 1.85-1.88 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.28 (d, J = 4 Hz, 6H).

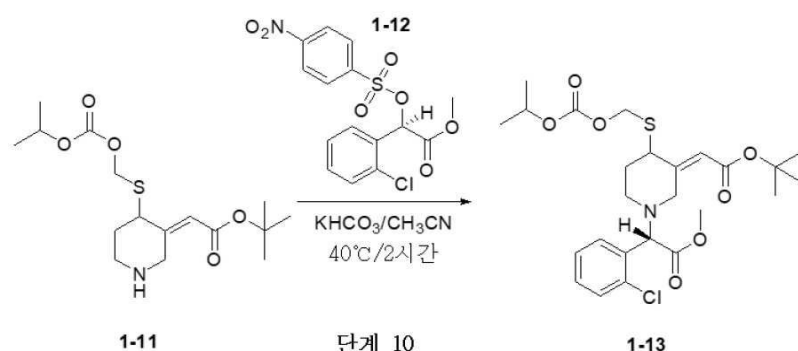
[0292] 단계 9: 1-11의 합성



[0293]

[0294] DCM(20 mL) 중의 1-9(3.0 g, 6.7 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA(10 mL)를 첨가한 다음, 반응을 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(100 mL)의 용액에 첨가한 다음, DCM(100 mL)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압에 의해 농축하여 황색 오일로서 미정제 1-11(3.0 g, >100% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS [M+1]⁺ = 346.1

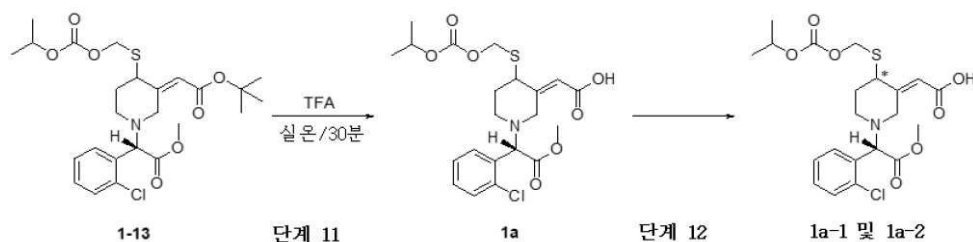
[0295] 단계 10. 1-13의 합성



[0296]

[0297] CH₃CN(15 mL) 중의 1-11(3.0 g, 미정제)의 용액에 1-12(2.6 g, 6.7 mmol) 및 KHCO₃(1.35 g, 13.5 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, CH₃CN/H₂O = 80/20)에 의해 정제하여 백색 고체로서 1-13(1.8 g, 51% 수율)을 얻었다. LC-MS [M+1]⁺ = 528.2.

[0298] 단계 11 및 12. 1a-1 및 1a-2의 합성



[0299]

[0300] TFA(10 mL) 중의 1-13(1.8 g, 3.4 mmol)의 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(100 mL)의 용액에 첨가한 다음, EtOAc(100 mL*3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 NaHCO₃로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, CH₃CN/H₂O = 80/20)에 의해 정제하여 1a(550 mg, 34% 수율)를 얻었다. 1a를 키랄 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 1a-1 및 1a-2를 얻었다.

[0301] 1a:

[0302] LC-MS [M+1]⁺ = 472.1

[0303] ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 7.59 (s, 1H), 7.38 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.22 (dd, J = 12.2, 2.6 Hz, 1H), 5.00-4.83 (m, 3H), 4.50 (dd, J = 66.2, 11.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.70 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 3.52 (dd, J = 37.9, 12.9 Hz, 1H), 2.92-2.64 (m, 2H), 2.45-2.30 (m, 1 H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

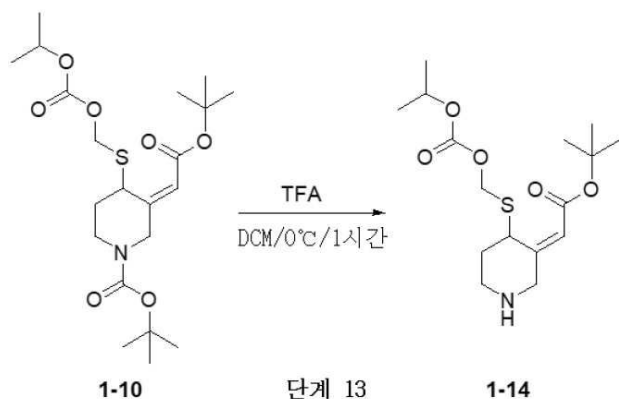
[0304] **1a-1:**

[0305] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.46 - 7.43 (m, 1H), 7.33 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.27 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.04 - 4.87 (m, 3H), 4.49 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.58 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.44 (s, 1H), 1.95 (dd, J = 14.2, 3.3 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.2 Hz, 6H).

[0306] **1a-2:**

[0307] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (s, 1H), 7.44 (dt, J = 8.2, 3.1 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 5.92 (s, 1H), 5.25 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.94 (td, J = 12.5, 6.5 Hz, 2H), 4.68 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.50 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.75 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 1.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.34 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

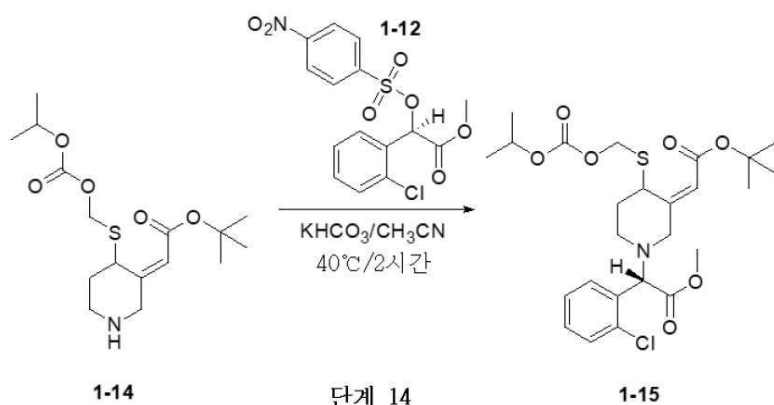
[0308] **단계 13: 1-14의 합성**



[0309]

[0310] DCM(10 mL) 중의 **1-10**(1.8 g, 4.0 mmol)의 용액에 0°C에서 TFA(5 mL)를 첨가하고, 이를 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 의 용액(100 mL)에 첨가한 다음, DCM(100 mL*3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하여 황색 오일로서 미정제 **1-14**(2.0 g, > 100% 수율)를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 346.1$

[0311] **단계 14. 1-15의 합성**

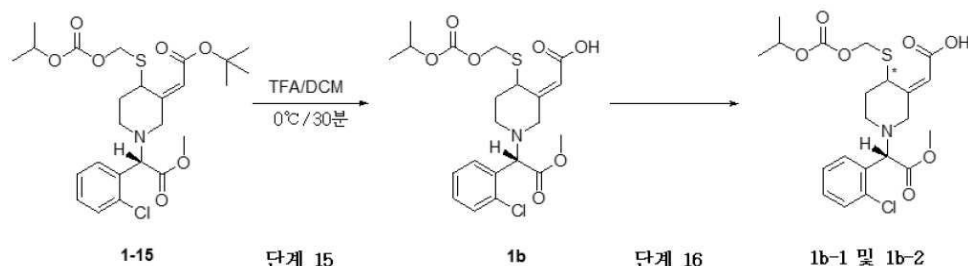


[0312]

[0313] CH_3CN (20 mL) 중의 **1-14**(2.0 g, 미정제)의 용액에 **1-12**(1.5 g, 4.0 mmol) 및 KHCO_3 (800 mg, 8.0 mmol)을 첨가

하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, CH₃CN/H₂O = 80/20)에 의해 정제하여 백색 고체로서 **1-15**(500 mg, 24% 수율)를 얻었다. LC-MS $[M+1]^+ = 528.2$

[0314] **단계 15 및 16. 1b-1 및 1b-2의 합성**



[0315]

[0316] 0℃에서 DCM(2 mL) 중의 **1-15**(500 mg, 0.95 mmol)의 용액에 TFA(3 mL)를 첨가하고, 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 NaHCO₃의 용액(30 mL)에 첨가한 다음, EtOAc(30 mL*3)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 NaHCO₃으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, CH₃CN/H₂O = 80/20)에 의해 정제한 후, Prep-HPLC(이동상: A(H₂O)/B(MeCN); 비율 범위: A/B(80%/20%) 내지 A/B(55%/45%) 10분 및 A/B(20%/80%) 35분; 피크의 Rt: (B의 67%); V = 80 mL/분, 파장 214 nm), 및 prep-TLC(DCM/MeOH = 10/1)를 수행하여 **1b**(50 mg, 11% 수율)를 얻었다. **1b**를 키랄 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 **1b-1** 및 **1b-2**를 얻었다.

[0317]

1b:

[0318]

LC-MS $[M+1]^+ = 472.1$

[0319]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.44–7.36 (m, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.77–5.65 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.25 (dd, *J* = 12.0, 6.3 Hz, 1H), 5.19–5.11 (m, 1H), 4.92–4.83 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.70 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 3.52 (dd, *J* = 34.3, 12.2 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 12.9 Hz, 0.5H), 2.98 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H), 2.90–2.84 (m, 0.5 H), 2.78–2.61 (m, 1.5 H), 2.31–2.16 (m, 1 H), 1.97–1.82 (m, 1H), 1.28 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H).

[0320]

1b-1:

[0321]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60–7.57 (m, 1H), 7.41–7.39 (m, 1H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 5.64 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.25 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.91 – 4.81 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.97 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 22.5, 10.6 Hz, 1H), 2.29–2.20 (m, 1H), 1.92 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H).

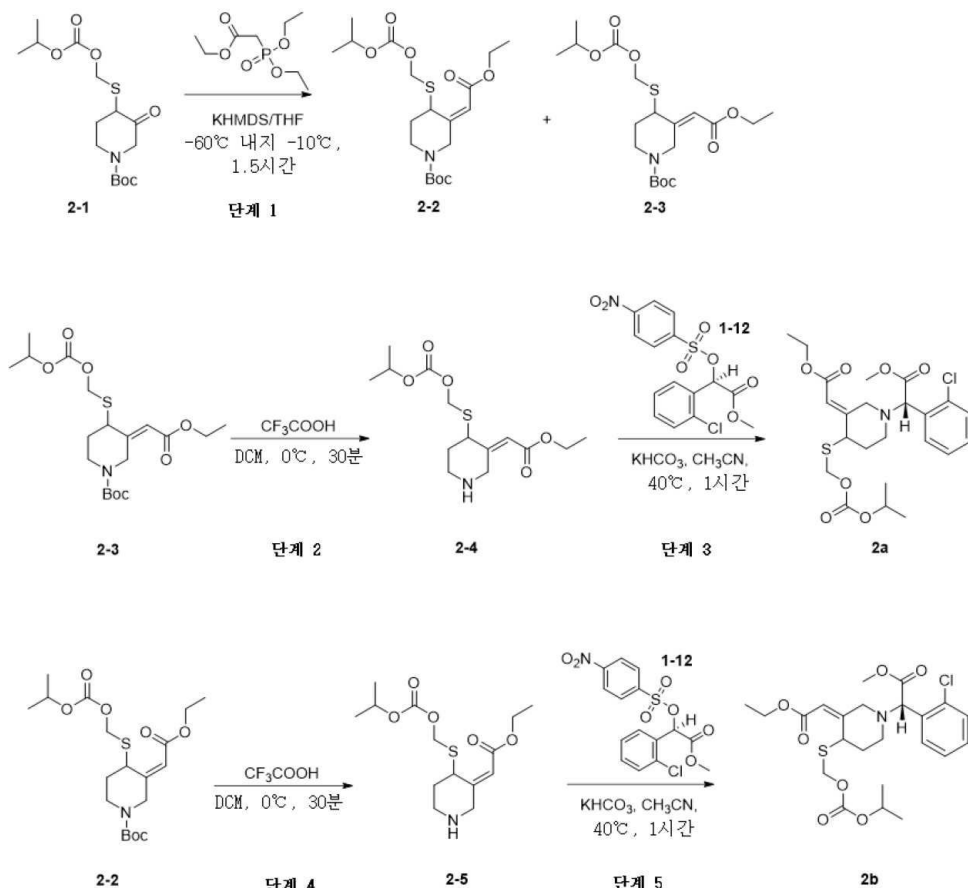
[0322]

1b-2:

[0323]

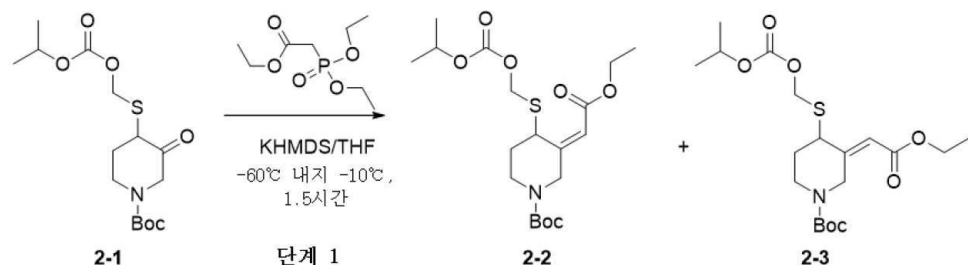
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.62 – 7.56 (m, 1H), 7.41–7.38 (m, 1H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), δ 5.27 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.91–4.86 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.20–2.17 (m, 1H), 1.87 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.29 (dd, *J* = 6.2, 2.5 Hz, 6H).

[0324] 실시예 2



[0325]

[0326] 단계 1: 2-2 및 2-3의 합성



[0327]

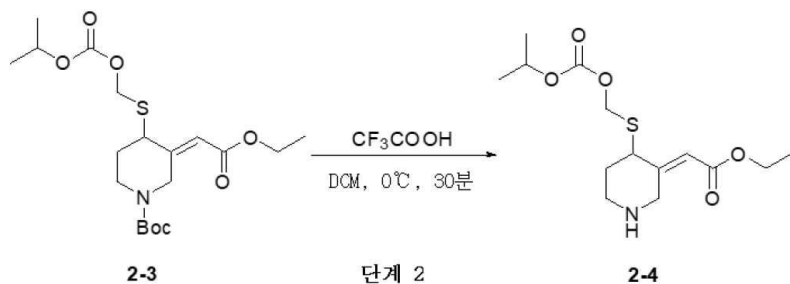
[0328] THF(300 mL) 중의 에틸 2-(디에톡시포스포릴) 아세테이트(20.6 g, 86.5 mmol)의 용액에 N_2 하에서 $-60^{\circ}C$ 에서 KHMDS(75 mL, 74.9 mmol)를 첨가하고, 이를 $-60^{\circ}C$ 에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 2-1(20.0 g, 57.6 mmol)을 $-60^{\circ}C$ 에서 적가하고, 생성된 혼합물을 $-10^{\circ}C$ 에서 0.5시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (1000 mL)에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc(500 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=60/1)에 의해 정제하여 연황색 오일로서 2-3(7.5 g, 30% 수율) 및 연황색 오일로서 2-2(4.5 g, 18% 수율)를 얻었다.

[0329] 2-2: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.76 (s, 1H), 5.50 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.97-4.83 (m, 2H), 4.23-4.06 (m, 3H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, H,), 2.23-2.10 (m, 1H), 1.88 (dd, J = 23.1, 11.5 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.31-1.24 (m, 9 H).

[0330] 2-3: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.83 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.28 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.94-4.82 (m, 1H), 4.32-4.09 (m, 3H), 4.03-3.85 (m, 2H), 3.23-3.05 (m, 1H), 2.08-1.98

(m, 1H), 1.89 (dd, $J = 14.2, 1.9$ Hz, 1H), 1.44 (s, 10H), 1.31-1.23 (m, 10H)

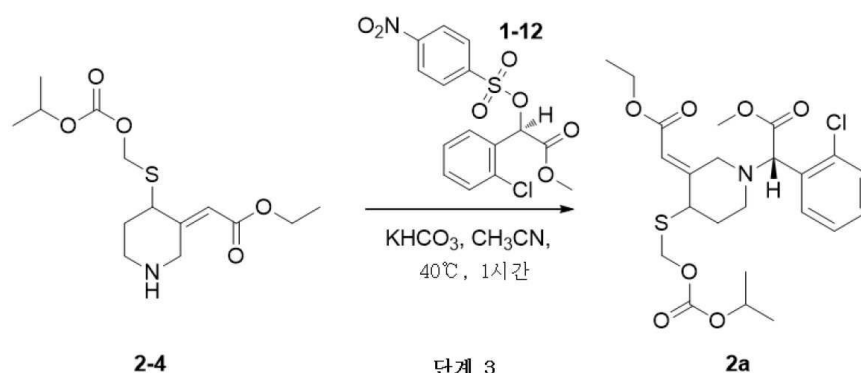
단계 2: 2-4의 합성



DCM(20 mL) 중의 **2-3**(3.0 g, 7.2 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA(9 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 생성된 혼합물을 포화 NaHCO₃의 용액(200 mL)에 첨가하였다. 그 다음, 생성된 혼합물을 DCM(200 mL)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하여 황색 오일로서 미정제 **2-4**(3.0 g, >100% 수율)를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

$$\text{LC-MS } [M+1-100]^+ = 318.1$$

단계 3: 2a의 합성

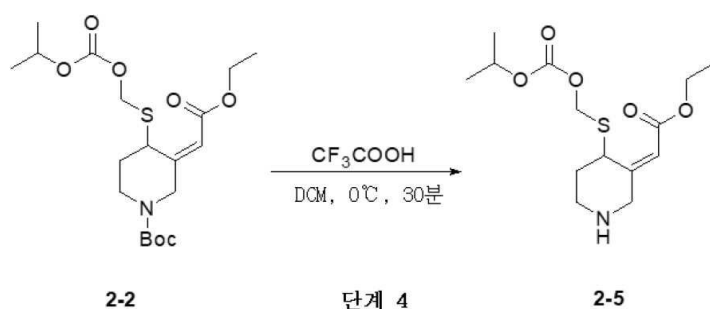


CH₃CN(15 mL) 중의 **2-4**(3.0 g, 미정제)의 용액에 **1-12**(2.8 g, 7.2 mmol) 및 KHCO₃(1.4 g, 14.4 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, CH₃CN/H₂O=80/20)에 의해 정제하여 **2a**(1.7 g, 47% 수율)를 얻었다.

LC-MS $[M+1]^+ = 500.1$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.66-7.52 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 1H), 7.25 (s, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.97-4.79 (m, 3H), 4.49 (dd, *J* = 63.7, 12.8 Hz, 1H), 4.18-3.99 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.47 (dd, *J* = 38.1, 13.2 Hz, 1H), 2.72 (dd, *J* = 45.3, 17.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.87 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

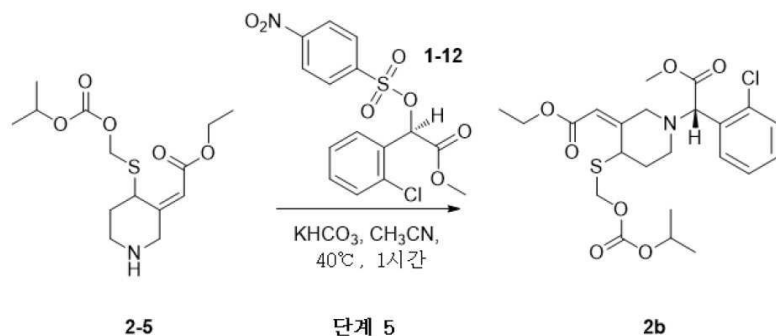
단계 4: 2-5의 합성



[0342] DCM(3 mL) 중의 **2-2**(100 mg, 0.26 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA(0.6 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30 분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃의 용액(20 mL)에 첨가하였다. 그 다음, 생성된 혼합물을 DCM(20 mL)으로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하여 황색 오일로서 미정제 **2-5**(120.0 mg, >100% 수율)를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0343] LC-MS [M+100]⁺ = 318.1

[0344] 단계 5: **2b**의 합성



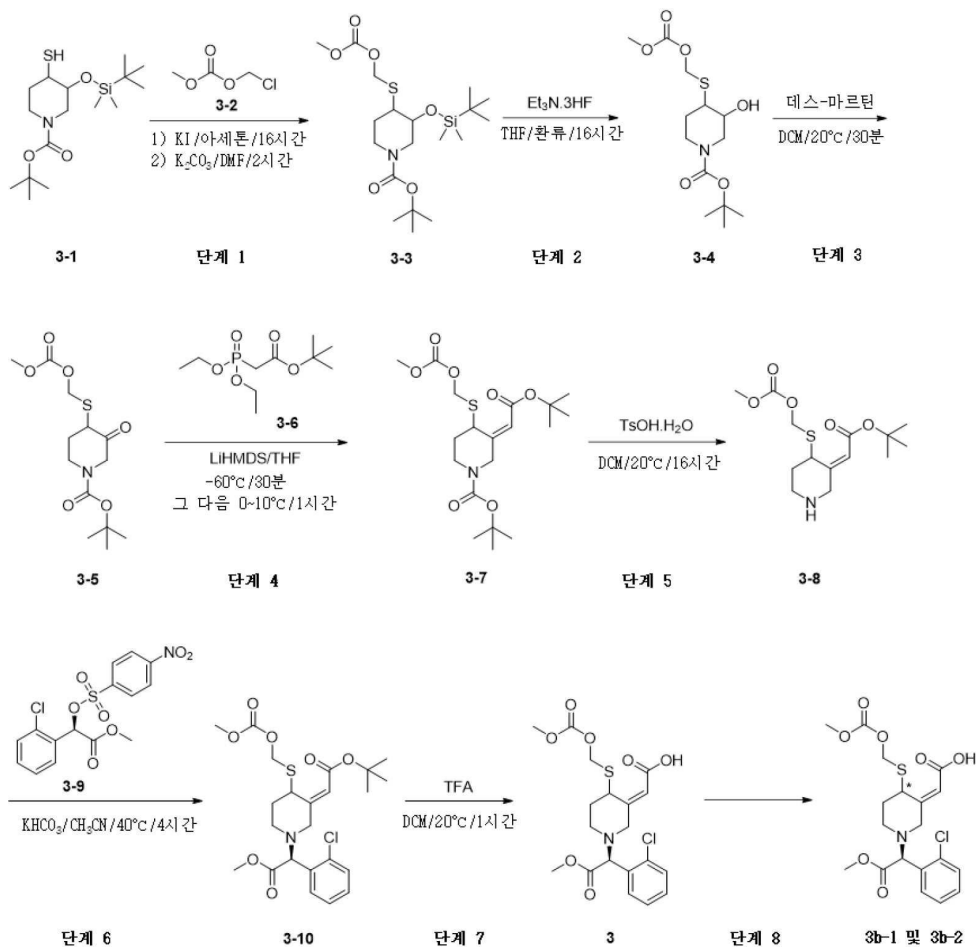
[0345]

[0346] CH₃CN(3 mL) 중의 **2-5**(120.0 mg, 미정제)의 용액에 **1-12**(88 mg, 0.23 mmol) 및 K⁺HCO₃⁻(92 mg, 0.92 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, CH₃CN/H₂O=80/20)에 의해 정제하여 **2b**(23 mg, 20% 수율)를 얻었다.

[0347] LC-MS [M+1]⁺ = 500.1.

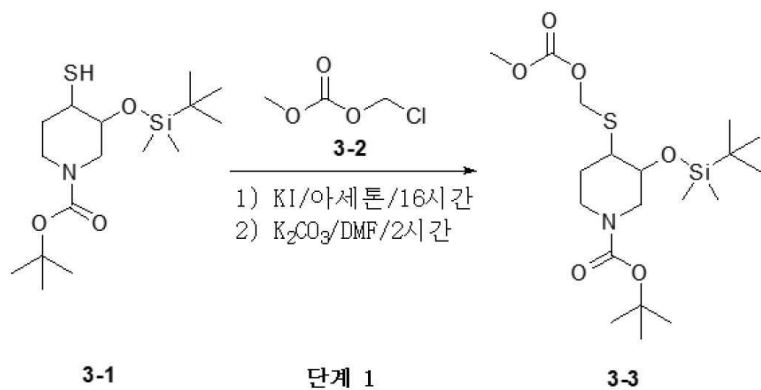
[0348] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 5.74 (s, 0.5H), 5.61 (s, 0.5H), 5.43 (s, 1H), 5.25 (dd, *J* = 11.9, 5.4 Hz, 1H), 5.15 (dd, *J* = 11.9, 4.6 Hz, 1H), 4.93-4.81 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.23-4.06 (m, 2H), 3.69 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 3.51 (d, *J* = 11.9 Hz, 0.5H), 3.42 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 3.14 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 0.5H), 2.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.31-2.10 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 21.5, 15.1 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H).

[0349] 실시예 3



[0350]

[0351] 단계 1: 3-3의 합성



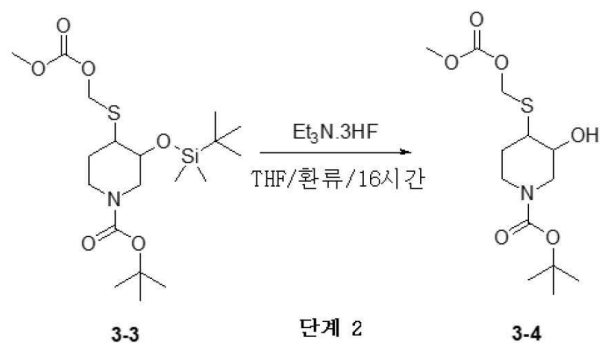
[0352]

[0353] 아세톤(1.5 L) 중의 **3-2**(79.98 g, 0.64 mol) 및 KI(142.76 g, 0.86 mol)의 용액을 16°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 DMF(1.5 L)에 용해시키고 상기 용액에 **3-1**(150.0 g, 0.43 mol) 및 K₂CO₃(88.32 g, 0.64 mol)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 16°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응을 물(3 L)로 희석하고 EtOAc(1 L*3)에 의해 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 **3-3**(79.0 g, 28% 수율)을 얻었다.

[0354]

¹H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 5.36-5.25 (m, 2H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.12 (s, 6H).

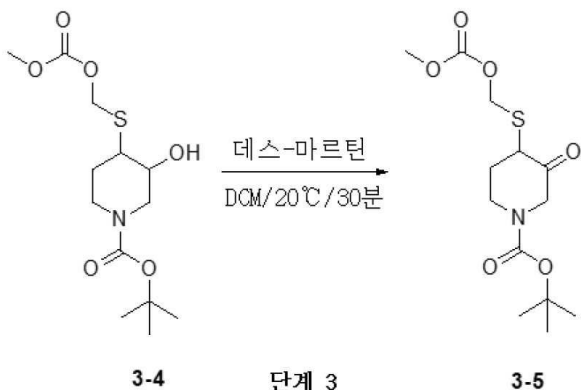
[0355] 단계 2: 3-4의 합성



[0356]

[0357] THF(800 mL) 중의 **3-3**(79.0 g, 0.18 mol) 및 Et₃N·3HF(90.4 g, 0.54 mol)의 용액을 교반 하에 16시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 **3-4**(41.0 g, 68% 수율)를 얻었다.

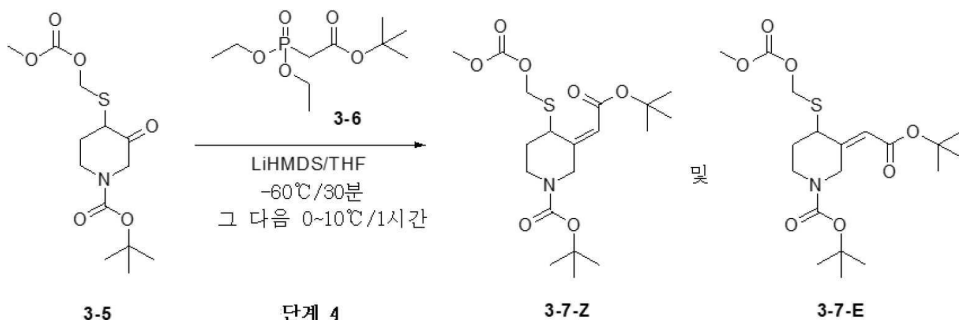
[0358] 단계 3: 3-5의 합성



[0359]

[0360] DCM(500 mL) 중의 **3-4**(41.0 g, 0.12 mol)의 용액에 20°C에서 데스-마르틴(64.9 g, 0.15 mol)을 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 Na₂SO₃ 수용액(500 mL), 포화 NaHCO₃ 수용액(500 mL*2) 및 염수로 세척하였다. 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 **3-5**(37.0 g, 92% 수율)를 얻었다.

[0361] 단계 4: 3-7-Z 및 3-7-E의 합성



[0362]

[0363] 건조 THF(500 mL) 중의 **3-6**(37.9 g, 0.15 mol)의 용액에 N₂ 하에서 -60°C에서 LiHMDS(151 mL, 0.15 mol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -60°C에서 30분 동안 교반한 후, **3-5**(37.0 g, 0.11 mol)를 -60°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0°C까지 가온하고, 0~10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 생성된 혼합물을 포화 NH₄Cl(100 mL, 수성)에 첨가하고, 생성된 혼합물을 EtOAc(500 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 50/1)에 의해 정제하여 **3-7-Z**(7.0 g, 14% 수율) 및 **3-7-E**(14 g, 28% 수율)를 얻었다.

얻었다.

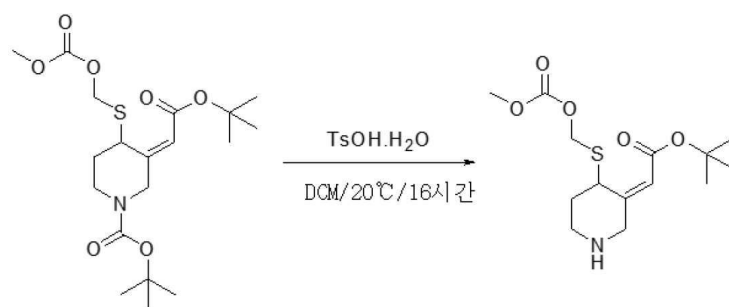
[0364] **3-7-Z**

[0365] ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 5.76 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.32 (d, J = 12 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.32-3.87 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.24-3.03 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 9H).

[0366] **3-7-E**

[0367] ^1H NMR (400 MHz, 클로로폼-*d*) δ 5.68 (s, 1H), 5.52-5.43 (s, 1H), 5.26 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 2.21-2.09 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.43 (s, 9H).

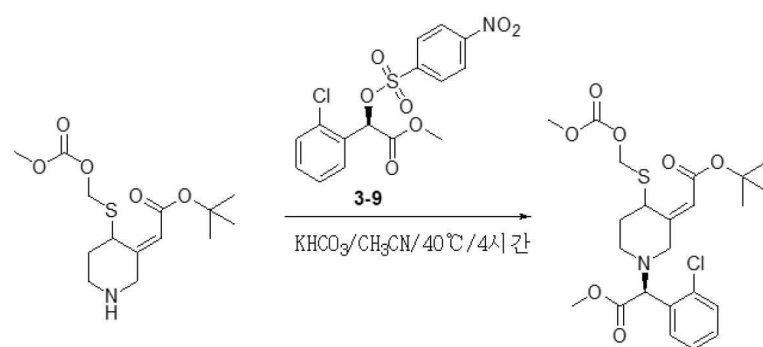
[0368] **단계 5: 3-8의 합성**



[0369] **3-7-Z** **단계 5** **3-8**

[0370] DCM(60 mL) 중의 **3-7-Z**(5.5 g, 13.2 mmol) 및 TsOH.H₂O(5.0 g, 26.4 mmol)의 용액을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액(100 mL)으로 희석하고 DCM(50 mL*2)에 의해 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시킨 다음, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하여 황색 오일로서 **3-8**(3 g, 71% 수율)을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 318.1$

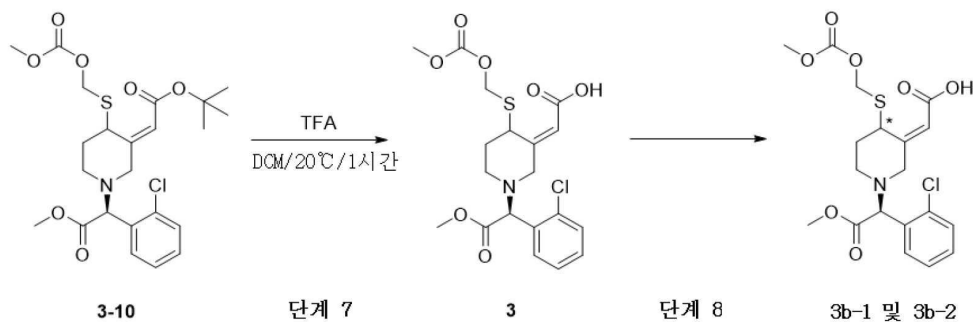
[0371] **단계 6: 3-10의 합성**



[0372] **3-8** **단계 6** **3-10**

[0373] CH₃CN(10 mL) 중의 **3-8**(3.0 g, 9.4 mmol)의 용액에 **3-9**(3.6 g, 9.4 mmol) 및 KHCO₃(2.8 g, 28.2 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40°C에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피(C18, CH₃CN/H₂O = 90/10)에 의해 정제하여 황색 오일로서 **3-10**(2.5 g, 53% 수율)을 얻었다. LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 500.2$

[0374] 단계 7 및 8. 3b-1 및 3b-2의 합성



[0375]

[0376] DCM(20 mL) 중의 **3-10**(2.5 g, 5.0 mmol)의 용액에 TFA(5 mL)를 첨가하고, 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응을 포화 NaHCO_3 수용액(50 mL)의 용액에 첨가하고, DCM(50 mL*3)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 10/1)에 의해 정제하여 **3**(800 mg 수율 36%)을 얻었다. **3**을 키랄 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 **3b-1** 및 **3b-2**를 얻었다.

[0377]

3:

[0378]

LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 444.1$.

[0379]

^1H NMR (400 MHz, 클로로폼- d) δ 7.60-7.54 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 5.77 (s, 0.5H), 5.65 (s, 0.5H), 5.43-5.37 (m, 1H), 5.30-5.23 (m, 1H), 5.19-5.12 (m, 1H), 4.81-4.77 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 3.54 (d, $J = 12.4$ Hz, 0.5H), 3.45 (d, $J = 12.4$ Hz, 0.5H), 3.17 (d, $J = 12.4$ Hz, 0.5H), 2.96 (d, $J = 12.4$ Hz, 0.5H), 2.85 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.5H), 2.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 0.5H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.30-2.13 (m, 1H), 2.02-1.82 (m, 1H).

[0380]

3b-1:

[0381]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.56 - 7.41 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.27 (q, $J = 12.2$ Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 3.35 - 3.14 (m, 1H), 3.01 - 2.71 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H).

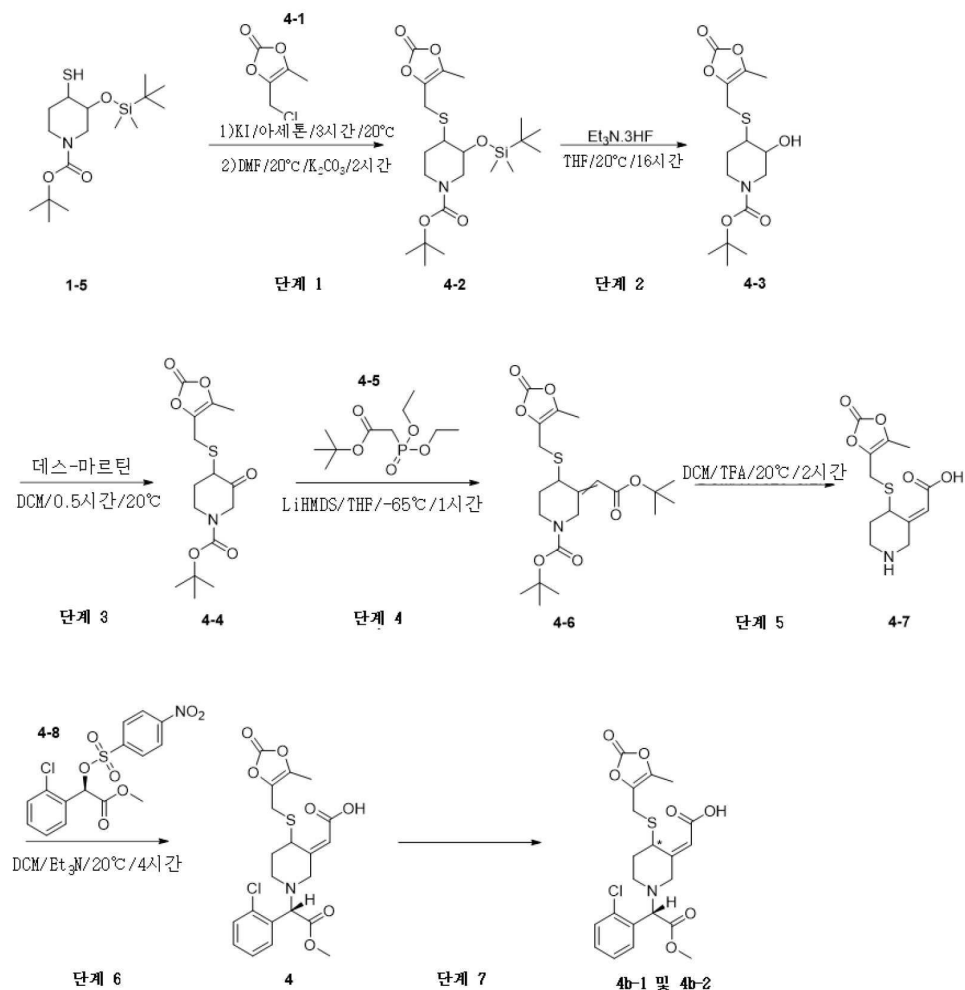
[0382]

3b-2:

[0383]

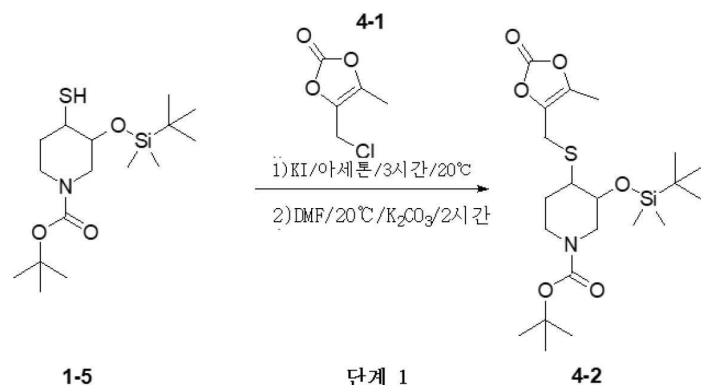
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.33 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.02 - 3.97 (m, 1H), 3.86 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 6H), 3.49 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.03 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H).

[0384] 실시예 4



[0385]

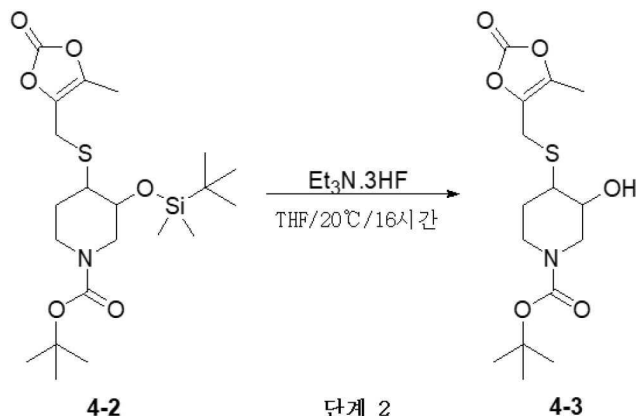
[0386] 단계 1: 4-2의 합성



[0387]

[0388] 아세톤(0.8 L) 중의 4-1(64 g, 0.43 mol) 및 KI(96.3 g, 0.86 mol)의 용액을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 DMF(1 L)에 용해시켰다. 상기 용액에 1-5(150.0 g, 0.43 mol) 및 K₂CO₃(120 g, 0.864 mol)을 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물(2 L)로 희석하고, EtOAc(600 L*2)에 의해 추출하였다. 조합된 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하여 어두운 오일로서 4-2(250 g, 100% 수율)를 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0389] 단계 2: 4-3의 합성

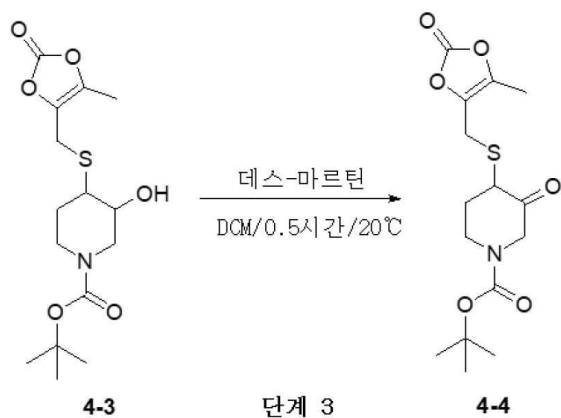


[0390]

[0391] THF(1 L) 중의 4-2(250 g, 0.43 mol) 및 Et₃N·3HF(210 g, 1.296 mol)의 용액을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 EA(1.5 L)로 희석하였다. 형성된 용액을 염수(500 ml*2)로 세척하고, 유기층을 분리하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하여 백색 고체로서 4-3(108 g, 73% 수율)을 얻었다. LC-MS [M+1]⁺ -100= 246.2.

[0392] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.19 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.52 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

[0393] 단계 3: 4-4의 합성

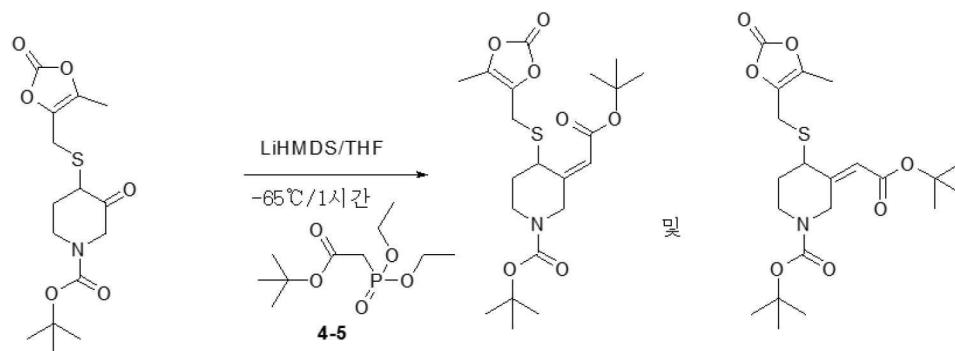


[0394]

[0395] DCM(1 L) 중의 4-3(108 g, 0.313 mol)의 용액에 20℃에서 데스-마르틴(159 g, 0.375 mol)을 첨가하였다. 첨가 후, 생성된 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 Na₂S₂O₃ 용액(1 L), 포화 NaHCO₃ 용액(1 L*2), 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하여 주황색 오일로서 4-4(80.0 g, 74.5% 수율)를 얻었다. LC-MS [M+1]⁺ +Na=366.1.

[0396] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.29 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.48 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 3.27 (s, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09 - 2.04 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

[0397] 단계 4: 4-6-Z 및 4-6-E의 합성



[0398] 단계 4 4-6-Z 4-6-E

[0399] 건조 THF(800 mL) 중의 4-5(77 g, 0.302 mol)의 용액에 N₂ 하에서 -60℃에서 LiHMDS(303 mL, 0.303 mol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -60℃에서 30분 동안 교반한 후, 4-4(80 g, 0.233 mol)를 -60℃에서 적가하였다. 생성된 혼합물을 0~10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 용액(800 mL)에 첨가하고, EtOAc(700 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 연주황색 오일로서 4-6-Z(12 g, 9% 수율) 및 황백색 고체로서 4-6-E(15 g, 11% 수율)를 얻었다. LC-MS [M+1]⁺+23= 464.2.

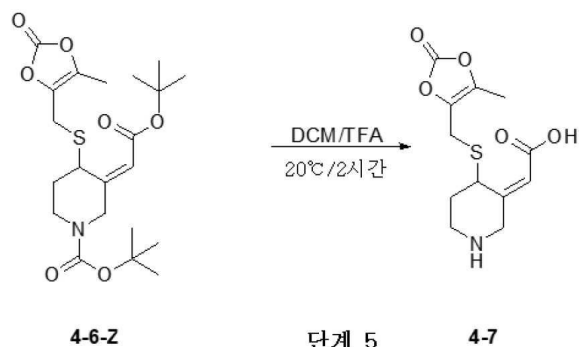
[0400] 4-6-Z

[0401] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.07 - 3.83 (s, 2H), 3.68 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.44 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.25 - 3.10 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.54 - 1.32 (m, 18H).

[0402] 4-6-E

[0403] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.59 (s, 1H), 5.49 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.40 - 3.14 (m, 3H), 2.21- 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.89 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 1.52- 1.42 (m, 18H).

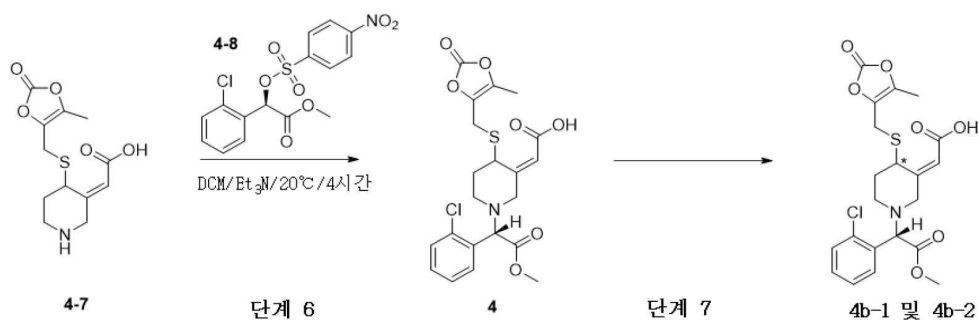
[0404] 단계 5: 4-7의 합성



[0405] 단계 5 4-7

[0406] DCM(80 mL) 중의 4-6-Z(10 g, 0.023 mol) 및 TFA(20 mL)의 용액을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공 하에서 농축하여 어두운 오일로서 4-7(15 g, 100% 수율)을 얻었고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS [M+1]⁺ = 286.2.

[0407] 단계 6 및 7. 4b-1 및 4b-2의 합성



DCM 중의 **4-7**(15 g, 미정제, 0.023 mol) 및 **4-8**(5 mL)의 용액에 20℃에서 Et₃N을 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20℃에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 EA(200 mL) 및 물(300 mL)로 희석하였다. pH 값을 HCl(1 M, 수성)을 사용하여 3으로 조정하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 역상 컬럼(C18, ACN/H₂O = 70/30)에 의해 정제하여 **4**(1.8 g, 16.7% 수율)를 얻었다. **4**를 키랄 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 **4b-1** 및 **4b-2**를 얻었다.

4:

LC-MS [M+1]⁺ = 468.1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.32-7.23 (m, 2H), 5.79 (s, 0.5H), 5.67 (s, 0.5H), 5.23 (s, 1H), 4.77 - 4.67 (m, 1H), 3.71 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 3.60- 3.52 (m, 1.5H), 3.50 - 3.36 (m, 1.5H), 3.17 (d, *J* = 12.3 Hz, 0.5H), 2.97 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.5H), 2.90- 2.82 (m, 0.5H), 2.80- 2.70 (m, 0.5H), 2.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.30- 2.13 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.93- 1.81 (m, 1H).

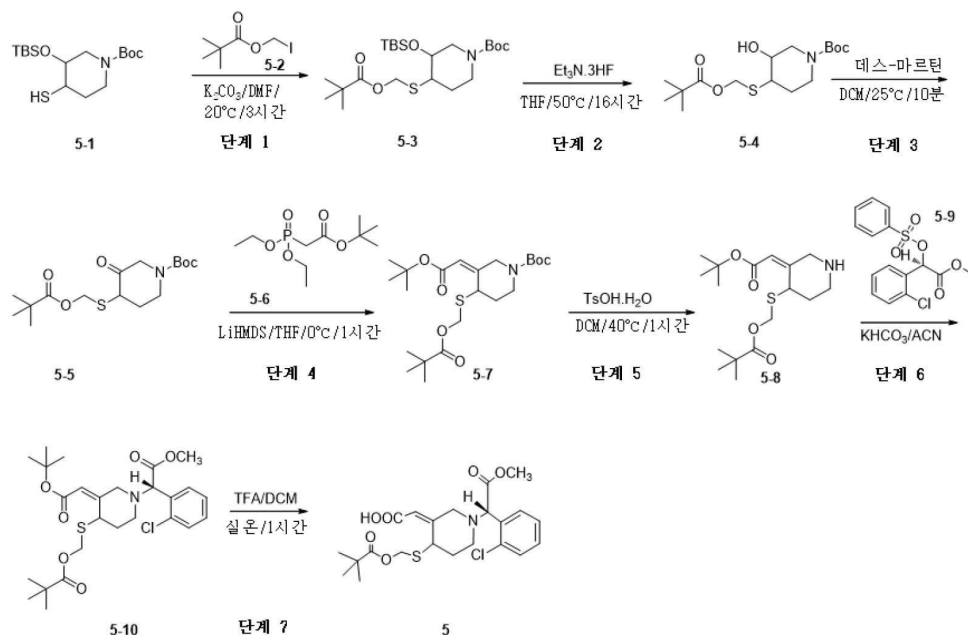
4b-1:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.29 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (dd, *J* = 21.5, 13.7 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.35 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 13.1 Hz, 2H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.90 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H).

4b-2:

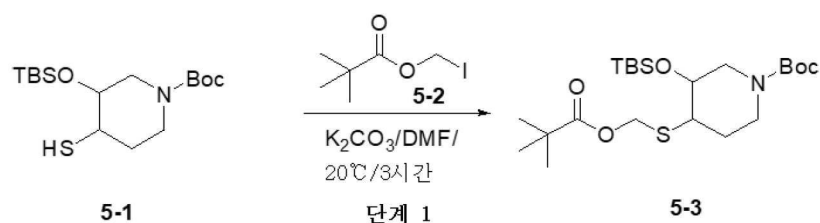
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (t, *J* = 15.4 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.17 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.05 - 3.00 (m, 1H), 2.87 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.95 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H).

[0417] 실시예 5



[0418]

[0419] 단계 1: 5-3의 합성



[0420]

[0421] DMF(100 ml) 중의 5-1(10 g, 28.8 mmol) 및 K₂CO₃(4.8 g, 34.6 mmol)의 혼합물에 20℃에서 5-2(7.6 g, 31.6 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(300 mL)에 붓고, EA(200 mL)로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 5-3(4.4 g, 33% 수율)을 얻었다.

[0422] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.21 (s, 2H), 3.89 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.03 (ddd, *J* = 13.1, 9.8, 3.1 Hz, 1H), 2.97 - 2.77 (m, 2H), 2.19 - 2.02 (m, 1H), δ 1.60 - 1.49 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.11 (s, 6H).

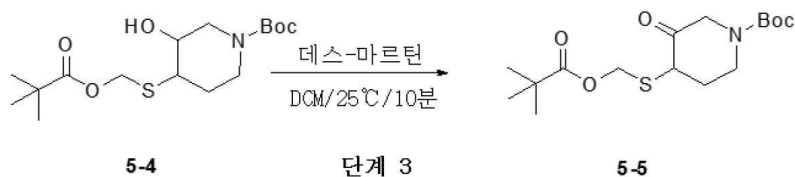
[0423] 단계 2: 5-4의 합성



[0424]

[0425] THF(40 mL) 중의 5-3(4.4 g, 9.5 mmol)의 용액에 Et₃N·3HF(4.6 g, 28.6 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 5-4(2.5 g, 76% 수율)를 얻었다.

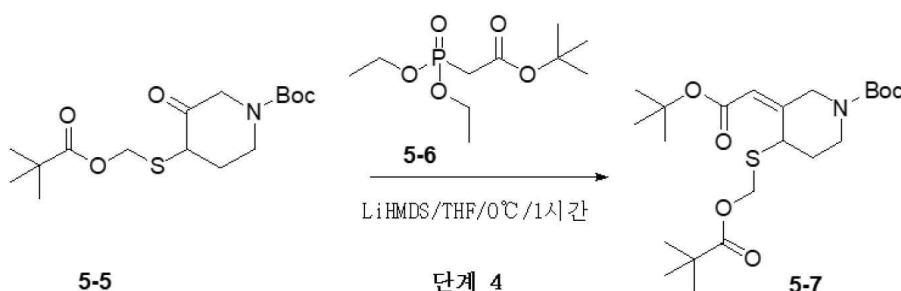
[0426] 단계 3: 5-5의 합성



[0427]

[0428] DCM(25 mL) 중의 5-4(2.5 g, 7.2 mmol)의 용액에 데스-마르틴 페리오디난(3.9 g, 9.4 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 30분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /포화 NaHCO_3 의 혼합 용액(50 mL, 1:1)에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM(20 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 5-5(2.0 g, 80% 수율)를 얻었다.

[0429] 단계 4: 5-7의 합성

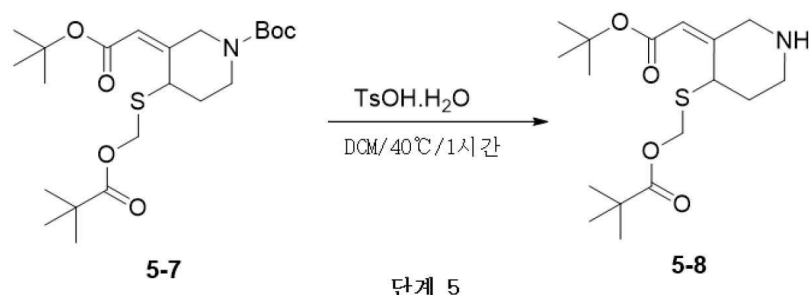


[0430]

[0431] THF(15 mL) 중의 5-6(1.2 g, 4.8mmol)의 용액에 N_2 하에서 -60°C에서 LiHMDS(4.8 mL, THF 중의 1 M, 4.8 mmol)를 첨가하고, -60°C에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 5-5(1.5 g, 4.4 mmol)를 -60°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 0~10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (20 mL) 용액에 붓고, 생성된 혼합물을 EtOAc(20 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 5-7(310 mg, 16% 수율)을 얻었다.

[0432] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.75 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.29 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.10 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.08 (dd, J = 16.1, 9.9 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 12.7 Hz, 18H), 1.21 (s, 9H).

[0433] 단계 5: 5-8의 합성

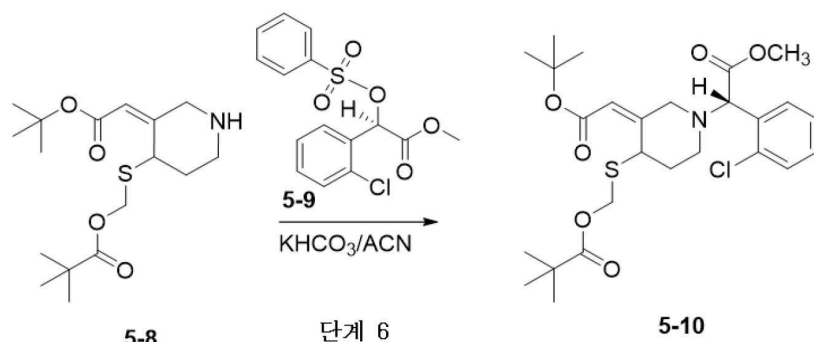


[0434]

[0435] DCM(10 mL) 중의 5-7(450 mg, 1.01 mmol) 및 TsOH.H₂O(289 mg, 1.5 mmol)의 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (20 mL)의 용액에 붓고, 생성된 혼합물을 DCM(20 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하여 무색 오일로서 미정제 5-8(450 mg, 수율 > 100%)을 얻었다.

[0436] LC-MS $[M+1]^+ = 344.3$

[0437] 단계 6: 5-10의 합성



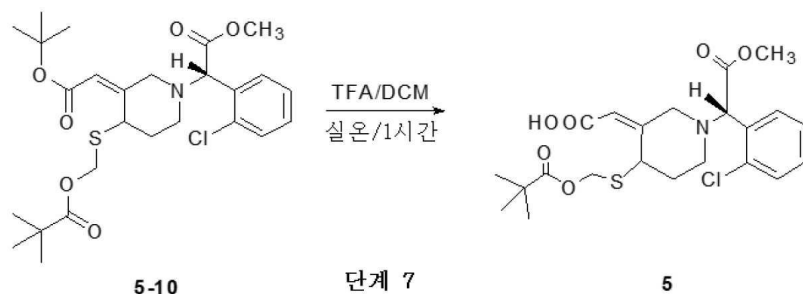
[0438]

[0439] CH₃CN(5 mL) 중의 5-8(미정제, 1.01 mmol)의 용액에 5-9(389 mg, 1.01 mmol) 및 KHCO₃(400 mg, 4.04 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc=20/1)에 의해 정제하여 연황색 오일로서 5-10(50 mg, 9% 수율)을 얻었다.

[0440] LC-MS $[M+1]^+ = 526.3$

[0441] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.51 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.10 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.28 – 2.09 (m, 1H), 1.84 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.18 (s, 9H).

[0442] 단계 7: 5의 합성



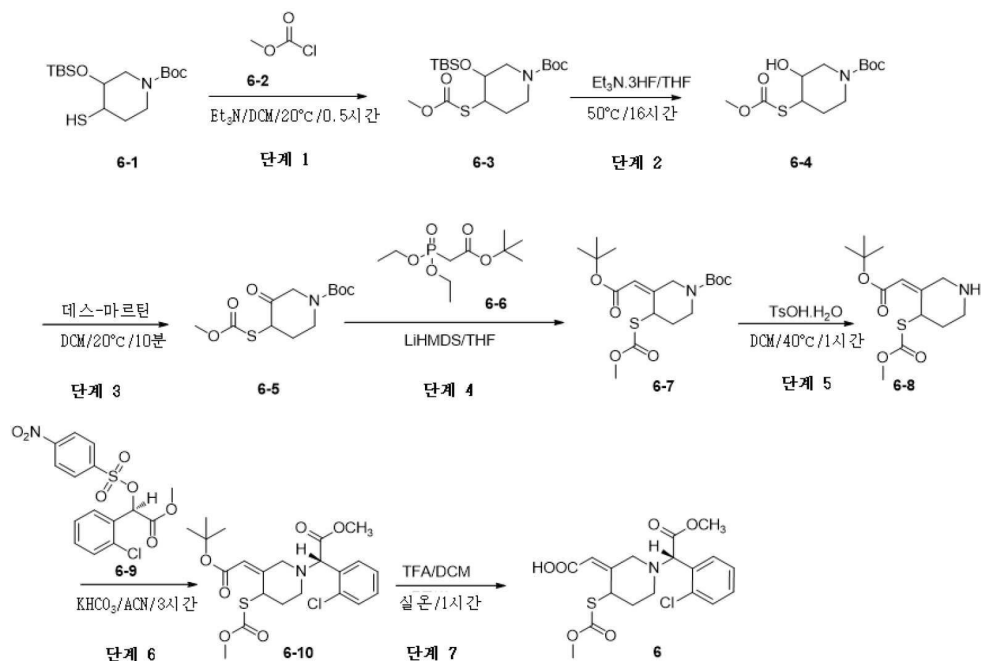
[0443]

[0444] DCM(0.5 mL) 중의 5-10(50 mg, 0.095 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 NaHCO₃(2 mL)에 붓고, DCM(2 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 Pre-TLC(DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 5(10 mg, 22% 수율)를 얻었다.

[0445] LC-MS $[M+1]^+ = 470.1$

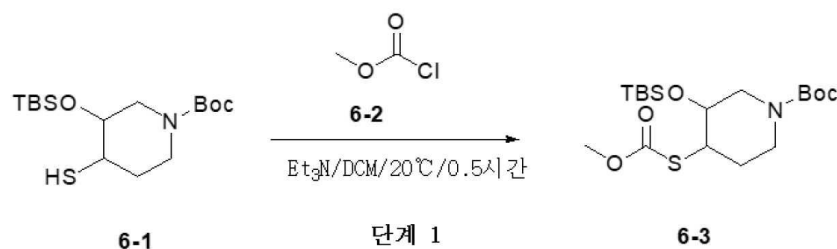
[0446] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 2H), 5.77 (s, 0.5H), 5.64 (s, 0.5H), 5.42 (s, 1H), 5.23 (dd, *J* = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.70 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 3.55 (dd, *J* = 26.1, 12.2 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 12.2 Hz, 0.5H), 2.95 (d, *J* = 12.5 Hz, 0.5H), 2.85 (d, *J* = 10.6 Hz, 0.5H), 2.73 (t, *J* = 11.4 Hz, 0.5H), 2.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.32 – 2.12 (m, 1H), 1.88 (t, *J* = 15.8 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 3.3 Hz, 9H).

[0447] 실시예 6



[0448]

[0449] 단계 1: 6-3의 합성

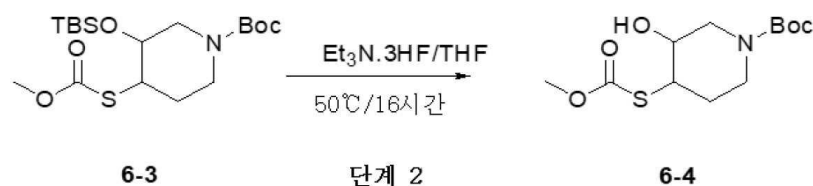


[0450]

[0451] DCM(50 ml) 중의 6-1(5.00 g, 14.4 mmol) 및 Et₃N(2.3 g, 20.0 mmol)의 혼합물에 20°C에서 6-2(1.76 g, 18.7 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 63(3.60 g, 62% 수율)을 얻었다.

[0452]

단계 2: 6-4의 합성



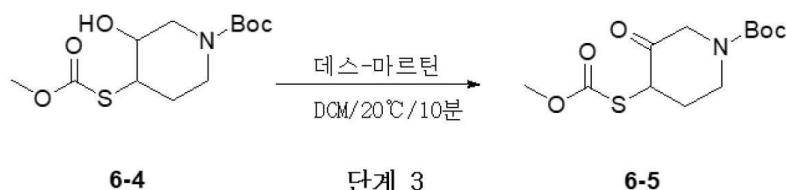
[0453]

[0454] THF(40 mL) 중의 6-3(3.5 g, 8.6 mmol)의 용액에 Et₃N·3HF(4.12 g, 25.9 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 6-4(2.2 g, 88% 수율)를 얻었다.

[0455]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.18 (dd, *J* = 13.3, 4.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.33 (td, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.87 – 2.59 (m, 2H), 2.19 – 2.03 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

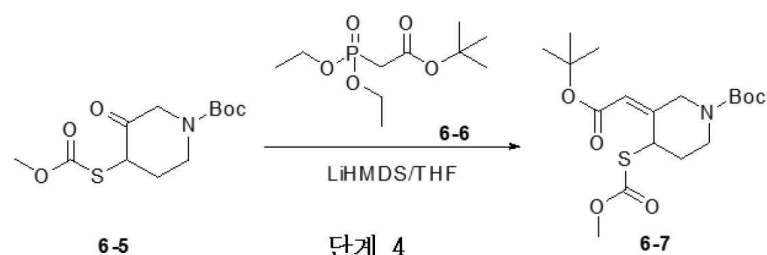
[0456] 단계 3: 6-5의 합성



[0457]

[0458] DCM(20 mL) 중의 **6-4**(2.2 g, 7.56 mmol)의 용액에 데스-마르틴 페리오디난(4.1 g, 9.82 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 10분 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /포화 NaHCO_3 의 혼합 용액(40 mL, 1:1)에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM(20 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 **6-5**(1.9 g, 87% 수율)를 얻었다.

[0459] 단계 4: 6-7의 합성

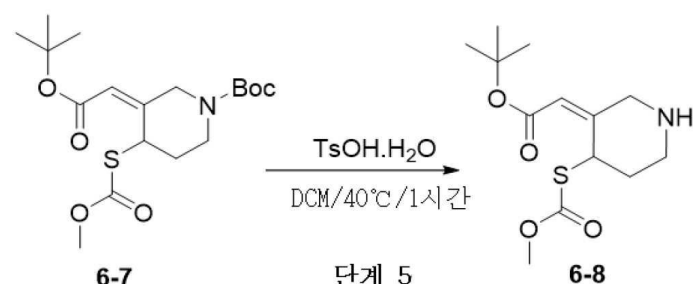


[0460]

[0461] THF(10 mL) 중의 **6-6**(1.0 g, 3.80 mmol)의 용액에 N_2 하에서 -60°C에서 LiHMDS(3.8 mL, THF 중 1 M, 3.8 mmol)를 첨가하고, -60°C에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 **6-5**(1.0 g, 3.46 mmol)를 -60°C에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 0~10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (20 mL) 용액에 붓고, 생성된 혼합물을 EtOAc(20 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하였다. 반응을 5회 반복하고, 잔류물을 조합하고, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 백색 고체로서 **6-7**(50 mg, 3.7% 수율)을 얻었다.

[0462] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.74 (s, 2H), 4.36 (s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.92 - 3.78 (s, 3H), 3.77 - 3.48 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.24 - 1.88 (m, 2H), 1.59 - 1.38 (m, 18H).

[0463] 단계 5: 6-8의 합성

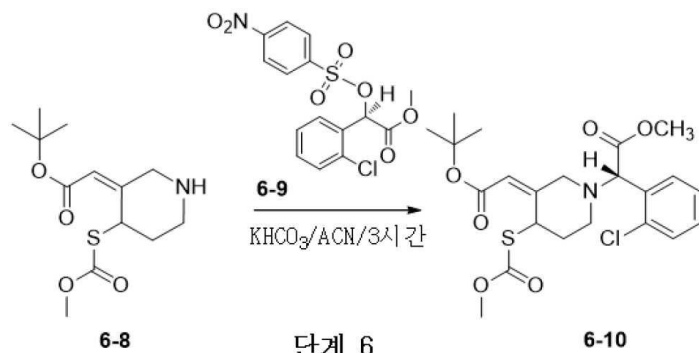


[0464]

[0465] DCM(1 mL) 중의 **6-7**(30 mg, 0.0775 mmol) 및 TsOH.H₂O(22 mg, 0.116 mmol)의 혼합물을 40°C에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (5 mL)의 용액에 붓고, 생성된 혼합물을 DCM(2 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하여 연황색 오일로서 미정제 **6-8**(미정제, 수율 > 100%)을 얻었다.

[0466] LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 288.2$

[0467] 단계 6: 6-10의 합성



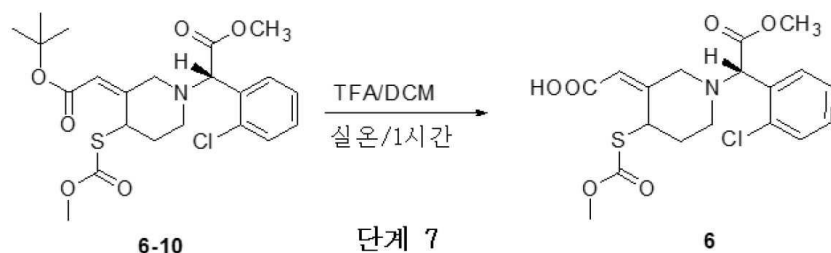
[0468]

[0469] CH₃CN(1 mL) 중의 6-8(미정제, 0.0775 mmol)의 용액에 6-9(30 mg, 0.0775 mmol) 및 K₂CO₃(31 mg, 0.31 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 Prep-TLC(석유 에테르/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 6-10(10 mg, 28% 수율)을 얻었다.

[0470] LC-MS [M+1]⁺ = 470.2

[0471] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (dd, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 5.71 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 54.0 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.18 (q, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.11 – 2.86 (m, 2H), 2.78 – 2.54 (m, 1H), 2.18 (dd, *J* = 28.3, 12.9 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 22.6, 14.5 Hz, 1H), 1.46 (t, *J* = 11.9 Hz, 9H).

[0472] 단계 7: 6의 합성



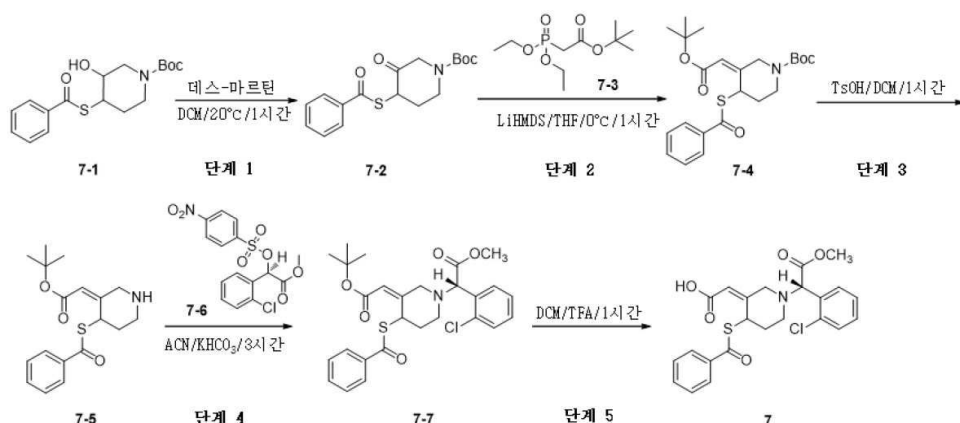
[0473]

[0474] DCM(0.5 mL) 중의 6-10(10 mg, 0.032 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 NaHCO₃(3 mL)에 붓고, DCM(2 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 6(5 mg, 38% 수율)을 얻었다.

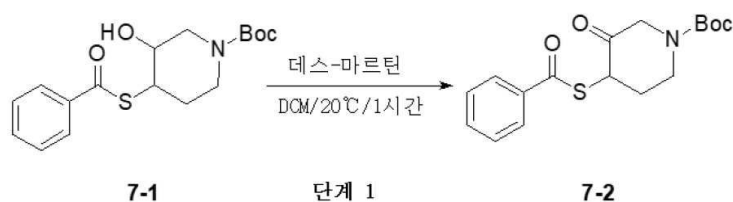
[0475] LC-MS [M+1]⁺ = 414.1

[0476] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 5.70 (d, *J* = 31.6 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 3.12 (dd, *J* = 48.2, 12.7 Hz, 1H), 2.91 (s, 0.5H), 2.84 – 2.56 (m, 1.5H), 2.23 (s, 1H), 1.97 (dd, *J* = 34.1, 17.2 Hz, 1H).

실시예 7



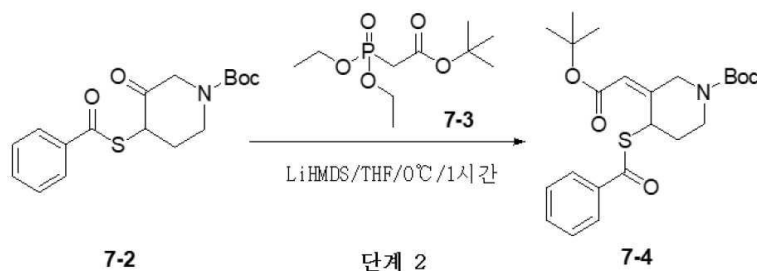
단계 1: 7-2의 합성



DCM(20 mL) 중의 **7-1**(2 g, 5.97 mmol)의 용액에 데스-마르틴 페리오디난(3.03 g, 7.16 mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ /포화 NaHCO_3 의 혼합 용액(40 mL, 1:1)에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM(20 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 연황색 오일로서 **7-2**(1.3 g, 65% 수율)를 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, cdCl_3) δ 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 4.49 - 4.29 (m, 2H), 4.05 (d, J = 17.6 Hz, 2H), 3.48 (s, 1H), 2.58 - 2.33 (m, 1H), 2.25-2.11(m, 1H), 1.57 - 1.44 (s, 9H).

단계 2: 7-4의 합성

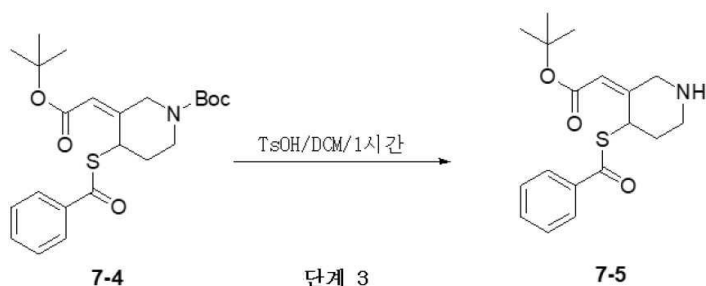


THF(15 mL) 중의 **7-3**(1.1 g, 4.3 mmol)의 용액에 N_2 하에서 -60°C에서 LiHMDS(4.3 mL, THF 중 1 M, 4.3 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 -60°C에서 30 분 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 **7-2**(1.3 g, 3.9 mmol)를 -60°C에서 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 0~10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (30 mL) 용액에 붓고, 생성된 혼합물을 EtOAc(20 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 백색 고체로서 **7-4**(65 mg, 3.8% 수율)를 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.55 - 4.35 (m, 1H), 4.20 - 3.91 (m, 1H), 3.83 - 3.64 (m, 1H), 3.35 -

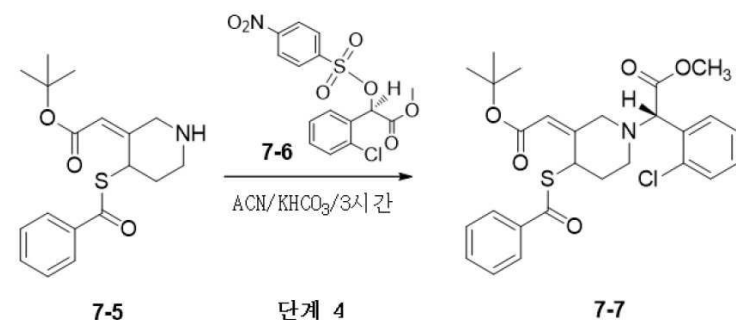
3.12(m, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.03 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 1.62 - 1.36 (m, 18H).

단계 3: 7-5의 합성



DCM(2 mL) 중의 **7-4**(60 mg, 0.138 mmol) 및 TsOH.H₂O(39 mg, 0.207 mmol)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃(4 mL)의 용액에 붓고, 생성된 혼합물을 DCM(2 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하여 연황색 오일로서 미정제 **7-5**(50 mg, 수율 > 100%)를 얻었다.

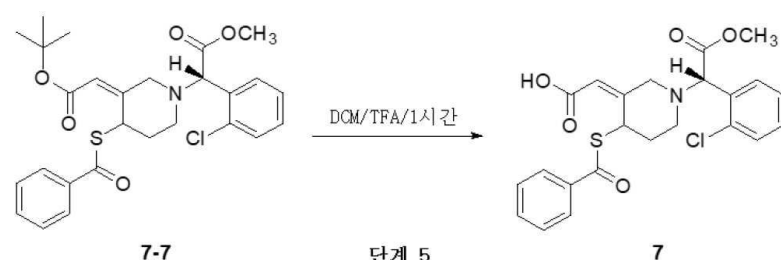
단계 4: 7-7의 합성



CH₃CN(2 mL) 중의 **7-5**(미정제, 0.138 mmol)의 용액에 **7-6**(53 mg, 0.138 mmol) 및 KHCO₃(55 mg, 0.552 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 백색 고체로서 **7-7**(20 mg, 28% 수율)을 얻었다.

LC-MS $[M+1]^+ = 516.3$

단계 5: 7의 합성



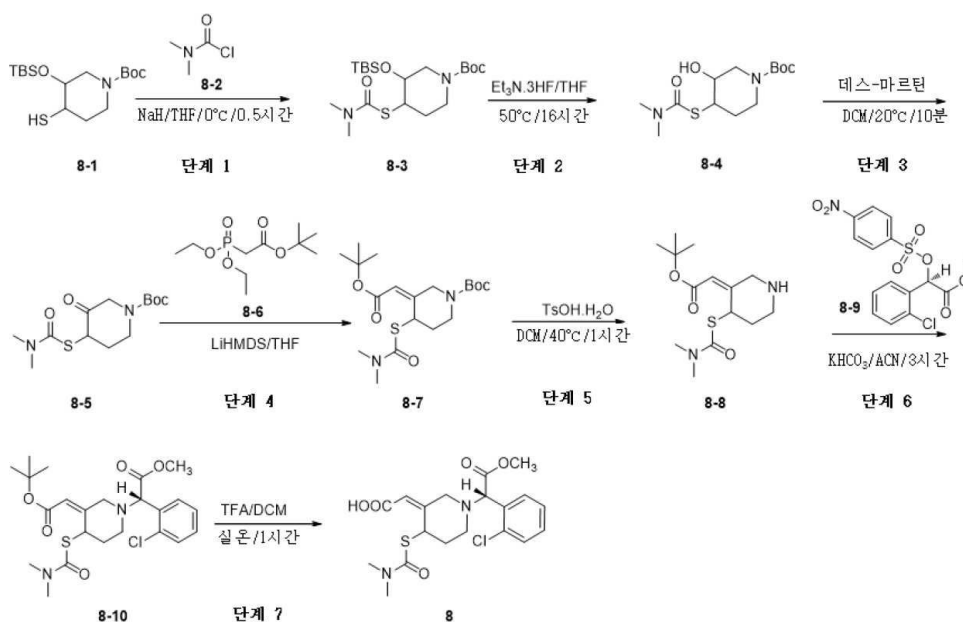
DCM(1 mL) 중의 **7-7**(20 mg, 0.039 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 NaHCO₃(4 mL)의 혼합물에 붓고, DCM(2 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 **7**(10 mg, 45% 수율)을 얻었다.

LC-MS $[M+1]^+ = 460.1$

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 7.3, 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.9,$

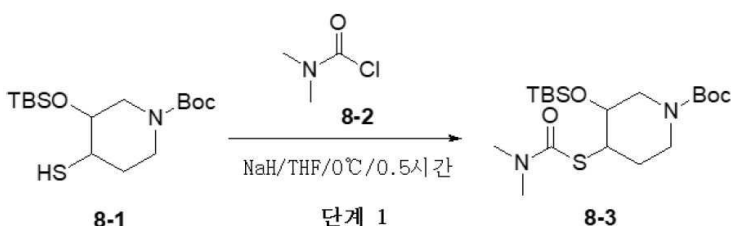
5.9 Hz, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 3H), 7.29 - 7.25 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.75 (s, 0.5H), 5.64 (s, 0.5H), 4.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 3.28 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.12 (dd, $J = 34.1$, 12.4 Hz, 1H), 2.93 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 0.5H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 0.5H), 1.88 (t, $J = 17.4$ Hz, 1H).

[0499] 실시예 8



[0500]

[0501] 단계 1: 8-3의 합성



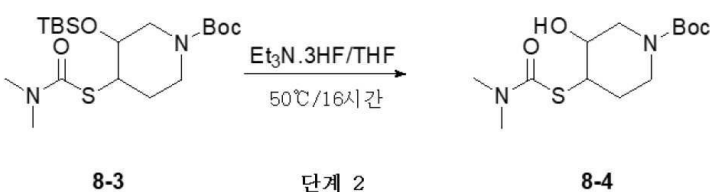
[0502]

[0503] THF(50 ml) 중의 8-1(5.00 g, 14.4 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH(0.688 g, 17.2 mmol, 60%, 파라핀 액체 중의 분산액)를 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 8-2(1.86 g, 17.2 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 0°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(100 ml)의 용액에 붓고, EA(50 ml)로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 8-3(3.9 g, 65% 수율)을 얻었다.

[0504] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.88 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.42 (m, 3H), 3.18 (d, $J = 33.4$ Hz, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 6H), 2.28 - 2.13 (m, 1H), 1.99 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.41 (d, $J = 14.9$ Hz, 9H), 0.91 - 0.77 (m, 9H), 0.14 - 0.02 (m, 6H).

[0505] LC-MS [M+1-100]⁺ = 319.2

[0506] 단계 2: 8-4의 합성



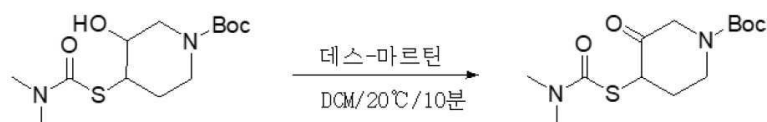
[0507]

[0508] THF(40 mL) 중의 **8-3**(3.9 g, 9.3 mmol)의 용액에 Et₃N·3HF(4.5 g, 28.0 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 50 °C에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 3/1)에 의해 정제하여 백색 고체로서 **8-4**(2.4 g, 85% 수율)를 얻었다.

[0509] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.29 (dd, *J* = 8.2, 5.2 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.50 – 3.31 (m, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.75 (s, 1H), 2.64 (dd, *J* = 13.2, 9.7 Hz, 1H), 1.96 (ddd, *J* = 13.2, 6.6, 2.9 Hz, 1H), 1.67 – 1.54 (m, 1H), 1.46 – 1.37 (s, 9H).

[0510] LC-MS [M+100]⁺ = 205.1

[0511] 단계 3: **8-5**의 합성

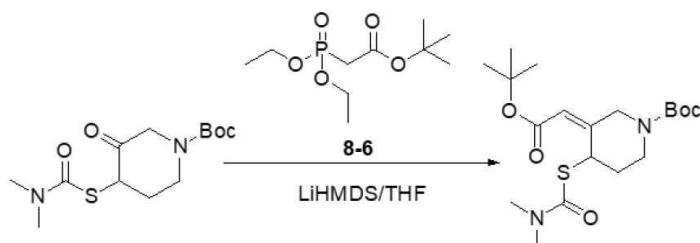


[0512] **8-4** 단계 3 **8-5**

[0513] DCM(30 mL) 중의 **8-4**(2.4 g, 7.9 mmol)의 용액에 데스-마르틴 페리오디난(8.3 g, 19.7 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 25°C에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 Na₂S₂O₃/포화 NaHCO₃의 혼합 용액(40 mL, 1:1)에 부었다. 생성된 혼합물을 DCM(20 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 5/1)에 의해 정제하여 백색 고체로서 **8-5**(1.6 g, 67% 수율)를 얻었다.

[0514] LC-MS [M+1-56]⁺ = 247.1

[0515] 단계 4: **8-7**의 합성



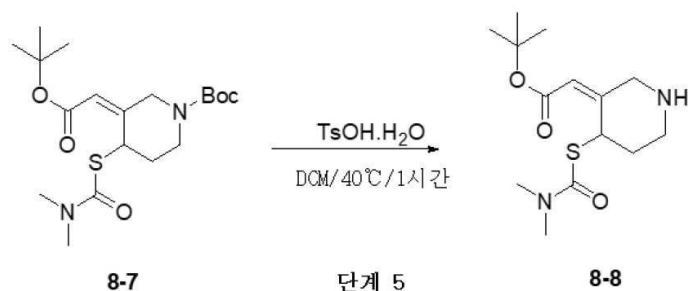
[0516] **8-5** 단계 4 **8-7**

[0517] THF(20 mL) 중의 **8-6**(1.5 g, 5.8 mmol)의 용액에 N₂ 하에서 -60°C에서 LiHMDS(5.8 mL, THF 중의 1 M, 5.8 mmol)를 적가하고, -60°C에서 30분 동안 교반하였다. 생성된 혼합물에 **8-5**(1.6 g, 5.3 mmol)를 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 0~10°C에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl(20 mL) 용액에 붓고, 생성된 혼합물을 EtOAc(20 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하였다. 반응을 5회 반복하고, 잔류물을 조합하고, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 백색 고체로서 **8-7**(100 mg, 4.7% 수율)을 얻었다.

[0518] LC-MS [M+Na]⁺ = 423.3

[0519] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.90 (s, 1H), 5.18 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.19 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.33 (s, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.13 (s, 1H), 2.01 – 1.80 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 10.3 Hz, 18H).

[0520] 단계 5: 8-8의 합성

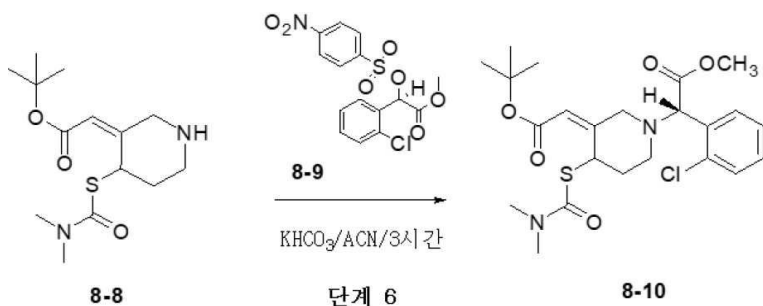


[0521]

[0522] DCM(1 mL) 중의 **8-7**(50 mg, 0.125 mmol) 및 TsOH.H₂O(36 mg, 0.188 mmol)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃의 용액(2 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 DCM(2 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하여 연황색 오일로서 미정제 **8-8**(미정제, 수율 > 100%)을 얻었다.

[0523] LC-MS [M+1]⁺ = 301.1

[0524] 단계 6: 8-10의 합성



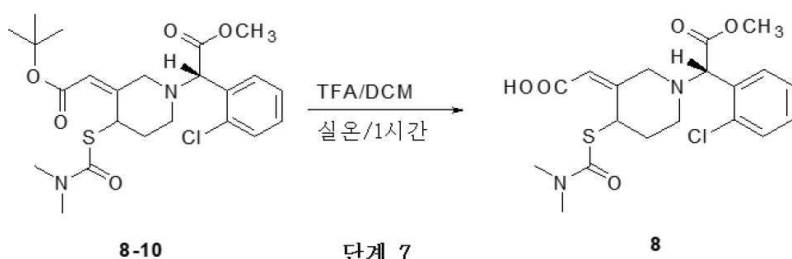
[0525]

[0526] CH₃CN(1 mL) 중의 **8-8**(미정제, 0.125 mmol)의 용액에 **8-9**(38.1 mg, 0.100 mmol) 및 KHCO₃(50 mg, 0.500 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 Prep-TLC(석유 에테르/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 연황색 고체로서 **8-10**(10 mg, 16% 수율)을 얻었다.

[0527] LC-MS [M+1]⁺ = 483.2

[0528] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 5.63 (s, 1.5H), 5.49 (s, 0.5H), 4.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.29 - 3.08 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.93 (d, J = 19.1 Hz, 6H), 2.89 (d, J = 11.8 Hz, 0.5H), 2.76 (td, J = 12.0, 2.5 Hz, 0.5H), 2.70 - 2.57 (m, 1H), 2.29 - 2.04 (m, 1H), 2.04 - 1.83 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 9H).

[0529] 단계 7: 8의 합성



[0530]

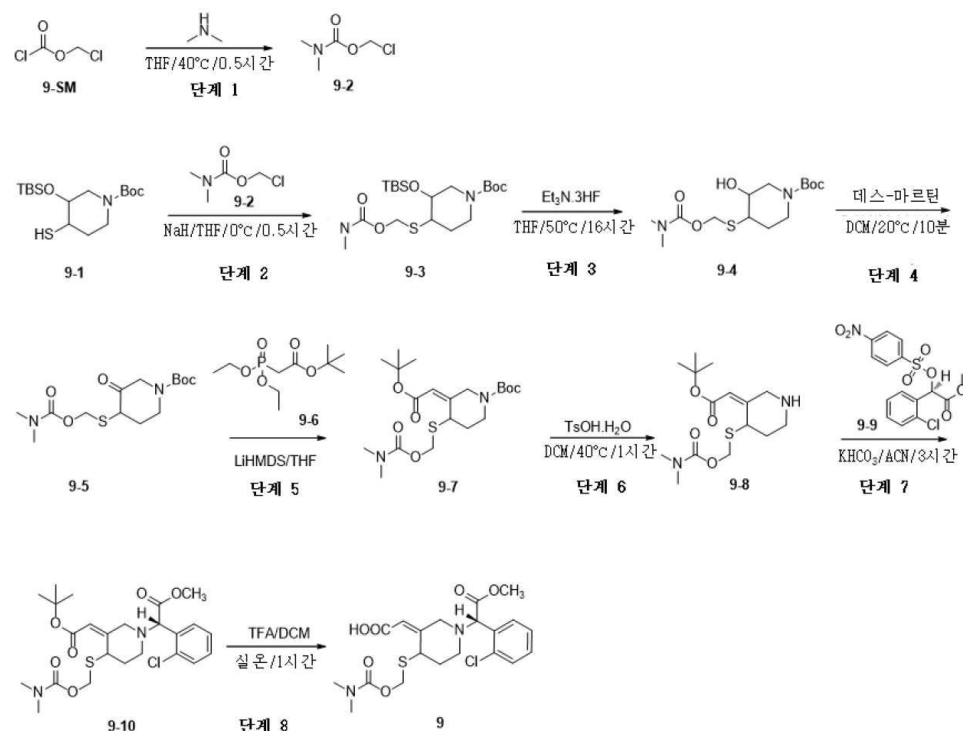
[0531] DCM(0.5 mL) 중의 **8-10**(10 mg, 0.021 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA(0.5 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 NaHCO₃의 용액(3 mL)에 붓고, DCM(2 mL*2)으로 추출하였

다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 Prep-TLC(DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 **8**(4 mg, 수율 45%)을 얻었다.

[0532] LC-MS [M+1]⁺ = 427.1

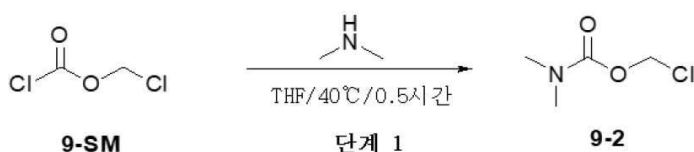
[0533] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 - 7.52 (m, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 5.71 (d, *J* = 39.7 Hz, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 1H), δ 4.76 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H). 3.69 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 3.36 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 3.27 (d, *J* = 12.2 Hz, 0.5H), 3.18 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 2.98 (s, 6H), 2.89 (d, *J* = 11.7 Hz, 0.5H), 2.79 - 2.62 (m, 2H), 2.33 - 2.11 (m, 1H), 1.91 (t, *J* = 15.9 Hz, 1H).

[0534] 실시예 9



[0535]

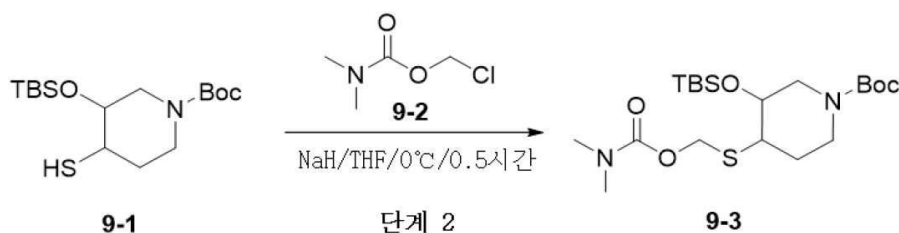
[0536] 단계 1: 9-2의 합성



[0537]

[0538] 9-SM(11.0 g, 85.3 mmol)의 화합물에 디메틸아민(1.76 g, 18.7 mmol)을 20°C에서 조금씩 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 20°C에서 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 **9-2**(7.8 g, 수율 69%)를 얻었다.

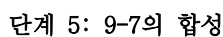
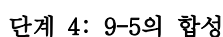
[0539] 단계 2: 9-3의 합성



[0540]

[0541] THF(50 mL) 중의 **9-1**(5.00 g, 14.4 mmol)의 용액에 0°C에서 NaH(0.700 g, 17.3 mmol)를 조금씩 첨가하고, 첨가 후, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. **9-2**(2.37 g, 17.3 mmol)를 0°C에서 첨가하고, 0°C에서 0.5시간

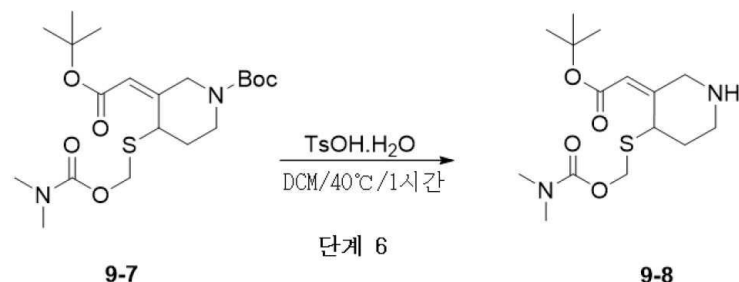
단계 3: 9-4의 합성



하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 0~10℃에서 1시간 동안 교반하였다. 그 다음, 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (50 mL) 용액에 붓고, 생성된 혼합물을 EtOAc (30 mL*2)로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 진공 하에서 농축하였다. 반응을 5회 반복하고, 잔류물을 조합하고, 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/EtOAc = 20/1)에 의해 정제하여 황색 오일로서 **9-7** (1.0 g, 28.8% 수율)을 얻었다.

[0554] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.72 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.29 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.07 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.04 (m, 1H), 3.97 (d, J = 20.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.88 (d, J = 5.3 Hz, 6H), 2.03 (dd, J = 16.7, 10.0 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.45 (dd, J = 12.1, 5.8 Hz, 18H).

[0555] 단계 6: 9-8의 합성

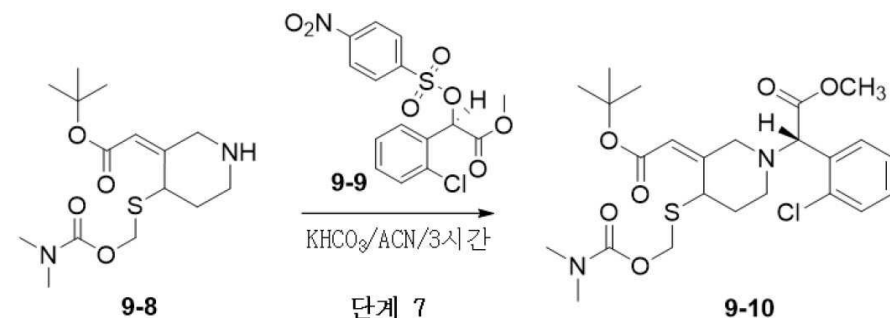


[0556]

[0557] DCM (8 mL) 중의 **9-7** (800 mg, 1.8 mmol) 및 TsOH.H₂O (469 mg, 2.72 mmol)의 혼합물을 40℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 (30 mL)에 붓고, 생성된 혼합물을 DCM (10 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 농축하고, 실리카겔 (DCM/MeOH = 20/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 **9-8** (185 mg, 31% 수율)을 얻었다.

[0558] LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 331.2$

[0559] 단계 7: 9-10의 합성



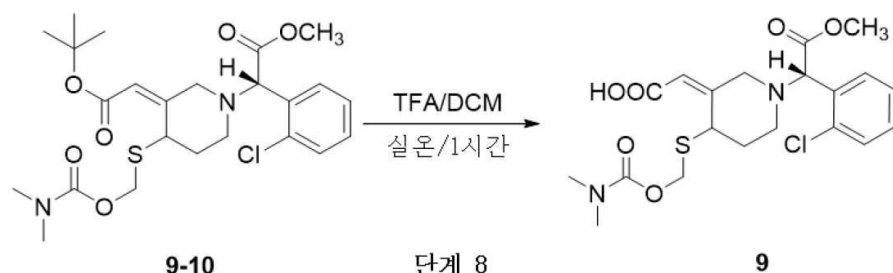
[0560]

[0561] CH_3CN (2 mL) 중의 **9-8** (185 mg, 0.56 mmol)의 용액에 **9-9** (194 mg, 0.50 mmol) 및 KHCO_3 (224 mg, 2.24 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 40℃에서 3시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하고, 잔류물을 Prep-TCL(석유 에테르/EtOAc = 10/1)에 의해 정제하여 무색 오일로서 **9-10** (200 mg, 69.8% 수율)을 얻었다.

[0562] LC-MS $[\text{M}+1]^+ = 513.2$

[0563] ^1H NMR (CDCl_3 (400 MHz,)) δ 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 5.68 (s, 0.5H), 5.51 (s, 0.5H), 5.48 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.28 - 5.21 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 12.0, 7.8 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.68 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 3.53 - 3.47 (m, 0.5H), 3.40 (d, J = 11.4 Hz, 0.5H), 3.08 (d, J = 12.1 Hz, 0.5H), 2.92 - 2.79 (m, 6.5H), 2.71 (dt, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 10.2, 2.5 Hz, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 1H), 1.89 (dd, J = 14.3, 2.2 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.6 Hz, 9H).

단계 8: 9의 합성



DCM(3 mL) 중의 **9-10**(200 mg, 0.39 mmol)의 용액에 0℃에서 TFA(3 mL)를 첨가하였다. 첨가 후, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 포화 NaHCO₃(15 mL)에 붓고, DCM(5 mL*2)으로 추출하였다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 농축하여 백색 고체로서 **9**(50 mg, 28% 수율)을 얻었다.

LC-MS [M+1]⁺ = 457.2

¹H NMR (CDCl₃ (400 MHz,)) δ 7.61 - 7.54 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 5.75 (s, 0.5H), 5.62 (s, 0.5H), 5.40 (s, 1H), 5.29 - 5.20 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 12.1, 7.2 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 4.7, 2.6 Hz, 3H), 3.57 (d, *J* = 11.8 Hz, 0.5H), 3.49 (d, *J* = 12.1 Hz, 0.5H), 3.15 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.5H), 2.93 (d, *J* = 12.4 Hz, 0.5H), 2.90 - 2.80 (m, 6H), 2.72 (m, 1H), 2.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.96 - 1.82 (m, 1H).

실시예 10

생화학 분석

분석 1: 랫트에서의 약동학

수컷 스프라구에-다울레이 랫트를 사용하여 약동학 실험을 수행하였다.

시험 화합물(클로피도그렐 및 본원에 제공된 예시적인 화합물)을 단식 조건 하에서 랫트에게 경구 또는 정맥내로 투여하였다. EDTA-K₂(항응고제), 3'-메톡시페나실 브로마이드(MPBr, 유도체화 시약) 및 페닐메틸설포닐 플루오라이드(PMSF, 안정화제)를 사용하여 5분, 15분, 30분, 60분 및 120분 시점에 경정맥을 통해 혈액 샘플을 수집하였다. 그 다음, 혈장 샘플을 2~8℃ 하에서 1500 g에서 10분 동안 원심분리하여 채취하고, 분리 후 -80℃에서 보관하였다. 추출 후 혈장 샘플을 LC-MS/MS 기기에 로딩하여 티올 활성 대사산물의 농도를 결정하였다. 랫트 혈장에서의 농도 결과가 도 1 및 2에서 입증되었다.

도 1에 나타난 바와 같이, 10 mg/kg의 용량 수준에서, 본원에 제공된 화합물 1a, 1b 및 2a는 투여 후 약 30분에 피크 농도에 도달한 클로피도그렐과 비교하여 투여 후 20분 이내에 티올 활성 대사산물의 피크 농도에 도달하였다. 또한, 화합물 1a, 1b 및 2a에 대한 티올 활성 대사산물의 피크 농도는 클로피도그렐에 대한 피크 농도보다 훨씬 높다. 이러한 결과는 화합물 1a, 1b 및 2a가 클로피도그렐보다 활성 대사산물의 더 빠르고 더 효율적인 방출을 제공한다는 것을 나타낸다.

도 2에 나타난 바와 같이, 경구 투여될 때, 2 mg/kg의 용량 수준으로 본원에 제공된 화합물 3은 투여 후 약 30분에 피크 농도에 도달한 10 mg/kg의 훨씬 더 높은 용량 수준의 클로피도그렐과 비교하여, 투여 후 약 20분에 티올 활성 대사산물의 피크 농도에 도달하였다. 정맥으로 투여된 경우, 단지 1 mg/kg의 용량 수준으로 본원에 제공된 화합물 3은 투여 후 약 6분에 티올 활성 대사산물의 피크 농도에 도달하였다. 이러한 결과는 화합물 3이 클로피도그렐보다 활성 대사산물의 더 빠르고 더 효율적인 방출을 제공한다는 것을 나타낸다.

본원에 제공된 다른 화합물은 클로피도그렐보다 활성 대사산물의 동등하거나, 훨씬 더 빠르고 더 효율적인 방출을 나타낸다.

분석 2: 랫트에서의 항응집 작용

수컷 스프라구에-다울레이 랫트를 생체의 혈소판 응집 실험에 사용하였다. (클로피도그렐, 본원에 제공된 예시

적인 화합물 및 비히클(대조군))을 랫트에게 경구 투여한 후, 항응고제로서 3.8%(w/v) 구연산나트륨 용액(전혈의 1/9 부피)을 사용하여, 0.5시간, 1시간 및 2시간 시점에 경정맥을 통해 혈액을 수집하였다. 시트레이트를 갖는 혈액 샘플을 1000 rmp의 저속으로 5분 동안 원심분리하여 혈소판이 풍부한 혈장(PRP)을 수득하였다. PRP를 분리한 후, 남은 혈액을 3000 rmp의 고속으로 10분 동안 추가로 원심분리하여 혈소판이 부족한 혈장(PPP)을 수득하였다. PRP 내의 혈소판 수를 혈액학 분석기(Siemens, ADVIA2120)에 의해 측정하고, PPP를 사용하여 4×10^8 /mL로 조정하였다.

[0579] 혈소판 응집을 자동 혈소판 응집측정기(PRECIL LBY-NJ4)에 의해 탁도계 응집측정법을 사용하여 결정하였다. 응집측정기를 먼저 37℃까지 예열하고, PRP(290 μ L) 샘플을 큐벳에 첨가하고, 자동 혈소판 응집측정기에 넣었다. 5분 사전 인큐베이션 후, 응집측정기를 PPP를 사용하여 100% 응집을 나타내도록 보정하고 PRP를 사용하여 0% 응집을 나타내도록 보정하였다. 마지막으로, 10 μ L ADP 용액의 부피(최종 농도 10 μ M)를 PRP 샘플에 첨가하여 혈소판 응집을 시작하였다. 혈소판 응집을 5분 동안 모니터링하고, 지속시간 내에 최대 혈소판 응집(%)을 보고하였다. 시험 화합물의 항응집 작용을 하기 관계에 의해 결정되는 억제(%)로 표현하였다.

[0580] 억제(%) = (대조군의 최대 혈소판 응집(%) - 시험 화합물의 최대 혈소판 응집(%))/(대조군의 최대 혈소판 응집(%)) * 100

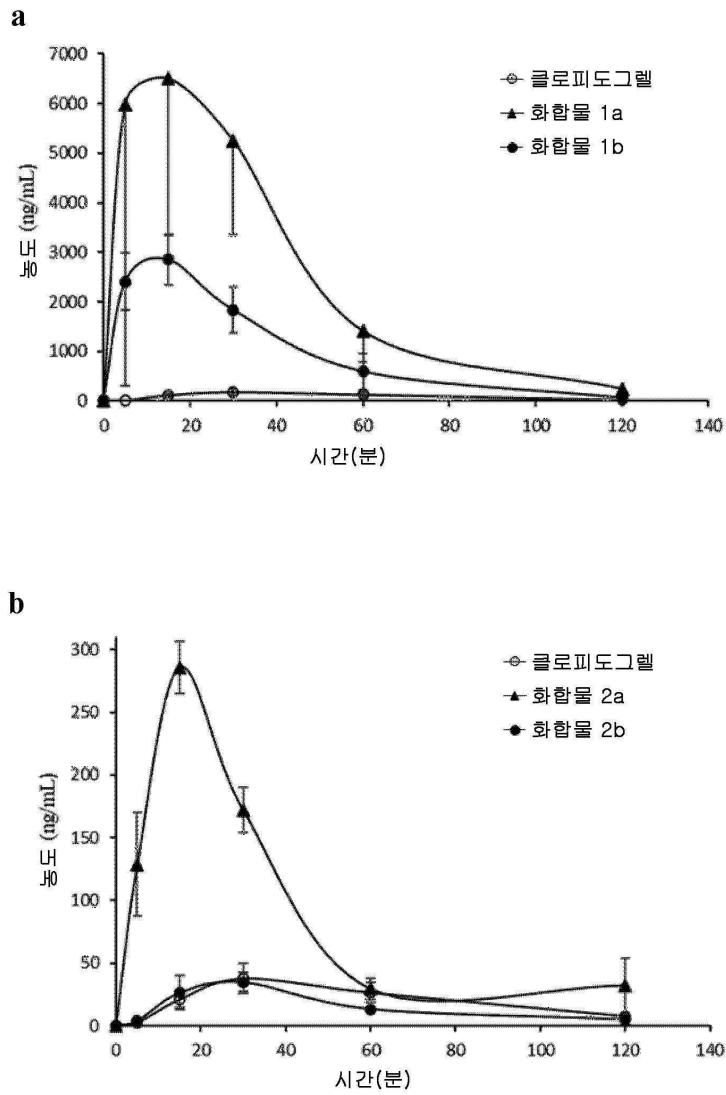
[0581] 시험 화합물에 대한 억제(%) 결과가 도 3에서 입증되었다. 용량 수준은 클로피도그렐, 1a 및 1b의 경우 각각 10 mg/kg, 0.5 mg/kg 및 2 mg/kg이었다. 도 2에서 볼 수 있는 바와 같이, 클로피도그렐은 투여 후 약 120분 내에 약 45%의 혈소판 응집의 최대 억제에 도달하는 반면, 화합물 1b는 클로피도그렐보다 훨씬 낮은 용량 수준에서 투여 후 60분 내에 약 45%의 최대 억제를 나타내며, 이는 클로피도그렐보다 훨씬 더 빠른 작용 개시와 훨씬 더 높은 효능을 나타낸다.

[0582] 본원에 제공된 다른 화합물은 클로피도그렐보다 더 빠른 작용 개시 및 더 높은 효능을 나타낼 수 있다.

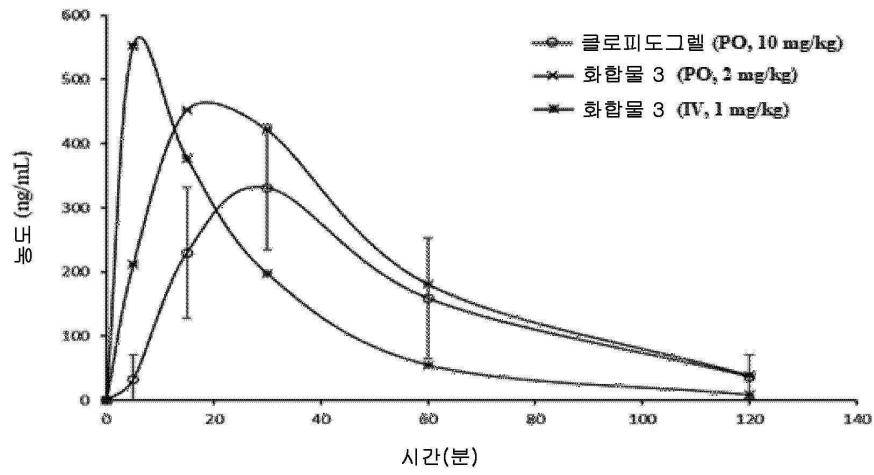
[0583] 전술한 설명은 본 개시내용의 원리를 단지 예시하는 것으로 간주된다. 또한, 수많은 변형 및 변화가 당업자에게 쉽게 명백할 것이므로, 본 발명을 상기 기재된 바와 같은 정확한 구성 및 공정으로 한정하는 것은 바람직하지 않다. 따라서, 모든 적합한 변형 및 등가물은 하기 청구항에 정의된 바와 같은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주될 수 있다.

도면

도면1



도면2



도면3

