



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년08월27일
(11) 등록번호 10-2295673
(24) 등록일자 2021년08월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07C 237/26 (2006.01) C07D 207/08 (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01) C07D 295/155 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7008309
- (22) 출원일자(국제) 2013년08월30일
심사청구일자 2018년08월30일
- (85) 번역문제출일자 2015년03월31일
- (65) 공개번호 10-2015-0065172
- (43) 공개일자 2015년06월12일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2013/057690
- (87) 국제공개번호 WO 2014/036502
국제공개일자 2014년03월06일
- (30) 우선권주장
61/695,947 2012년08월31일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
WO2006047671 A2*
WO2012021712 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
테트라페이즈 파마슈티컬스, 인코포레이티드
미국 매사추세츠 워터타운 스위트 110 아세널 스트리트 480 (우: 02472)
- (72) 발명자
시아오, 시아오-이
미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 스티븐 애비뉴 15 클라크, 로저, 비.
미국 02421 매사추세츠 렉싱턴 리차드 로드 20 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인 남앤남

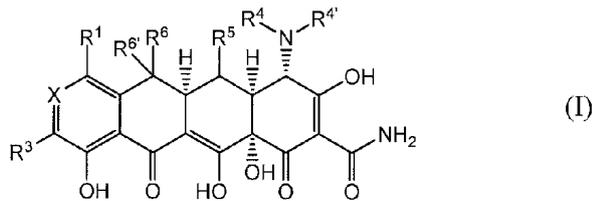
전체 청구항 수 : 총 39 항

심사관 : 이선화

(54) 발명의 명칭 테트라사이클린 화합물

(57) 요약

본 발명은 하기 구조 화학식 (I)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



구조 화학식 (I)에 대한 변수는 본원에 정의되어 있다. 구조 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이의 치료적 용도가 또한 기재된다.

(52) CPC특허분류

C07C 237/26 (2013.01)

C07D 207/08 (2013.01)

C07D 221/18 (2013.01)

C07D 295/155 (2013.01)

(72) 발명자

헌트, 다이아나, 캐서린

미국 02139 매사추세츠 캠브리지 #2 펄 스트리트
252

선, 퀴시앙

미국 02472 매사추세츠 워터타운 스위트 110 아스
날 스트리트 480

론, 마그누스

미국 02176-4817 매사추세츠 멜로즈 어빙 스트리트
3

장, 우-안

미국 02472 매사추세츠 워터타운 스위트 110 아스
날 스트리트 480

혜, 민생

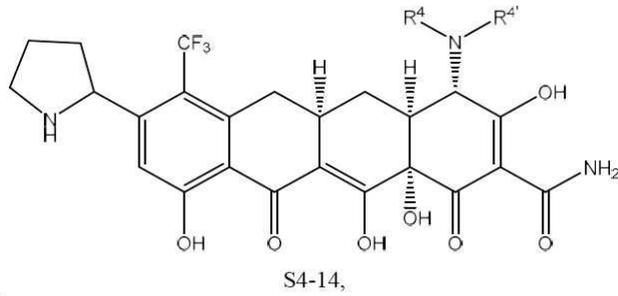
미국 02472 매사추세츠 워터타운 스위트 110 아스
날 스트리트 480

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조식 (S4-14)에 의해 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



상기 식에서,

R⁴가 -(C₁-C₆ 알킬)이고;

R^{4'}가 -(C₂-C₆ 알킬)이다.

청구항 2

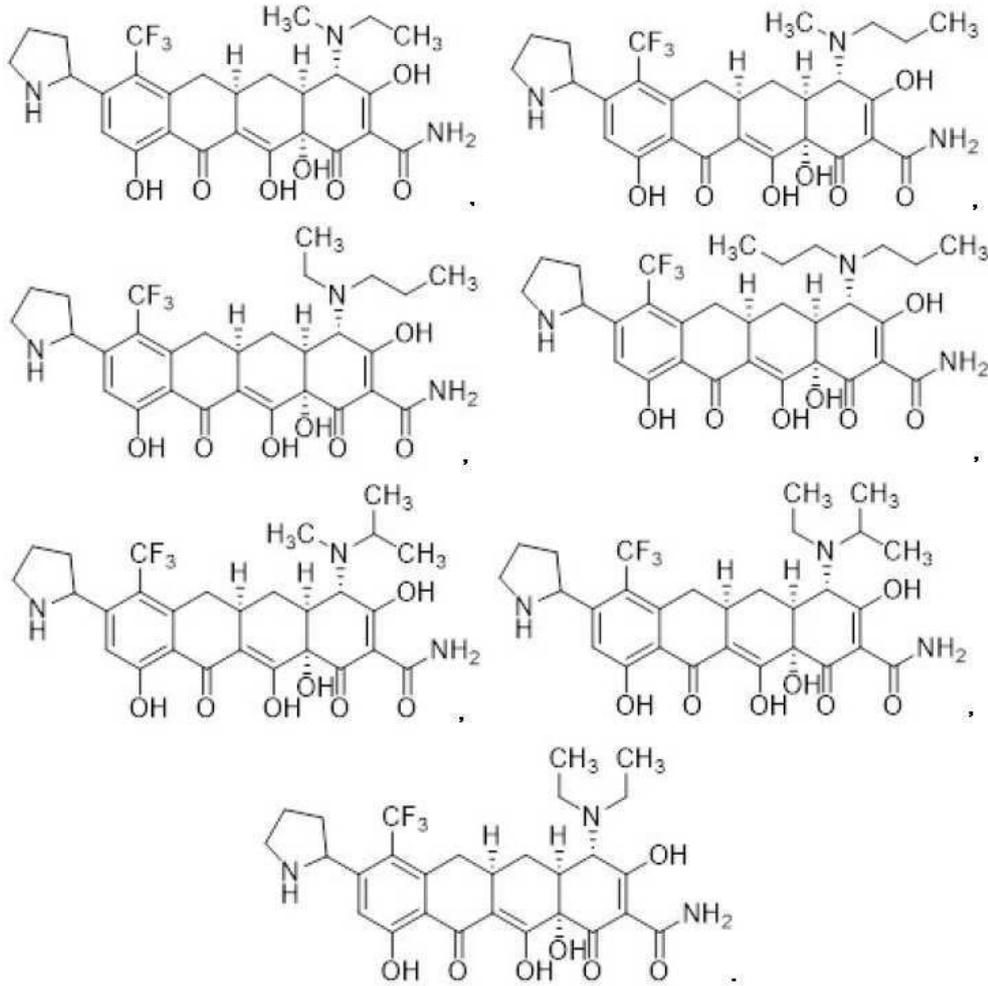
제 1항에 있어서,

R⁴가 메틸, 에틸 및 프로필로부터 선택되고;

R^{4'}가 에틸 및 프로필로부터 선택되는 화합물.

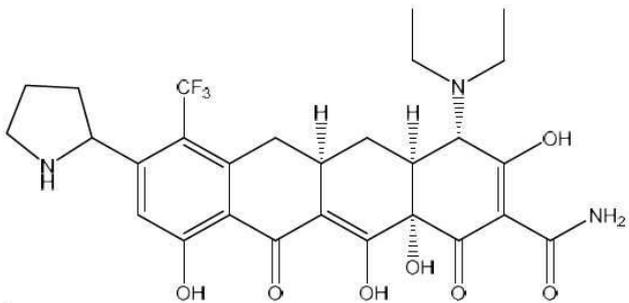
청구항 3

제 1항에 있어서, 하기 화합물 중 어느 하나로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



청구항 4

제 1항에 있어서, 하기 구조식에 의해 표시되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 그람-양성 유기체 또는 그람-음성 유기체에 의해 야기되는 감염을 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 6

제 5항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제 5항에 있어서, 감염이 유기체의 감염 과정의 일부로서 세포내에서 성장하는 유기체에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 8

제 5항에 있어서, 그람-양성 유기체가 바실러스(Bacilli) 강; 악티노박테리아(Actinobacteria) 문; 및 클로스트리듐(Clostridia) 강으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 9

제 8항에 있어서, 바실러스 강 유기체가 스태필로코쿠스(*Staphylococcus*) 종, 스트렙토코쿠스(*Streptococcus*) 종, 엔테로코쿠스(*Enterococcus*) 종, 바실러스(*Bacillus*) 종, 및 리스테리아(*Listeria*) 종으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 10

제 8항에 있어서, 악티노박테리아 문 유기체가 프로피오니박테륨(*Propionibacterium*) 종, 코리네박테륨(*Corynebacterium*) 종, 노카르디아(*Nocardia*) 종, 및 악티노박테리아(*Actinobacteria*) 종으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 11

제 8항에 있어서, 클로스트리듐 강 유기체가 클로스트리듐(*Clostridium*) 종으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 12

제 5항에 있어서, 그람-음성 유기체가 엔테로박테리세아에(*Enterobacteriaceae*), 박테로이데테스(*Bacteroidetes*), 비브리오나세아에(*Vibrionaceae*), 파스테우렐라세아에(*Pasteurellaceae*), 슈도모나다세아에(*Pseudomonadaceae*), 나이세리아세아에(*Neisseriaceae*), 리케치아에(*Rickettsiae*), 모락셀라세아에(*Moraxellaceae*), 임의의 종의 프로테아에(*Proteaeae*), 아시네토박터 종(*Acinetobacter* spp.), 헬리코박터 종(*Helicobacter* spp.), 및 캄필로박터 종(*Campylobacter* spp.)으로 구성된 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 13

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 리케차(*Rickettsiales*) 목 및 클라미디아(*Chlamydiales*) 목으로부터 선택된 유기체에 의해 야기되는 감염을 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 14

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 클라미디아(*Chlamydiae*) 문 및 스피로헤타(*Spiriochaetales*) 문으로부터 선택된 유기체에 의해 야기되는 감염을 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 15

제 14항에 있어서, 스피로헤타 문 유기체가 보렐리아(*Borrelia*) 종 및 트레포네마(*Treponema*) 종으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 16

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 몰리쿠테스(*Mollicutes*) 강으로부터 선택된 유기체에 의해 야기되는 감염을 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 17

제 16항에 있어서, 물리쿠테스 강 유기체가 미코플라스마(*Mycoplasma*) 종으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 18

제 17항에 있어서, 미코플라스마 종이 미코플라스마 뉴모니에(*Mycoplasma pneumoniae*)인 약제학적 조성물.

청구항 19

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 레지오넬라 (*Legionella*) 종 및 미코박테륨(*Mycobacterium*) 종으로부터 선택된 유기체에 의해 야기되는 감염을 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 20

제 19항에 있어서, 미코박테륨 종이 미코박테륨 튜버쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*)인 약제학적 조성물.

청구항 21

제 5항에 있어서, 감염이 하나 초과인 유기체에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 22

제 5항에 있어서, 감염이 하나 이상의 항생제에 대해 내성인 유기체에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 23

제 5항에 있어서, 감염이 테트라사이클린 또는 제 1 및 제 2 세대의 테트라사이클린 항생제의 임의의 일원에 대해 내성인 유기체에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 24

제 5항에 있어서, 감염이 메티실린 또는 β -락탐 부류 내의 임의의 항생제에 대해 내성인 유기체에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 25

제 24항에 있어서, β -락탐 부류가 제 2, 제 3 및 제 4 세대의 세팔로스포린으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 26

제 5항에 있어서, 감염이 퀴놀론 또는 플루오로퀴놀론에 대해 내성인 유기체에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 27

제 5항에 있어서, 감염이 티게사이클린에 대해 내성인 유기체에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 28

제 5항에 있어서, 감염이 테트라사이클린에 대해 내성인 유기체에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 29

제 5항에 있어서, 감염이 메티실린에 대해 내성인 유기체에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 30

제 5항에 있어서, 감염이 항미생물 펩티드 또는 바이오시밀러(biosimilar) 치료적 치료에 내성인 유기체에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 31

제 5항에 있어서, 그람-양성 유기체가 S. 아우레우스(*S. aureus*), CoNS, S. 뉴모니에(*S. pneumoniae*), S. 피오

케네스(*S. pyogenes*), *S. 아갈락티아*(*S. agalactiae*), *E. 파에칼리스*(*E. faecalis*) 및 *E. 파에슘*(*E. faecium*)으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 32

제 5항에 있어서, 그람-음성 유기체가 *H. 인플루엔자*(*H. influenza*), *M. 카타랄리스*(*M. catarrhalis*) 및 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)로부터 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 33

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 호흡기 감염을 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 34

제 33항에 있어서, 호흡기 감염이 지역사회-획득 세균성 폐렴(Community-Acquired Bacterial Pneumonia)(CABP)인 약제학적 조성물.

청구항 35

제 33항에 있어서, 호흡기 감염이 *S. 아우레우스*(*S. aureus*), *S. 뉴모니에*(*S. pneumoniae*), *S. 피오케네스*(*S. pyogenes*), *H. 인플루엔자*(*H. influenza*), *M. 카타랄리스*(*M. catarrhalis*) 및 레지오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*)로부터 선택된 박테리아에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 36

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 피부 감염을 치료하거나 예방하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 37

제 36항에 있어서, 피부 감염이 급성 박테리아 피부 및 피부 구조 감염(ABSSSI)인 약제학적 조성물.

청구항 38

제 37항에 있어서, 피부 감염이 *S. 아우레우스*(*S. aureus*), CoNS, *S. 피오케네스*(*S. pyogenes*), *S. 아갈락티아*(*S. agalactiae*), *E. 파에칼리스*(*E. faecalis*) 및 *E. 파에슘*(*E. faecium*)으로부터 선택된 박테리아에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 39

제 5항에 있어서, 감염이 반코마이신에 대해 내성인 유기체에 의해 야기되는 약제학적 조성물.

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

- 청구항 45
- 삭제
- 청구항 46
- 삭제
- 청구항 47
- 삭제
- 청구항 48
- 삭제
- 청구항 49
- 삭제
- 청구항 50
- 삭제
- 청구항 51
- 삭제
- 청구항 52
- 삭제
- 청구항 53
- 삭제
- 청구항 54
- 삭제
- 청구항 55
- 삭제
- 청구항 56
- 삭제
- 청구항 57
- 삭제
- 청구항 58
- 삭제
- 청구항 59
- 삭제
- 청구항 60
- 삭제

청구항 61

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2012년 8월 31일에 출원된 미국 가출원 번호 61/695,947호의 이익을 주장한다. 상기 출원의 전체 교시내용은 참조로서 본원에 포함된다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

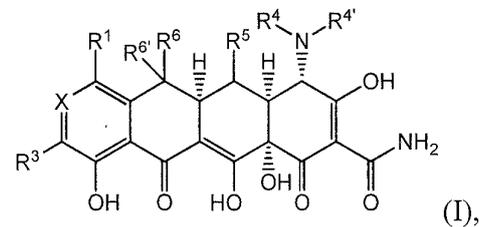
[0004] 테트라사이클린은 인간 및 척추동물 약물에서 널리 사용되는 광범위한 스펙트럼의 항미생물제이다. 발효 또는 반합성에 의한 테트라사이클린의 전체 생성은 매년 수천 미터톤(metric ton)으로 판단된다.

[0005] 치료 목적을 위한 테트라사이클린의 널리 보급된 사용은 고도로 민감한 박테리아 종에서조차도 상기 항생제에 대한 내성의 출현을 발생시켰다. 따라서, 개선된 항박테리아 활성 및 다른 테트라사이클린 반응성 질병 또는 장애에 대한 효능을 갖는 새로운 테트라사이클린 유사체가 필요하다.

발명의 내용

[0006] 발명의 개요

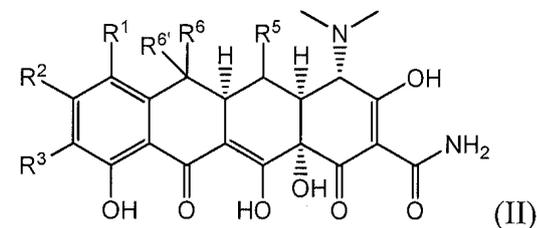
[0007] 본 발명의 첫번째 구체예는 하기 구조 화학식 (I)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0008]

[0009] 상기 식에서, 변수는 본원에서 정의되고 기재된 바와 같다.

[0010] 본 발명의 또 다른 구체예는 하기 구조 화학식 (II)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:



[0011]

[0012] 상기 식에서, 변수는 본원에 정의되고 기재된 바와 같다.

[0013] 본 발명의 또 다른 구체예는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제 및 구조 화학식 (I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 약제학적 조성물은 대상체에서 감염(예를 들어, 박테리아 감염)을 치료하는 것과 같이 요법에서 사용된다.

[0014] 본 발명의 또 다른 구체예는 유효량의 구조 화학식 (I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 감염(예를 들어, 박테리아 감염)을 치료하는

방법이다.

[0015] 본 발명의 또 다른 구체예는 유효량의 구조 화학식 (I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 감염(예를 들어, 박테리아 감염)을 예방하는 방법이다.

[0016] 본 발명의 또 다른 구체예는 대상체에서 감염(예를 들어, 박테리아 감염)을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 구조 화학식 (I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도이다.

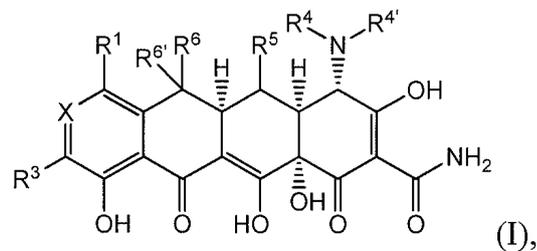
[0017] 본 발명의 또 다른 구체예는 대상체에서 감염(예를 들어, 박테리아 감염)을 예방하기 위한 약제의 제조를 위한 구조 화학식 (I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도이다.

[0018] 본 발명의 또 다른 구체예는 대상체에서 감염(예를 들어, 박테리아 감염)을 치료하거나 예방하는 것과 같은 요법에서의 구조 화학식 (I) 또는 (II)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도이다.

[0019] 발명의 상세한 설명

[0020] 본 발명은 구조 화학식 (I)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 구조 화학식 (I)에서의 변수는 하기 단락에서 본원에 기재되어 있다. 본 발명은 본원에서 정의된 치환기 변수(즉, R¹, R², R³ 등)의 모든 조합을 포함하는 것이 이해된다.

[0021] 본 발명의 첫번째 구체예는 하기 구조 화학식 (I)을 갖는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0022]

[0023] 상기 식에서,

[0024] X는 N 및 C(R²)로부터 선택되고;

[0025] R¹, R², R³, R⁵ 및 R⁶ 각각은 독립적으로 수소, 할로, -(C₁-C₆ 알킬), -OR^A, -C(O)NR^BR^{B'}, NR^BR^{B'}, S(O)₀₋₂R^C, -(C₀-C₆ 알킬렌)-카르보사이클릴, 및 -(C₀-C₆ 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 선택되거나;

[0026] R¹ 및 R²는 임의로 이들이 결합된 원자와 함께 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하거나;

[0027] R² 및 R³는 임의로 이들이 결합된 원자와 함께 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;

[0028] R⁴는 수소, -(C₁-C₆ 알킬), -(C₀-C₆ 알킬렌)-카르보사이클릴, 및 -(C₀-C₆ 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0029] R^{4'}은 수소, -(C₂-C₆ 알킬), S(O)₁₋₂R^C, -(C₀-C₆ 알킬렌)-카르보사이클릴, -(C₀-C₆ 알킬렌)-헤테로사이클릴, -C(O)-(C₁-C₆ 알킬), 및 -C(O)-(C₁-C₆ 알킬)-NR^DR^E로부터 선택되거나;

[0030] R⁴ 및 R^{4'}은 이들이 일반적으로 결합된 질소 원자와 함께 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-8원 고리를 형성하고;

[0031] R^{6'}은 수소, -(C₁-C₆ 알킬) 및 -(C₃-C₆ 사이클로알킬)로부터 선택되고;

[0032] 각각의 R^A는 독립적으로 수소, -(C₁-C₆ 알킬), -(C₀-C₆ 알킬렌)-카르보사이클릴, -(C₀-C₆ 알킬렌)-헤테로사이클릴, -C(O)-(C₁-C₆ 알킬), -C(O)-(C₀-C₆ 알킬렌)-카르보사이클릴, -C(O)-(C₀-C₆ 알킬렌)-헤테

로사이클릴, 및 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ 로부터 선택되고;

[0033] 각각의 R^B 및 각각의 $R^{B'}$ 은 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6$ 알킬), $-(C_1-C_6$ 할로알킬), $-(C_0-C_6$ 알킬렌)-카르보사이클릴, $-(C_0-C_6$ 알킬렌)-헤테로사이클릴, $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6$ 알킬), $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6$ 알킬렌)-카르보사이클릴, $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6$ 알킬렌)-헤테로사이클릴, $-C(O)-(C_1-C_6$ 알킬), $-C(O)-(C_0-C_6$ 알킬렌)-카르보사이클릴, $-C(O)H$, $-C(O)-(C_0-C_6$ 알킬렌)-헤테로사이클릴, 및 $-C(O)-(C_0-C_6$ 알킬렌)- $N(R^D)(R^E)$ 로부터 선택되고;

[0034] 각각의 R^C 는 독립적으로 $-(C_1-C_6$ 알킬), $-(C_0-C_6$ 알킬렌)-카르보사이클릴 및 $-(C_0-C_6$ 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0035] 각각의 R^D 및 각각의 R^E 는 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6$ 알킬), $-(C_0-C_6$ 알킬렌)-카르보사이클릴, 및 $-(C_0-C_6$ 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0036] 여기서, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4'}, R^5, R^6, R^{6'}, R^A, R^B, R^{B'}, R^C, R^D$, 또는 R^E 의 임의의 알킬, 알킬렌, 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분, 또는 R^1 및 R^2, R^2 및 R^3 , 또는 R^4 및 $R^{4'}$ 와 함께 형성된 임의의 알킬, 알킬렌, 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분은 임의로 및 독립적으로 치환된다.

[0037] 첫번째 구체예의 첫번째 양태에서:

[0038] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4'}, R^5, R^6$ 의 임의의 알킬, 또는 알킬렌 부분은 할로, =O, $OR^A, NR^B, R^{B'}$, 및 $S(O)_{0-2}R^C$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

[0039] $R^{6'}, R^A$, 또는 R^C 의 임의의 알킬 또는 알킬렌 부분은 하나 이상의 플루오로로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

[0040] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4'}, R^5, R^6$ 중 어느 하나의 임의의 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분, 또는 R^1 및 R^2, R^2 및 R^3 또는 R^4 및 $R^{4'}$ 와 함께 형성된 임의의 고리는 탄소 원자 상에서 할로, =O, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알킬, $-(C_0-C_6$ 알킬렌)- $(C_3-C_{10}$ 카르보사이클릴), $-(C_0-C_6$ 알킬렌)- $(4-13$ 원 헤테로사이클릴), $OR^A, -(C_0-C_6$ 알킬렌)- $NR^B, R^{B'}$, 및 $S(O)_{0-2}R^C$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

[0041] $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4'}, R^5, R^6$ 중 어느 하나의 임의의 헤테로사이클릴 부분, 또는 R^1 및 R^2, R^2 및 R^3 또는 R^4 및 $R^{4'}$ 와 함께 형성된 임의의 고리는 치환가능한 질소 원자 상에서 R^F 로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

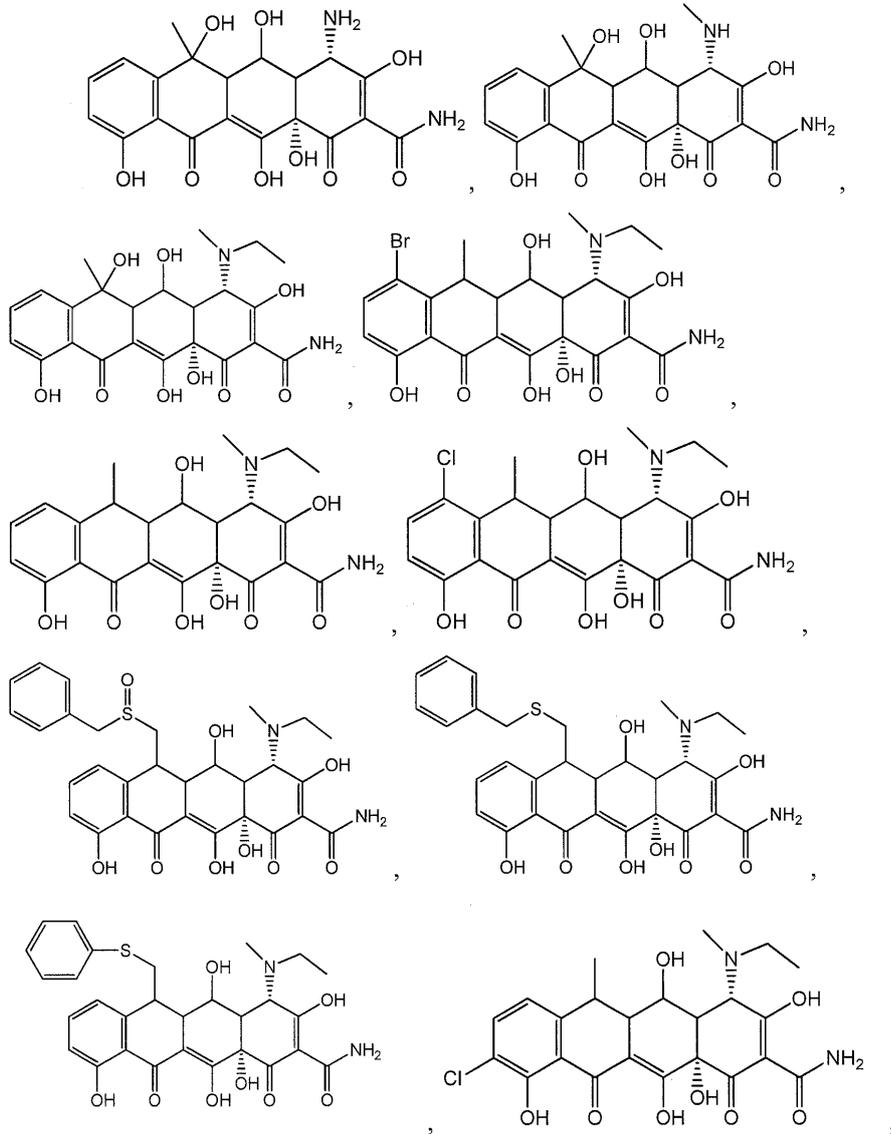
[0042] 각각의 R^F 는 독립적으로 $-(C_1-C_6$ 알킬), $-(C_1-C_6$ 할로알킬), $-(C_1-C_6$ 하이드록시알킬), $-(C_0-C_6$ 알킬렌)-카르보사이클릴, $-(C_0-C_6$ 알킬렌)-헤테로사이클릴, $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6$ 알킬), $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6$ 알킬렌)-카르보사이클릴, $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6$ 알킬렌)-헤테로사이클릴, $-C(O)-(C_1-C_6$ 알킬), $-C(O)-(C_0-C_6$ 알킬렌)-카르보사이클릴, $-C(O)H$, $-C(O)-(C_0-C_6$ 알킬렌)-헤테로사이클릴, $-(C_0-C_6$ 알킬렌)- $C(O)_2-(C_1-C_6$ 알킬), $-(C_1-C_6$ 알킬렌)- $NR^B, R^{B'}$ 및 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ 로부터 선택되고;

[0043] $R^A, R^B, R^{B'}, R^C, R^D, R^E, R^F$ 의 임의의 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분, $R^{6'}$ 의 임의의 사이클로알킬 부분, 또는 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4'}, R^5, R^6$ 의 임의의 치환기는 탄소 원자 상에서 플루오로, 클로로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, $-O-C_1-C_4$ 알킬, $-O-C_1-C_4$ 플루오로알킬, =O, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), 및 -N(C₁-C₄ 알킬)₂로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

[0044] $R^A, R^B, R^{B'}, R^C, R^D, R^E, R^F$ 의 임의의 헤테로사이클릴 부분, 또는 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^{4'}, R^5$, 또는 R^6 의 임의의 헤테

로사이클릴 치환기는 치환가능한 질소 원자 상에서 -C₁-C₄ 알킬, 또는 -S(O)₁₋₂-(C₁-C₄ 알킬)로 임의로 치환된다. 나머지 변수는 첫번째 구체예에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0045] 첫번째 구체예의 두번째 양태에서, 화합물은 하기 화학식의 화합물 또는 임의의 하기 화합물의 염이 아니다:



[0046]

나머지 변수는 첫번째 구체예 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0047]

[0048] 첫번째 구체예의 세번째 양태에서, R⁵, R⁶ 및 R^{6'} 각각은 수소이다. 나머지 변수는 첫번째 구체예 또는 이의 첫번째 또는 두번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0048]

[0049] 첫번째 구체예의 네번째 양태에서, X는 C(R²)이다. 나머지 변수는 첫번째 구체예 또는 이의 첫번째, 두번째 또는 세번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0049]

[0050] 첫번째 구체예의 다섯번째 양태에서:

[0050]

[0051] X는 N 및 C(R²)로부터 선택되고;

[0051]

[0052] R¹, R², R³, R⁵ 및 R⁶ 각각은 독립적으로 수소, 할로, -(C₁-C₆ 알킬), -OR^A, NR^BR^{B'}, -C(O)NR^BR^{B'}, S(O)₀₋₂R^C, -(C₀-C₆ 알킬렌)-카르보사이클릴, 및 -(C₀-C₆ 알킬렌)-헤테로사이클릴로부터 선택되거나;

[0052]

[0053] R¹ 및 R²는 임의로 이들이 결합된 원자와 함께 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하거나;

[0053]

- [0054] R^2 및 R^3 는 임의로 이들이 결합된 원자와 함께 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하고;
- [0055] R^4 는 수소, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, 및 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴로부터 선택되고;
- [0056] $R^{4'}$ 은 수소, $-(C_2-C_6 \text{ 알킬})$, $S(O)_{1-2}R^C$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, $-C(O)-$
 $(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 및 $-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 알킬})-NR^D R^E$ 로부터 선택되거나;
- [0057] R^4 및 $R^{4'}$ 은 임의로 이들이 일반적으로 결합된 질소 원자와 함께 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 추가 헤테로원자를 임의로 포함하는 4-8원 고리를 형성하고;
- [0058] $R^{6'}$ 은 수소, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$ 로부터 선택되고;
- [0059] 각각의 R^A 는 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, $-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, 및 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ 로부터 선택되고;
- [0060] 각각의 R^B 및 각각의 $R^{B'}$ 은 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, $-S(O)_{1-2}-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-S(O)_{1-2}-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, $-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-C(O)H$, $-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, 및 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ 로부터 선택되고;
- [0061] 각각의 R^C 는 독립적으로 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴 및 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴로부터 선택되고;
- [0062] 각각의 R^D 및 각각의 R^E 는 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, 및 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴로부터 선택되고;
- [0063] 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , R^6 , $R^{6'}$, R^A , R^B , $R^{B'}$, R^C , R^D , 또는 R^E 의 임의의 알킬, 알킬렌, 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분, 또는 R^1 및 R^2 , R^2 및 R^3 , 또는 R^4 및 $R^{4'}$ 와 함께 형성된 임의의 알킬, 알킬렌, 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분은 임의로 및 독립적으로 치환된다. 나머지 변수는 첫번째 구체에 또는 이의 첫번째, 두번째, 세번째 또는 네번째 양태에 기재되고 정의된 바와 같다.
- [0064] 첫번째 구체에의 여섯번째 양태에서:
- [0065] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , R^6 의 임의의 알킬 또는 알킬렌 부분은 할로, =O, OR^A , $NR^B R^{B'}$, 및 $S(O)_{0-2}R^C$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;
- [0066] $R^{6'}$, R^A , 또는 R^C 의 임의의 알킬 또는 알킬렌 부분은 하나 이상의 플루오로로 임의로 및 독립적으로 치환되고;
- [0067] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , 또는 R^6 중 어느 하나의 임의의 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분, 또는 R^1 및 R^2 , R^2 및 R^3 , 또는 R^4 및 $R^{4'}$ 과 함께 형성된 임의의 고리는 탄소 원자 상에서 할로, =O, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_{10} 카르보사이클릴, 4-13원 헤테로사이클릴, OR^A , $NR^B R^{B'}$, 및 $S(O)_{0-2}R^C$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;
- [0068] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , $R^{4'}$, R^5 , 또는 R^6 중 어느 하나의 임의의 헤테로사이클릴 부분, 또는 R^1 및 R^2 , R^2 및 R^3 , 또는 R^4 및 $R^{4'}$ 과 함께 형성된 임의의 고리는 치환가능한 질소 원자 상에서 R^F 로 임의로 및 독립적으로 치환되고;

- [0069] 각각의 R^F 는 독립적으로 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, $-S(O)_{1-2}$ - $(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(O)_{1-2}$ - $(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-S(O)_{1-2}$ - $(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, $-C(O)$ - $(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)$ - $(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-C(O)H$, $-C(O)$ - $(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, 및 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ 로부터 선택되고;
- [0070] R^A , R^B , $R^{B'}$, R^C , R^D , R^E , R^F 의 임의의 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분, $R^{6'}$ 의 임의의 사이클로알킬 부분, 또는 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^4' , R^5 , 또는 R^6 의 임의의 치환기는 탄소 원자 상에서 할로, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 플루오로알킬, $-O-C_1-C_4$ 알킬, $-O-C_1-C_4$ 플루오로알킬, $=O$, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬})$, 및 $-N(C_1-C_4 \text{ 알킬})_2$ 로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;
- [0071] R^A , R^B , $R^{B'}$, R^C , R^D , R^E , R^F 의 임의의 헤테로사이클릴 부분, 또는 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^4' , R^5 , 또는 R^6 의 임의의 헤테로사이클릴 치환기는 치환가능한 질소 원자 상에서 $-C_1-C_4$ 알킬, 또는 $-S(O)_{1-2}$ - $(C_1-C_4 \text{ 알킬})$ 로 임의로 치환된다. 나머지 변수는 첫번째 구체에 또는 이의 첫번째, 두번째, 세번째, 네번째 또는 다섯번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.
- [0072] 첫번째 구체에의 일곱번째 양태에서, X 는 N 이다. 나머지 변수는 첫번째 구체에 또는 이의 첫번째, 두번째, 세번째, 네번째, 다섯번째 또는 여섯번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.
- [0073] 첫번째 구체에의 여덟번째 양태에서, R^1 은 수소, 할로, 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NR^{B'}R^{B'}$, $-C(O)NR^{B'}R^{B'}$, $-OR^A$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, 및 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서 R^A 는 하나 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 나머지 변수는 첫번째 구체에 또는 이의 첫번째, 두번째, 세번째, 네번째, 다섯번째, 여섯번째 또는 일곱번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.
- [0074] 첫번째 구체에의 아홉번째 양태에서, R^3 는 수소 및 $-N(R^B)(R^{B'})$ 으로부터 선택되고, 여기서 R^B 는 수소이다. 나머지 변수는 첫번째 구체에 또는 이의 첫번째, 두번째, 세번째, 네번째, 다섯번째, 여섯번째, 일곱번째 또는 여덟번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.
- [0075] 본 발명의 두번째 구체에는 구조 화학식 (I)의 화합물이며, 여기서 R^4 는 수소 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택되고; $R^{4'}$ 은 수소, 하이드록시 및 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $-(C_2-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-C(O)$ - $(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)$ - $(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})$ - $N(R^D)(R^E)$, 및 $S(O)_{1-2}R^C$ 로부터 선택되거나; R^4 및 $R^{4'}$ 은 이들이 일반적으로 결합된 질소 원자와 함께 N , O 및 S 로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 추가 헤테로 원자를 임의로 포함하는 4-6원 고리를 형성하고; R^C 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고; R^D 및 R^E 각각은 독립적으로 수소 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 구체에 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.
- [0076] 두번째 구체에의 첫번째 양태에서, R^4 는 수소, 메틸, 에틸 및 프로필로부터 선택되고; $R^{4'}$ 은 수소, 에틸, 프로필, 사이클로프로필, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$, 및 $-S(O)_2CH_3$ 로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 두번째 구체에에서 기재되고 정의된 바와 같다.
- [0077] 두번째 구체에의 두번째 양태에서, R^4 는 수소 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택되고; $R^{4'}$ 은 수소, $-(C_2-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$, $-C(O)$ - $(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)$ - $(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})$ - $N(R^D)(R^E)$, 및 $S(O)_{1-2}R^C$ 로부터 선택되고; R^C 는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고; R^D 및 R^E 각각은 독립적으로 수소 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 두번째 양태 또는 이의 첫번째 양태에 기재되고 정의된 바와 같다.

[0078] 본 발명의 세번째 구체예는 구조 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R^1 은 수소, 할로, 및 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NR^B R^{B'}$, $-C(O)NR^B R^{B'}$, $-OR^A$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, 및 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서 R^A 는 하나 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 나머지 변수는 첫번째 또는 두번째 구체예 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0079] 세번째 구체예의 첫번째 양태에서, X는 $C(R^2)$ 이다. 나머지 변수는 첫번째 또는 두번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 세번째 구체예에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0080] 세번째 구체예의 두번째 양태에서, R^1 은 수소, 플루오로, 클로로, CF_3 및 OCF_3 로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 또는 두번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 세번째 구체예 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

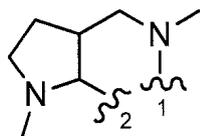
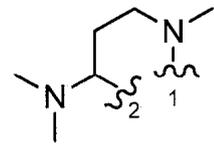
[0081] 세번째 구체예의 세번째 양태에서, R^1 은 수소, 할로, 할로로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 및 $-OR^A$ 로부터 선택되고, 여기서 R^A 는 하나 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 나머지 변수는 첫번째 또는 두번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 세번째 구체예 또는 이의 첫번째 또는 두번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0082] 세번째 구체예의 네번째 양태에서, R^1 은 수소, 플루오로, 클로로, CF_3 , OCH_3 , OCF_3 , $N(CH_3)_2$ 및 $NHCH_3$ 로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 또는 두번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 세번째 구체예 또는 이의 첫번째, 두번째 또는 세번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0083] 세번째 구체예의 다섯번째 양태에서, R^1 은 수소, 할로, 할로로 임의로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-NR^B R^{B'}$, $-C(O)NR^B R^{B'}$, $-OR^A$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, 및 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서 R^A 는 하나 이상의 플루오로로 임의로 치환된 C_1-C_6 알킬이다. 나머지 변수는 첫번째 또는 두번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 세번째 구체예 또는 이의 첫번째, 두번째, 세번째 또는 네번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0084] 본 발명의 네번째 구체예는 구조 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 원자와 함께 질소-함유 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 여기서 R^1 및 R^2 를 포함하는 고리는 임의의 치환가능한 질소 원자 상에서 C_1-C_4 알킬로 임의로 치환되고; 탄소 원자 상에서 $NR^B R^{B'}$ 으로 임의로 치환되고, 여기서 R^B 및 $R^{B'}$ 각각은 독립적으로 수소 및 C_1-C_6 알킬로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째 또는 세번째 구체예 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

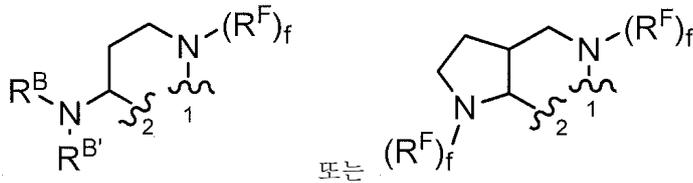
[0085] 네번째 구체예의 첫번째 양태에서, R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께



를 형성하고, 여기서 "1" 는 R^1 에 결합된 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고, "2" 는 R^2 에 결합된 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째 또는 세번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 네번째 구체예에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0086] 네번째 구체예의 두번째 양태에서, X는 C(R²)이다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째 또는 세번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 네번째 구체예 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0087] 네번째 구체예의 세번째 양태에서, X는 C(R²)이고; R¹ 및 R²는 이들이 결합된 탄소 원자와 함께



를 형성하고, 여기서 "wavy 1"은 R¹에 결합된 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고; "wavy 2"는 R²에 결합된 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고; f는 0 또는 1이다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째 또는 세번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 네번째 구체예 또는 이의 첫번째 또는 두번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

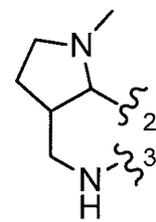
[0088] 본 발명의 다섯번째 구체예는 구조 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R²는 질소 원자 상에서 -(C₁-C₆ 알킬)로 임의로 치환된 -(C₀-C₆ 알킬렌)-헤테로사이클릴; -(C₀-C₆ 알킬렌)-카르보사이클릴; 또는 NR^BR^{B'}으로 치환된 -(C₁-C₆)알킬이다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째, 세번째 또는 네번째 구체예 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0089] 다섯번째 구체예의 첫번째 양태에서, R²는 질소 원자 상에서 C₁-C₄ 알킬 또는 벤질로 임의로 치환된 피롤리디닐이다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째, 세번째 또는 네번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 다섯번째 구체예에서 기재되고 정의된 바와 같다.

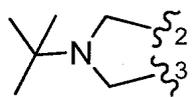
[0090] 다섯번째 구체예의 두번째 양태에서, X는 C(R²)이다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째, 세번째 또는 네번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 다섯번째 구체예 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0091] 다섯번째 구체예의 세번째 양태에서, R²는 질소 원자 상에서 -(C₁-C₆ 알킬)로 임의로 치환된 -(C₀-C₆ 알킬렌)-헤테로사이클릴 또는 -(C₀-C₆ 알킬렌)-카르보사이클릴이다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째, 세번째 또는 네번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 다섯번째 구체예 또는 이의 첫번째 또는 두번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

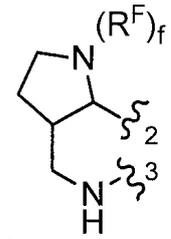
[0092] 본 발명의 여섯번째 구체예는 구조 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R² 및 R³는 이들이 결합된 원자와 함께 헤테로사이클릴, 예를 들어, 질소-함유 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, 여기서 R² 및 R³를 포함하는 고리는 임의의 치환가능한 질소 원자 상에서 C₁-C₄ 알킬로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째, 세번째, 네번째 또는 다섯번째 구체예 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.



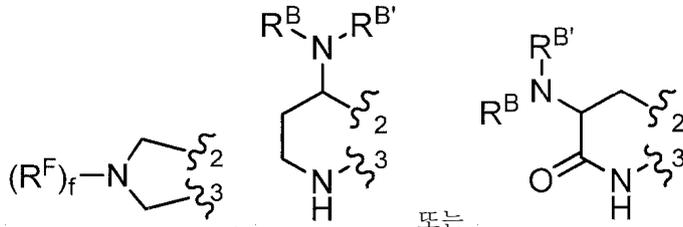
[0093] 여섯번째 구체예의 첫번째 양태에서, R² 및 R³는 이들이 결합된 원자와 함께



를 형성하고, 여기서 "wavy 2"는 R²에 결합된 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고; "wavy 3"는 R³에 결합된 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타낸다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째, 세번째, 네번째 또는 다섯번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 여섯번째 구체예에서 기재되고 정의된 바와 같다.



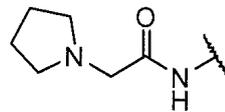
[0094] 여섯번째 구체예의 두번째 양태에서, R^2 및 R^3 는 이들이 결합된 원자와 함께



또는 를 형성하고, 여기서 " ~ 2 "는 R^2 에 결합된 탄소

원자에 대한 부착 지점을 나타내고; " ~ 3 "는 R^3 에 결합된 탄소 원자에 대한 부착 지점을 나타내고; f는 0 또는 1이다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째, 세번째, 네번째 또는 다섯번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 여섯번째 구체예 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0095] 본 발명의 일곱번째 구체예는 구조 화학식 (I)의 화합물이고, 여기서 R^3 는 수소 및 $-N(R^B)(R^{B'})$ 으로부터 선택되고, 여기서 R^B 는 수소이고, $R^{B'}$ 은 $-C(O)-(C_0-C_6$ 알킬렌)-헤테로사이클릴 또는 $-C(O)-(C_0-C_6$ 알킬렌)- $N(R^D)(R^E)$ 이다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째, 세번째, 네번째, 다섯번째 또는 여섯번째 구체예 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.



[0096] 일곱번째 구체예의 첫번째 양태에서, R^3 는 수소 및 으로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째, 세번째, 네번째, 다섯번째 또는 여섯번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 일곱번째 구체예에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0097] 일곱번째 구체예의 두번째 양태에서, X는 $C(R^2)$ 이다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째, 세번째, 네번째, 다섯번째 또는 여섯번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 일곱번째 구체예 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0098] 일곱번째 구체예의 세번째 양태에서, R^3 는 수소 및 $-N(R^B)(R^{B'})$ 로부터 선택되고, 여기서 R^B 는 수소이고, $R^{B'}$ 은 $-C(O)-(C_0-C_6$ 알킬렌)-헤테로사이클릴이다. 나머지 변수는 첫번째, 두번째, 세번째, 네번째, 다섯번째 또는 여섯번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 일곱번째 구체예 또는 이의 첫번째 또는 두번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0099] 한 구체예에서, 본 발명의 화합물은 표 1에 기재된 화합물 중 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다. 표 1에서 사용된 화합물 명칭은 화합물을 제조하기 위해 사용된 도식을 나타낸다. 예를 들어, 화합물 S8-4-3은 적절한 경로 및 시약을 선택함으로써 도식 8에 따라 제조하였다.

[0100] 표 1.

화학물 번호	화학물 구조	화학물 번호	화학물 구조	화학물 번호	화학물 구조
S3-7-1-A (부분입체이성질체 A) S3-7-1-B (부분입체이성질체 B)		S3-7-2		S3-7-3-A (부분입체이성질체 A) S3-7-3-B (부분입체이성질체 B)	
S3-7-4-A (부분입체이성질체 A) S3-7-4-B (부분입체이성질체 B)		S3-7-5		S3-7-6-A (부분입체이성질체 A) S3-7-6-B (부분입체이성질체 B)	
S3-7-7-A (부분입체이성질체 A) S3-7-7-B (부분입체이성질체 B)		S3-7-8-A (부분입체이성질체 A) S3-7-8-B (부분입체이성질체 B)		S3-7-9-A (부분입체이성질체 A) S3-7-9-B (부분입체이성질체 B)	
S3-7-10-A (부분입체이성질체 A) S3-7-10-B (부분입체이성질체 B)		S3-7-11		S3-7-12	
S3-7-13-A (부분입체이성질체 A) S3-7-13-B (부분입체이성질체 B)		S4-14-1 (부분입체이성질체 A)		S4-14-2 (부분입체이성질체 A)	
S4-14-3 (부분입체이성질체 A)		S4-14-4 (부분입체이성질체 A)		S4-14-5-A (부분입체이성질체 A) S4-14-5-B (부분입체이성질체 B)	
S4-14-7 (부분입체이성질체 A)		S4-14-8 (부분입체이성질체 A)		S4-14-9 (부분입체이성질체 A)	
S4-14-10 (부분입체이성질체 A)		S4-14-11 (부분입체이성질체 A)		S4-14-12 (부분입체이성질체 A)	
S4-14-13 (부분입체이성질체 A)		S4-14-14-A (부분입체이성질체 A) S4-14-14-B (부분입체이성질체 B)		S4-14-16 (부분입체이성질체 A)	
S4-14-17 (부분입체이성질체 A)		S4-14-18 (부분입체이성질체 A)		S5-10-1-A (부분입체이성질체 A) S5-10-1-B (부분입체이성질체 B)	
S5-10-1-2-A (부분입체이성질체 A) S5-10-1-2-B (부분입체이성질체 B)		S5-10-3-A (부분입체이성질체 A) S5-10-3-B (부분입체이성질체 B)		S5-10-4-A (부분입체이성질체 A) S5-10-4-B (부분입체이성질체 B)	
S6-6-1 (단일한 부분입체이성질체)		S6-6-2 (단일한 부분입체이성질체)		S6-6-3 (단일한 부분입체이성질체)	
S7-14-1-A (부분입체이성질체 A) S7-14-1-B (부분입체이성질체 B)		S7-14-2-A (부분입체이성질체 A)		S7-14-3-A (부분입체이성질체 A)	
S8-4-1		S8-4-2		S8-4-3	

[0101]

화합물 번호	화합물 구조	화합물 번호	화합물 구조	화합물 번호	화합물 구조
S9-4-1		S9-5-1		S9-5-2	
S9-5-3		S9-5-4		S9-5-5	
S9-5-6		S10-4-1 (단일한 부분입계어용물계)		S10-4-2 (단일한 부분입계어용물계)	
S10-4-3 (단일한 부분입계어용물계)		S11-3-1		S11-3-2	
S11-3-3		S12-8-1-A (부분입계어용물계 A) S12-8-1-B (부분입계어용물계 B)		S12-8-2-A (부분입계어용물계 A)	
S12-8-3-A (부분입계어용물계 A) S12-8-3-B (부분입계어용물계 B)		S12-8-4-A (부분입계어용물계 A)		S12-8-5-A (부분입계어용물계 A)	
S12-8-6-A (부분입계어용물계 A) S12-8-6-B (부분입계어용물계 B)		S12-8-7-A (부분입계어용물계 A)		S12-8-8-A (부분입계어용물계 A)	
S13-5-1		S13-5-2		S14-8-1	
S14-8-2		S14-8-3-A (부분입계어용물계 A) S14-8-3-B (부분입계어용물계 B)		S15-10-1	
S15-10-2		S15-10-3-A (부분입계어용물계 A) S15-10-3-B (부분입계어용물계 B)		S16-7-1 (단일한 부분입계어용물계)	
S16-7-2 (단일한 부분입계어용물계)		S16-7-3 (단일한 부분입계어용물계)		S16-7-4 (단일한 부분입계어용물계)	
S16-7-5 (단일한 부분입계어용물계)		S16-7-6 (단일한 부분입계어용물계)		S17-3-1	
S17-3-2		S17-3-3		S17-3-4	
S17-3-5		S17-3-6		S17-3-7	

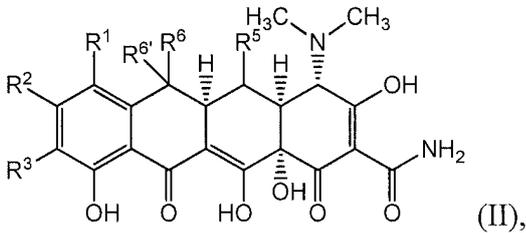
[0102]

화합물 번호	화합물 구조	화합물 번호	화합물 구조	화합물 번호	화합물 구조
S17-3-8		S17-3-9		S17-3-10	
S17-3-11		S18-5-1-1		S18-5-1-2	
S18-5-2-1		S18-5-2-2		S19-7-1-B (부분 일체이성질체 B)	
S19-7-2		S19-7-3-A (부분 일체이성질체 A) S19-7-3-B (부분 일체이성질체 B)		S19-7-4-A (부분 일체이성질체 A) S19-7-4-B (부분 일체이성질체 B)	
S19-7-5-A (부분 일체이성질체 A) S19-7-5-B (부분 일체이성질체 B)		S19-7-6		S19-7-7-A (부분 일체이성질체 A) S19-7-7-B (부분 일체이성질체 B)	
S20-4-1 (단일한 부분 일체이성질체)		S20-4-2 (단일한 부분 일체이성질체)		S20-4-3 (단일한 부분 일체이성질체)	
S20-4-4 (단일한 부분 일체이성질체)		S21-5-1		S21-5-2	
S21-5-3		S21-5-4			

[0103]

[0104]

본 발명의 여덟번째 구체예는 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0105]

[0106]

상기 식에서,

[0107]

R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 원자와 함께 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, R^3 는 수소, 할로, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^{B'}$, $NR^B R^{B'}$, $S(O)_{0-2}R^C$, $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-카르보사이클릴, 및 $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-헤테로사이클릴로부터 선택되거나;

[0108]

R^2 및 R^3 는 이들이 결합된 원자와 함께 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 고리를 형성하고, R^1 은 수소, 할로, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^{B'}$, $NR^B R^{B'}$, $S(O)_{0-2}R^C$, $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-카르보사이클릴, 및 $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0109]

R^5 및 R^6 각각은 독립적으로 수소, 할로, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-OR^A$, $-C(O)NR^B R^{B'}$, $NR^B R^{B'}$, $S(O)_{0-2}R^C$, $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-카르보사이클릴, 및 $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0110]

$R^{6'}$ 은 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-(C_3-C_6)$ 사이클로알킬)로부터 선택되고;

[0111]

각각의 R^A 는 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬, $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-카르보사이클릴, $-(C_0-C_6)$ 알킬렌-헤테로사이클릴, $-C(O)-(C_1-C_6)$ 알킬, $-C(O)-(C_0-C_6)$ 알킬렌-카르보사이클릴, $-C(O)-(C_0-C_6)$ 알킬렌-헤테

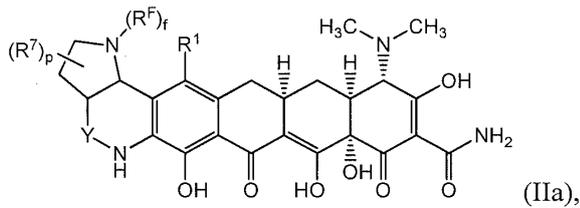
로사이클릴, 및 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ 로부터 선택되고;

[0112] 각각의 R^B 및 각각의 $R^{B'}$ 은 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, $-S(O)_{1-2}$ - $(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S(O)_{1-2}$ - $(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-S(O)_{1-2}$ - $(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, $-C(O)$ - $(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)$ - $(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-C(O)H$, $-C(O)$ - $(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, 및 $-C(O)$ - $(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ - $N(R^D)(R^E)$ 로부터 선택되고;

[0113] 각각의 R^C 는 독립적으로 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴 및 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0114] 각각의 R^D 및 각각의 R^E 는 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, 및 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴로부터 선택되고, 여기서 R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , $R^{6'}$, R^A , R^B , $R^{B'}$, R^C , R^D , 또는 R^E 의 임의의 알킬, 알킬렌, 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분, 또는 R^1 및 R^2 또는 R^2 및 R^3 와 함께 형성된 임의의 알킬, 알킬렌, 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분은 임의로 및 독립적으로 치환된다. 화학식 (II)에서의 변수에 대한 대안적 값은 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태에 기재되고 정의된 바와 같다.

[0115] 여덟번째 구체에의 첫번째 양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIa)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0116] .
[0117] 상기 식에서,

[0118] 각각의 R^7 은, 존재시, 독립적으로 할로, =O, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알킬, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ - $(C_3-C_{10} \text{ 카르보사이클릴})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ - $(4-13\text{원 헤테로사이클릴})$, OR^A , $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ - $NR^B R^{B'}$, 및 $S(O)_{0-2}R^C$ 로부터 선택되고;

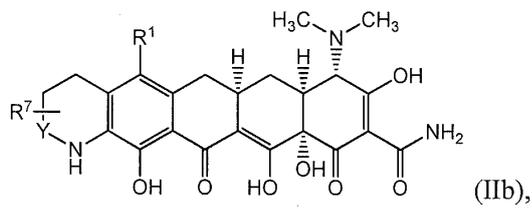
[0119] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0120] Y는 $C(O)$ 또는 $C(R^8)_2$ 이고, 여기서 각각의 R^8 는 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$ 로부터 선택되고;

[0121] f는 0 또는 1이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0122] 여덟번째 구체에의 첫번째 양태의 추가 양태에서, p는 0이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

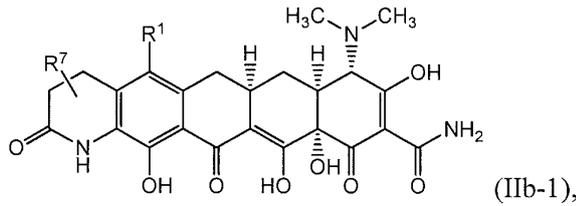
[0123] 여덟번째 구체에의 두번째 양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIb)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0124] .

[0125] 상기 식에서, R^7 은 할로, =O, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알킬, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(C_3-C_{10} \text{ 카르보사이클릴})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(4-13\text{원 헤테로사이클릴})$, OR^A , $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-NR^B R^{B'}$, 및 $S(O)_{0-2}R^C$ 로부터 선택되고; Y는 $C(O)$ 또는 $C(R^8)_2$ 이고, 여기서 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$ 로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

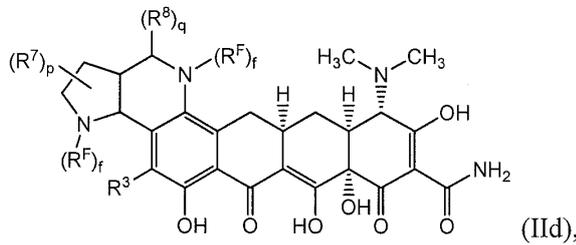
[0126] 여덟번째 구체에의 세번째 양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIb-1)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0127]

[0128] 상기 식에서, R^7 은 할로, =O, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알킬, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(C_3-C_{10} \text{ 카르보사이클릴})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(4-13\text{원 헤테로사이클릴})$, OR^A , $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-NR^B R^{B'}$, 및 $S(O)_{0-2}R^C$ 로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 또는 두번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0129] 여덟번째 구체에의 네번째 양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IId)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0130]

[0131] 상기 식에서,

[0132] 각각의 R^7 및 R^8 은, 존재시, 독립적으로 할로, =O, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알킬, C_3-C_{10} 카르보사이클릴, 4-13원 헤테로사이클릴, OR^A , $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-NR^B R^{B'}$, 및 $S(O)_{0-2}R^C$ 로부터 선택되고;

[0133] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

[0134] q는 0, 1 또는 2이고;

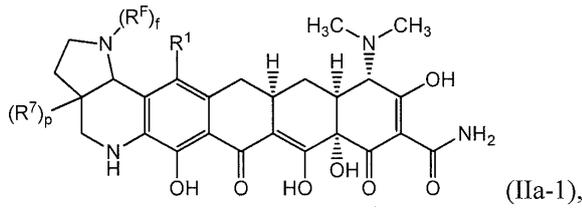
[0135] 각각의 f는 독립적으로 0 또는 1이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 내지 세번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0136] 여덟번째 구체에의 네번째 양태의 추가 양태에서, p 및 q는 각각 0이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 내지 네번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0137] 여덟번째 구체에의 다섯번째 양태에서, 각각의 R^F 는 독립적으로 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 할로알킬})$, $-(C_1-C_6 \text{ 하이드록시알킬})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-C(O)_2-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-NR^B R^{B'}$ 으로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임

의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 내지 네번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

- [0138] 여덟번째 구체에의 여섯번째 양태에서, 각각의 f는 0이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 내지 다섯번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.
- [0139] 여덟번째 구체에의 일곱번째 양태에서, 각각의 f는 1이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 내지 여섯번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.
- [0140] 여덟번째 구체에의 여덟번째 양태에서, R¹ 및 R² 또는 R² 및 R³와 이들이 결합된 원자에 의해 형성된 고리는 N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1-2개의 헤테로원자를 임의로 함유하는 4-7원 비-방향족 헤테로사이클릭 고리이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 내지 일곱번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.
- [0141] 여덟번째 구체에의 아홉번째 양태에서:
- [0142] R¹, R², R³, R⁵, R⁶의 임의의 알킬, 또는 알킬렌 부분은 할로, =O, OR^A, NR^BR^{B'}, 및 S(O)₀₋₂R^C로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;
- [0143] R^{6'}, R^A, 또는 R^C의 임의의 알킬 또는 알킬렌 부분은 하나 이상의 플루오로로 임의로 및 독립적으로 치환되고;
- [0144] R¹, R², R³, R⁵, R⁶ 중 어느 하나의 임의의 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분, 또는 R¹ 및 R² 또는 R² 및 R³와 함께 형성된 임의의 고리는 탄소 원자 상에서 할로, =O, C₁-C₄ 플루오로알킬, C₁-C₄ 알킬, -(C₀-C₆ 알킬렌)-(C₃-C₁₀ 카르보사이클릴), -(C₀-C₆ 알킬렌)-(4-13원 헤테로사이클릴), OR^A, -(C₀-C₆ 알킬렌)-NR^BR^{B'}, 및 S(O)₀₋₂R^C로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;
- [0145] R¹, R², R³, R⁵, R⁶ 중 어느 하나의 임의의 헤테로사이클릴 부분, 또는 R¹ 및 R² 또는 R² 및 R³와 함께 형성된 임의의 고리는 치환가능한 질소 원자 상에서 R^F로 임의로 및 독립적으로 치환되고;
- [0146] 각각의 R^F는 독립적으로 -(C₁-C₆ 알킬), -(C₁-C₆ 할로알킬), -(C₁-C₆ 하이드록시알킬), -(C₀-C₆ 알킬렌)-카르보사이클릴, -(C₀-C₆ 알킬렌)-헤테로사이클릴, -S(O)₁₋₂-(C₁-C₆ 알킬), -S(O)₁₋₂-(C₀-C₆ 알킬렌)-카르보사이클릴, -S(O)₁₋₂-(C₀-C₆ 알킬렌)-헤테로사이클릴, -C(O)-(C₁-C₆ 알킬), -C(O)-(C₀-C₆ 알킬렌)-카르보사이클릴, -C(O)H, -C(O)-(C₀-C₆ 알킬렌)-헤테로사이클릴, -(C₀-C₆ 알킬렌)-C(O)₂-(C₁-C₆ 알킬), -(C₁-C₆ 알킬렌)-NR^BR^{B'}, 및 -C(O)N(R^D)(R^E)로부터 선택되고;
- [0147] R^A, R^B, R^{B'}, R^C, R^D, R^E, R^F의 임의의 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분, R^{6'}의 임의의 사이클로알킬 부분, 또는 R¹, R², R³, R⁵, R⁶의 임의의 치환기는 탄소 원자 상에서 플루오로, 클로로, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 플루오로알킬, -O-C₁-C₄ 알킬, -O-C₁-C₄ 플루오로알킬, =O, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ 알킬), 및 -N(C₁-C₄ 알킬)₂로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환되고;
- [0148] R^A, R^B, R^{B'}, R^C, R^D, R^E, R^F의 임의의 헤테로사이클릴 부분, 또는 R¹, R², R³, R⁵, 또는 R⁶의 임의의 헤테로사이클릴 치환기는 치환가능한 질소 원자 상에서 -C₁-C₄ 알킬, 또는 -S(O)₁₋₂-(C₁-C₄ 알킬)로 임의로 치환된다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 내지 여덟번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.
- [0149] 여덟번째 구체에의 열번째 양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIa-1)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



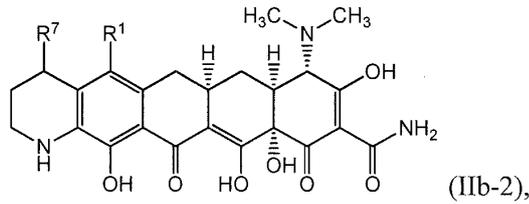
[0150]

[0151]

상기 식에서, p는 0 또는 1이고, R⁷은, 존재시, -C₁-C₆ 알킬이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 내지 아홉번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0152]

여덟번째 구체에의 열한번째 양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIb-2)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0153]

[0154]

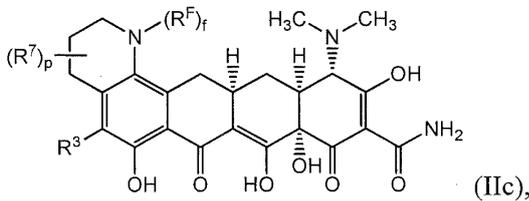
상기 식에서, R⁷은 할로, =0, C₁-C₄ 플루오로알킬, C₁-C₄ 알킬, -(C₀-C₆ 알킬렌)-(C₃-C₁₀ 카르보사이클릴), -(C₀-C₆ 알킬렌)-(4-13원 헤테로사이클릴), OR^A, -(C₀-C₆ 알킬렌)-NR^BR^{B'}, 및 S(O)₀₋₂R^C로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 내지 열번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0155]

여덟번째 구체에의 열두번째 양태에서, R¹ 및 R² 또는 R² 및 R³ 와 함께 형성된 임의의 고리의 임의의 카르보사이클릴 또는 헤테로사이클릴 부분은 탄소 원자 상에서 할로, =0, C₁-C₄ 플루오로알킬, C₁-C₄ 알킬, -(C₀-C₆ 알킬렌)-(C₃-C₁₀ 카르보사이클릴), -(C₀-C₆ 알킬렌)-(4-13원 헤테로사이클릴) 및 -(C₀-C₆ 알킬렌)-NR^BR^{B'} 으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의로 및 독립적으로 치환된다. 나머지 변수는 첫번째 내지 일곱번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 여덟번째 구체에 또는 이의 첫번째 내지 열한번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0156]

본 발명의 아홉번째 구체에는 하기 화학식 (IIc)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0157]

[0158]

상기 식에서, R⁷은, 존재시, 할로, =0, C₁-C₄ 플루오로알킬, C₁-C₄ 알킬, -(C₀-C₆ 알킬렌)-(C₃-C₁₀ 카르보사이클릴), -(C₀-C₆ 알킬렌)-(4-13원 헤테로사이클릴), OR^A, -(C₀-C₆ 알킬렌)-NR^BR^{B'}, 및 S(O)₀₋₂R^C로부터 선택되고; p는 0 또는 1이고; f는 0 또는 1이다. 나머지 변수의 값 및 대안적 값은 첫번째 내지 여덟번째 구체에 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

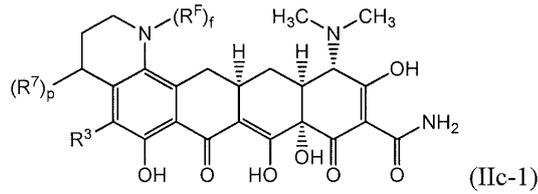
[0159]

아홉번째 구체에의 첫번째 양태에서, p는 1이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 여덟번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 아홉번째 구체에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0160]

아홉번째 구체에의 두번째 양태에서, 화합물은 하기 화학식 (IIc-1)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학

적으로 허용되는 염이다:



[0161]

[0162]

[0163]

[0164]

[0165]

[0166]

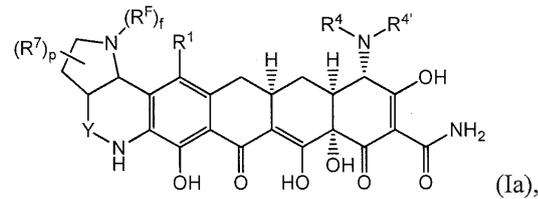
변수는 첫번째 내지 여덟번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 아홉번째 구체에 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

아홉번째 구체에의 세번째 양태에서, R^7 은, 존재시, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(C_3-C_{10} \text{ 카르보사이클릴})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(4-13\text{원 헤테로사이클릴})$ 및 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-NR^B R^{B'}$ 으로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 내지 여덟번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 아홉번째 구체에 또는 이의 첫번째 또는 두번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

아홉번째 구체에의 네번째 양태에서, R^7 은, 존재시, $-NR^B R^{B'}$ 이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 여덟번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 아홉번째 구체에 또는 이의 첫번째 내지 세번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

한 구체에에서, 본 발명의 화합물은 하기 표 2A-2F에서 기재된 화합물 중 하나 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 열번째 구체에는 하기 화학식 (Ia)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0167]

[0168]

[0169]

[0170]

[0171]

[0172]

[0173]

[0174]

[0175]

상기 식에서,

각각의 R^7 은, 존재시, 독립적으로 할로, =O, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알킬, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(C_3-C_{10} \text{ 카르보사이클릴})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(4-13\text{원 헤테로사이클릴})$, OR^A , $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-NR^B R^{B'}$, 및 $S(O)_{0-2}R^C$ 으로부터 선택되고;

p 는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

Y 는 $C(O)$ 또는 $C(R^8)_2$ 이고, 여기서 각각의 R^8 은 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6)$ 알킬 및 $-(C_3-C_6 \text{ 사이클로알킬})$ 로부터 선택되고;

f 는 0 또는 1이다. 변수에 대한 값 및 대안적 값은 첫번째 내지 아홉번째 구체에 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

열번째 구체에의 첫번째 양태에서, p 는 0이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 아홉번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 열번째 구체에에서 기재되고 정의된 바와 같다.

열번째 구체에의 두번째 양태에서, 각각의 R^8 은 수소이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 아홉번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 열번째 구체에 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

본 발명의 열한번째 구체에는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, 여기서 X 는 $C(R^2)$ 이고; R^2 는 임의로 치환된 $-(C_0-C_1 \text{ 알킬렌})-(4-6\text{원 헤테로사이클릴})$ 이다. 변수에 대한 값 및 대안적 값은 첫번째 내지 열번째 구체에 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

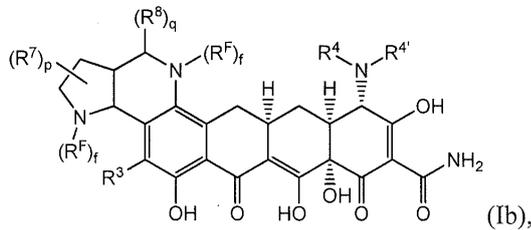
[0176] 열한번째 구체예의 첫번째 양태에서, R³는 수소이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 열한번째 구체예에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0177] 열한번째 구체예의 두번째 양태에서, R²는 임의로 치환된 -(C₀-C₁ 알킬렌)-피롤리디닐이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 열한번째 구체예 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0178] 열한번째 구체예의 세번째 양태에서, R²는 임의로 치환된 피롤리딘-2-일이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 열한번째 구체예 또는 이의 첫번째 또는 두번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0179] 열한번째 구체예의 네번째 양태에서, R²는 임의로 치환된 -(C₁ 알킬렌)-(피롤리딘-1-일)이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 열한번째 구체예 또는 이의 첫번째 내지 세번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0180] 본 발명의 열두번째 구체예는 하기 화학식 (Ib)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0181]

[0182] 상기 식에서,

[0183] 각각의 R⁷ 및 R⁸은, 존재시, 독립적으로, 할로, =O, C₁-C₄ 플루오로알킬, C₁-C₄ 알킬, C₃-C₁₀ 카르보사이클릴, 4-13원 헤테로사이클릴, OR^A, -(C₀-C₆ 알킬렌)-NR^BR^{B'}, 및 S(O)₀₋₂R^C로부터 선택되고;

[0184] p는 0, 1, 2, 3 또는 4이고;

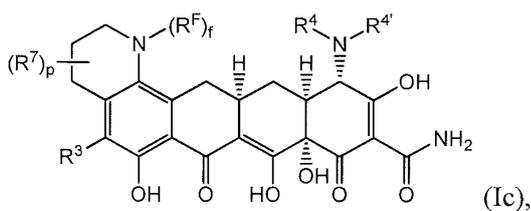
[0185] q는 0, 1 또는 2이고;

[0186] 각각의 f는 독립적으로 0 또는 1이다. 변수에 대한 값 및 대안적 값은 첫번째 내지 열한번째 구체예 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0187] 열두번째 구체예의 첫번째 양태에서, p 및 q는 각각 0이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열한번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 열두번째 구체예에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0188] 열두번째 구체예의 두번째 양태에서, R³는 수소이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열한번째 구체예 또는 이의 임의의 양태, 또는 열두번째 구체예 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0189] 본 발명의 열세번째 구체예는 하기 화학식 (Ic)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



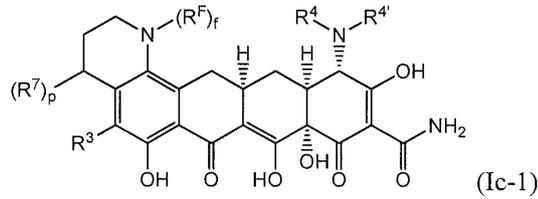
[0190]

[0191] 상기 식에서, R⁷은, 존재시, 할로, =O, C₁-C₄ 플루오로알킬, C₁-C₄ 알킬, -(C₀-C₆ 알킬렌)-(C₃-C₁₀ 카르보사이클

릴), $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(4-13\text{원 헤테로사이클릴})$, OR^A , $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-NR^B R^{B'}$, 및 $S(O)_{0-2}R^C$ 로부터 선택되고; p 는 0 또는 1이고; f 는 0 또는 1이다. 나머지 변수에 대한 값 및 대안적 값은 첫번째 내지 열두번째 구체에 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0192] 열세번째 구체에의 첫번째 양태에서, p 는 1이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열두번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 열세번째 구체에에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0193] 열세번째 구체에의 두번째 양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ic-1)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0194] 변수는 첫번째 내지 열두번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 열세번째 구체에 또는 이의 첫번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0195] 열세번째 구체에의 세번째 양태에서, R^7 은, 존재시, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(C_3-C_{10} \text{ 카르보사이클릴})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(4-13\text{원 헤테로사이클릴})$ 및 $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-NR^B R^{B'}$ 으로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열두번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 열세번째 구체에 또는 이의 첫번째 또는 두번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0196] 열세번째 구체에의 네번째 양태에서, R^7 은, 존재시, $-NR^B R^{B'}$ 이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열두번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 열세번째 구체에 또는 이의 첫번째 내지 세번째 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

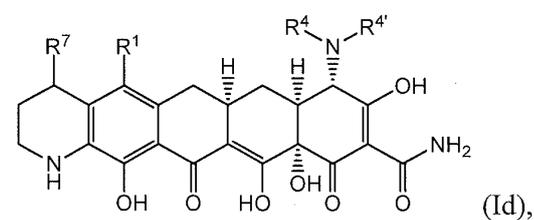
[0197] 본 발명의 열네번째 구체에에서, 화합물은 화학식 (I)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, 여기서 X 는 N 이고, R^3 는 수소이다. 나머지 변수에 대한 값 및 대안적 값은 첫번째 내지 열세번째 구체에 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0198] 열네번째 구체에의 첫번째 양태에서, R^1 은 수소 및 $NR^B R^{B'}$ 으로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열세번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 열네번째 구체에에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0199] 본 발명의 열다섯번째 구체에는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, 여기서 X 는 $C(R^2)$ 이고, R^2 는 $(C_1 \text{ 알킬렌})-NR^B R^{B'}$ 이다. 나머지 변수에 대한 값 및 대안적 값은 첫번째 내지 열네번째 구체에 또는 이의 임의의 양태에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0200] 열다섯번째 구체에의 첫번째 양태에서, R^B 및 $R^{B'}$ 은 각각 독립적으로 수소 및 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 로부터 선택된다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열네번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 열다섯번째 구체에에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0201] 본 발명의 열여섯번째 구체에는 하기 화학식 (Id)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

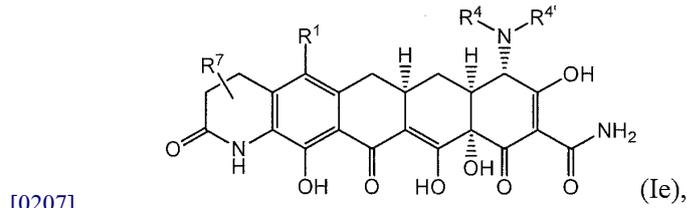


[0202]

[0204] 상기 식에서, R^7 은 할로, =O, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알킬, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(C_3-C_{10} \text{ 카르보사이클릴})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(4-13\text{원 헤테로사이클릴})$, OR^A , $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-NR^B R^{B'}$, 및 $S(O)_{0-2}R^C$ 로부터 선택된다. 변수에 대한 값 및 대안적 값은 첫번째 내지 열다섯번째 구체에 또는 이의 임의의 양태에서 정의된 바와 같다.

[0205] 열여섯번째 구체에의 첫번째 양태에서, R^7 은 4-6원 헤테로사이클릴 또는 $-NR^B R^{B'}$ 이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열다섯번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 열여섯번째 구체에에서 기재되고 정의된 바와 같다.

[0206] 본 발명의 열일곱번째 구체에는 하기 화학식 (Ie)에 의해 표현되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0207]

[0208] 상기 식에서, R^7 은 할로, =O, C_1-C_4 플루오로알킬, C_1-C_4 알킬, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(C_3-C_{10} \text{ 카르보사이클릴})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-(4-13\text{원 헤테로사이클릴})$, OR^A , $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})-NR^B R^{B'}$, 및 $S(O)_{0-2}R^C$ 로부터 선택된다. 변수에 대한 값 및 대안적 값은 첫번째 내지 열여섯번째 구체에 또는 이의 임의의 양태에서 정의된 바와 같다.

[0209] 열일곱번째 구체에의 첫번째 양태에서, R^7 은 4-6원 헤테로사이클릴 또는 $-NR^B R^{B'}$ 이다. 나머지 변수는 첫번째 내지 열여섯번째 구체에 또는 이의 임의의 양태, 또는 열일곱번째 구체에에서 기재되고 정의된 바와 같다.

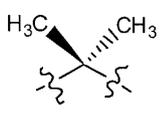
[0210] 상기 구체에 중 임의의 구체에 또는 이의 임의의 양태의 추가 양태에서, 각각의 R^A 는 독립적으로 수소, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, $-S-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-S-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-S-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, $-C(O)-(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -카르보사이클릴, $-C(O)-(C_0-C_6 \text{ 알킬렌})$ -헤테로사이클릴, 및 $-C(O)N(R^D)(R^E)$ 로부터 선택된다.

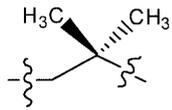
[0211] 표 1 및 2A-2F의 화합물은 입체화학이 지정되지 않은 입체중심을 함유한다. 본 발명의 화합물은 상기 입체중심에서 모든 가능한 형태로부터 발생하는 모든 가능한 부분입체이성질체를 포함한다.

[0212] 본원에 기술된 구조식에서 $-N(R^F)_f$ 에서 f가 0인 경우에 명시되는 화학적 모이어티는 $-N(H)-$ 이다. 유사하게, $-(R^8)_q$ 에서 q가 0일 때에, $-(R^8)_q$ 에 부착된 탄소 원자가 두 개의 수소 원자에 부착됨을 의미한다.

[0213] "알킬"은 특정된 수의 탄소 원자를 갖는 임의적으로 치환된 포화 지방족 분지쇄 또는 직쇄 일가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 이에 따라, " (C_1-C_6) 알킬"은 선형 또는 분지형 배열의 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 라디칼을 의미한다. " (C_1-C_6) 알킬"은 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸 및 헥실을 포함한다.

[0214] "알킬렌"은 특정된 수의 탄소 원자를 갖는 임의적으로 치환된 포화 지방족 분지쇄 또는 직쇄 이가 탄화수소 라디칼을 의미한다. 이에 따라, " (C_1-C_6) 알킬렌"은 선형 배열의 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 이가 포화 지방족 라디칼, 예를 들어 $-(CH_2)_n-$ (여기서, n은 1 내지 6의 정수임)을 의미한다. " (C_1-C_6) 알킬렌"은 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 부틸렌, 펜틸렌 및 헥실렌을 포함한다. 대안적으로, " (C_1-C_6) 알킬렌"은 분지된 배열의 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 이가 포화 라디칼, 예를 들어 $-(CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3))-$, $-(CH_2CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2)-$,

$-(CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3))-$, 등을 의미한다. 특정의 분지된 C_3 -알킬렌은 이며, 특정의 C_4 -알킬렌은



이다.

- [0215] "아릴" 또는 "방향족"은 방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 (예를 들어, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭) 카르보사이클릭 고리 시스템을 의미한다. 일 구체예에서, "아릴"은 6원 내지 12원 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 시스템이다. 아릴 시스템은 페닐, 나프탈레닐, 플루오레닐, 인데닐, 아줄레닐, 및 안트라세닐을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0216] "카르보사이클릴"은 환형 기를 의미하는 것으로서, 여기서 나머지 화합물에 결합된 고리 (또한, "제1 고리"로서 알려짐)에서의 모든 고리 원자들이 탄소 원자이다. "카르보사이클릴"은 3원 내지 12원 포화 또는 불포화 지방족 환형 탄화수소 고리 또는 6원 내지 12원 아릴 고리를 포함한다. 카르보사이클릴 모이어티는 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 브릿징된 바이사이클릭, 스피로 바이사이클릭, 또는 폴리사이클릭일 수 있다.
- [0217] 모노사이클릭 카르보사이클릴은 특정된 수의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 불포화 지방족 환형 탄화수소 고리 또는 방향족 탄화수소 고리이다. 모노사이클릭 카르보사이클릴은 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬닐 및 페닐을 포함한다.
- [0218] 융합된 바이사이클릭 카르보사이클릴은 두 개의 인접한 고리 원자를 공동으로 갖는 두 개의 고리를 갖는다. 제1 고리는 모노사이클릭 카르보사이클릴이며, 제1 고리에 융합된 고리 (또한 "제2 고리"로서 알려짐)는 모노사이클릭 카르보사이클릴 또는 모노사이클릭 헤테로사이클릴이다.
- [0219] 브릿징된 바이사이클릭 카르보사이클릴은 세 개 이상의 인접한 고리 원자를 공동으로 갖는 두 개의 고리를 갖는다. 제1 고리는 모노사이클릭 카르보사이클릴이며, 제2 고리는 모노사이클릭 카르보사이클릴 또는 모노사이클릭 헤테로사이클릴이다.
- [0220] 스피로 바이사이클릭 카르보사이클릴은 단지 하나의 고리 원자를 공동으로 갖는 두 개의 고리를 갖는다. 제1 고리는 모노사이클릭 카르보사이클릴이며, 제2 고리는 모노사이클릭 카르보사이클릴 또는 모노사이클릭 헤테로사이클릴이다.
- [0221] 폴리사이클릭 카르보사이클릴은 두 개 초과인 고리 (예를 들어, 트리사이클릭 고리 시스템을 형성시키는 세 개의 고리)를 가지며, 인접한 고리는 적어도 하나의 고리 원자를 공동으로 갖는다. 제1 고리는 모노사이클릭 카르보사이클릴이며, 고리 구조의 나머지 부분은 모노사이클릭 카르보사이클릴 또는 모노사이클릭 헤테로사이클릴이다. 폴리사이클릭 고리 시스템은 융합된, 브릿징된 및 스피로 고리 시스템을 포함한다. 융합된 폴리사이클릭 고리 시스템은 두 개의 인접한 고리 원자를 공동으로 갖는 적어도 두 개의 고리를 갖는다. 스피로 폴리사이클릭 고리 시스템은 단지 하나의 고리 원자를 공동으로 갖는 적어도 두 개의 고리를 갖는다. 브릿징된 폴리사이클릭 고리 시스템은 세 개 이상의 인접한 고리 원자를 공동으로 갖는 적어도 두 개의 고리를 갖는다.
- [0222] "사이클로알킬"은 포화 지방족 환형 탄화수소 고리를 의미한다. 이에 따라, "C₃-C₇ 사이클로알킬"은 (3-7원) 포화 지방족 환형 탄화수소 고리의 탄화수소 라디칼을 의미한다. C₃-C₇ 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0223] "사이클로알켄"은 고리에서 하나 이상의 이중 결합을 갖는 지방족 환형 탄화수소 고리를 의미한다.
- [0224] "사이클로알킨"은 고리에서 하나 이상의 삼중 결합을 갖는 지방족 환형 탄화수소 고리를 의미한다.
- [0225] "헤테로"는 고리 시스템에서 적어도 하나의 탄소 원자 일원의 N, S, 및 O로부터 선택된 적어도 하나의 헤테로원자로의 대체를 지칭한다. "헤테로"는 또한 무고리 시스템에서 적어도 하나의 탄소 원자 일원의 대체를 지칭한다. 하나의 헤테로원자가 S인 경우에, 이는 임의적으로 모노- 또는 디-산소화될 수 있다 (즉, -S(O)- 또는 -S(O)₂-). 헤테로 고리 시스템 또는 헤테로 무고리 시스템은 헤테로원자에 의해 대체된 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자 일원을 가질 수 있다.
- [0226] "헤테로사이클릴"은 N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자를 함유한 환형 4원 내지 12원 포화 또는 불포화 지방족 또는 방향족 고리 시스템을 의미하며, 여기서 제1 고리는 고리 헤테로원자를 포함한다. 하나의 헤테로원자가 S인 경우에, 이는 임의적으로 모노- 또는 디-산소화될 수 있다 (즉, -S(O)- 또는 -S(O)₂-). 헤테로사이클릴은 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 브릿징된 바이사이클릭, 스피로 바이사

이클릭 또는 폴리사이클릭일 수 있다.

[0227] "포화 헤테로사이클릴"은 어떠한 불포화도도 없는 (즉, 이중 결합 또는 삼중 결합이 없음) 지방족 헤테로사이클릴 기를 의미한다. 이는 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 브릿징된 바이사이클릭, 스피로 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭일 수 있다.

[0228] 모노사이클릭 포화 헤테로사이클릴의 예는 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 아제판, 헥사하이드로피리미딘, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 모르폴린, 티오모르폴린, 티오모르폴린 1,1-디옥사이드, 테트라하이드로-2H-1,2-티아진, 테트라하이드로-2H-1,2-티아진 1,1-디옥사이드, 이소티아졸리딘, 이소티아졸리딘, 1,1-디옥사이드를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

[0229] 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클릴은 두 개의 인접한 고리 원자를 공동으로 갖는 두 개의 고리를 갖는다. 제1 고리는 모노사이클릭 헤테로사이클릴이며, 제2 고리는 모노사이클릭 카르보사이클 (예를 들어, 사이클로알킬 또는 페닐) 또는 모노사이클릭 헤테로사이클릴이다. 예를 들어, 제2 고리는 (C₃-C₆)사이클로알킬, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이다. 대안적으로, 제2 고리는 페닐이다. 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클릴의 예는 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤릴, 인돌린, 이소인돌린, 2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸, 2,3-디하이드로벤조[d]옥사졸, 2,3-디하이드로벤조[d]티아졸, 옥타하이드로벤조[d]옥사졸, 옥타하이드로-1H-벤조[d]이미다졸, 옥타하이드로벤조[d]티아졸, 옥타하이드로사이클로펜타[c]피롤, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산, 및 3-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

[0230] 스피로 바이사이클릭 헤테로사이클릴은 단지 하나의 고리 원자를 공동으로 갖는 두 개의 고리를 갖는다. 제1 고리는 모노사이클릭 헤테로사이클릴이며, 제2 고리는 모노사이클릭 카르보사이클 (예를 들어, 사이클로알킬 또는 페닐) 또는 모노사이클릭 헤테로사이클릴이다. 예를 들어, 제2 고리는 (C₃-C₆)사이클로알킬이다. 대안적으로, 제2 고리는 페닐이다. 스피로 바이사이클릭 헤테로사이클릴의 예는 아자스피로[4.4]노난, 7-아자스피로[4.4]노난, 아자스피로[4.5]데칸, 8-아자스피로[4.5]데칸, 아자스피로[5.5]운데칸, 3-아자스피로[5.5]운데칸 및 3,9-디아자스피로[5.5]운데칸을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

[0231] 브릿징된 바이사이클릭 헤테로사이클릴은 세 개 이상의 인접한 고리 원자를 공동으로 갖는 두 개의 고리를 갖는다. 제1 고리는 모노사이클릭 헤테로사이클릴이며, 다른 고리는 모노사이클릭 카르보사이클 (예를 들어, 사이클로알킬 또는 페닐) 또는 모노사이클릭 헤테로사이클릴이다. 브릿징된 바이사이클릭 헤테로사이클릴의 예는 아자바이사이클로[3.3.1]노난, 3-아자바이사이클로[3.3.1]노난, 아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄, 6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 및 아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

[0232] 폴리사이클릭 헤테로사이클릴은 두 개 초과인 고리를 갖는데, 여기서 제1 고리는 헤테로사이클릴 (예를 들어, 트리사이클릭 고리 시스템을 형성하는 세 개의 고리)이며, 적어도 하나의 고리 원자를 공동으로 갖는 인접한 고리는 헤테로사이클릴 또는 카르보사이클릴이다. 폴리사이클릭 고리 시스템은 융합된, 브릿징된 및 스피로 고리 시스템을 포함한다. 융합된 폴리사이클릭 고리 시스템은 두 개의 인접한 고리 원자를 공동으로 갖는 적어도 두 개의 고리를 갖는다. 스피로 폴리사이클릭 고리 시스템은 단지 하나의 고리 원자를 공동으로 갖는 적어도 두 개의 고리를 갖는다. 브릿징된 폴리사이클릭 고리 시스템은 세 개 이상의 인접한 고리 원자를 공동으로 갖는



적어도 두 개의 고리를 갖는다. 폴리사이클릭 헤테로사이클릴의 예는 포함한다.

[0233] "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족 고리"는 5원 내지 12원 일가 헤테로방향족 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 고리 라디칼을 의미한다. 헤테로아릴은 N, O, 및 S로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유한다. 헤테로아릴은 푸란, 옥사졸, 티오펜, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아진, 1,2,4-트리아졸, 1,2,5-티아디아졸, 1,1-디옥사이드, 1,2,5-티아디아졸 1-옥사이드, 1,2,5-티아디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 1,3,5-트리아진, 이미다졸, 이소티아졸, 이속사졸, 피라졸, 피리다진, 피리딘, 피리딘-N-옥

사이드, 피라진, 피리미딘, 피롤, 테트라졸, 및 티아졸을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 바이사이클릭 헤테로아릴 고리는 바이사이클로[4.4.0] 및 바이사이클로[4.3.0] 융합된 고리 시스템, 예를 들어 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤즈티아졸, 퓨린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘, 및 프테리딘을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

- [0234] 본원에서 사용되는 "할로젠"은 플루오르, 염소, 브롬, 또는 요오드를 지칭한다.
- [0235] "알콕시"는 산소 연결 원자를 통해 부착된 알킬 라디칼을 의미한다. "(C₁-C₆) 알콕시"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜톡시 및 헥소옥시를 포함한다.
- [0236] 할로알킬 및 할로사이클로알킬은 모노, 폴리, 및 퍼할로알킬 기를 포함하는데, 여기서 각 할로젠은 플루오르, 염소, 및 브롬으로부터 독립적으로 선택된다.
- [0237] "할로젠" 및 "할로"는 본원에서 교호적으로 사용되며, 각각은 플루오르, 염소, 브롬, 또는 요오드를 지칭한다.
- [0238] "플루오로"는 F를 의미한다.
- [0239] "클로로"는 Cl을 의미한다.
- [0240] 본원에서 사용되는 "플루오로-치환된-(C₁-C₄)알킬" 또는 "C₁-C₄ 플루오로알킬"은 하나 이상의 F 기로 치환된 (C₁-C₄)알킬을 의미한다. 플루오로-치환된-(C₁-C₄)알킬의 예는 CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CF₂H, -CH₂CH₂F 및 CH₂CH₂CF₃을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0241] 본원에서 사용되는 "하이드록시알킬"은 하나 이상의 하이드록실로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 하이드록시알킬은 모노, 폴리, 및 퍼하이드록시알킬 기를 포함한다. 하이드록시알킬의 예는 -CH₂CH₂OH 및 -CH₂CH(OH)CH₂OH를 포함한다.
- [0242] 본원에 기술되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 "임의적으로 치환된" 모이어티를 함유할 수 있다. 일반적으로, 용어 "치환된"은 용어 "임의적으로"가 선행되거나 선행되어 있지 않은 지의 여부에 따라, 명시된 모이어티의 하나 이상의 수소가 적합한 치환체로 대체됨을 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, "임의적으로 치환된" 기는 기의 각 치환 가능한 위치에 적합한 치환체를 가질 수 있으며, 임의의 제공된 구조에서 하나 초과 위치가 기술된 기로부터 선택된 하나 초과 위치에서 치환체로 치환될 수 있을 때에, 치환체는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다. 본 발명에 의해 구성되는 치환체들의 조합은 바람직하게 안정한 또는 화학적으로 실현 가능한 화합물의 형성을 초래하는 조합이다. 본원에서 사용되는 용어 "안정한"은 화합물의 보호, 검출, 및 특정 구체예에서, 본원에 기술된 목적들 중 하나 이상을 위한 이의 회수, 정제, 및 사용을 가능하게 하는 조건으로 처리될 때 실질적으로 변경되지 않는 화합물을 지칭한다.
- [0243] "임의적으로 치환된" 기의 치환 가능한 탄소 원자 상에서의 적합한 일가 치환체는 독립적으로 할로젠; -(CH₂)₀₋₄R^o; -(CH₂)₀₋₄OR^o; -O(CH₂)₀₋₄R^o, -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂; -(CH₂)₀₋₄SR^o; R^o로 치환될 수 있는 -(CH₂)₀₋₄Ph; R^o로 치환될 수 있는 -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁Ph; R^o로 치환될 수 있는 CH=CHPh; R^o로 치환될 수 있는 -(CH₂)₀₋₄O(CH₂)₀₋₁-피리딜; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o; -N(R^o)C(S)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂; -N(R^o)C(S)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o; -N(R^o)N(R^o)C(O)R^o; -N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o₂; -N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)R^o; -C(S)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)OSiR^o₃; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o; -OC(O)(CH₂)₀₋₄SR^o, SC(S)SR^o; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR^o₂; -C(S)NR^o₂; -C(S)SR^o; -SC(S)SR^o, -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR^o₂; -C(O)N(OR^o)R^o; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -C(NOR^o)R^o; (CH₂)₀₋₄SSR^o; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂R^o; -(CH₂)₀₋₄S(O)₂OR^o; -(CH₂)₀₋₄OS(O)₂R^o; -S(O)₂NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄S(O)R^o; -N(R^o)S(O)₂NR^o₂; -N(R^o)S(O)₂R^o; -N(OR^o)R^o; -C(NH)NR^o₂; -P(O)₂R^o; -P(O)R^o₂; -OP(O)R^o₂; -OP(O)(OR^o)₂; SiR^o₃; -(C₁₋₄ 선형 또는 분지형 알킬렌)O N(R^o)₂; 또는 -(C₁₋₄ 선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)O-N(R^o)₂이며, 여기서 각 R^o는 하기에서 규정된 바와 같이 치환될 수 있고, 독립적으로 수소, C₁₋₆ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, -CH₂-(5원 내지 6원 헤테로아릴 고리), 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적

으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, 개재 원자(intervening atom)와 함께, R⁰의 두 개의 독립적인 발생은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택되는 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 3원 내지 12원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 고리를 형성하며, 이는 하기에서 정의되는 바와 같이 치환될 수 있다.

[0244] R⁰ (또는 개재 원자들과 함께 두 개의 R⁰를 독립적으로 발생시킴으로써 형성된 고리) 상에서의 적합한 일가 치환체는 독립적으로 할로젠, -(CH₂)₀₋₂R[●], -(할로R[●]), -(CH₂)₀₋₂OH, -(CH₂)₀₋₂OR[●], -(CH₂)₀₋₂CH(OR[●])₂; -O(할로R[●]), -CN, -N₃, -(CH₂)₀₋₂C(O)R[●], -(CH₂)₀₋₂C(O)OH, -(CH₂)₀₋₂C(O)OR[●], -(CH₂)₀₋₂SR[●], -(CH₂)₀₋₂SH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NHR[●], -(CH₂)₀₋₂NR[●]₂, -NO₂, -SiR[●]₃, -OSiR[●]₃, -C(O)SR[●], -(C₁₋₄ 선형 또는 분지형 알킬렌)C(O)OR[●], 또는 -SSR[●]이며, 여기서 각 R[●]은 비치환되거나, "할로"가 앞에 있는 경우에, 단지 하나 이상의 할로젠으로 치환되고, C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리이다. R⁰의 포화 탄소 원자 상에서의 적합한 이가 치환체는 =O 및 =S를 포함한다.

[0245] "임의적으로 치환된" 기의 포화 탄소 원자 상에서의 적합한 이가 치환체는 하기를 포함한다: =O, =S, =NNR^{*}₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHC(O)OR^{*}, =NNHS(O)₂R^{*}, =NR^{*}, =NOR^{*}, -O(C(R^{*})₂)₂₋₃O-, 또는 -S(C(R^{*})₂)₂₋₃S-, 여기서, R^{*}의 각 독립적으로 발생은 하기에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 수소, 하기에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5원 내지 6원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다. "임의적으로 치환된" 기의 인접한 치환 가능한 탄소에 결합된 적합한 이가 치환체는 -O(CR^{*})₂₋₃O- (여기서, R^{*}의 각 독립적인 발생은 수소, 하기에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족임), 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5원 내지 6원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리로부터 선택된다.

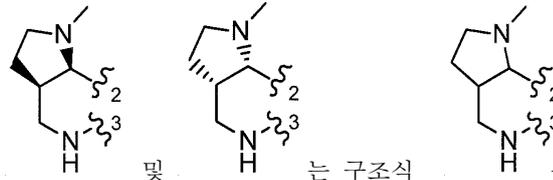
[0246] R^{*}의 지방족 기 상에서의 적합한 치환체는 할로젠, -R[●], -(할로R[●]), -OH, -OR[●], -O(할로R[●]), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR[●], -NH₂, -NHR[●], -NR[●]₂, 또는 -NO₂를 포함하며, 여기서, 각 R[●]은 비치환되거나, "할로"가 앞에 기재되는 경우에, 단지 하나 이상의 할로젠으로 치환되고, 독립적으로 C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리이다.

[0247] "임의적으로 치환된" 기의 치환 가능한 질소 상에서의 적합한 치환체는 R[†], -NR[†]₂, -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -S(O)₂R[†], -S(O)₂NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂, 또는 -N(R[†])S(O)₂R[†]를 포함하며, 각 R[†]는 독립적으로 수소, 하기에서 정의된 바와 같이 치환될 수 있는 C₁₋₆ 지방족, 비치환된 -OPh, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 5원 내지 6원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리이거나, 상기 정의에도 불구하고, 개재 원자(들)와 함께, 두 개의 R[†]의 독립적인 발생은 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 비치환된 3원 내지 12원 포화, 일부 불포화 또는 아릴 모노- 또는 바이사이클릭 고리를 형성한다.

[0248] R[†]의 지방족 기 상의 적합한 치환체는 독립적으로 할로젠, -R[●], -(할로R[●]), -OH, -OR[●], -O(할로R[●]), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR[●], -NH₂, -NHR[●], -NR[●]₂, 또는 -NO₂이며, 여기서 각 R[●]은 비치환되거나, 앞에 "할로"가 기술되어 있는 경우에, 단지 하나 이상의 할로젠으로 치환되고, 독립적으로 C₁₋₄ 지방족, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, 또는 질소, 산소 또는 황으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5원 내지 6원 포화, 일부 불포화, 또는 아릴 고리이다.

- [0249] 본 발명의 다른 구체예는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 희석제 및 본원에 기술된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제 조성물이다.
- [0250] "약제학적으로 허용되는 담체" 및 "약제학적으로 허용되는 희석제"는 동물 또는 인간에 적절하게 투여될 때에, 통상적으로 거부반응을 형성시키지 않고 약물 물질(즉, 본 발명의 화합물)을 위한 비히클로서 사용되는 본 발명의 조성물의 제형에서 사용하기 위한 충분한 순도 및 품질을 갖는 비-치료학적 성분을 의미한다.
- [0251] 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염이 또한 포함된다. 예를 들어, 아민 또는 다른 염기성 기를 함유한 본 발명의 화합물의 산 염은 화합물을 적합한 유기산 또는 무기산과 반응시켜 약제학적으로 허용 가능한 음이온 염 형태를 형성시킴으로써 얻어질 수 있다. 음이온 염의 예는 아세테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비카보네이트, 비타르트레이트, 브로마이드, 칼슘 에데테이트, 칼실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에데테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글리셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜릴아르사닐레이트, 핵실레소르시네이트, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸셀페이트, 무케이트, 납실레이트, 니트레이트, 파모에이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 수바세테이트, 숙시네이트, 셀페이트, 탄네이트, 타르트레이트, 테오클레이트, 토실레이트, 및 트리에티오다이드 염을 포함한다.
- [0252] 카복실산 또는 다른 산성 작용기를 함유한 본 발명의 화합물의 염은 적합한 염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 양이온을 제공하는 염기로 제조될 수 있으며, 이는 알칼리 금속염 (특히, 소듐 및 칼륨), 알칼리 토금속염 (특히, 칼슘 및 마그네슘), 알루미늄 염 및 암모늄 염을 포함하며, 뿐만 아니라, 생리학적으로 허용 가능한 유기 염기, 예를 들어, 트리메틸아민, 트리에틸아민, 모르폴린, 피리딘, 피페리딘, 피콜린, 디사이클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 2-하이드록시에틸아민, 비스-(2-하이드록시에틸)아민, 트리-(2-하이드록시에틸)아민, 프로카인, 디벤질피페리딘, 테하이드로비에틸아민, N,N'-비스테하이드로아비에틸아민, 글루카민, N-메틸글루카민, 콜리딘, 퀴닌, 퀴놀린, 및 염기성 아미노산, 예를 들어 라이신 및 아르기닌으로부터 제조된 염을 포함한다.
- [0253] 본 발명은 또한 다양한 이성질체 및 이의 혼합물을 포함한다. 본 발명의 특정의 화합물은 다양한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있다. 입체이성질체는 단지 이의 공간적 배열에 차이가 나는 화합물이다. 거울상이성질체는 가장 일반적으로 이러한 것이 키랄 중심으로서 작용하는 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하기 때문에 거울상이 겹쳐지지 않을 수 있는 입체이성질체의 쌍이다. "거울상이성질체"는 서로 거울상이고 겹쳐지지 않을 수 있는 한 쌍의 분자 중 하나를 의미한다. 부분입체이성질체는 가장 일반적으로 둘 이상의 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 함유하기 때문에 거울상과 관련이 없는 입체이성질체이다. "R" 및 "S"는 하나 이상의 키랄 탄소 원자 주변의 치환체의 배치를 나타낸다. 키랄 중심이 R 또는 S로서 규정되지 않을 때에, 어느 하나의 순수한 거울상이성질체 또는 두 배치 모두의 혼합물이 존재한다.
- [0254] "라세미체" 또는 "라세미 혼합물"은 동일한 물량의 두 개의 거울상이성질체의 혼합물을 의미하는데, 여기서 이러한 혼합물은 광학 활성을 나타내지 않으며, 즉 이러한 것은 편광면을 회전하지 않는다.
- [0255] 본 발명의 화합물은 이성질체 특이적 합성에 의해 개개 이성질체들로서 제조되거나 이성질체 혼합물로부터 분리될 수 있다. 통상적인 분리 기술은 광학적 활성 산을 사용하여 이성질체 쌍 중 각 이성질체의 자유 염기의 염을 형성하거나 (이후에 자유 염기의 분별 결정화 및 재생), 광학적 활성 아민을 사용하여 이성질체 쌍 중 각 이성질체의 산 형태의 염을 형성하거나 (이후에 자유 염기의 분별 결정화 및 재생), 광학적으로 순수한 산, 아민 또는 알코올을 사용하여 이성질체 쌍 중 각 이성질체의 에스테르 또는 아마이드를 형성하거나 (이후에 키랄 보조제의 크로마토그래피 분리 및 제거), 다양한 널리 공지된 크로마토그래피 방법을 사용하여 출발물질 또는 최종 생성물 중 어느 하나의 이성질체 혼합물을 분리하는 것을 포함한다.
- [0256] 기술된 화합물의 입체화학이 구조에 의해 명명되거나 묘사될 때에, 명명되거나 묘사된 입체이성질체는 다른 입체이성질체와 비교하여 적어도 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 99 중량% 또는 99.9 중량% 순수하다. 단일 거울상이성질체가 구조에 의해 명명되거나 묘사될 때에, 묘사되거나 명명된 거울상이성질체는 적어도 60 중량%, 70 중량%, 80 중량%, 90 중량%, 99 중량% 또는 99.9 중량% 광학적으로 순수하다. 중량 백분율의 광학적 순도는 존재하는 거울상이성질체의 중량을 존재하는 거울상이성질체와 이의 광학 이성질체의 중량의 합쳐진 중량으로 나누어진 비이다.
- [0257] "시스"는 동일한 측면 상에 존재함을 의미한다. "트랜스"는 반대면 상에 존재함을 의미한다. 명칭 "시스"는

두 개의 치환체가 "업-업(up-up)" 또는 "다운-다운(down-down)" 관계를 갖을 때에 사용된다. 명칭 "트랜스"는 두 개의 치환체가 "업-다운" 또는 "다운-업" 관계를 갖을 때에 사용된다. 통상적으로, 서로 "시스"인 두 개의 치환체는 분자의 동일한 측면 상에 배열된다. 용어 "시스"가 융합된, 포화되거나 일부 포화된 고리 시스템에 대한 언급과 함께 사용될 때에, 이러한 용어는 공동의 고리 원자에 부착된 두 개의 원자가 시스 치환체인 것을



명시하도록 의도된다. 예를 들어, CN1CC[C@H]2[C@@H](C1)CCN2 및 CN1CC[C@@H]2[C@H](C1)CCN2 는 구조식 CN1CC[C@H]2[C@@H](C1)CCN2 을 갖는 모이어티의 시스 부분입체이성질체이다.

[0258] 본 발명은 또한 피검체에 유효량의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병을 갖는 피검체를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0259] "테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병"은 본 발명의 테트라사이클린 화합물의 투여에 의해 치료, 예방 또는 그밖에 개선될 수 있는 질환 또는 질병을 지칭한다. 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병은 감염증, 암, 염증 질환, 자가면역 질환, 동맥 경화증, 각막 궤양, 폐기종, 관절염, 골다공증, 골관절염, 다발성 경화증, 골육종, 골수염, 기관지 확장증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 피부 및 안구 질환, 치주염, 골다공증, 류머티스성 관절염, 궤양성 대장염, 전립선염, 종양 성장 및 침습, 전이, 당뇨병, 당뇨병성 단백뇨, 범모세기관지염, 대동맥 또는 혈관 동맥류, 피부 조직 상처, 안구 건조증, 뼈, 연골 퇴화, 말라리아, 노화, 당뇨병, 혈관 뇌졸중, 신경퇴행성 질환, 심장 질환, 소아 당뇨병, 급성 및 만성 기관지염, 축농증, 및 감기를 포함한 호흡기 감염증, 베케너 육아종증; 호중성 피부병 및 다른 염증성 질환, 예를 들어 포진성 피부염, 백혈구 파쇄성 혈관염, 수포성 홍반성 낭창, 농포성 건선, 지속 용기성 홍반; 백반증, 원판상 홍반성 낭창; 괴저성 농피증, 농포성 건선, 안검염, 또는 마이봄선염, 알츠하이머 질환, 퇴행성 황반증; 급성 및 만성 위장염 및 대장염; 급성 및 만성 방광염 및 요도염; 급성 및 만성 피부염; 급성 및 만성 결막염, 급성 및 만성 장막염, 요독증 심낭염; 급성 및 만성 담낭, 낭포성 섬유증, 급성 및 만성 질염, 급성 및 만성 포도막염, 약물 반응, 곤충 자상, 화상 및 일광화상, 골질량 질환(bone mass disorder), 급성 폐 손상, 만성 폐 질환, 국소 빈혈, 뇌졸중 또는 허혈성 뇌졸중, 피부 상처, 대동맥 또는 혈관 동맥류, 당뇨병성 망막증, 출혈성 뇌졸중, 혈관형성, 및 테트라사이클린 화합물이 활성적인 것으로 확인되는 다른 상태들을 포함한다 (예를 들어, 미국특허번호 제5,789,395호, 제5,834,450호, 제6,277,061호 및 제5,532,227호 참조, 이러한 문헌 각각은 본원에 참고로 명확히 포함됨).

[0260] 또한, 산화질소, 메탈로프로테아제, 전염증 매개체 및 사이토카인, 반응성 산소 종, 주화성, 림프구아구화반응 (lymphocyte transformation), 자연성 과민증, 항체 생산, 식균작용, 및 식세포의 산화적 대사를 포함하는 면역 반응의 구성성분들의 발현 및/또는 기능을 조절하는데 유익할 수 있는 임의의 질환 또는 질병 상태를 치료하는 방법이 포함된다. C-반응성 단백질, 신호전달 경로 (예를 들어, FAK 신호전달 경로)의 발현 및/또는 기능을 조절하고/거나 COX-2 및 PGE2의 발현을 증가시키는데 유익할 수 있는 임의의 질환 또는 질병 상태를 치료하는 방법이 포함된다. 신혈관 형성을 억제하는데 유익할 수 있는 임의의 질환 또는 질병 상태를 치료하는 방법이 포함된다.

[0261] 본 발명의 화합물은 설사, 요로 감염증, 상처, 봉와직염, 및 종기, 귀, 코 및 목 감염증을 포함하는 피부 및 피부 구조의 감염증, 유선염 등과 같은 중요한 포유동물 및 가축 질환을 예방 또는 치료하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 테트라사이클린 화합물을 사용하여 신생물(neoplasm)을 치료하는 방법이 또한 포함된다 [van der Bozert et al., Cancer Res., 48: 6686-6690 (1988)].

[0262] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 감염증은 피부 감염증, GI 감염증, 요로 감염증, 비뇨 생식기 감염증, 기도 감염증, 부비동 감염증, 중이 감염증, 전신 감염증, 복부내 감염증, 신우신염, 폐렴, 세균성 질염, 연쇄상 구균 인후염, 만성 박테리아 전립선염, 부인과 및 골반 감염증, 성적 접촉으로 전염되는 박테리아 질환, 안구 및 귀 감염증, 콜레라, 인플루엔자, 기관지염, 여드름, 건선, 주사비, 농가진, 말라리아, 매독 및 임질을 포함하는 성적 접촉으로 전염된 질환, 재향군인병, 라임병, 로키산 홍반열(Rocky Mountain spotted fever), Q 열, 티푸스, 선페스트(bubonic plague), 가스 괴저(gas gangrene), 병원 감염증(hospital acquired infection), 렙토스피라증(leptospirosis), 백일해(whooping cough), 탄저병 및 성병성 림프육아종, 봉입체 결막염(inclusion conjunctivitis) 또는 앵무새병(psittacosis)의 원인이 되는 제제에 의해 야기되는 감염증을 포함하지만, 이로 한정되지 않는다. 감염증은 박테리아, 균류, 기생충 및 바이러스

감염증일 수 있다 (다른 테트라사이클린 화합물에 대해 내성인 것을 포함함).

- [0263] 일 구체예에서, 감염증은 호흡기 감염증이다. 특정 양태에서, 호흡기 감염증은 박테리아성 지역사회획득 폐렴 (CABP)이다. 보다 특정 구체예에서, 호흡기 감염증, 예를 들어 CABP는 S. 아우레우스, S. 뉴모니에, S. 피오게네스, H. 인플루엔자, M. 카타랄리스 및 레지오넬라 뉴모필라로부터 선택된 박테리아에 의해 야기된다.
- [0264] 다른 구체예에서, 감염증은 피부 감염증이다. 특정 양태에서, 피부 감염증은 급성 박테리아 피부 및 피부 구조 감염증 (ABSSSI)이다. 보다 특정 구체예에서, 피부 감염증, 예를 들어 ABSSSI는 S. 아우레우스, CoNS, S. 피오게네스, S. 아갈락티아에, E. 파에칼리스 및 E. 파에슘으로부터 선택된 박테리아에 의해 야기된다.
- [0265] 일 구체예에서, 감염증은 박테리아 (예를 들어, 혐기성 또는 호기성 박테리아)에 의해 야기될 수 있다.
- [0266] 다른 구체예에서, 감염증은 그람 양성 박테리아에 의해 야기된다. 이러한 구체예의 특정 양태에서, 감염증은 스타필로코쿠스 종, 스트렙토코쿠스 종, 엔테로코쿠스 종, 바실러스 종, 리스테리아 종을 포함하지만 이로 한정되지 않는 바실러스 강; 프로피오니박테륨 종, 코리네박테륨 종, 노카르디아 종, 악티노박테리아 종을 포함하지만 이로 한정되지 않는 악티노박테리아 문, 및 클로스트리듐 종을 포함하지만 이로 한정되지 않는 클로스트리듐 강으로부터 선택된 그람 양성 박테리아에 의해 야기된다.
- [0267] 다른 구체예에서, 감염증은 S. 아우레우스, CoNS, S. 뉴모니에, S. 피오게네스, S. 아갈락티아에, E. 파에칼리스 및 E. 파에슘으로부터 선택된 그람-양성 박테리아에 의해 야기된다.
- [0268] 다른 구체예에서, 감염증은 그람 음성 박테리아에 의해 야기된다. 이러한 구체예의 일 양태에서, 감염증은 대장균, 살모넬라, 시겔라, 다른 장내세균과, 슈도모나스, 모락셀라, 헬리코박터, 스테노트로포모나스, 델로비브리오, 아세트산박테리아, 레지오넬라 또는 알파-프로테오박테리아, 예를 들어 올바키아를 포함하는 프로테오박테리아 문 (예를 들어, 베타프로테오박테리아 및 감마프로테오박테리아)에 의해 야기된다. 다른 양태에서, 감염증은 시아노박테리아, 스피로헤타, 녹색 유황, 또는 녹색 비-유황 박테리아로부터 선택된 그람-음성 박테리아에 의해 야기된다. 이러한 구체예의 특정 양태에서, 감염증은 엔테로박테리세아에 (예를 들어, 대장균, 연장된-스펙트럼 β-락타마제 및/또는 카르바페네마스를 함유하는 것을 포함하는 클렙시엘라 폐렴), 박테로이데테스 (예를 들어, 박테로이드 프라길리스), 비브리오나세아에 (비브리오 콜레라에), 파스테우렐라세아에 (예를 들어, 헤모필루스 인플루엔자), 슈도모나다세아에 (예를 들어, 슈도모나스 에루기노사), 나이세리아세아에 (예를 들어, 네이세리아 메닝기티디스), 리케치아에, 모락셀라세아에 (예를 들어, 모락셀라 카타르할리스), 임의의 종의 프로테에아에, 아시네토박터 종, 헬리코박터 종, 및 캄필로박터 종으로부터 선택된 그람 음성 박테리아에 의해 야기된다. 특정 구체예에서, 감염증은 엔테로박테리세아에 (예를 들어, 대장균, 클렙시엘라 폐렴), 슈도모나스, 및 아시네토박터 종으로 이루어진 군으로부터 선택된 그람-음성 박테리아에 의해 야기된다. 다른 구체예에서, 감염증은 K. 폐렴, 살모넬라, E. 히라에, A. 바우마니이, M. 카타랄리스, H. 인플루엔자, P. 에루기노사, E. 파에슘, 대장균, S. 아우레우스, 및 E. 파에칼리스로 이루어진 군으로부터 선택된 유기체에 의해 야기된다.
- [0269] 다른 구체예에서, 감염증은 H. 인플루엔자, M. 카타랄리스 및 레지오넬라 뉴모필라로부터 선택된 그람 음성 박테리아에 의해 야기된다.
- [0270] 일 구체예에서, 감염증은 이의 감염 과정의 일부로서 세포내에서 성장하는 유기체에 의해 야기된다.
- [0271] 다른 구체예에서, 감염증은 리케차 목; 클라미디아 문; 클라미디아 목; 레지오넬라 종; 미코플라스마 종 (예를 들어, 미코플라스마 뉴모니에)을 포함하지만, 이로 한정되지 않는 물리쿠테스 강; 미코박테륨 종 (예를 들어, 미코박테륨 튜버쿨로시스); 및 스피로헤타 문 (예를 들어, 보렐리아 종 및 트레포네마 종)으로 이루어진 군으로부터 선택된 유기체에 의해 야기된다.
- [0272] 다른 구체예에서, 감염증은 <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>에 기술된 바와 같은 카테고리 A 바이오디펜스 유기체(Category A Biodefense organism)에 의해 야기되며, 이의 전체 교시는 본원에 참고로 포함된다. 카테고리 A 유기체의 예는 바실러스 안트라시스 (안트라क्स), 예르시니아 페스티스 (페스트), 클로스트리듐 보툴리눔 (보툴리즘) 또는 프란시셀라 툴라렌시스 (툴라레미아)를 포함하지만, 이로 한정되지 않는다. 다른 구체예에서, 감염증은 바실러스 안트라시스 감염증이다. "바실러스 안트라시스 감염증"은 바실러스 안트라시스 또는 박테리아의 바실러스 세레우스 그룹의 다른 일원에 의해 야기되거나 이러한 것에 대한 노출 또는 알레르기 노출(alleged exposure)로부터 형성된 임의의 상태, 질환 또는 질병을 포함한다.
- [0273] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 추가 감염증은 안트라क्स, 보

툴리움, 림프절 페스트, 및 툴라레미아를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

- [0274] 다른 구체예에서, 감염증은 <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>에 기술된 바와 같은 카테고리 B 바이오테러스트 유기체에 의해 야기되며, 이의 전체 교시는 본원에 참고로 포함된다. 카테고리 B 유기체의 예는 브루셀라 종, 클로스트리디움 페르프린젠스, 살모넬라 종, 대장균 O157:H7, 시겔라 종, 부르크홀데리아 말레이, 부르크홀데리아 슈도말레이, 앵무병 클라미디아(*Chlamydia psittaci*), 콕시엘라 부르네티이, 스타필로코칼 엔테로톡신 B, 발진티푸스 리케치아(*Rickettsia prowazekii*), 비브리오 콜레라, 및 크립토스포리듐 파르븀을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0275] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 추가 감염증은 브루셀로시스, 클로스트리디움 페르프린젠스, 식품으로 인한 질병, 마비저(Glanders), 유비저(Melioidosis), 앵무새병, Q 열, 및 물로 인한 질병(water-borne illnesses)을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0276] 또 다른 구체예에서, 감염증은 상술된 하나 이상의 유기체에 의해 야기될 수 있다. 이러한 감염증의 예는 복부내 감염증 (중증 대장균과 같은 그램-음성 종 및 B. 프라길리스와 같은 혐기성 미생물의 혼합물), 당뇨병(diabetic foot) (스트렙토코쿠스, 세라티아, 스타필로코쿠스 및 엔테로코쿠스 종의 다양한 조합), 혐기성 미생물 (S.E. Dowd, et al., PloS one 2008;3:e3326, 이의 전체 교시는 본원에 참고로 포함됨), 및 호흡기 질환 (특히, 낭포성 섬유증과 같은 만성 감염증, 예를 들어 S. 아우레우스 플러스 P. 에루기노사 또는 H. 인플루엔자, 비정형 병원체를 갖는 환자), 상처 및 중기 (다양한 그램-음성 및 그램-양성 박테리아, 특히, MSSA/MRSA, 코아굴라제-음성 스타필로코쿠스, 엔테로코쿠스, 아시네박터, P. 에루기노사, 대장균, B. 프라길리스), 및 혈류 감염증 (13%는 다균성임) (H. Wisplinghoff, et al., Clin. Infect. Dis. 2004;39:311-317, 이의 전체 교시는 본원에 참고로 포함됨)을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0277] 일 구체예에서, 감염증은 하나 이상의 항생제에 대해 내성인 유기체에 의해 야기된다.
- [0278] 다른 구체예에서, 감염증은 테트라사이클린 또는 제1 및 제2 세대의 테트라사이클린 항생제의 임의의 일원 (예를 들어, 독시사이클린 또는 미노사이클린)에 대해 내성인 유기체에 의해 야기된다.
- [0279] 다른 구체예에서, 감염증은 메티실린에 대해 내성인 유기체에 의해 야기된다.
- [0280] 다른 구체예에서, 감염증은 반코마이신에 대해 내성인 유기체에 의해 야기된다.
- [0281] 다른 구체예에서, 감염증은 퀴놀론 또는 플루오로퀴놀론에 대해 내성인 유기체에 의해 야기된다.
- [0282] 다른 구체예에서, 감염증은 티게사이클린 또는 임의의 다른 테트라사이클린 유도체에 대해 내성인 유기체에 의해 야기된다. 특정 구체예에서, 감염증은 티게사이클린에 대해 내성인 유기체에 의해 야기된다.
- [0283] 다른 구체예에서, 감염증은 β-락탐 또는 세팔로스포린 항생제에 대해 내성인 유기체 또는 페넴 또는 카바페넴에 대해 내성인 유기체에 의해 야기된다.
- [0284] 다른 구체예에서, 감염증은 항균성 펩티드 또는 바이오시밀러(biosimilar) 치료학적 치료에 대해 내성인 유기체에 의해 야기된다. 항균성 펩티드 (또한, 생체 방어 펩티드(host defense peptide)라 불리워짐)는 선천성 면역 반응의 진화적으로 보존된 성분으로서, 이는 모든 클래스의 생활에서 발견되었다. 이러한 경우에, 항균성 펩티드는 음이온 펩티드, 선형 양이온 α-나선 펩티드, 특정 아미노산에 대해 풍부한 양이온 펩티드 (즉, 프롤린, 아르기닌, 페닐알라닌, 글리신, 트립토판에 풍부), 및 시스테인을 함유하고 디설파이드 결합을 형성하는 음이온 및 양이온 펩티드의 유사체인 임의의 천연 발생 분자 또는 임의의 반/합성 분자를 지칭한다.
- [0285] 다른 구체예에서, 감염증은 마크롤라이드, 린코사미드, 스트렙토그라민 항생제, 옥사졸리디논, 및 플레우로무틸린에 대해 내성인 유기체에 의해 야기된다.
- [0286] 다른 구체예에서, 감염증은 PTK0796 (7-디메틸아미노, 9-(2,2-디메틸-프로필)-아미노메틸사이클린)에 대해 내성인 유기체에 의해 야기된다.
- [0287] 다른 구체예에서, 감염증은 다중약물-내성 병원체 (임의의 두 개 이상의 항생제에 대해 중간 또는 완전한 내성을 가짐)에 의해 야기된다.
- [0288] 추가 구체예에서, 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병은 박테리아성 감염증이 아니다. 다른 구체예에서, 본 발명의 테트라사이클린 화합물은 필수적으로 비-항박테리아성이다. 예를 들어, 본 발명의 비-항박테리아성 화합물은 약 4 μg/ml 보다 큰 MIC 값을 가질 수 있다 (종래 기술에 공지된 검정 및/또는 실시예 151에서 제공된

검정에 의해 측정함). 다른 구체예에서, 본 발명의 테트라사이클린 화합물은 항박테리아성 및 비-항박테리아성 효과 둘 모두를 갖는다.

[0289] 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질환은 또한 염증 과정 관련 상태 (inflammatory process associated state; IPAS)와 관련된 질환 또는 질병을 포함한다. 용어 "염증 과정 관련 상태"는 염증 또는 염증 인자 (예를 들어, 기질 메탈로프로테이나제 (MMP), 산화질소 (NO), TNF, 인터루킨, 혈장 단백질, 세포 방어 시스템, 사이토카인, 지질 대사물, 프로테아제, 독성 라디칼, 접착 분자 등)가 포함되거나 소정 구역에 벗어난 양으로, 예를 들어 피검체를 변화시키는데, 예를 들어 피검체를 유의하게 하는데 유리할 수 있는 양으로 존재하는 상태를 포함한다. 염증 과정은 손상에 대한 살아있는 조직의 반응이다. 염증의 원인은 물리적 손상, 화학 물질, 미생물, 조직 괴사, 암 또는 다른 제제로 인할 수 있다. 급성 염증은 단기 지속하고, 단지 수일 동안 지속한다. 그러나, 염증이 보다 길게 지속하는 경우에, 이는 만성 염증으로서 지칭될 수 있다.

[0290] IPAS는 염증 질환을 포함한다. 염증 질환은 일반적으로 열, 홍조, 부기(swelling), 통증 및 기능 상실에 의해 특징된다. 염증 질환 원인의 예는 미생물 감염 (예를 들어, 박테리아 및 균류 감염), 물리적 제제 (예를 들어, 화상, 방사선, 및 외상), 화학적 제제 (예를 들어, 독소 및 가성 물질), 조직 괴사 및 다양한 타입의 면역 반응을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

[0291] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 염증 질환의 예는 골관절염, 류머티스성 관절염, 급성 및 만성 감염증 (디프테리아 및 백일해를 포함한 박테리아 및 균류 감염증); 급성 및 만성 기관지염, 축농증, 및 감기를 포함한 상부 호흡기 감염증; 급성 및 만성 위장염 및 대장염; 염증성 장 질환; 급성 및 만성 방광염 및 요도염; 맥관염; 폐혈증; 신염; 췌장염; 간염; 낭창; 예를 들어, 습진, 피부염, 건선, 피지성 농피증, 여드름 주사비, 및 급성 및 만성 피부염을 포함하는 염증성 피부 질환; 급성 및 만성 결막염; 급성 및 만성 장막염 (심낭염, 복막염, 활액막염, 늑막염 및 건염); 요독증 심낭염; 급성 및 만성 담낭; 급성 및 만성 질염; 급성 및 만성 포도막염; 약물 반응; 곤충 자상; 화상 (열, 화학적, 및 전기적); 및 일광화상을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

[0292] IPAS는 또한, 기질 메탈로프로테이나제 관련 상태 (MMPAS)를 포함한다. MMPAS는 이례적인 양의 MMP 또는 MMP 활성에 의해 특징되는 상태를 포함한다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 기질 메탈로프로테이나제 관련 상태 ("MMPAS")는 동맥 경화증, 각막 궤양, 폐기종, 골관절염, 다발성 경화증 (Liedtke et al., Ann. Neurol. 1998, 44: 35 46; Chandler et al., J. Neuroimmunol. 1997, 72: 155 71), 골육종, 골수염, 기관지 확장증, 만성 폐쇄성 폐 질환, 피부 및 안구 질환, 치주염, 골다공증, 류머티스성 관절염, 궤양성 대장염, 염증 질환, 종양 성장 및 침습 (Stetler Stevenson et al., Annu. Rev. Cell Biol. 1993, 9: 541 73; Tryggvason et al., Biochim. Biophys. Acta 1987, 907: 191 217 ; Li et al., Mol. Carcinog. 1998, 22: 84 89)), 전이, 급성 폐 손상, 뇌졸중, 국소 빈혈, 당뇨병, 대동맥 또는 혈관 동맥류, 피부 조직 상처, 안구 건조증, 뼈 및 연골 퇴화 (Greenwald et al., Bone 1998, 22 : 33 38; Ryan et al., Curr. Op. Rheumatol. 1996, 8: 238 247)를 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 다른 MMPAS는 미국특허 번호 5,459,135; 5,321,017; 5,308,839; 5,258,371; 4,935,412; 4,704,383, 4,666,897, 및 RE 34,656호에 기술된 것을 포함하는데, 이러한 문헌은 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0293] 추가 구체예에서, IPAS는 미국특허번호 제5,929,055호 및 제5,532,227호에 기술된 질환을 포함하는데, 이러한 문헌은 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0294] 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병은 또한 NO 관련된 상태와 관련된 질환 또는 질병을 포함한다. 용어 "NO 관련된 상태"는 산화질소 (NO) 또는 유도 가능한 산화질소 합성효소 (iNOS)를 포함하거나 이와 관련된 상태를 포함한다. NO 관련된 상태는 이례적인 양의 NO 및/또는 iNOS에 의해 특징되는 상태를 포함한다. 바람직하게, NO 관련된 상태는 본 발명의 테트라사이클린 화합물을 투여함으로써 치료될 수 있다. 미국특허번호 6,231,894; 6,015,804; 5,919,774; 및 5,789,395호에 기술된 질병, 질환 및 상태는 또한 NO 관련된 상태로 포함된다. 이러한 특허 각각의 전체 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0295] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 NO 관련된 상태와 관련된 질환 또는 질병의 예는 말라리아, 노화, 당뇨병, 혈관 뇌졸중, 신경퇴행성 질환 (알츠하이머 질환 및 헌팅턴 질환), 심장 질환 (경색 후 재관류 관련 손상), 소아 당뇨병, 염증 질환, 골관절염, 류머티스성 관절염, 급성, 재발 및 만성 감염증 (박테리아, 바이러스 및 균류); 급성 및 만성 기관지염, 축농증, 및 감기를 포함한 호흡기 감염증; 급성 및 만성 위장염 및 대장염; 급성 및 만성 방광염 및 요도염; 급성 및 만성 피부염; 급성 및 만성 결막염; 급성 및 만성 장막염 (심낭염, 복막염, 활액막염, 늑막염 및 건염); 요독증 심낭염; 급성 및 만성

담낭; 낭포성 섬유증, 급성 및 만성 질염; 급성 및 만성 포도막염; 약물 반응; 곤충 자상; 화상 (열적, 화학적 및 전기적); 및 일광화상을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.

[0296] 다른 구체예에서, 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병은 암이다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 암의 예는 모든 고형 종양, 즉, 암종, 예를 들어 선암종, 및 육종을 포함한다. 선암종은 선상 조직으로부터 유래된 암종이거나, 종양 세포가 인지 가능한 선상 구조를 형성하는 것이다. 육종은 넓게, 세포가 섬유상 또는 균일한 물질, 예를 들어 배아 연결 조직에 엠베딩되어 있는 종양을 포함한다. 본 발명의 방법을 이용하여 치료될 수 있는 암종의 예는 전립선, 유방, 난소, 고환, 폐, 결장 및 유방의 암종을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 방법은 이러한 종양 타입의 치료로 한정되지 않고, 임의의 유기 시스템으로부터 유래된 임의의 고형 조양으로 확장한다. 치료 가능한 암의 예는 결장암, 방광암, 유방암, 흑색종, 난소 암종, 전립선 암종, 폐암 및 또한 다양한 다른 암을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 방법은 또한 예를 들어, 전립선, 유방, 신장, 난소, 고환 및 결장의 선암종과 같은 선암종에서 암 성장의 억제에 야기시킨다. 일 구체예에서, 본 발명의 방법에 의해 치료되는 암은 미국특허번호 6,100,248; 5,843,925; 5,837,696; 또는 5,668,122호에 기술된 것을 포함하며, 이는 이의 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0297] 대안적으로, 테트라사이클린 화합물은 암 재발 가능성을 예방하거나 감소시키기 위해, 예를 들어, 수술적 절제술 또는 방사선 요법 이후에 잔류 암을 치료하기 위해, 유용할 수 있다. 본 발명에 따라 유용한 테트라사이클린 화합물은 특히 다른 암 치료와 비교하여 실질적으로 비-독성이기 때문에 유리하다.

[0298] 추가 구체예에서, 본 발명의 화합물은 화학요법과 같은 (그러나, 이로 한정되는 것은 아님) 표준 암 치료법과 함께 투여된다.

[0299] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 테트라사이클린 반응 상태의 예는 또한 알츠하이머 질환, 알츠하이머 질환 관련 치매 (예를 들어, 픽 병), 파킨슨 및 다른 미만성 루이 소체 질환(Lewy diffuse body), 노인성 치매, 헌팅톤 질환, 조르주 질 드라 투레트 증후군(Gilles de la Tourette's syndrome), 다발성 경화증, 근위축성 측삭경화증 (ALS), 진행성 핵상안근 마비, 간질, 및 크로이츠펠트 야곱병; 자율 기능 질환, 예를 들어 고혈압 및 수면 장애, 및 신경정신과 질환, 예를 들어 우울증, 정신분열증, 분열정동형 장애, 코르사코프 정신병, 조증, 불안 장애, 또는 공포 장애; 학습 또는 기억 장애, 예를 들어 기억 상실 또는 나이 관련 기억 손실, 주의력 결핍 장애, 감정부전장애, 주요 우울 장애, 조증, 강박 장애, 항정신성 약물 사용 장애, 불안, 공황 장애, 뿐만 아니라 양극성 정동 장애, 예를 들어 심각한 양극성 정동 (기분) 장애 (BP 1), 양극성 정동 신경 질환, 예를 들어 편두통 및 비만과 같은 (그러나, 이로 한정되지 않는) 신경정신과 질환 및 신경퇴행성 질환 모두를 포함하는 신경 질환을 포함한다.

[0300] 추가 신경 질환은 예를 들어 미국정신의학회의 정신병의 진단 및 통계적 매뉴얼 (DSM)에 나열된 것을 포함하며, 이 중 가장 현대의 버전 전문이 본원에 참고로 포함된다.

[0301] 다른 구체예에서, 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병은 당뇨병이다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 당뇨병은 소아 당뇨병, 진성 당뇨병, 제1형 당뇨병, 또는 제2형 당뇨병을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 추가 구체예에서, 단백질 글리코실화는 본 발명의 테트라사이클린의 투여에 의해 영향을 받지 않는다. 다른 구체예에서, 본 발명의 테트라사이클린 화합물은 표준 당뇨병 치료법, 예를 들어 인슐린 요법 (이로 한정되는 것은 아님)과 함께 투여된다.

[0302] 다른 구체예에서, 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병은 뼈 질량 장애(bone mass disorder)이다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 뼈 질량 장애는 피검체 뼈가 뼈의 형성, 재생 또는 리모델링이 유리한 질환 및 상태인 질환을 포함한다. 예를 들어, 뼈 질량 장애는 골다공증 (예를 들어, 뼈 강도 및 밀도의 감소), 뼈 골절, 수술 절차와 관련한 뼈 형성 (예를 들어, 안면 재구성), 골형성 부전증 (취약성 골절), 저인산증(hypophosphatasia), 파제트병(Paget's disease), 섬유이형성증(fibrous dysplasia), 골화석증, 골수종 골질병, 및 원발성 부갑상선기능항진증과 관련될 수 있는 뼈 속의 칼슘 결핍을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 뼈 질량 장애는 뼈의 형성, 재생 또는 리모델링이 피검체에 유리한 모든 상태, 뿐만 아니라 본 발명의 테트라사이클린 화합물로 치료될 수 있는 피검체의 뼈 또는 골격 시스템과 관련한 모든 다른 질병을 포함한다. 추가 구체예에서, 뼈 질량 장애는 미국특허번호 5,459,135; 5,231,017; 5,998,390; 5,770,588; RE 34,656; 5,308,839; 4,925,833; 3,304,227; 및 4,666,897호에 기술된 것을 포함하며, 이러한 문헌 각각은 전문이 본원에 참고로 포함된다.

- [0303] 다른 구체예에서, 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병은 급성 폐 손상이다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 급성 폐 손상은 성인 호흡 장애 증후군 (ARDS), 펌프후 증후군(post pump syndrome), 및 외상을 포함한다. 외상은 외래 제제 또는 사건에 의해 야기된 살아있는 조직에 대한 임의의 손상을 포함한다. 외상의 예는 압박 손상, 단단한 표면과의 접촉, 또는 절단 또는 폐에 대한 다른 손상을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다.
- [0304] 본 발명의 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병은 또한 만성 폐 질환을 포함한다. 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 만성 폐 질환의 예는 천식, 낭포성 섬유증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 및 폐기종을 포함하지만, 이로 한정되는 것은 아니다. 추가 구체예에서, 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 치료될 수 있는 급성 및/또는 만성 폐 질환은 미국특허번호 5,977,091; 6,043,231; 5,523,297; 및 5,773,430호에 기술된 것을 포함하며, 이러한 문헌 각각은 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0305] 또 다른 구체예에서, 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병은 국소 빈혈, 뇌졸중 또는 허혈성 뇌졸중을 포함한다.
- [0306] 추가 구체예에서, 본 발명의 테트라사이클린 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 상술된 바와 같은 그리고 미국특허번호 6,231,894; 5,773,430; 5,919,775 및 5,789,395호에 기술된 질환을 치료하기 위해 사용될 수 있으며, 이러한 문헌은 본원에 참고로 포함된다.
- [0307] 다른 추가의 구체예에서, 본 발명의 테트라사이클린 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 통증, 예를 들어 염증성, 통각성, 또는 신경병 통증을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 통증은 급성 또는 만성 중 어느 하나일 수 있다.
- [0308] 다른 구체예에서, 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병은 피부 상처이다. 본 발명은 또한 급성 외상성 손상 (예를 들어, 절단, 화상, 긁힘, 등)에 대한 상피화된 조직 (예를 들어, 피부, 점막)의 치유 반응을 개선시키는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 급성 상처를 치유하기 위한 상피화된 조직의 능력을 개선시키기 위해 본 발명의 테트라사이클린 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하는 것을 포함한다. 이러한 방법은 치유 조직의 콜라겐 축적 속도를 증가시킬 수 있다. 이러한 방법은 또한 MMP의 교원분해성 및/또는 젤라틴용해성 활성을 감소시킴으로써 상피화된 조직에서 단백질가수분해 활성을 감소시킬 수 있다. 추가 구체예에서, 본 발명의 테트라사이클린 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 피부의 표면에 (예를 들어, 국소적으로) 투여된다. 추가 구체예에서, 본 발명의 테트라사이클린 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 상처 치유, 및 예를 들어 미국특허번호 5,827,840; 4,704,383; 4,935,412; 5,258,371; 5,308,839, 5,459,135; 5,532,227; 및 6,015,804에 기술된 바와 같은 다른 이러한 질환을 치료하기 위해 사용되며, 이러한 문헌 각각은 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0309] 또 다른 구체예에서, 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병은 피검체 (예를 들어, 대동맥 또는 혈관 동맥류 등을 갖거나 가질 위험이 있는 피검체)의 혈관 조직에서의 대동맥 또는 혈관 동맥류이다. 테트라사이클린 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 혈관 동맥류의 크기를 감소시키는데 효과적일 수 있거나, 이는 동맥류를 예방할 수 있도록 혈관 동맥류의 발병 이전에 피검체에 투여될 수 있다. 일 구체예에서, 혈관 조직은 동맥, 예를 들어, 대동맥, 예를 들어 복부 대동맥이다. 추가 구체예에서, 본 발명의 테트라사이클린 화합물은 미국특허번호 6,043,225 및 5,834,449에 기술된 질환을 치료하기 위해 사용되며, 이러한 문헌은 전문이 본원에 참고로 포함된다.
- [0310] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 본원에 기술된 본 발명의 방법에서 단독으로 하나 이상의 치료제와 함께 사용될 수 있다.
- [0311] 다른 치료제 또는 치료법과 "함께"라는 용어는 테트라사이클린 화합물의 동시 투여 및 다른 치료제 또는 치료법과 단일 병용 투약 형태로서, 또는 여러, 별도의 투약 형태로서의 동시 투여, 먼저 테트라사이클린 화합물 투여 후, 다른 치료제 또는 치료법의 투여, 및 먼저 다른 치료제 또는 치료법의 투여 후 테트라사이클린 화합물의 투여를 포함한다.
- [0312] 다른 치료제는 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병의 증상을 치료, 예방, 또는 감소시키기 위해 당해 분야에 공지된 임의의 제제일 수 있다. 추가 치료제(들)의 선택은 치료될 특정 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병을 기초로 한다. 이러한 선택은 치료 의사의 지식 내에 있다. 또한, 다른 치료제는 테트라사이클린 화합물의 투여와 함께 투여될 때에 환자에 대해 유익한 임의의 제제일 수 있다.

- [0313] 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 단독으로 또는 하나 이상의 항생제 및/또는 면역조절제 (예를 들어, 데옥시콜산, 매크로킨(Macrokine), 아바타셉트(Abatacept), 벨라타셉트(Belatacept), 인플릭시마브(Infliximab), 아달리무마브(Adalimumab), 세르톨리주마브 페골(Certolizumab pegol), 아펠리모마브(Afelimomab), 골리무마브(Golimumab), 및 FKBP/사이클로필린/칼시네우린: 타크롤리무스, 시클로스포린, 피메크롤리무스)와 함께 사용될 수 있다.
- [0314] 본원에서 사용되는 용어 "피검체"는 치료 또는 예방을 필요로 하는 포유동물, 예를 들어 반려 동물 (예를 들어, 개, 고양이, 등), 가축 동물 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 등), 및 실험 동물 (예를 들어, 랫트, 마우스, 기니 피그, 등)을 의미한다. 통상적으로, 피검체는 특정 치료를 필요로 하는 인간이다.
- [0315] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료"는 요망되는 약리학적 및/또는 생리학적 효과를 얻는 것을 지칭한다. 이러한 효과는 하기 결과들 중 하나를 일부 또는 실질적으로 달성하는 것을 포함할 수 있다: 질환, 질병 또는 증후군의 크기를 일부 또는 전부 감소; 질환과 관련한 임상적 증상 또는 지표를 경감 또는 개선; 질환, 질병 또는 증후군의 진행 가능성을 지연, 억제 또는 감소.
- [0316] 본원에서 사용되는 "예방하는" 또는 "예방"은 질환, 질병 또는 증후군의 발병 또는 발달 가능성을 감소시키는 것을 지칭한다.
- [0317] "유효량"은 피검체에서 요망되는 생물학적 반응을 유발시키는 활성 화합물 제제의 양을 의미한다. 일 구체예에서, 본 발명의 화합물의 유효량은 약 0.01 mg/kg/일 내지 약 1000 mg/kg/일, 약 0.1 mg/kg/일 내지 약 100 mg/kg/일, 또는 약 0.5 mg/kg/일 내지 약 50 mg/kg/일이다.
- [0318] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 중 하나 이상 및 임의적인 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는 조성물을 제조하는 방법을 포함하고, 통상적인 약제학적 기술을 포함하는 공정으로부터 얻어진 조성물을 포함한다.
- [0319] 본 발명의 조성물은 안구, 경구, 비강, 경피, 폐색(occlusion)을 갖거나 가지지 않는 국소, 정맥내 (환약(bolus) 및 주입 둘 모두), 흡입 가능 가능한, 및 주사 (복강내, 피하, 근육내, 종양내, 또는 비경구로) 제형을 포함한다. 조성물은 안구, 경구, 비강내, 설하로, 비경구로, 또는 직장으로 또는 흡입 또는 흡입제로 투여하기 위한, 투약 단위, 예를 들어 정제, 환제, 캡슐, 분말, 과립, 리포솜, 이온 교환 수지, 멸균 안구 용액, 또는 안구 전달 장치 (예를 들어, 콘택트 렌즈 및 유사한 촉진 속방출, 지효성 방출 또는 지속성 방출), 비경구 용액 또는 현탁액, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 점안액, 앰플, 자동 주입기 장치, 또는 좌약일 수 있다.
- [0320] 경구 투여를 위해 적합한 본 발명의 조성물은 고체 형태, 예를 들어 환제, 정제, 당의정, 캡슐 (각각은 속방출, 지효성 방출 및 지속성 방출 제형을 포함함), 과립, 및 분말; 및 액체 형태, 예를 들어 용액, 시럽, 엘릭시르, 에멀전, 및 현탁액을 포함한다. 안구 투여를 위해 유용한 형태는 멸균 용액 또는 안구 전달 장치를 포함한다. 비경구 투여를 위해 유용한 형태는 멸균 용액, 에멀전 및 현탁액을 포함한다.
- [0321] 본 발명의 조성물은 한 주에 한번 또는 한 달에 한번 투여를 위해 적합한 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 활성 화합물의 불용성 염은 근육내 주사 (예를 들어, 데카노에이트 염)를 위한 데포트 제제를 제공하기 위해 또는 안구 투여를 위한 용액을 제공하기 위해 구성될 수 있다.
- [0322] 본 발명의 조성물을 함유한 투약 형태는 치료 효과를 제공하기 위해 필수적인 유효량의 활성 성분을 함유한다. 조성물은 약 5,000 mg 내지 약 0.5 mg (바람직하게, 약 1,000 mg 내지 약 0.5 mg)의 본 발명의 화합물 또는 이의 염 형태를 함유할 수 있고, 선택된 투여 모드에 대해 적합한 임의의 형태로 구성될 수 있다. 조성물은 하루에 약 1 내지 약 5회 투여될 수 있다. 일일 투여 또는 포스트 주기적 투약이 이용될 수 있다.
- [0323] 경구 투여를 위해, 조성물은 바람직하게 예를 들어 500 내지 0.5 밀리그램의 활성 화합물을 함유한 정제 또는 캡슐 형태이다. 투약은 치료된 특정 환자 및 관련된 인자 (예를 들어, 연령, 체중, 규정식, 및 투여 시간), 치료될 증상의 중증도, 사용되는 화합물, 투여 모드, 및 제제의 농도에 따라 다를 것이다.
- [0324] 경구 조성물은 바람직하게 균일 조성물로서 제형화되며, 여기서 활성 성분은 혼합물 전반에 걸쳐 균일하게 분사되며, 이는 동일한 양의 본 발명의 화합물을 함유한 투약 단위로 용이하게 분할될 수 있다. 바람직하게, 조성물은 본 발명의 화합물 (또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)을 하나 이상의 임의적으로 존재하는 약제학적 담체 (예를 들어, 전분, 당, 희석제, 과립화제, 윤활제, 광택제, 결합제, 및 봉해제), 하나 이상의 임의적으로 존재하는 불활성 약제학적 부형제 (예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 착향제, 보존제, 착색제, 및 시럽), 하나 이상의 임의적으로 존재하는 통상적인 정제화 성분 (예를 들어, 옥수수 전분, 락토오스, 수크로오스, 소르비

톨, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 디칼슘 포스페이트, 및 임의의 다양한 검), 및 임의적인 희석제 (예를 들어, 물)과 혼합함으로써 제조된다.

- [0325] 결합제는 전분, 젤라틴, 천연 당 (예를 들어, 글루코오스 및 베타 락토오스), 옥수수 감미제 및 천연 및 합성 검 (예를 들어, 아카시아 및 트레거캔스)을 포함한다. 봉쇄제는 전분, 메틸 셀룰로오스, 아가, 및 벤토나이트를 포함한다.
- [0326] 정제 및 캡슐은 유리한 경구 투약 단위 형태를 나타낸다. 정제는 표준 기술을 이용하여 당코팅되거나 필름코팅될 수 있다. 정제는 또한 지연된, 조절 방출 치료 효과를 제공하기 위해 코팅되거나 달리 배합될 수 있다. 투약 형태는 내부 투약 및 외부 투약 성분을 포함할 수 있으며, 여기서 외부 성분은 내부 성분 위에 엔벨로프(envelope) 형태이다. 두 가지 성분은 위에서 분해를 방해하는 층 (예를 들어, 장 층(enteric layer)) 내부 성분을 십이지장으로 그대로 통과하게 하는 층 및 방출을 지연시키거나 지속시키는 층에 의해 추가로 분리될 수 있다. 다양한 장 및 비-장 층 또는 코팅 물질 (예를 들어, 폴리머 산, 셀락, 아세틸 알코올, 및 셀룰로오스 아세테이트 또는 이들의 조합)이 사용될 수 있다.
- [0327] 본 발명의 화합물은 또한 서방출 조성물을 통해 투여될 수 있다. 여기서, 조성물은 본 발명의 화합물 및 생분해성 서방출 담체 (예를 들어, 폴리머 담체) 또는 약리학적으로 허용 가능한 비-생분해성 서방출 담체 (예를 들어, 이온 교환 담체)를 포함한다.
- [0328] 생분해성 및 비-생분해성 서방출 담체는 당해 분야에 널리 알려져 있다. 생분해성 담체는 활성제(들)를 보유하고 제제를 방출시키기 위해 적합한 환경 (예를 들어, 수성, 산성, 염기성, 등)에서 서서히 분해/용해하는 입자 또는 매트릭스를 형성시키기 위해 사용된다. 이러한 입자는 그 안의 활성 화합물(들)을 방출시키기 위해 체액에서 분해/용해한다. 입자는 바람직하게 나노입자 또는 나노에멀전 (예를 들어, 약 1 내지 500 nm 직경, 바람직하게 약 50 내지 200 nm 직경, 및 가장 바람직하게 약 100 nm 직경의 범위)이다. 서방출 조성물을 제조하는 공정에서, 서방출 담체 및 본 발명의 화합물은 먼저 유기 용매에 용해되거나 분산된다. 얻어진 혼합물은 에멀전을 형성시키기 위해 임의적 표면 활성제(들)를 함유한 수용액에 첨가된다. 유기 용매는 이후에 서방출 담체 및 본 발명의 화합물을 함유한 입자의 콜로이드성 현탁액을 제공하기 위해 에멀전으로부터 증발된다.
- [0329] 본원에 기술된 화합물은 경구 투여를 위해, 또는 액체 형태, 예를 들어 수용액, 적합하게 가향 시럽, 수성 또는 오일 현탁액, 식용유를 갖는 가향 에멀전, 예를 들어 목화씨 오일, 참깨 오일, 코코넛 오일 또는 땅콩 오일, 등, 또는 엘릭시르 또는 유사한 약제학적 비히클 중에서 주사에 의해 도입될 수 있다. 수성 현탁액을 위한 적합한 분산화 또는 현탁화제는 합성 및 천연 검, 예를 들어 트레거캔스, 아카시아, 알기네이트, 텍스트란, 소듐 카복시메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 및 젤라틴을 포함한다. 적합한 가향 현탁화 또는 분산화제 중의 액체 형태는 또한 합성 및 천연 검을 포함한다. 비경구 투여를 위하여, 멸균 현탁액 및 용액이 요망된다. 일반적으로 적합한 보존제를 함유하는 등장성 제제는 정맥내 투여가 요망될 때에 이용된다.
- [0330] 화합물은 주사를 통해 비경구적으로 투여될 수 있다. 비경구 제형은 적절한 불활성 액체 담체에 용해되거나 이와 혼합된 활성 성분으로 이루어질 수 있다. 허용 가능한 액체 담체는 대개 용해도 또는 보존화를 돕기 위해 수성 용매 및 다른 임의적인 구성성분을 포함한다. 이러한 수성 용매는 멸균수, 링거액, 또는 등장성 염수 수용액을 포함한다. 다른 임의적 구성성분은 식물성 오일 (예를 들어, 땅콩 오일, 목화씨 오일, 및 참깨 오일), 및 유기 용매 (예를 들어, 솔케탈(solketal), 글리세롤 및 포르밀)를 포함한다. 멸균, 비-휘발성 오일은 용매 또는 현탁제로서 사용될 수 있다. 비경구 제형은 활성 성분을 액체 담체에 용해시키거나 현탁시킴으로서 제조되며, 이에 의해 최종 투약 단위는 0.005 내지 10 중량%의 활성 성분을 함유한다. 다른 첨가제는 보존제, 등장제, 가용화제, 안정화제, 및 통증 완화제(pain soothing agent)를 포함한다. 주사 가능한 현탁액이 또한 제조될 수 있으며, 이러한 경우에, 적절한 액체 담체, 현탁제, 등이 이용될 수 있다.
- [0331] 본 발명의 화합물은 적합한 비강내 비히클을 사용하여 비강내로 투여될 수 있다.
- [0332] 다른 구체예에서, 본 발명의 화합물은 흡입에 의해 폐로 직접적으로 투여될 수 있다.
- [0333] 본 발명의 화합물은 또한 적합한 국소 경피 비히클 또는 경피 패치를 사용함으로써 국소적으로 투여되거나 향상될 수 있다.
- [0334] 안구 투여를 위하여, 조성물은 바람직하게 안과 조성물 형태이다. 안과 조성물은 바람직하게 점안액 제형으로서 제형화되고 안구에 대한 투여를 촉진시키기 위해 적절한 용기에 채워지고, 예를 들어 적합한 피펫 고정된 점적기(dropper)에 채워진다. 바람직하게, 조성물은 멸균 및 수계로서, 정제수를 사용한다. 본 발명의 화합물 이외에, 안과 조성물은 a) 계면활성제, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르; b) 통상적으로 약 0.05 내

지 약 5.0% (wt/vol)의 범위의 농도의 증점제, 예를 들어 셀룰로오즈, 셀룰로오즈 유도체, 카복시비닐 폴리머, 폴리비닐 폴리머, 및 폴리비닐피롤리돈; c) (질소를 함유하고 임의적으로 Fe와 같은 자유 산소 흡수제를 포함하는 용기에 조성물을 저장하기 위한 대용제로서, 또는 이외에) 약 0.00005 내지 약 0.1% (wt/vol)의 농도의 항산화제, 예를 들어 부틸화된 하이드록시아니솔, 아스코르브산, 소듐 티오설페이트, 또는 부틸화된 하이드록시톨루엔; d) 약 0.01 내지 0.5% (wt/vol)의 농도의 에탄올; 및 e) 다른 부형제, 예를 들어 등장제, 완충제, 보존제 및/또는 pH 조절제 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 안과 조성물의 pH는 요망되게 4 내지 8의 범위 내이다.

[0335] 특정 구체예에서, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 추가 제제를 포함한다. 다른 치료제는 테트라사이클린 반응성 질환 또는 질병의 증상을 치료, 예방 또는 감소시킬 수 있는 임의의 제제일 수 있다. 대안적으로, 다른 치료제는 본 발명에서 테트라사이클린 화합물과 함께 투여될 때에 환자에게 유익한 임의의 제제일 수 있다.

[0336] 본 발명이 특히 본 발명의 예시 구체예를 참조로 하여 도시되고 기술되어 있지만, 첨부된 청구항들에 의해 포함되는 본 발명의 범위를 벗어나지 않으면서 형태 및 세부사항의 다양한 변형이 이루어질 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0337] 실시예

[0338] 하기 약어가 본 출원 전반에 사용된다.

[0339] Ac 아세틸

[0340] aq 수성

[0341] 9-BBN 9-보라바이사이클로[3.3.1]노난

[0342] BHT t-부틸 하이드록실 톨루엔

[0343] Bn 벤질

[0344] Boc 3차-부톡시카르보닐

[0345] Bu 부틸

[0346] dba 디벤질리텐아세톤

[0347] DCE 1,2-디클로로에탄

[0348] DCM 디클로로메탄

[0349] DEM 디에톡시메탄

[0350] DIBAL-H 디이소부틸알루미늄 하이드라이드

[0351] DIEA 디이소프로필에틸아민

[0352] DMAP 4-(디메틸아미노)피리딘

[0353] DME 디메톡시에탄

[0354] DMF N,N-디메틸포름아미드

[0355] DMPU 1,3-디메틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2(1H)-피리미돈

[0356] DMSO 디메틸설폭사이드

[0357] DPPB 1,4-비스(디페닐포스핀부탄)

[0358] ESI 이온화

[0359] Et 에틸

[0360] eq 당량

[0361] h 시간

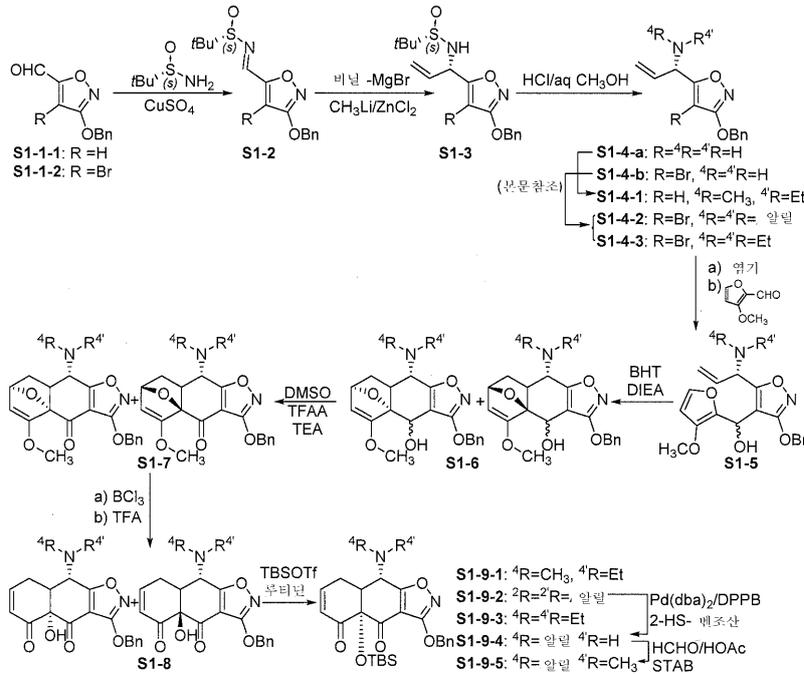
[0362]	HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
[0363]	i	아이소
[0364]	IBX	2-아이오독시벤조산
[0365]	LDA	리튬 디소프로필아미드
[0366]	LHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
[0367]	MHz	메가 헤르츠
[0368]	Ms	메틸설포닐
[0369]	MS	질량 분석법
[0370]	MTBE	메틸 t-부틸 에테르
[0371]	m/z	질량/전하 비
[0372]	MW	분자량
[0373]	NCS	N-클로로석신이미드
[0374]	NDMBA	1,3-디메틸바르비투르산
[0375]	NMO	N-메틸모르폴린 N-옥시드
[0376]	NMR	핵자기 공명 분광법
[0377]	Ph	페닐
[0378]	P	프로필
[0379]	s	2차
[0380]	t	3차
[0381]	TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
[0382]	TEA	트리에틸아민
[0383]	Tf	트리플루오로메탄설포닐
[0384]	TFA	트리플루오로아세트산
[0385]	TFAA	트리플루오로아세트산 무수물
[0386]	THF	테트라하이드로푸란
[0387]	TLC	박막 크로마토그래피
[0388]	TMEDA	N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민
[0389]	TMP	2,2,6,6-테트라메틸피페리딘
[0390]	STAB	소듐 트리아세톡시보로하이드라이드

[0391] 본원에 기술되는 화합물을 하기 도식에 따라 합성하였다. 하기에 기재된 특정 방법 및 화합물은 비제한적인 것으로 의도된다. 본원에서의 도식 내 화학 구조는 동일한 변수명(즉, R¹, R², R³, 등)에 의해 정의되거나 정의되지 않거나 간에, 이에 따라 본원의 화합물 화학식에서의 상응하는 위치의 화학기 정의(모이더티, 원자 등)에 맞게 규정되는 변수를 나타낸다. 또 다른 화합물의 합성에 사용하기 위한 화합물 구조에서의 화학기의 적합성은 당업자들에게 알려져 있다.

[0392] 본원의 도식에 명확하게 보여지지 않는 경로 내에 있는 것들을 포함하는, 본원에서 기술되는 화합물 및 이들의 합성 전구체를 합성하는 추가의 방법은 당해 통상의 기술을 지닌 화학자들의 방법 내에 있는 것이다. 적용가능

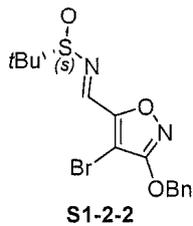
한 화합물을 합성하는데 유용한 합성 화학 변형 및 보호기 방법론(보호 및 탈보호)은 당해 공지되어 있으며, 예를 들어 문헌(Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and Paquette, L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) 및 이들의 후속 발행판)에 기재된 것들을 포함한다.

[0393] 도식 1



[0394]

[0395] 다음 화합물을 도식 1에 따라 제조하였다.

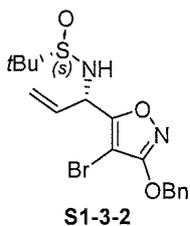


[0396]

[0397] 알데하이드 S1-1 (12.16 g, 43.11 mmol, 1.0 eq, 미국 특허 제7,763,373호를 포함하는 문헌의 절차에 따라 제조됨), (S)-3차-부틸설피나미드 (6.27 g, 51.73 mmol, 1.2 eq) 및 CuSO₄ (4.82 g, 30.16 mmol, 0.7 eq)의 혼합물에 질소 하에 무수 톨루엔 (85 mL)을 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 40°C로 밤새 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 물 (130 mL)로 희석하였다. 생성되는 혼합물을 EtOAc (130 mL, 이후, 2 × 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 5%→15% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S1-2-2을 걸쭉한 황색 오일(15.29 g, 92%)로서 수득하였다:

[0398]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.47 (s, 1 H), 7.48-7.46 (m, 2 H), 7.42-7.35 (m, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 1.26 (s, 9 H); MS (ESI) m/z 385.02, 387.05 (M+H).



[0399]

[0400]

THF (75 mL) 중의 ZnCl₂ (5.22 mL, MeTHF 중의 1.9 M, 9.92 mmol, 0.25 eq)의 용액에 내부 온도를 -58°C 미만으로 유지하면서 MeLi의 용액(6.61 mL, DEM 중의 3.0 M, 19.84 mmol, 0.5 eq)을 첨가하였다. 염화비닐 마그네슘 (37.2 mL, THF 중의 1.6 M, 59.53 mmol, 1.5 eq)을 -52°C 미만에서 첨가하였다. THF (50 mL)중의 이민 S1-2-2 (15.29 g, 39.68 mmol, 1.0 eq)의 용액을 내부 온도를 -76°C 미만으로 유지하면서 한시간에 걸쳐 캐놀라를 통해 적가하였다. 형성된 반응 용액을 -78°C에서 추가 한시간 동안 교반시키고, 시트르산 수용액 (80 mL 물 중의 8 g)으로 쿨링하여 내부 온도가 -3°C로 상승되게 하였다. 생성되는 혼합물을 EtOAc (150 mL, 이후, 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 30%→38% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S1-3-2 (15.46 g)을 주 부분입체이성질체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.43 (m, 2 H), 7.40-7.34 (m, 3 H), 5.96-5.88 (m, 1 H), 5.39 (d, *J* = 17.7 Hz, 1 H), 5.34 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 5.11 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 3.78 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 1.23 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 413.05, 415.05 (M+H).

[0401]



[0402]

[0403]

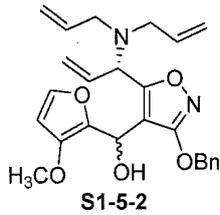
메탄올 (122 mL) 중의 화합물 S1-3-2 (15.46 g, 37.4 mmol, 1 eq)의 용액에 진한 수성 염산(6.23 mL, 74.8 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 실온에서 50분 후, 출발물질의 소비가 LC/MS에 의해 나타났다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (150 mL)과 포화된 수성 NaHCO₃ (150 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리시켰다. 수성층을 추가로 EtOAc (2 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 생성물 S1-4-b를 수득하였다: MS (ESI) *m/z* 309.07, 311.04 (M+H). 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0404]

THF (110 mL) 중의 상기 중간체 S1-4-b, NaI (560 mg, 3.74 mmol, 0.1 eq) 및 K₂CO₃ (12.9 g, 93.5 mmol, 2.5 eq)의 혼합물에 알릴 브로마이드 (14.6 mL, 168.3 mmol, 4.5 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 65°C로 밤새 가열하였다. 이후, 알릴 브로마이드 (7 mL, 80.7 mmol, 2.2 eq)를 더 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 65°C에서 밤새 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하였다. 이후, 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 1%→10% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S1-4-2 (11.32 g, 3단계에 걸쳐 74%)을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.45 (m, 2 H), 7.41-7.34 (m, 3 H), 6.02-5.94 (m, 1 H), 5.84-5.73 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.31-5.28 (m, 1 H), 5.24-5.16 (m, 3 H), 5.14-5.11 (m, 2 H), 4.60-4.59 (m, 1 H), 3.29 (dd, *J* = 7.3, 14.6 Hz, 2 H), 3.04 (dd, *J* = 6.7, 14.6 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 389.16, 391.15 (M+H).

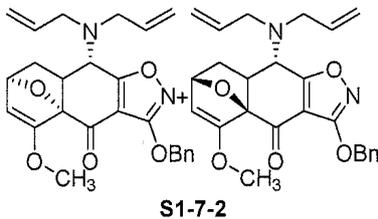
[0405]



[0406]

[0407]

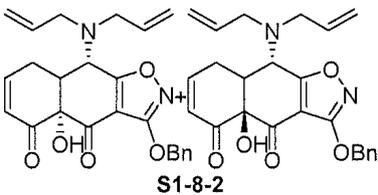
THF (110 mL) 중의 브로마이드 S1-4-2 (11.32 g, 29.08 mmol, 1 eq)의 용액에 터보 그리그나르드 용액(Turbo Grignard solution)(THF 중의 1.3 M, 26.8 mL, 34.89 mmol, 1.2 eq)을 -10°C 에서 적가하였다. 형성된 반응 용액을 30분 동안 상기 온도에서 교반시키고, 냉각조를 제거하였다. 반응물을 0°C 로 가온시킨 후, -30°C 로 냉각시켰다. 이후, THF (20 mL) 중의 3-메톡시-2-푸르알데하이드 (4.40 g, 34.89 mmol, 1.2 eq)의 용액을 10분에 걸쳐 -30°C 내지 -40°C 에서 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 30분 동안 -30°C 에서 교반시키고, -15°C 로 가온되게 하였다. 포화된 수성 NH_4Cl 을 첨가하고, 생성되는 반응 혼합물을 EtOAc (120 mL, 이후, 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 1%→20% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S1-5-2 (~1:1 부분입체이성질체)을 수득하였다: MS (ESI) m/z 437.25 (M+H).



[0408]

[0409]

이전 단계로부터의 생성물 S1-5-2를 60 mL의 DMSO 중에 용해시켰다. 디이소프로필에틸아민 (5.57 mL, 31.99 mmol, 1.1 eq) 및 BHT (~100 mg, 0.454 mmol, 0.016 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 진공처리한 후, 질소로 충전시켰다. 이러한 탈기 과정을 4회 반복하였다. 이후, 반응 혼합물을 23시간 동안 92°C 에서 교반시켜 중간체 S1-6-2를 수득하였다. 반응 용액을 실온으로 냉각시켰다. 에틸 아세테이트 (120 mL) 및 트리에틸 아민 (12.97 mL, 93.06 mmol, 3.2 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C 로 냉각시켰다. TFAA (6.47 mL, 46.53 mmol, 1.6 eq)를 5분에 걸쳐 0 내지 4°C 에서 첨가하였다. 35분 동안 0°C 에서 교반한 후, TFAA (1.4 mL, 10.07 mmol, 0.35 eq)를 0 내지 4°C 에서 더 첨가하고, 반응물을 또 다른 30분 동안 0°C 에서 교반시켰다. 물 (120 mL)을 반응물에 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후, 두 층을 분리시켰다. 수성 층을 에틸 아세테이트(150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (150 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 5%→50% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 생성물 S1-7-2 (~3:1 부분입체이성질체, 10.8 g, 3단계에 걸쳐 86%)을 연한 갈색을 띠는 고형물로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 435.24 (M+H).

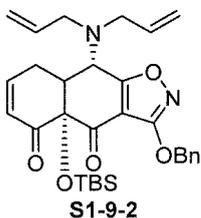


[0410]

[0411]

상기 화합물 S1-7-2를 DCM (70 mL) 중에 용해시키고, 형성된 용액을 -30°C 로 냉각시켰다. DCM 중의 BCl_3 (1 M, 29.83 mL, 29.83 mmol, 1.2 eq)의 용액을 -20°C 내지 -30°C 에서 첨가하였다. 40분 동안 동일한 온도에서 교반한 후, DCM 중의 BCl_3 (1 M, 0.5 eq)를 -20°C 내지 -30°C 에서 더 첨가하였다. 동일 온도에서 30분 동안 교반한 후, 반응물을 Aq. 20% $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (100 mL)로 켄칭시켰다. 두 층을 분리하였다. 수성층을 DCM (30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하였다. 형성된 유기층을 ~100 mL로 농축시키고, 이것에 TFA

(9.6 mL, 124.3 mmol, 5.0 eq)를 첨가하였다. 형성된 진갈색을 띄는 반응 용액을 실온에서 1.5시간 동안 교반시켰다. Aq. 20% K₃PO₄ (250 mL)를 첨가하여 pH를 ~8로 조절하였다. 두 층을 분리하였다. 수성층을 DCM (2×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물 S1-8-2을 수득하였다: MS (ESI) *m/z* 421.21 (M+H).



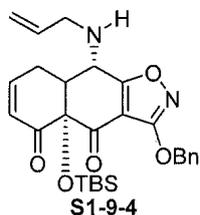
[0412]

[0413]

이전 단계로부터의 미정제 생성물 S1-8-2를 EtOAc (80 mL) 중에 용해시켰다. 반응 용액을 빙수조로 냉각시켰다. 2,6-루티딘 (4.62 mL, 39.8 mmol, 1.6 eq)을 반응 혼합물에 첨가한 후, TBSOTf (7.42 mL, 32.32 mmol, 1.3 eq)를 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 냉각조를 제거하였다. 반응 혼합물을 실온에서 50분 동안 교반시켰다. 반응물을 물로 켄칭시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 1%→10% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 연오렌지색 고형물을 얻었으며, 이후 이를 헥산(50 mL)과 함께 밤새 교반시키고, 여과하였다. 필터 케익을 고진공 하에서 건조시켜 요망되는 생성물 S1-9-2 (7.07 g, 2단계에 걸쳐 53%)을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.44 (m, 2 H), 7.36-7.29 (m, 3 H), 6.87-6.83 (m, 1 H), 6.03-6.00 (m, 1 H), 5.73-5.63 (m, 2 H), 5.30 (s, 2 H), 5.15 (d, *J* = 17.1 Hz, 2 H), 5.10 (d, *J* = 9.8 Hz, 2 H), 4.05 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.24-3.17 (m, 4 H), 2.87-2.66 (m, 3 H), 0.78 (s, 9 H), 0.20 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 535.33 (M+H).

[0414]



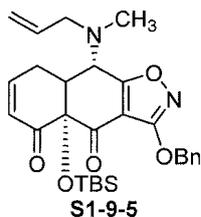
[0415]

[0416]

Pd(dba)₂ (98 mg, 0.171 mmol, 0.1 eq) 및 DPPB (73 mg, 0.171 mmol, 0.1 eq)의 혼합물을 THF (1.5 mL) 중에 용해시켰다. 형성된 반응 용액을 실온에서 15분 동안 교반시키고, THF (8 mL) 중의 예는 S1-9-2 (915 mg, 1.71 mmol, 1 eq) 및 2-메르캅토벤조산 (343 mg, 2.22 mmol, 1.3 eq)의 용액에 첨가하였다. 형성된 오렌지색 반응 용액을 실온에서 질소 하에 3일 밤새 교반시켰다. 이후, 포화된 Aq. NaHCO₃를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 EtOAc (40 mL, 이후 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 1%→30% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S1-9-4 (196 mg, 23%)을 SM (138 mg, 15%) 및 디-탈알릴화 생성물 (239 mg, 31%)과 함께 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.46 (m, 2 H), 7.38-7.32 (m, 3 H), 6.84 (br s, 1 H), 6.09 (dt, *J* = 10.4, 1.8 Hz, 1 H), 5.85-5.84 (br m, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 5.25 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 5.15 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 3.82 (br s, 1 H), 3.55 (dd, *J* = 5.5, 13.4 Hz, 1 H), 3.42 (br s, 1 H), 2.78 (br s, 3 H), 0.76 (s, 9 H), 0.14 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 495.24 (M+H).

[0417]



[0418]

[0419]

DCM (5 mL) 중의 화합물 S1-9-4 (196 mg, 0.396 mmol, 1 eq)의 용액에 HCHO (물 중의 37wt%, 88 μ l, 1.19 mmol, 3.0 eq), HOAc (34 μ l, 0.594 mmol, 1.5 eq) 및 STAB (126 mg, 0.594 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, STAB (0.5 eq)를 더 첨가하였다. 형성된 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이후 포화된 Aq. NaHCO₃를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 DCM (20 mL, 이후 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 1%→10% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S1-9-5 (155 mg, 77%)을 백색 포움성 고형물로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.44 (m, 2 H), 7.35-7.28 (m, 3 H), 6.89-6.86 (m, 1 H), 6.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 5.73-5.63 (m, 1 H), 5.30 (s, 2 H), 5.17 (d, *J* = 17.1 Hz, 1 H), 5.10 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 3.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.34-3.26 (m, 2 H), 2.83-2.71 (m, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 0.78 (s, 9 H), 0.20 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 509.24 (M+H).

[0420]



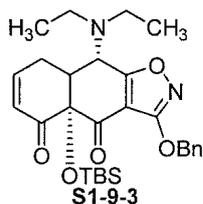
[0421]

[0422]

메탄올 (30 mL) 중의 화합물 S1-3-2 (3.93 g, 9.51 mmol, 1 eq)의 용액에 진한 수성 염산 (1.59 mL, 19.11 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 40분 동안 교반시켜 중간체 S1-4-b를 수득하였다. 반응 용액을 0°C로 냉각시켰다. NaOAc (2.44 g, 29.77 mmol, 3.13 eq), 아세트알데하이드 (4.75 mL, 84.64 mmol, 8.9 eq) 및 피콜린-보란(2.00 g, 18.73 mmol, 1.97 eq)를 차례로 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 1시간 30분 동안 교반시켰다. 물 (10 mL)을 첨가한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물에 진한 수성 염산 (3.38 mL) 및 물 (10 mL)을 첨가하였다. 형성된 용액을 MTBE로 추출하고, 유기 상을 폐기하였다. 수성층에 톨루엔 (40 mL)을 첨가한 후, NaOH 수용액(6 N, 7.9 mL)을 첨가하여 수성층이 pH~9가 되게 하였다. 유기 상을 분리하고, 수성층을 톨루엔 (20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 0%→25% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S1-4-3 (3.09 g, 89%) 무색 액체로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.44 (m, 2 H), 7.40-7.32 (m, 3 H), 6.05-5.97 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 5.29-5.21 (m, 2 H), 4.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 2.73-2.64 (m, 2 H), 2.54-2.46 (m, 2 H), 1.02 (t, *J* = 6.7 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 365.17, 367.17 (M+H).

[0423]



[0424]

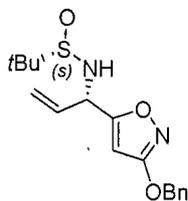
[0425]

이속사졸 S1-4-3 (3.09 g)로부터 화합물 S1-9-2에 대해 동일한 합성 순서(푸르알데하이드 외에, 디엘스-알더(Diels-Alder), 산화, BCl₃ 옥소-브릿지 열림 및 TBS 보호)를 사용하여 42%의 전체 수율로 화합물 S1-9-3을 제

조하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.43 (m, 2 H), 7.34-7.27 (m, 3 H), 6.90-6.86 (m, 1 H), 6.05 (dd, *J* = 3.0, 10.4 Hz, 1 H), 5.28 (s, 2 H), 3.89 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 2.91-2.56 (m, 7 H), 0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 6 H), 0.78 (s, 9 H), 0.21 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 511.34 (M+H).

[0426]



S1-3-1

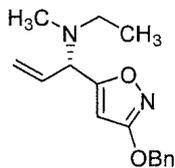
[0427]

[0428]

THF (125 mL) 중의 ZnCl₂ (12.13 mL, MeTHF 중의 1.85 M, 22.44 mmol, 0.275 eq)의 용액에 내부 온도를 -55°C 미만으로 유지하면서 MeLi의 용액(13.6 mL, DEM 중의 3.0 M, 40.80 mmol, 0.5 eq)을 첨가하였다. 염화비닐 마그네슘 (76.5 mL, THF 중의 1.6 M, 122.4 mmol, 1.5 eq)을 -61°C 미만에서 첨가하였다. THF (75 mL) 중의 이민 S1-2-1 (25 g, 81.60 mmol, 1.0 eq, S1-2-2에 대해 사용된 유사한 절차에 의해 S1-1-1로부터 제조됨)의 용액을 1시간 20분에 걸쳐 내부 온도를 -74°C 미만으로 유지하면서 케놀라를 통해 적가하였다. 형성된 반응 용액을 추가의 35분 동안 -78°C에서 교반시키고, 시트르산 수용액 (125 mL 물 중의 12.5 g)으로 쉐킹시켜 내부 온도가 -35°C로 상승되게 하였다. 생성되는 혼합물을 실온으로 가온시키고, EtOAc (200 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 요망되는 생성물 S1-3-1 (dr=99.3:0.7)을 정량적 수율로 연황색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.33 (m, 5 H), 5.96-5.87 (m, 1 H), 5.92 (s, 1 H), 5.43 (d, *J* = 17.1 Hz, 1 H), 5.37 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 5.03 (dt, *J* = 1.2, 6.1 Hz, 1 H), 3.77 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 1.23 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 335.20 (M+H).

[0429]



S1-4-1

[0430]

[0431]

메탄올 (200 mL) 중의 상기 미정제 물질 S1-3-1의 용액에 진한 수성 염산 (13.7 mL, 164 mmol, 2.01 eq)을 10 내지 15°C에 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반시켜 일차 아민 중간체 S1-4-a를 수득하였다. 반응 용액을 0°C로 냉각시켰다. 이후, NaOAc (20.08 g, 244.8 mmol, 3.0 eq) 및 피콜린-보란 (8.37 g, 81.60 mmol, 1 eq)을 차례로 첨가하였다. 이후, EtOH (50wt%, 8.15 mL, 81.60 mmol, 1.0 eq) 중의 아세트알데하이드의 용액을 적가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 50분 동안 교반시켰다. 염산 수용액 (1 N, 280 mL)을 첨가한 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물에 수성 염산 (1 N, 50 mL)을 첨가하였다. 형성된 용액을 MTBE (400 mL)로 추출하고, 유기 상을 폐기하였다. 수성층을 NaOH 수용액(6 N, 58 mL)을 사용하여 pH=8로 염기성화시켰다. 생성되는 혼합물을 톨루엔 (300 mL, 이후, 150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 5%→30% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 모노-에틸아민 중간체 (15.24 g, 2단계에 걸쳐 72%)를 황색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.31 (m, 5 H), 5.91-5.82 (m, 1 H), 5.79 (s, 1 H), 5.31-5.22 (m, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 4.29 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 2.69-2.56 (m, 2 H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 259.14 (M+H).

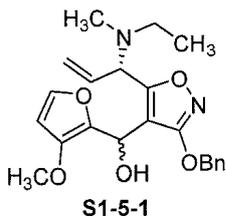
[0432]

[0433]

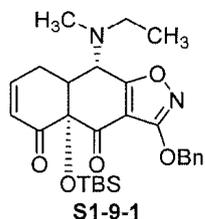
MeCN (90 mL) 중의 상기 모노-에틸 아민 (15.24 g, 59.0 mmol, 1 eq)의 용액에 0°C에서 HCHO (13.2 mL, 177

mmol, 3 eq)를 첨가한 후, HOAc (6.75 mL, 118 mmol, 2 eq) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (15.0 g, 70.8 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 포화된 중탄산나트륨 수용액 (320 mL)을 서서히 첨가하여 쉼시켰다. 생성되는 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시키고, EtOAc (150 mL, 이후, 100 mL)로 추출하였다. 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 10%→25% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S1-4-1 (15.89 g, 99%)을 연황색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.33 (m, 5 H), 5.98-5.89 (m, 1 H), 5.78 (s, 1 H), 5.30-5.24 (m, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 4.20 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 2.51-2.40 (m, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.05 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 273.15 (M+H).



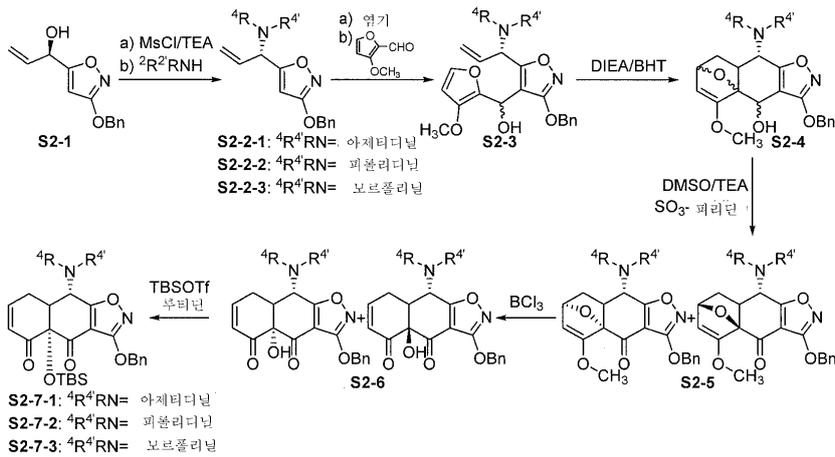
DME (29.8 mL) 중의 이속사졸 S1-4-1 (14.88 g, 54.64 mmol, 1 eq)의 용액에 THF 중의 TMPMgCl · LiCl (0.97 M, 81.67 mL, 79.22 mmol, 1.45 eq)의 용액을 -5°C 내지 -2°C에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 형성된 반응 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반시킨 후, -78°C로 냉각시켰다. THF (65 mL) 중의 푸르알데하이드 (10.34 g, 81.96 mmol, 1.5 eq)의 용액을 25분에 걸쳐 -71°C 미만에서 캐놀라를 통해 반응 혼합물에 적가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 3.5시간에 걸쳐 -17°C로 가온되게 하고, 포화된 NH₄Cl (300 mL)로 쉼시켰다. 생성되는 혼합물을 에틸 아세테이트 (350 mL)로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 포화된 NH₄Cl (2×150 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 미정제 생성물 S1-5-1 (~1:1 부분입체이성질체)을 추가의 정제 없이 다음 반응에 직접 사용하였다.



미정제 부가 생성물 S1-5-1로부터 화합물 S1-9-2에 대해 동일한 합성 순서(디엘스-알더(Diels-Alder), 산화, BCl₃ 옥소-브릿지 열림 및 TBS 보호)를 사용하여 5단계에 걸쳐 26% 수율로 화합물 S1-9-1을 제조하였다:

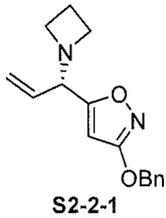
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.43 (m, 2 H), 7.35-7.28 (m, 3 H), 6.90-6.87 (m, 1 H), 6.06-6.03 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 3.81 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 2.84-2.63 (m, 5 H), 2.28 (s, 3 H), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 0.78 (s, 9 H), 0.20 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 497.18 (M+H).

[0440] 도식 2



[0441]

[0442] 다음 화합물을 도식 2에 따라 제조하였다.



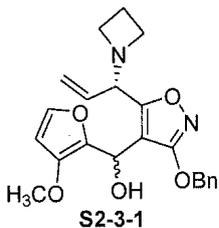
[0443]

[0444] 아제티딘 (8.31 g, 88.82 mmol, HCl 염) 및 수산화나트륨 (3.375 g, 84.38 mmol)을 빙수조로 냉각시키면서 25 mL 에탄올 중에서 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 10 mL 디클로로메탄으로 희석시켰다. 또 다른 플라스크에서, 알릴 알코올 1 (3.42 g, 14.8 mmol, 1.0 eq) 및 트리에틸아민 (1.94 g, 19.24 mmol, 1.3 eq)을 디클로로메탄 (34 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 -20 내지 -15°C로 냉각시켰다. 상기 온도에서, MsCl (2.03 g, 17.76 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 0.5시간 동안 교반시켰다. 상기 아제티딘 유리 염기 (6 eq)를 -20°C에서 20분 이내로 반응 혼합물에 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 주말에 걸쳐 냉동고에 두었다. 물 (100 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 유기층을 분리시키고, 농축시켜 5 g 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 35 mL의 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 에틸 아세테이트화 용액을 수성 염산 (1 N, 20 mL 및 0.5 N, 10 mL)으로 추출하였다. 합한 수용액을 10 mL의 MTBE로 세척한 후, 수성 수산화나트륨 (2 N, 15 mL)로 염기성화시켰다. 혼합물을 MTBE (30 mL 및 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 물 및 염수로 세척하고, 농축시켜 2.2 g의 생성물을 수득하였다. 이 생성물을 헥산 및 에틸 아세테이트 (2:1, 150 mL)로 용리되는 10 g 실리카 겔 컬럼에 로딩하여 1.6 g의 생성물 2-2-1을 수득하였다:

[0445]

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.30 (m, 5 H), 5.78 (s, 1 H), 5.75-5.66 (m, 1 H), 5.29 (d, $J=17.1$ Hz, 1 H), 5.23 (d, $J=8.72$ Hz, 1 H), 5.22 (s, 2 H), 3.85 (d, $J=8.24$ Hz, 1 H), 3.21 (m, 4 H), 2.06 (m, 2 H); MS (ESI) m/z 271.1 (M+H).

[0446]



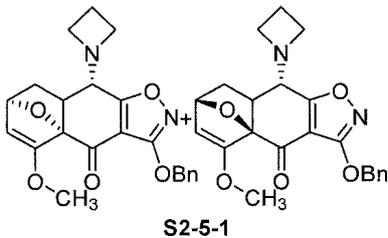
[0447] 화합물 2-2-1 (1.6 g, 5.93 mmol)을 16 mL의 THF 중에 용해시키고, 액체 질소/에탄올 조를 사용하여 -100°C로 냉각시켰다. n-BuLi의 용액(2.5 M, 2.84 mL, 7.11 mmol, 1.2 eq)을 -101°C 내지 -99°C에서 첨가하자 금색 용

액이 수득되었다. 용액을 점차적으로 -64℃까지 가온시켰다. 이후, 자주색 용액을 -70℃로 냉각시켰다. 3.5 mL THF 중의 3-메톡시-2-푸르알데하이드 (0.90 g, 7.11 mmol, 1.2 eq)의 용액을 -62℃ 미만에서 반응 혼합물에 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 점차적으로 -5℃까지 가온시켰다. 반응물을 20 mL의 염화암모늄 포화수 용액으로 켄칭시키고, MTBE (30 mL 및 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 농축시켜 2.5 g의 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 8 g 실리카 겔 컬럼에 로딩하고, 헥산 및 에틸 아세테이트 (5:1)로 용리시켜 1.8 g의 S2-3-1를 걸쭉한 오일로 두 개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다.



[0448]

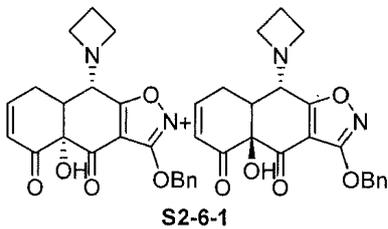
[0449] 화합물 2-3-1 (2.5 g, 6.31 mmol)을 30 mL의 디옥산 중에 용해시켰다. 용액에 디이소프로필에틸아민 (0.90 g, 6.94 mmol, 1.1 eq) 및 BHT (25 mg)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 95℃에서 1주일 교반시켰다. 혼합물을 증발 건조시켜 1.94 g의 미정제 생성물 S2-4-1을 4개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다. 미정제 생성물을 다음 단계에서 직접 사용하였다.



[0450]

[0451] 화합물 2-4-1 (1.94 g, 4.90 mmol)을 20 mL의 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 용액에 DMSO (1.53 g, 19.6 mmol, 4.0 eq) 및 트리에틸아민 (1.98 g, 19.6 mmol, 4.0 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 빙수 냉각조로 냉각시켰다. 삼산화황 피리딘 착물 (1.95 g, 12.25 mmol, 2.5 eq)를 첨가하였다. 첨가 후, 냉각조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 추가의 0.3 g의 삼산화황 피리딘 착물을 첨가하였다. 추가의 0.5 시간 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 빙수 냉각조로 냉각시키고, 물로 켄칭시켰다. 유기층을 분리하고, 물 및 염수로 세척하고, 농축시켜 1.05 g의 화합물 S2-5-1을 2개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 395.1 (M+H).

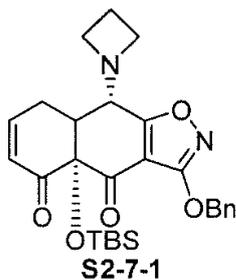
[0451]



[0452]

[0453] 화합물 2-5-1 (1.0 g, 2.54 mmol)을 20 mL의 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 용액을 냉각시켰다. 디클로로메탄 중의 BCl₃ 1 M 용액(3.81 mL, 3.81 mmol, 1.5 eq)을 -13℃ 내지 -15℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반시킨 후, 20 mL 20% 인산칼륨 3염기성 수용액으로 켄칭시켰다. 두 층을 분리하였다. 수성층을 10 mL의 디클로로메탄로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 농축시켜 0.7 g의 미정제 생성물 S2-6-1 (두 개의 부분입체이성질체의 혼합물)을 갈색 오일로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 381.1 (M+H).

[0453]



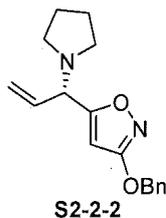
[0454]

[0455]

화합물 S2-6-1 (0.7 g, 1.84 mmol)을 10 mL 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 용액을 빙수조로 냉각시켰다. 용액에 2,6-루티딘 (0.34 mL, 2.94 mmol, 1.6 eq)을 첨가한 후, TBSOTf (0.55 mL, 2.39 mmol, 1.3 eq)를 첨가하였다. 반응물을 1시간 동안 빙수 냉각과 함께 교반시킨 후, 10 mL의 물로 켄칭시켰다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 농축시켜 1 g의 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 20 g 실리카 겔 컬럼 상에 로딩시키고, 헥산 및 에틸 아세테이트 (6 대 1, 280 mL)로 용리시켜 140 mg 생성물 S2-7-1을 백색 고형물로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.42 (m, 2 H), 7.36-7.26 (m, 3 H), 6.91-6.83 (m, 1 H), 6.04-5.99 (m, 1 H), 5.32 (s, 2 H) 3.66-3.56 (m, 3 H), 3.30-3.22 (m, 2 H), 2.88-2.70 (m, 2 H), 2.44-2.38 (m, 1 H), 2.12-2.04 (m, 2 H), 0.77 (s, 9 H), 0.22 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 495.2 (M+H).

[0456]



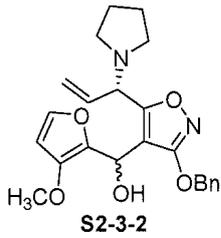
[0457]

[0458]

화합물 S2-1 (10 g, 43.3 mmol, 1.0 eq) 및 트리에틸아민 (7.85 mL, 56.3 mmol, 1.3 eq)를 150 mL의 디클로로메탄 중에서 혼합하였다. 용액을 -27°C로 냉각시켰다. 순수한 MsCl (3.85 mL, 49.8 mmol, 1.15 eq)을 온도를 -20°C 미만으로 유지하면서 반응 혼합물에 적가하였다. 추가 30분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 추가로 냉각시키고, 2,2,2-트리플루오로에탄올 (24 mL)을 -32°C 미만에서 첨가하였다. 피롤리딘 (22.4 mL, 259.8 mmol, 6.0 eq)을, 온도를 -32°C 내지 -25°C로 유지하면서 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 15분 동안 교반시킨 후, 냉동고(-23°C)에서 밤새 저장하였다. 물 (100 mL)을 첨가하여 반응물을 켄칭시켰다. 두 층을 분리하였다. 유기층을 건조한 상태로 농축시켰다. 잔류물을 200 mL의 MTBE 중에 용해시켰다. 100 mL의 물로 3회 세척한 후, MTBE 용액을 빙수조로 냉각시켰다. 수성 HCl (1 M, 100 mL)을 10°C 미만에서 첨가하였다. 두 층을 분리하였다. 수성층에 10°C 미만에서 2 N NaOH를 첨가하여 pH를 염기성으로 조절하였다. 혼합물을 200 mL의 MTBE로 추출하였다. MTBE 용액을 건조한 상태로 농축시켜 10 g의 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 40 g 실리카 겔 컬럼을 사용하여 정제하여 7 g의 생성물 2-2-2를 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.32 (m, 5 H), 6.04-5.95 (m, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 5.34-5.21 (m, 2 H), 5.25 (s, 2 H), 3.96 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 2.52-2.49 (m, 4 H), 1.85-1.74 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 285.1 (M+H).

[0459]



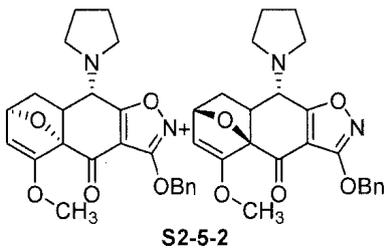
[0460]

[0461] 화합물 2-2-2 (7.0 g, 24.6 mmol, 1.0 eq)를 THF 중에 용해시켰다. 용액을 물/얼음/메탄올 배치로 냉각시켰다. 반응 혼합물에 TMPMgCl-LiCl (1.0 M, 34.4 mL, 1.4 eq)를 0℃에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 추가 0.5시간 동안 교반시킨 후, -50℃로 냉각시켰다. 3-메톡시-2-푸르알데하이드 (3.42 g, 27.1 mmol, 1.1 eq)를 -50℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 점차적으로 2.5 시간 내로 -7℃까지 가온시킨 후, 70 mL의 염화암모늄 포화수용액으로 킨칭시켰다. 두 층을 분리하였다. 수성층을 2회 에틸 아세테이트(각각 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 암모늄 클로라이드 포화수용액 (30 mL), 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 차례로 세척하였다. 농축 후, 미정제 생성물을 230 g 실리카 겔 컬럼 상에 로딩시키고, 헥산 및 에틸 아세테이트를 용리시켜 5.8 g의 생성물 S2-3-2을 두 개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 411.2 (M+H).



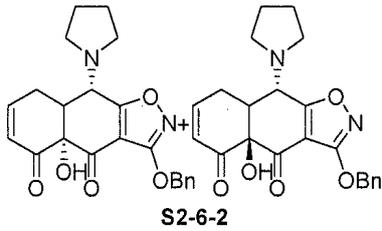
[0462]

[0463] 화합물 2-3-2 (5.8 g, 14.15 mmol)를 60 mL의 디옥산 중에 용해시켰다. 용액에 디이소프로필에틸아민 (2.01 g, 15.56 mmol, 1.1 eq) 및 BHT (50 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 95℃에서 1주일 동안 교반시켰다. 혼합물을 농축시킨 후, 고진공 하에서 건조시켜 6.2 g의 미정제 생성물 S2-4-2를 4 개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 411.2 (M+H).



[0464]

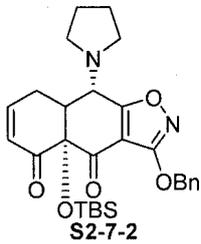
[0465] 상기 미정제 화합물 S2-4-2 (14.15 mmol), DMSO (4.42 g, 56.6 mmol, 4.0 eq) 및 트리에틸아민 (5.72 g, 56.6 mmol, 4.0 eq)을 60 mL의 디클로로메탄 중에서 혼합하였다. 혼합물을 얼음/물 냉각조로 냉각시킨 후, 삼산화황 피리딘 착물 (4.73 g, 29.7 mmol, 2.1 eq)를 첨가하였다. 첨가 후, 냉각조를 제거하였다. 실온에서 5시간 동안 교반시킨 후, 추가의 1 g의 삼산화황 피리딘을 첨가하고, 반응물을 추가로 하루 동안 교반시켰다. 반응물을 빙수조로 냉각시킨 후, 40 mL의 물로 킨칭시켰다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 농축시켜 6.8 g의 미정제 생성물 S2-5-2를 2 개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 409.2 (M+H).



[0466]

[0467]

상기 미정제 화합물 S2-5-2 (~14 mmol)를 70 mL의 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 용액을 드라이 아이스/아세트론/수조로 냉각시켰다. BCl_3 의 용액(1 M, 19.6 mL, 1.4 eq)을 -17°C 내지 -14°C 에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반시킨 후, 30 mL의 20% K 수용액으로 퀀칭시켰다. 두 층을 분리하였다. 수성층을 10 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, 농축시켜 5.7 g의 미정제 화합물 S2-6-2를 갈색 고형물 (2 개의 부분입체이성질체의 혼합물)로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 395.2 (M+H).



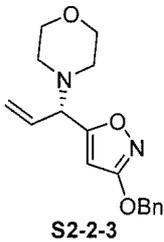
[0468]

[0469]

상기 미정제 화합물 S2-6-2 (~14 mmol)를 60 mL의 DCM 중에 용해시켰다. 용액을 빙수조로 냉각시켰다. 용액에 2,6-루티딘 (2.4 g, 22.4 mmol, 1.6 eq)을 첨가한 후, TBSOTf (4.9 g, 18.5 mmol, 1.3 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 냉각조를 사용하면서 1시간 동안 교반시킨 후, 50 mL의 물로 퀀칭시켰다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 50 g 실리카 겔 컬럼 상에 로딩시키고, 헥산 및 에틸 아세테이트 (9:1, 500 mL)로 용리시켜 2.1 g의 화합물 S2-7-2을 황색 고형물로서 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46–7.40 (m, 2 H), 7.34–7.24 (m, 3 H), 6.91–6.84 (m, 1 H), 6.06–6.02 (m, 1 H), 5.29 (s, 2 H), 4.05 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 3.00–2.94 (m, 2 H), 2.82–2.72 (m, 3 H), 2.60–2.54 (m, 2 H), 0.77 (s, 9 H), 0.20 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 509.3 (M+H).

[0470]



[0471]

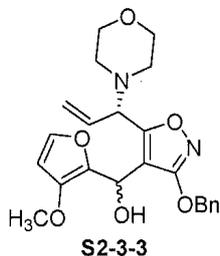
[0472]

화합물 S2-1 (10 g, 43.3 mmol, 1.0 eq) 및 트리에틸아민 (7.85 mL, 56.3 mmol, 1.3 eq)을 150 mL의 디클로로메탄 중에서 혼합하였다. 용액을 -20°C 미만으로 냉각시켰다. 순수한 MsCl (3.85 mL, 49.8 mmol, 1.15 eq)를 온도를 -20°C 미만으로 유지하면서 반응 혼합물에 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 30분 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 -28°C 로 추가로 냉각시켰다. 모르폴린 (22.7 mL, 259.8 mmol, 6.0 eq)을 온도를 -25°C 미만으로 유지하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 점차적으로 5시간의 기간에 걸쳐 5°C 까지 가온시켰다. 물 (150 mL)을 첨가하여 반응물을 퀀칭시켰다. 유기층을 분리시키고, 건조한 상태로 농축시켰다. 잔류물을 200 mL의 톨루엔 중에 용해시키고, 물 (100 mL x 2) 및 염수 (100 mL)로 세척하고, 다시 농축 건조시켰다. 미정제 물질을 80g 실리카 겔 컬럼 상에 로딩하고, 헥산 및 에틸 아세테이트(2:1 내지 3:2)로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합한 후, 200 mL로 농축시켰다. 용액을 0°C 로 냉각시킨 후, 1 N HCl (60 mL)를 첨가하였다. 두 층을

분리하였다. 수성층에 MTBE (300 mL) 및 2 N NaOH (40 mL)를 빙수조로 냉각시키면서 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 건조한 상태로 농축시켜 8.9 g의 생성물 S2-2-3을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.32 (m, 5 H), 5.95-5.85 (m, 1 H), 5.81 (s, 1 H), 5.35-5.29 (m, 2 H), 5.23 (s, 2 H), 3.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 3.69 (t, *J* = 4.6 Hz, 4 H), 2.55-2.41 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 301.1 (M+H).

[0473]



[0474]

화합물 S2-2-3 (8.9 g, 29.6 mmol, 1.0 eq)을 150 mL의 THF 중에 용해시켰다. 용액을 액체 질소/에탄올 조를 사용하여 -102°C로 냉각시켰다. n-BuLi (헥산 중 2.5 M, 15.4 mL, 38.48 mmol, 1.3 eq)을, 온도를 -98°C 미만으로 유지하면서 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -102°C 내지 -80°C에서 1시간 동안 교반시켰다. -Et₂O (9.94 g, 35.52 mmol, 1.2 eq)를 -70°C 미만으로 온도를 유지하면서 10분의 시간에 걸쳐 고체 부가 깔때기를 통해 첨가하였다. 형성된 슬러리를 -70°C에서 30분 동안 교반시켰다. 동일한 온도에서 고체 3-메톡시-2-푸르알데하이드 (4.48 g, 38.48 mmol, 1.3 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 점차적으로 1.5시간의 기간에 걸쳐 -20°C까지 가온시킨 후, 80 mL의 포화된 NH₄Cl로 퀘칭시켰다. 유기층을 분리시키고, 건조한 상태로 농축시켰다. 잔류물을 200 mL의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 다시 건조한 상태로 농축시켰다. 미정제 생성물을 헥산 및 에틸 아세테이트 (4:1 내지 3:1)로 용리되는 실리카 겔 (300 g) 컬럼에 의해 정제하여 4.84 g의 화합물 S2-3-3을 2개의 부분입체이성질체 1:1 혼합물로 수득하였다: MS (ESI) *m/z* 427.2 (M+H).

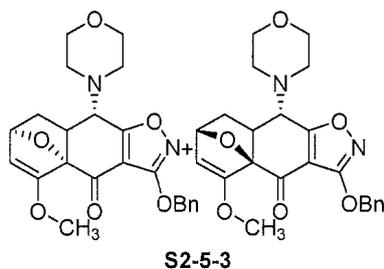
[0475]



[0476]

화합물 S2-3-3 (4.84 g, 11.4 mmol), 디이소프로필에틸아민 (4.5 mL, 25.8 mmol) 및 BHT (10 mg)을 150 mL 2-프로판올 중에서 혼합하였다. 반응 혼합물을 1주일 동안 환류시켰다. 혼합물을 건조한 상태로 농축시켰다. 잔류물을 헥산 및 아세톤 (4:1 내지 2:1)로 용리되는 실리카 겔 컬럼에 의해 정제하여 0.93 g 생성물 S2-4-3을 4개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다: MS (ESI) *m/z* 427.2 (M+H).

[0477]

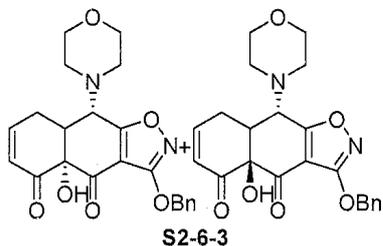


[0478]

화합물 S2-4-3 (0.9 g, 2.11 mmol, 1.0 eq)을 4 mL의 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 용액에 트리에틸아민 (1.2 mL, 8.44 mmol, 4.0 eq)을 첨가하였다. 용액을 빙수조로 냉각시켰다. DMSO (2.33 mL) 중의 삼산화황 피리딘 착물 (705 mg, 4.43 mmol, 2.1 eq)의 혼합물을 5°C 미만의 온도에서 첨가하였다. 수조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 얼음/물 냉각조로 냉각시키고, 20 mL의 물로 퀘칭시켰다. 유기

[0479]

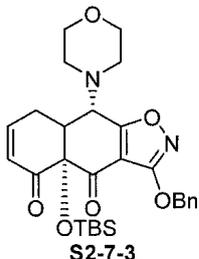
층을 분리시키고, 건조한 상태로 농축시켰다. 잔류물을 100 mL의 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물 (25 mL x 3) 및 염수 (25 mL)로 세척하고, 건조한 상태로 농축시켰다. 잔류물을 20 mL의 톨루엔 중에 용해시킨 후, 증발 건조시켜 0.86 g 미정제 생성물 S2-5-3을 2 개의 부분입체이성질체의 혼합물로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 425.2 (M+H).



[0480]

[0481]

화합물 S2-5-3 (0.86 g, 2 mmol, 1.0 eq)을 12 mL의 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 용액을 -17°C로 냉각시켰다. 용액에 BCl_3 (1 M, 3 mL, 3 mmol, 1.5 eq)를 -15°C 미만에서 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 -16°C 내지 -13°C에서 30분 동안 교반시켰다. 수성 15% K_3PO_4 를 첨가하여 반응물을 쉐킷시켰다. 반응 혼합물을 100 mL의 디클로로메탄으로 추출하고, 물 (30 mL x 3) 및 염수로 세척하였다. 건조한 상태로 농축시킨 후에, 0.83 g의 미정제 생성물 S2-6-3을 수득하였다: MS (ESI) m/z 411.2 (M+H).



[0482]

[0483]

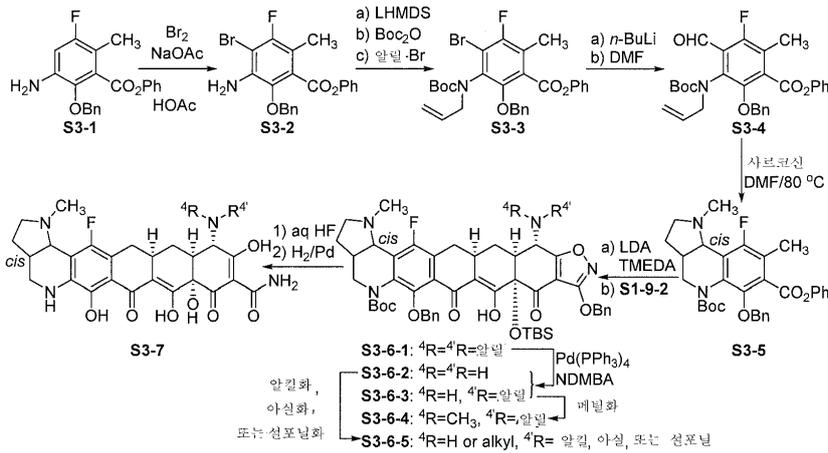
화합물 S2-6-3 (0.83 g, 3 mmol, 1.0 eq)을 10 mL의 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 이 용액에 2,6-루티딘 (0.46 mL, 4 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 용액을 빙수조로 냉각시킨 후, TBSOTf (0.69 mL, 3 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 0°C에서 1.5시간 동안 교반시켰다. 물 (10 mL)을 첨가하여 반응물을 쉐킷시켰다. 혼합물을 100 mL의 톨루엔으로 추출하였다. 유기 물질을 물 (20 mL x 3) 및 염수 (20 mL)로 세척하고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 톨루엔으로 용리된 후 디클로로메탄 및 아세톤 (9:1)로 용리되는 실리카 겔 (20 g) 컬럼에 의해 정제하여 0.66 g의 생성물 S2-7-3을 황색 고형물로서 수득하였다:

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46-7.42 (m, 2 H), 7.36-7.28 (m, 3 H), 6.92-6.86 (m, 1 H), 6.06 (m, 1 H), 5.30 (d, J = 2.8 Hz, 2 H), 3.71 (d, J = 11 Hz, 1 H), 2.98-2.92 (m, 2 H), 2.86-2.74 (m, 3 H), 2.56-2.50 (m, 2), 0.78 (s, 9 H), 0.20 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 525.2 (M+H).

[0484]

[0485]

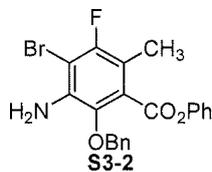
도식 3



[0486]

[0487]

다음 화합물을 도식 3에 따라 제조하였다.



[0488]

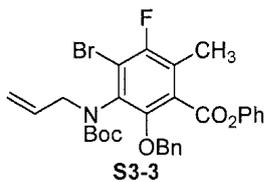
[0489]

HOAc (100 mL) 중의 아닐린 S3-1 (15.0 g, 42.69 mmol, 1 eq, J. Med. Chem., 2012, 55, 606-622를 포함하는 문헌의 절차에 따라 제조됨) 및 NaOAc (10.5 g, 128.07 mmol, 3 eq)의 용액에 냉각된 수조에서 냉각시키면서 HOAc (10 mL) 중의 Br₂ (2.20 mL, 42.69 mmol, 1 eq)의 용액을 17→19°C에서 실린지를 통해 적가하였다. 20°C에서 20분 동안 교반시킨 후, HOAc (1 mL) 중의 Br₂ (66 μl)를 더 첨가하였다. 5분 동안 교반시킨 후, 반응물을 얼음/물에 부었다. 생성되는 혼합물을 EtOAc (600 mL)로 추출하였다. 유기 상을 분리하고, 10% Na₂S₂O₃ 수용액, 물, 포화된 중탄산나트륨 수용액 및 염수로 세척하였다. 형성된 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 5%→6% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S3-2을 걸쭉한 연황색 오일(15.59 g, 85%)로서 수득하였다:

[0490]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.35 (m, 7 H), 7.28-7.25 (m, 1 H), 7.15-7.13 (m, 2 H), 5.01 (s, 2 H), 4.27 (br s, 2 H), 2.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 429.94, 431.92 (M+H).

[0491]

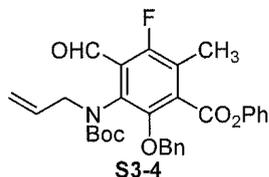


[0492]

무수 THF (8 mL) 중의 아닐린 S3-2 (908 mg, 2.11 mmol, 1 eq)의 용액에 THF중의 LHMS의 용액(4.43 mL, 1.0 M, 4.43 mmol, 2.1 eq)을 -70°C 미만에서 7분에 걸쳐 첨가하였다. 형성된 반응 용액을 -78°C에서 15분 동안 교반시켰다. THF (1 mL) 중의 Boc₂O (484 mg, 2.22 mmol, 1.05 eq)의 용액을 -71°C 미만에서 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 30분 동안 교반시킨 후, 드라이 아이스를 냉각조로부터 제거하였다. 이후, 반응물을 -50°C까지 가온시키고, 알릴 브로마이드 (0.201 mL, 2.32 mmol, 1.1 eq)를 첨가하였다. 반응물을 20분 내로 실온으로 가온시킨 후, 반응물을 50°C에서 3시간 동안 가열시켰다. 알릴 브로마이드 (0.201 mL, 2.32 mmol, 1.1 eq)를 더 첨가하였다. 형성된 반응물을 50°C에서 2시간 동안 가열시킨 후, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 EtOAc (40 mL)로 희석시키고, 포화된 수성 NH₄Cl (2×30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 형성된 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 2%→5% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S3-3 (1.06 g, 88%, ~3:1 회전이성질체)을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.34 (m, 7 H), 7.29-7.25 (m, 1 H), 7.04-7.00 (m, 2 H), 6.00-5.90 (m, 1 H), 5.09-5.04 (m, 1 H), 5.03-5.00 (m, 2.25 H), 4.92 (d, *J* = 10.4 Hz, 0.75 H), 4.50 (dd, *J* = 6.1, 14.6 Hz, 0.75 H), 4.24 (dd, *J* = 6.1, 15.3 Hz, 0.25 H), 4.04-3.97 (m, 1 H), 2.42 (d, *J* = 2.4 Hz, 2.25 H), 2.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 0.75 H), 1.54 (s, 2.25 H), 1.44 (s, 6.75 H); MS (ESI) *m/z* 591.99, 593.98 (M+Na).

[0493]

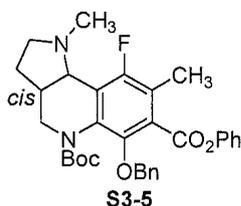


[0494]

[0495] 무수 THF (30 mL) 중의 브로마이드 S3-3 (1.06 g, 1.86 mmol, 1 eq)의 용액에 헥산 중의 nBuLi의 용액(1.16 mL, 1.6 M, 1.86 mmol, 1.0 eq)을 -100℃ 미만에서 적가하였다. 3분 동안 교반시킨 후, THF (1 mL) 중의 DMF (0.215 mL, 2.79 mmol, 1.5 eq)의 용액을 -100℃에서 첨가하였다. 이후, 형성된 반응 용액을 -78℃까지 가온시키고, 상기 온도에서 35분 동안 교반시켰다. 이후, 포화된 수성 NH₄Cl를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, EtOAc (40 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 3%→12% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S3-4 (0.91 g, 94%, ~2:1 회전이성질체)를 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.22 (s, 1 H), 7.38-7.33 (m, 7 H), 7.28-7.24 (m, 1 H), 7.02-6.99 (m, 2 H), 5.93-5.79 (m, 1 H), 5.04-4.96 (m, 3.35 H), 4.89 (d, *J* = 9.8 Hz, 0.65 H), 4.64 (dd, *J* = 5.5, 14.6 Hz, 0.65 H), 4.32 (dd, *J* = 5.5, 14.6 Hz, 0.35 H), 3.97 (dd, *J* = 7.9, 14.6 Hz, 0.35 H), 3.90 (dd, *J* = 8.5, 14.6 Hz, 0.65 H), 2.40 (d, *J* = 1.8 Hz, 2 H), 2.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 1.51 (s, 3 H), 1.36 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 542.11 (M+Na).

[0496]

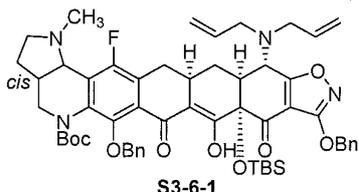


[0497]

[0498] 화합물 S3-4 (4.52 g, 8.71 mmol, 1 eq) 및 사르코신(sarcosine)(1.16 g, 13.06 mmol, 1.5 eq)의 혼합물에 DMF (72 mL)를 질소 하에 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 80℃에서 1시간 30분 동안 교반시키고, 실온으로 냉각시켰다. 이후, 생성되는 반응 혼합물을 EtOAc (500 mL)과 물 (720 mL) 사이에 분배시켰다. 유기 상을 분리하고, 물 (2×500 mL), 염수 (250 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 10%→60% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S3-5를 백색 고형물(4.68 g, 98%)로서 수득하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.28 (m, 7 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.06-7.04 (m, 2 H), 4.96-4.84 (m, 2 H), 4.25 (br s, 1 H), 3.60 (br s, 1 H), 2.98 (br t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 2.78-2.64 (m, 2 H), 2.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 3 H), 2.26 (br s, 4 H), 2.17-2.02 (m, 2 H), 1.32 (br s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 547.14 (M+H).

[0499]

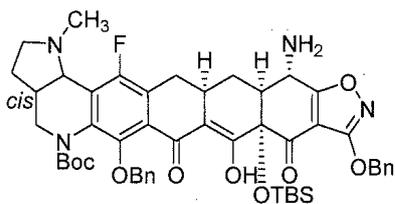


S3-6-1

[0500]

[0501]

일반적인 절차 A (Michael-Dieckmann annulation). n-BuLi (170 μ l, 헥산 중 1.6 M, 0.272 mmol, 1.4 eq)를 -50°C에서 THF (1 mL) 중의 디소프로필아민 (41 μ l, 0.291 mmol, 1.5 eq)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 -20°C까지 가온시키고, -70°C 미만으로 재냉각시켰다. TMEDA (44 μ l, 0.291 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 반응 용액을 -78°C에서 5분 동안 교반시켰다. THF (1 mL) 중의 라세미 화합물 S3-5 (106 mg, 0.194 mmol, 1 eq)의 용액을 캐놀라를 통해 -72°C 미만에서 적가하였다. 형성된 적오렌지색 용액을 -78°C에서 30분 동안 교반시키고, EtOH/액체 N₂ 조를 사용하여 -100°C로 냉각시켰다. THF (1 mL) 중의 에논 S1-9-2 (104 mg, 0.194 mmol, 1 eq)의 용액을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 점차적으로 가온되게 한 후, LHMS (194 μ l, THF 중의 1.0 M, 0.194 mmol, 1 eq)를 ~-90°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 점차적으로 -10°C까지 가온시켰다. 포화된 수성 NH₄Cl (20 mL) 용액을 반응물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (40 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 1%→50% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S3-6-1을 황색 고형물(179 mg, 94%, 각각의 부분입체이성질체에 대해 ~1:1 부분입체이성질체 플러스 회전이성질체)로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 987.52 (M+H).

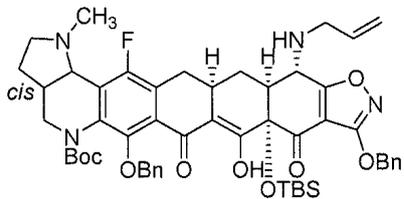


S3-6-2

[0502]

[0503]

일반적인 절차 B (탈알릴화). 화합물 S3-6-1 (234 mg, 0.237 mmol, 1 eq), 1,3-디메틸바르비투르산 (370 mg, 2.37 mmol, 10 eq) 및 Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0.024 mmol, 0.1 eq)의 혼합물에 DCM (5 mL)를 질소 하에 첨가하였다. 형성된 반응 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 수성 포화된 중탄산나트륨 (bubbling)으로 켄칭시켰다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반시키고, 디클로로메탄 (3×10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 20%→100% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 요망되는 생성물 S3-6-2 (159 mg, 74%, 각각의 부분입체이성질체에 대해 ~1:1 부분입체이성질체 플러스 회전이성질체)을 황색 고형물로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 907.51 (M+H).

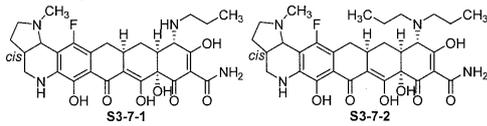


S3-6-3

[0504]

[0505]

또한, 단지 시약량의 절반이 사용되면 일반적인 절차 B를 사용함으로써 화합물 S3-6-2 (41% 수율) 및 출발물질 (18% 회수)와 함께 화합물 S3-6-3을 15% 수율로 분리시켰다. S3-6-3: MS (ESI) m/z 947.49 (M+H).



[0506]

[0507]

일반적인 절차 C (HF 탈실릴화 및 수소화). 수성 HF (48-50%, 0.5 mL)를 폴리프로필렌 반응 용기 내 디옥산 (0.5 mL) 중의 화합물 S3-6-1 (27 mg, 0.028 mmol, 1 eq)의 용액에 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 격렬하게 교반시키고, 포화된 수성 NaHCO₃ (15 mL)에 서서히 부었다(격렬하게 기포발생). 생성되는 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 추가의 정제 없이 다음 단계에서 직접 사용하였다(MS (ESI) m/z 773.35 (M+H)).

[0508]

Pd-C (10wt%, 10 mg)를 CH₃OH (1 mL) 및 HCl/물 (1 N, 84 μL, 0.084 mmol, 3 eq)의 혼합물 중의 상기 미정제 생성물의 용액에 실온에서 한번에 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 플라스크를 간단히 배기시킴으로써 수소로 퍼징한 후, 수소 가스(1 atm)로 플라싱시켰다. 반응 혼합물을 수소 대기(1 atm) 실온에서 40분 동안 교반시키고, 소형 셀라이트 패드를 통해 여과시켰다. 케익을 MeOH로 세척하였다. 여액을 농축시켰다. 잔류물을 페노메닉스 폴리머스(Phenomenex Polymerx) 10 μ RP - 100A 컬럼을 사용하는 워터스 오토퓨리피케이션 시스템 (Waters Autopurification) 시스템 [10 μm, 150 × 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 0.05 N HCl/물; 용매 B: CH₃CN; 주입 부피: 3.0 mL (0.05 N HCl/물); 구배: 20분에 걸쳐 A 중 0→35% B; 질량-유도된 분획 수거] 상의 분취용 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 요망되는 생성물을 함유하는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 화합물 S3-7-1 (6.63 mg) 및 화합물 S3-7-2 (3.33 mg)을 수득하였다. 화합물 S3-7-1의 두 개의 부분입체이성질체를 제 2 HPLC 정제에 의해 분리시켰다(20분에 걸쳐 A 중 5→30% B). 먼저 용리되는 부분입체이성질체는 S3-7-1-A이고, 나중에 용리되는 것은 S3-7-1-B이었다.

S3-7-1-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 3.77-3.71 (m, 1 H), 3.44 (dd, J = 5.5, 13.3 Hz, 1 H), 3.35-3.17 (m, 3 H), 3.12-3.04 (m, 5 H), 2.99-2.93 (m, 1 H), 2.84 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 2.78-2.71 (m, 1 H), 2.57-2.47 (m, 1 H), 2.25-2.17 (m, 2 H), 2.09-2.01 (m, 1 H), 1.83-1.72 (m, 2 H), 1.60-1.50 (m, 1 H), 1.03 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 557.28 (M+H).

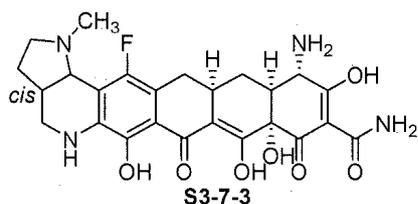
[0509]

S3-7-1-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 3.87 (s, 1 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.45 (dd, J = 5.5, 13.3 Hz, 1 H), 3.36-3.19 (m, 3 H), 3.12-3.04 (m, 5 H), 3.00-2.93 (m, 1 H), 2.86 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 2.78-2.70 (m, 1 H), 2.58-2.48 (m, 1 H), 2.23-2.14 (m, 2 H), 2.07-1.99 (m, 1 H), 1.82-1.72 (m, 2 H), 1.58-1.48 (m, 1 H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 557.28 (M+H).

[0510]

S3-7-2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, 부분입체이성질체의 혼합물) δ 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.22 (s, 1 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.53-3.17 (m, 5 H), 3.14-2.93 (m, 8 H), 2.78-2.70 (m, 1 H), 2.58-2.48 (m, 1 H), 2.25-2.15 (m, 2 H), 2.08-1.99 (m, 1 H), 1.89-1.76 (m, 4 H), 1.66-1.56 (m, 1 H), 1.02 (t, J = 6.9 Hz, 3 H), 0.99 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 599.37 (M+H).

[0511]



[0512]

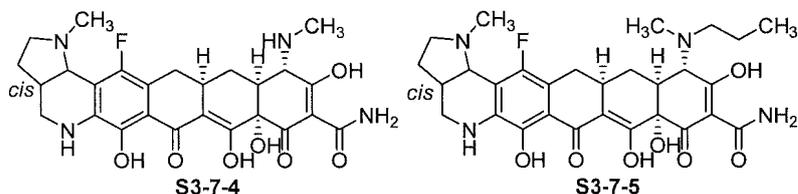
[0513] 화합물 S3-7-3을 일반적인 절차 C를 사용함으로써 화합물 S3-6-2로부터 제조하였다.

S3-7-3-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.87 (s, 1 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.44 (dd, J = 5.5, 12.8 Hz, 1 H), 3.36-3.29 (m, 1 H), 3.13-3.02 (m, 5 H), 2.97-2.87 (m, 1 H), 2.80-2.71 (m, 1 H), 2.65-2.62 (m, 1 H), 2.56-2.48 (m, 1 H), 2.26-2.19 (m, 2 H), 2.08-2.03 (m, 1 H), 1.61-1.52 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 515.25 (M+H).

[0514]

S3-7-3-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.75 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.87 (s, 1 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.45 (dd, J = 5.5, 13.3 Hz, 1 H), 3.37-3.29 (m, 1 H), 3.12-3.02 (m, 5 H), 2.98-2.91 (m, 1 H), 2.76-2.70 (m, 1 H), 2.65-2.62 (m, 1 H), 2.56-2.50 (m, 1 H), 2.24-2.17 (m, 2 H), 2.07-2.00 (m, 1 H), 1.61-1.52 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 515.25 (M+H).

[0515]



[0516]

[0517] 일반적인 절차 D-1 (환원성 알킬화). DCM (1 mL) 중의 화합물 S3-6-3 (22 mg, 0.023 mmol, 1 eq)의 용액에 수 중 HCHO 용액(37wt%, 5.2 μl, 0.070 mmol, 3 eq), HOAc (2.6 μl, 0.046 mmol, 2 eq) 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (10 mg, 0.046 mmol, 2 eq)를 연속해서 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 물 중의 HCHO(37wt%, 5.2 μl, 0.070 mmol, 3 eq), HOAc (2.6 μl, 0.046 mmol, 2 eq) 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드 (10 mg, 0.046 mmol, 2 eq)를 더 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 실온에서 6시간 동안 추가로 교반시키고, 포화된 중탄산나트륨 수용액 및 포타슘 포스페이트 완충 용액(pH=7)을 첨가함으로써 켄칭시켰다. 생성되는 혼합물을 DCM (2×20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 환원성 알킬화 생성물 S3-6-4을 수득하였다: MS (ESI) m/z 961.52 (M+H).

[0518] 미정제 환원성 알킬화 생성물 S3-6-4를 HF 탈실릴화 및 수소화에 대한 일반적인 절차 C로 처리하여 요망되는 화합물 S3-7-4-A (3.50 mg, 3 단계에 걸쳐 24%), S3-7-4-B (2.59 mg, 3 단계에 걸쳐 18%) 및 S3-7-5 (2.12 mg, 3 단계에 걸쳐 24%, 부분입체이성질체의 혼합물)를 수득하였다.

S3-7-4-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.44 (dd, J = 6.4, 12.8 Hz, 1 H), 3.35-3.31 (m, 1 H), 3.11-3.04 (m, 5 H), 2.99-2.91 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 2.82-2.72 (m, 2 H), 2.57-2.50 (m, 1 H), 2.24-2.17 (m, 2 H), 2.08-2.01 (m, 1 H), 1.59-1.49 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 529.29 (M+H).

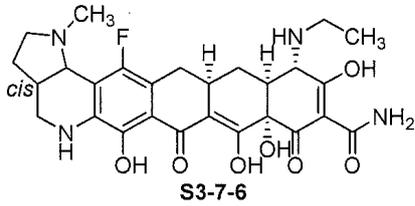
[0519]

S3-7-4-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.80 (s, 1 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.45 (dd, J = 5.0, 12.8 Hz, 1 H), 3.35-3.30 (m, 1 H), 3.12-3.03 (m, 5 H), 3.01-2.94 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 2.81 (d, J = 12.4 Hz, 1 H), 2.76-2.71 (m, 1 H), 2.58-2.48 (m, 1 H), 2.22-2.15 (m, 2 H), 2.07-1.99 (m, 1 H), 1.59-1.50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 529.29 (M+H).

[0521]

S3-7-5: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, 부분입체이성질체의 혼합물) δ 4.76 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.20 (s, 0.5 H), 4.11 (s, 0.5 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.48-3.43 (m, 1 H), 3.36-3.29 (m, 2 H), 3.13-2.91 (m, 11 H), 2.79-2.71 (m, 1 H), 2.56-2.50 (m, 1 H), 2.26-2.16 (m, 2 H), 2.08-1.99 (m, 1 H), 1.89-1.76 (m, 2 H), 1.66-1.56 (m, 1 H), 1.05-0.99 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 571.33 (M+H).

[0522]



[0523]

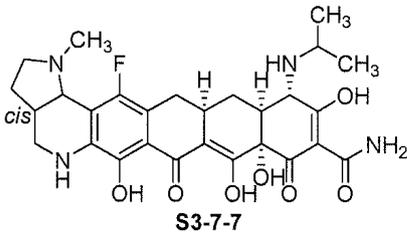
[0524] 화합물 S3-7-6을 일반적인 절차 D-1 (아세트알데하이드) 및 C를 사용함으로써 화합물 S3-6-2로부터 제조하였다.

S3-7-6-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.47-3.40 (m, 2 H), 3.36-3.29 (m, 2 H), 3.12-3.04 (m, 5 H), 2.98-2.90 (m, 1 H), 2.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.78-2.71 (m, 1 H), 2.55-2.49 (m, 1 H), 2.24-2.17 (m, 2 H), 2.07-2.00 (m, 1 H), 1.58-1.49 (m, 1 H), 1.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 543.26 (M+H).

[0525]

S3-7-6-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.48-3.41 (m, 2 H), 3.36-3.29 (m, 2 H), 3.13-3.04 (m, 5 H), 3.00-2.92 (m, 1 H), 2.84 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 2.76-2.70 (m, 1 H), 2.58-2.48 (m, 1 H), 2.22-2.15 (m, 2 H), 2.07-0.99 (m, 1 H), 1.59-1.49 (m, 1 H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 543.26 (M+H).

[0526]



[0527]

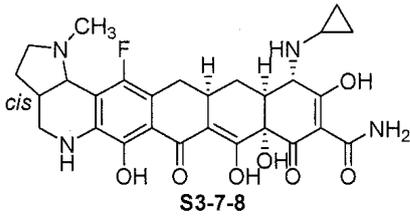
[0528] 화합물 S3-7-7을 일반적인 절차 D-1 (아세톤으로) 및 C를 사용함으로써 화합물 S3-6-2로부터 제조하였다. 두 개의 부분입체이성질체를 HPLC에 의해 분리시켰다.

S3-7-7-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 3.86-3.71 (m, 2 H), 3.45 (dd, *J* = 5.5, 12.8 Hz, 1 H), 3.38-3.29 (m, 1 H), 3.13-3.02 (m, 5 H), 2.96-2.92 (m, 1 H), 2.82 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.78-2.71 (m, 1 H), 2.58-2.49 (m, 1 H), 2.25-2.18 (m, 2 H), 2.09-2.00 (m, 1 H), 1.61-1.51 (m, 1 H), 1.42 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 557.27 (M+H).

[0529]

S3-7-7-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 3.86-3.71 (m, 2 H), 3.45 (dd, *J* = 5.5, 12.8 Hz, 1 H), 3.35-3.29 (m, 1 H), 3.12-2.92 (m, 6 H), 2.83 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 2.78-2.71 (m, 1 H), 2.57-2.48 (m, 1 H), 2.26-2.15 (m, 2 H), 2.07-1.99 (m, 1 H), 1.60-1.51 (m, 1 H), 1.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 557.27 (M+H).

[0530]



[0531]

[0532]

일반적인 절차 D-2 (사이클로프로필화). MeOH (1 mL) 중의 화합물 S3-6-2 (20 mg, 0.022 mmol, 1 eq)의 용액에 4A 분자체, HOAc (7.6 μ l, 0.132 mmol, 6 eq), [(1-에톡시사이클로프로필)옥시]트리메틸실란 (26.4 μ l, 0.132 mmol, 6 eq), 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (5.6 mg, 0.088 mmol, 4 eq)를 연속해서 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 55°C에서 밤새 교반시켰다. 생성되는 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하였다. 케익을 DCM으로 세척하였다. 여액을 포화된 중탄산나트륨 수용액 및 포타슘 포스페이트 완충 용액 (pH=7)의 혼합물로 세척하였다. 형성된 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 Sunfire Prep C18 OBD 컬럼을 이용하는 워터스 오토퓨리피케이션 시스템(Waters Autopurification system) [5 μ m, 19 \times 50 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 0.1% HCO₂H와 함께 H₂O; 용매 B: 0.1% HCO₂H와 함께 CH₃CN; 주입 부피: 3.0 mL (CH₃CN); 구배: 13분에 걸쳐 A 중 20→100% B; 질량-유도된 분획 수거] 상의 분취용 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 요망되는 생성물을 함유하는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 요망되는 생성물 (7.8 mg, 37%)을 수득하였다. MS (ESI) m/z 947.53 (M+H).

[0533]

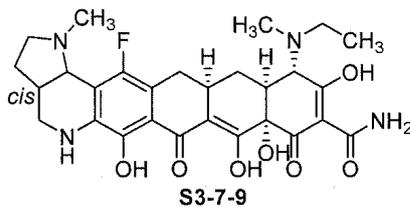
상기 생성물을 HF 탈실릴화 및 수소화에 대한 일반적인 절차 C로 처리하여 요망되는 화합물 S3-7-8을 수득하였다.

[0534]

S3-7-8-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.75 (d, J = 6.9 Hz, 1 H), 3.98 (s, 1 H), 3.77-3.71 (m, 1 H), 3.44 (dd, J = 5.0, 10.3 Hz, 1 H), 3.38-3.29 (m, 1 H), 3.12-2.95 (m, 8 H), 2.78-2.72 (m, 1 H), 2.58-2.49 (m, 1 H), 2.25-2.18 (m, 2 H), 2.09-2.01 (m, 1 H), 1.61-1.51 (m, 1 H), 1.10-0.95 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 555.26 (M+H).

[0535]

S3-7-8-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.75 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.98 (s, 1 H), 3.77-3.70 (m, 1 H), 3.44 (dd, J = 6.6, 13.3 Hz, 1 H), 3.35-3.24 (m, 1 H), 3.11-2.95 (m, 8 H), 2.76-2.69 (m, 1 H), 2.57-2.48 (m, 1 H), 2.25-2.15 (m, 2 H), 2.06-1.98 (m, 1 H), 1.60-1.50 (m, 1 H), 1.08-0.93 (m, 4 H); MS (ESI) m/z 555.26 (M+H).



[0536]

[0537]

화합물 S3-7-9을 일반적인 절차 D-1를 2회(아세트알데하이드로, 이후 포름알데하이드로) 및 일반적인 절차 C를 사용함으로써 화합물 S3-6-2로부터 제조하였다.

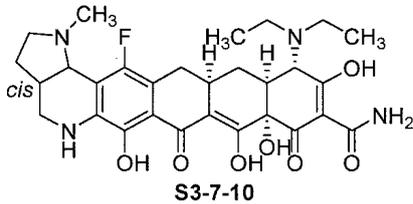
[0538]

S3-7-9-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 4.21 (s, 0.5 H), 4.12 (s, 0.5 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.53-3.42 (m, 2 H), 3.36-3.30 (m, 2 H), 3.12-2.90 (m, 10 H), 2.78-2.70 (m, 1 H), 2.57-2.49 (m, 1 H), 2.25-2.17 (m, 2 H), 2.09-2.01 (m, 1 H), 1.68-1.54 (m, 1 H), 1.43-1.34 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 557.31 (M+H).

S3-7-9-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, ~1:1 컨포머)

δ 4.76 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.21 (s, 0.5 H), 4.12 (s, 0.5 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.52-3.43 (m, 2 H), 3.36-3.30 (m, 2 H), 3.13-2.94 (m, 10 H), 2.78-2.70 (m, 1 H), 2.58-2.49 (m, 1 H), 2.25-2.16 (m, 2 H), 2.08-1.99 (m, 1 H), 1.68-1.56 (m, 1 H), 1.43-1.36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 557.31 (M+H).

[0539]



[0540]

[0541]

화합물 S3-7-10를 일반적인 절차 D (과량의 아세트알데하이드) 및 C를 사용함으로써 화합물 S3-6-2로부터 제조하였다.

S3-7-10-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, *J* =

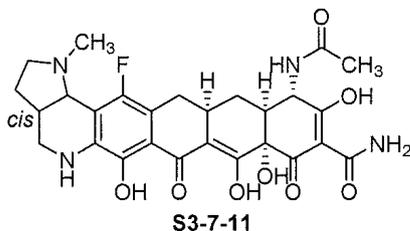
6.0 Hz, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 3.78-3.71 (m, 1 H), 3.61-3.54 (m, 1 H), 3.48-3.42 (m, 3 H), 3.34-3.30 (m, 1 H), 3.14-2.96 (m, 7 H), 2.92 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.78-2.72 (m, 1 H), 2.57-2.48 (m, 1 H), 2.25-2.18 (m, 2 H), 2.08-1.99 (m, 2 H), 1.66-1.56 (m, 1 H), 1.40 (t, *J* = 6.9 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 571.31 (M+H).

[0542]

S3-7-10-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, *J* =

6.0 Hz, 1 H), 4.24 (s, 1 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.62-3.57 (m, 1 H), 3.50-3.43 (m, 3 H), 3.34-3.30 (m, 1 H), 3.12-2.98 (m, 7 H), 2.92 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.78-2.72 (m, 1 H), 2.58-2.49 (m, 1 H), 2.22-2.16 (m, 2 H), 2.06-1.99 (m, 2 H), 1.66-1.56 (m, 1 H), 1.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 571.31 (M+H).

[0543]



[0544]

[0545]

DCM (1 mL) 중의 화합물 S3-6-2 (21 mg, 0.023 mmol, 1 eq) 및 *i*Pr₂NEt (11.9 μl, 0.069 mmol, 3 eq)의 용액에 아세틸 클로라이드 (2.5 μl, 0.035 mmol, 1.5 eq)를 0°C에서 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 0°C에서 25분 동안 교반시켰다. 포타슘 포스페이트 완충 용액 (pH=7)를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 DCM (3×10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. LC-MS은 요망되는 생성물의 혼합물 및 생성물에 의한 디아실화를 나타냈다. 잔류물을 MeOH (0.5 mL) 중에 용해시켰다. 포타슘 카르보네이트 (6.4 mg, 0.46 mmol, 2 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 45분 동안 교반시키고, 포화된 수성 NH₄Cl 및 포타슘 포스페이트 완충 용액 (pH=7)으로 켄칭시켰다. 생성되는 혼합물을 DCM (3×10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다.

[0546]

상기 미정제 생성물, MS (ESI) *m/z* 949.56 (M+H)을 HF 탈실릴화 및 수소화에 대한 일반적인 절차 C로 처리하여 요망되는 화합물 S3-7-11 (3.95 mg, 3단계에 걸쳐 27%)을 수득하였다:

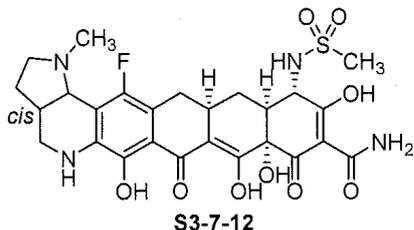
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, 부분입체이성질체의

혼합물) δ 4.75 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 4.70-4.65 (m, 1 H), 3.77-3.70 (m, 1 H), 3.46-3.41 (m, 1

[0547]

H), 3.35-3.29 (m, 2 H), 3.12-3.00 (m, 5 H), 2.96-2.89 (m, 1 H), 2.78-2.72 (m, 1 H), 2.54-2.46 (m, 1 H), 2.41-2.33 (m, 2 H), 2.07-2.04 (m, 4 H), 1.60-1.54 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 557.26 (M+H).

[0548]



[0549]

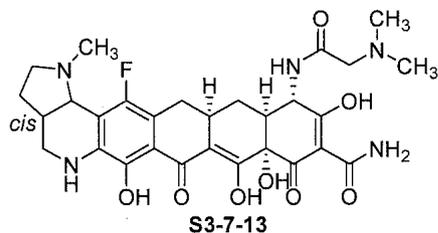
[0550]

DCM (1 mL) 중의 화합물 S3-6-2 (21 mg, 0.023 mmol, 1 eq) 및 iPr_2NEt (11.9 μ l, 0.069 mmol, 3 eq)의 용액에 메탄 설펜산 무수물 (6 mg, 0.035 mmol, 1.5 eq)를 0°C에서 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 35분 교반시키고, 실온에서 밤새 교반시켰다. iPr_2NEt (11.9 μ l, 0.069 mmol, 3 eq) 및 메탄 설펜산 무수물 (6 mg, 0.035 mmol, 1.5 eq)를 0°C에서 더 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반시켰다. 포화된 수성 NH_4Cl 및 포타슘 포스페이트 완충 용액 (pH=7)를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 DCM (3×10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다: MS (ESI) m/z 985.52 (M+H). 이 미정제 생성물을 HF 탈실릴화 및 수소화에 대한 일반적인 절차 C로 처리하여 요망되는 화합물 S3-7-12 (3.39 mg, 3단계에 걸쳐 22%)을 수득하였다:

1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염, 부분입체이성질체의

혼합물) δ 4.77-4.75 (m, 1 H), 4.08 (d, $J = 4.6$ Hz, 1 H), 3.76-3.70 (m, 1 H), 3.44 (d, $J = 5.5$, 13.3 Hz, 1 H), 3.33-3.29 (m, 1 H), 3.18-3.01 (m, 8 H), 2.96-2.92 (m, 1 H), 2.78-2.72 (m, 1 H), 2.53-2.38 (m, 3 H), 2.29-2.23 (m, 1 H), 2.08-2.00 (m, 1 H), 1.70-1.62 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 593.17 (M+H).

[0551]



[0552]

[0553]

DCM (1.5 mL) 중의 화합물 S3-6-2 (30 mg, 0.033 mmol, 1 eq) 및 iPr_2NEt (40 μ l, 0.23 mmol, 7 eq)의 용액에 디메틸아미노아세틸 클로라이드 하이드로클로라이드 (26 mg, 0.165 mmol, 5 eq)를 실온에서 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 포타슘 포스페이트 완충 용액 (pH=7)를 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 DCM (3×10 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다: MS (ESI) m/z 992.59 (M+H).

[0554]

일반적인 절차 E (전체적 탈보호). DCM (0.2 mL) 중의 상기 미정제 생성물의 용액에 디메틸 설펜아이드 (7.3 μ l, 0.099 mmol, 3 eq)를 0°C에서 첨가한 후, 메탄 설펜산 (0.1 mL)을 첨가하였다. 형성된 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, DCM을 교반하면서 반응물에 질소 취입함으로써 증발시켰다. 이후, DCM (50 μ l) 및 디메틸 설펜아이드 (10 μ l)를 첨가하고, 형성된 반응 용액을 실온에서 3일 동안 교반시켰다. 다시, 용매를 증발시키고, 잔류물을 수용액 중의 0.05 N HCl로 희석시켰다. 형성된 용액을 페노메닉스 폴리머스(Phenomenex Polymerx) 10 μ RP - 100A 컬럼을 이용하는 워터스 오토티피케이션(Waters Autopurification) 시스템[10 μ m, 150 × 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 0.05 N HCl/물; 용매 B: CH_3CN ; 주입 부피: 3.0 mL (0.05 N HCl/물); 구배: 20분에 걸쳐 A 중 0→30% B; 질량-유도된 분획 수거] 상의 분취용 역상 HPLC에 의해 정제하였다. 요망되는 생성물을 함유하는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 먼저 용리되는 부분입체이성질체로서

화합물 S3-7-13-A (3.25 mg, 2단계에 걸쳐 15%) 및 나중에 용리되는 부분입체이성질체로서 화합물 S3-7-13-B (8.02 mg, 2단계에 걸쳐 36%)를 수득하였다.

S3-7-13-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, 로타머) δ

4.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.71-4.70 (m, 1 H), 4.08, 4.03 (ABq, *J* = 15.6 Hz, 2 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.44 (dd, *J* = 5.4, 12.9 Hz, 1 H), 3.36-3.29 (m, 1 H), 3.09-3.04 (m, 5 H), 2.99-2.90 (m, 7 H), 2.79-2.72 (m, 1 H), 2.57-2.47 (m, 2 H), 2.39-2.32 (m, 2 H), 2.08-2.00 (m, 1 H), 1.64-1.56 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 600.31 (M+H).

[0555]

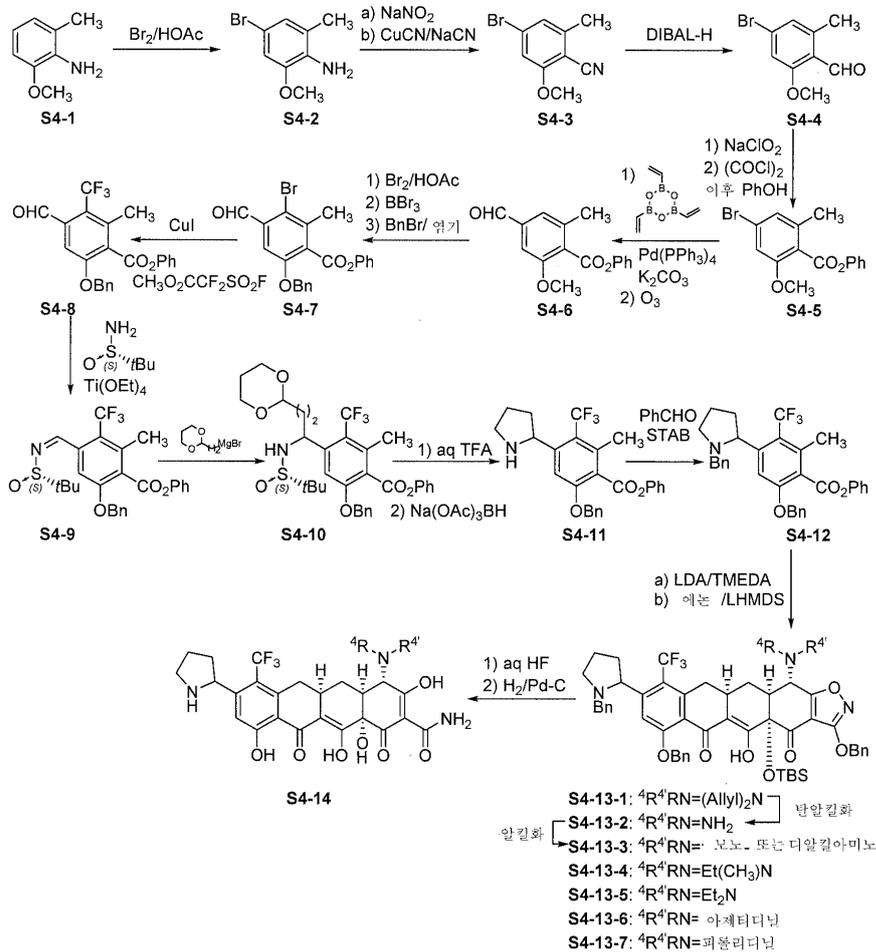
S3-7-13-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, 로타머) δ

4.75 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.71-4.70 (m, 1 H), 4.08, 4.03 (ABq, *J* = 15.6 Hz, 2 H), 3.78-3.72 (m, 1 H), 3.44 (dd, *J* = 5.4, 12.9 Hz, 1 H), 3.36-3.29 (m, 1 H), 3.09-3.04 (m, 5 H), 2.99-2.90 (m, 7 H), 2.79-2.72 (m, 1 H), 2.57-2.47 (m, 2 H), 2.39-2.32 (m, 2 H), 2.08-2.00 (m, 1 H), 1.64-1.56 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 600.31 (M+H).

[0556]

[0557]

도식 4



[0558]

[0559]

다음 화합물을 도식 4에 따라 제조하였다.

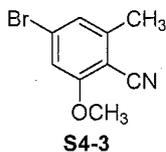


[0560]

[0561]

CH₃OH (79 mL) 및 HOAc (25 mL) 중의 2-메톡시-6-메틸아닐린 (S4-1, 25.12 g, 183.10 mmol, 1 eq)의 빙냉된 용

액에 HOAc (79 mL) 중의 브롬 (9.41 mL, 183.10 mmol, 1 eq)의 용액을 부가 깔때기를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온되게 하고, 첨가가 종결된 후, 2시간 동안 교반시켰다. EtOAc (150 mL)를 첨가하고, 고형물을 여과에 의해 수거하고, EtOAc로 더 세척하고, 37.20 g의 화합물 S4-2를 오프-화이트 고형물(HBr 염)로서 수득하였다.



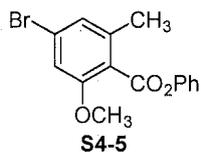
[0562]

[0563] 4-브로모-2-메톡시-6-메틸아닐린 (S4-2, HBr 염, 20.00 g, 92.70 mmol, 1 eq)를 진한 수성 HCl (22 mL) 및 얼음조에서 냉각된 분쇄된 얼음(76 g) 중에 현탁시켰다. H₂O (22 mL) 중의 NaNO₂ (6.52 g, 94.60 mmol, 1.02 eq)의 용액을 적가하였다. 생성되는 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반시키고, 수성 Na₂CO₃로 중화시켰다. H₂O (44 mL) 중의 CuCN (10.40 g, 115.90 mmol, 1.25 eq)의 현탁액을 22 mL의 H₂O 중의 NaCN (14.40 g, 294.80 mmol, 3.18 eq)의 용액과 혼합하고, 얼음조에서 냉각시켰다. 이후, 초기 디아조늄 염 혼합물을 0°C(톨루엔 (180 mL)을 또한 첨가 동안에 나누어 첨가하였음)에서 온도를 유지하면서 격렬한 교반과 함께 CuCN과 NaCN의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시키고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 추가 1시간 동안 50°C에서 교반시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 층을 분리시켰다. 수성층을 톨루엔으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 플러그를 통과시키고, 톨루엔으로 세척하고, 농축시켜 14.50 g의 화합물 S4-3을 연황색 고형물로서 수득하였다.



[0564]

[0565] THF (100 mL) 중의 S4-3 (11.34 g, 50.20 mmol, 1 eq)의 용액에 톨루엔 중의 1.5 M DIBAL-H(40.10 mL, 60.20 mmol, 1.2 eq)를 -78°C에서 서서히 첨가하였다. 반응물을 점차적으로 실온으로 가온되게 하고, 밤새 교반시켰다. 0°C로 재냉각시킨 후, 반응물을 조심스럽게 1 N 수성 HCl로 킨칭시켰다. 생성되는 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 EtOAc 층을 H₂O, 포화된 수성 NaHCO₃ 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 화합물 S4-4을 황색 고형물로서 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.



[0566]

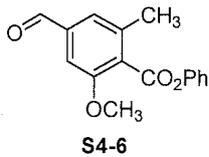
[0567] t-BuOH (200 mL) 중의 S4-4 (50.20 mmol, 1 eq)의 현탁액에 H₂O (100 mL) 중의 ClO₂ (11.34 g, 100.30 mmol, 2 eq) 및 NaH₂PO₄ (34.6 g, 250.80 mmol, 5 eq)의 용액을 부가 깔때기를 통해 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 2-메틸-2-부텐 (42.40 mL, 0.40 mol, 8 eq)를 첨가하였다. 형성된 균질한 용액을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 휘발물질을 제거하였다. 잔류물을 150 mL의 H₂O 중에 현탁시켰다. 용액을 1 N 수성 HCl를 사용하여 pH = 1로 산성화시키고, t-부틸 메틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 유기 용액을 1 N 수성 NaOH로 3회 추출하였다. 합한 수용액을 6 N 수성 HCl로 산성화시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시켜 8.64 g의 벤조산 중간체 (4-4-a)를 오프-화이트 고형물로서 수득하였으며, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0568] 디클로로메탄 (70 mL) 중의 상기 벤조산 (8.64 g, 35.20 mmol, 1 eq)의 용액에 옥살릴 클로라이드 (3.76 mL, 42.30 mmol, 1.2 eq)를 첨가한 후, 두어 방울의 DMF (주의: 가스 발생)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분

동안 교반시키고, 휘발물질을 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 추가로 고진공 하에서 건조시켜 미정제 벤조일 클로라이드를 수득하였다. 미정제 벤조일 클로라이드를 디클로로메탄 (70 mL) 중에 재용해시켰다. 트리에틸아민 (12.3 mL, 88.10 mmol, 2.5 eq), 페놀 (3.98 g, 42.30 mmol, 1.2 eq) 및 DMAP (0.43 g, 3.52 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시켰다. 용매를 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 현탁시키고, 침전물을 여과해냈다. 이후, 유기 용액을 1 N 수성 HCl (3회), H₂O, 포화된 수성 NaHCO₃, 및 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 S4-5 (10.05 g, 89%)을 오프-화이트(off-white) 고형물로서 수득하였다:

[0569]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.45 (m, 2 H), 7.22-7.27 (m, 3 H), 7.04 (d, *J* = 0.9 Hz, 1 H), 6.97 (d, *J* = 0.9 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 2.42 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 319.0 (M-H).



[0570]

[0571]

화합물 S4-5 (20 g, 62.5 mmol, 1.0 eq), 2,4,6-트리비닐사이클로트리보록산-피리딘 착물 (7.8 g, 31.25 mmol, 0.50 eq), Pd(PPh₃)₄ (2.2 g, 1.88 mmol, 0.030 eq) 및 K₂CO₃ (17.25 g, 125 mmol, 2.0 eq)을 1.4 mL 디옥산:H₂O (3: 1, V:V)의 용기에 첨가하였다. 혼합물을 N₂로 버블링시켜 O₂를 6회 제거하였다. 혼합물을 19시간 동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc과 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 미정제 화합물 (페트롤륨 에테르:EtOAc = 200:1 내지 100:1 내지 50:1 구배)로 용리되는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해 14.8 g (88.3%) 화합물 S4-5-a를 연황색 고형물로서 수득하였다:

[0572]

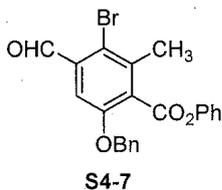
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.34 (m, 2 H), 7.27-7.16 (m, 3 H), 6.83-6.76 (m, 2 H), 6.65-6.60 (m, 1 H), 5.72 (d, *J* = 17.6 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J* = 11.2 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 269.1 (M+H).

[0573]

산소의 오존-풍부 스팀을 연황색으로 변할 때까지 무수 CH₂Cl₂ 중의 화합물 S4-5-a (21 g, 78.3 mmol, 1.0 eq)의 냉각된 (-78°C) 용액을 통해 버블링시켰다. 반응물을 TLC로 처리하였다. 용액을 -78°C에서 10분 동안 아르곤으로 퍼징시켜 과량의 O₃를 제거하였다. CH₃SCH₃ (50 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 5시간 동안 -78°C 내지 25°C에서 교반시켰다. 반응물을 농축시켰다. 미정제 화합물을 (페트롤륨 에테르:EtOAc = 100:1 내지 50:1 내지 30:1 구배)로 용리되는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 13 g (61.6%) 화합물 S4-6을 연황색 고형물로서 수득하였다:

[0574]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (s, 1 H), 7.46-7.41 (m, 2 H), 7.36-7.22 (m, 5 H), 3.92 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 271.1 (M+H).



[0575]

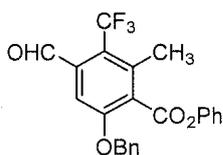
[0576]

화합물 S4-6 (1.8 g, 6.62 mmol, 1 eq)을 HOAc 중에 용해시켰다. 브롬 (1.6 mL, 26.5 mmol, 4 eq)을 상기 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반시켰다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 포화된 NaHCO₃, 염수 및 물로 세척하였다. 유기물질을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축 건조시켜 1.9 g의 브로모 화합물 S4-6-a을 연황색 고형물로서 수득하였다.

[0577] BBr₃ (4.9 g, 1.9 mL, 19.5 mmol, 1.5 eq)을 CH₂Cl₂ 용액(30 mL) 중의 S4-6-a (3.5 g, 13.0 mmol, 1.0 eq)에 -78℃에서 첨가하였다. -78℃ 내지 25℃에서 1.5시간 동안 교반시킨 반응물을 포화된 NaHCO₃로 킨칭시키고, EtOAc로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 건조시키고(Na₂SO₄), 농축시켜 3.3 g의 미정제 페놀 S4-6-b을 수득하였다.

[0578] K₂CO₃ (3.6 g, 26.0 mmol, 2.0 eq) 및 벤질브로마이드 (4.2 g, 26.0 mmol, 2.0 eq)를 DMF (15 mL) 중의 화합물 S4-6-b (3.3 g, 13.0 mmol, 1.0 eq)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 여과하였다(EtOAc 세척). 물 (150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 화합물을 (페트롤륨 에테르:EtOAc = 100:1 내지 50:1 구배)로 용리되는 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 이에 의해 3.5 g (3 단계에 대해 61.7%)의 화합물 S4-7을 연황색 고형물로서 수득하였다:

[0579] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.43 (s, 1 H), 7.46-7.30 (m, 9 H), 7.08-7.05 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 425.1 (M+H).

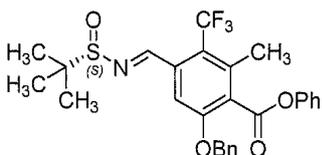


S4-8

[0580]

[0581] 무수 DMF 중의 화합물 S4-7 (5 g, 11.8 mmol, 1.0 eq)의 용액에 CH₃O₂CCF₂SO₂F (11.3 g, 59 mmol, 5.0 eq) 및 CuI (4.5 g, 23.6 mmol, 2.0 eq)을 첨가하였다. 반응물을 20시간 동안 100℃로 가열시켰다. 혼합물을 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 용액을 농축시키고, EtOAc 및 물로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 농축시켜 7 g의 표제 화합물 S4-8을 갈색 오일로서 수득하였다:

[0582] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.35-10.32 (m, 1 H), 7.40-7.28 (m, 9 H), 7.02-6.83 (m, 2 H), 5.17 (s, 2 H), 2.55-2.51 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 415.1 (M+H).

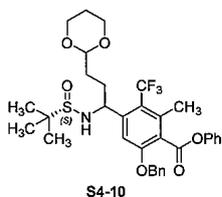


S4-9

[0583]

[0584] THF (39 mL) 중의 S4-8 (4.02 g, 9.70 mmol)의 용액에 Ti(OEt)₄의 용액(공업 등급, ~20% Ti; 20.1 mL, 19.4 mmol, 2.0 eq)을 N₂ 대기 하에 첨가한 후, (S)-3차-부탄설피나미드 (1.76 g, 14.6 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 형성된 황색 용액을 실온에서 교반시키고, LC-MS에 의해 전환되게 하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 빠르게 교반시키면서 80 mL 염수에 붓고, 추가 30분 동안 계속 교반시켰다. 형성된 현탁액을 셀라이트 플러그를 통해 여과시키고, 필터 케익을 EtOAc로 세척하였다. 여액을 분별 깔때기로 옮기고, 여기서 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 Biotage 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 S4-9를 오프-화이트 포움(4.07 g, 81%)으로서 수득하였다:

[0585] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.96 (br. s, 1 H), 7.23-7.45 (m, 9 H), 7.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 5.25 (s, 2 H), 2.58 (q, *J* = 3.2 Hz, 3 H), 1.24 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 518.5 (M+H).



[0586]

[0587]

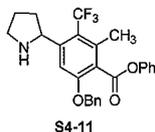
화염 건조된 플라스크에 마그네슘 조각(10.94 g, 450 mmol) 및 촉매량의 I2 (761.4 mg, 3 mmol)를 충전하고, 이를 히트 건(heat gun)으로 2분 동안 N₂ 하에 가열시켰다. 상기 물질이 실온으로 냉각되면, THF (150 mL)를 첨가하였다. THF (50 mL) 중의 2-(2-브로모에틸)-1,3-디옥산 (20.3 mL, 150 mmol)의 소량의 용액을 첨가하였다. 반응이 개시한 후, 2-(2-브로모에틸)-1,3-디옥산 용액의 나머지를 캐놀라를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류를 방지하기 위해 실온의 수조에서 주기적으로 냉각시켰다. 2-(2-브로모에틸)-1,3-디옥산 용액의 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 2시간 동안 교반시켰다. 이후, 용액을 확실히 밀봉된 병에 옮겨 잔류하는 Mg를 제거하고 나중 사용을 위해 냉장고에 저장하였다.

[0588]

THF (18 mL) 중의 화합물 S4-9 (2.32 g, 4.49 mmol)의 용액에 상기 제조된 그리그나르드(Grignard) 용액(11.2 mL)을 -78℃에서 10분 이내로 첨가하였다. 혼합물을 상기 온에서 1시간 30분 동안 교반시킨 후, 냉각조를 제거하였다. 내부 온도가 -48℃에 이르면, 포화 Aq. NH₄Cl (30 mL)를 첨가하였다. 층을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc (x2)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 생성물을 백색 고형물로서 수득하였으며, 이를 25 mL 헵탄 중에 현탁시켰다. 혼합물을 실온에서 1시간 30분 동안 교반시키고, 고형물을 여과에 의해 수거하고, 소량의 헵탄으로 세척하였다. 추가로, 고진공 하에서 건조시켜 화합물 S4-10을 백색 고형물(2.70 g, 95%, 단일의 부분입체이성질체)로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.31-7.37 (m, 5 H), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 4.88 (dd, *J* = 7.8, 11.2 Hz, 1 H), 4.47 (t, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 4.04-4.09 (m, 2 H), 3.71-3.75 (m, 3 H), 2.52 (q, *J* = 3.2 Hz, 3 H), 1.98-2.09 (m, 1 H), 1.81-1.90 (m, 2 H), 1.62-1.71 (m, 1 H), 1.47-1.57 (m, 1 H), 1.30 (d, *J* = 11.9 Hz, 1 H), 1.17 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 634.6 (M+H).

[0589]



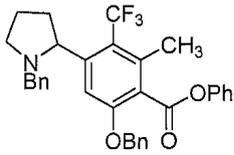
[0590]

[0591]

화합물 S4-10 (2.70 g, 4.26 mmol)을 얼음조에서 냉각된 TFA - H₂O (21 mL - 21 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 이후, 생성되는 혼합물을 6℃에서 교반시키고, LC-MS에 의해 전환이 되게 하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 -20℃로 냉각시키고, NaBH(OAc)₃를 첨가하였다. 이후, 온도가 실온으로 가온되게 하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 후, 혼합물을 0℃로 재냉각시켰다. 용액의 pH를 45% Aq. KOH에 의해 ~8로 조절하였다. 수용액을 MTBE (x3)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 Biotage 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 화합물 S4-11를 담황색 오일(1.29 g, 66%, 단일 거울상이성질체 A)로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1 H), 7.22-7.46 (m, 8 H), 7.08 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 5.22 (ABq, *J* = 11.4, 18.4 Hz, 2 H), 4.64-4.69 (m, 1 H), 3.02-3.16 (m, 2 H), 2.53 (q, *J* = 3.2 Hz, 3 H), 2.21-2.30 (m, 1 H), 1.85 (br s, 1 H), 1.73-1.80 (m, 2 H), 1.44-1.52 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 456.5 (M+H).

[0592]



S4-12

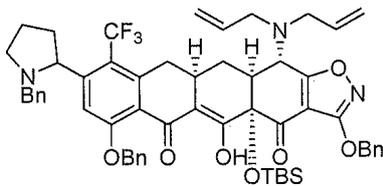
[0593]

[0594]

MeCN (1.5 mL) 중 화합물 **S4-11** (164 mg, 0.36 mmol, 1 eq)의 용액에 HOAc (82 μ L, 1.44 mmol, 4.0 eq)에 이어 벤즈알데하이드 (109 μ L, 1.08 mmol, 3.0 eq) 및 STAB (229 mg, 1.08 mmol, 3.0 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, EtOAc로 희석시켰다. 중탄산나트륨 포화수용액을 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 염수로 세척하였다. 생성되는 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 0%→10% EtOAc/헥산을 이용한 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피로 요망되는 생성물 **S4-12** (194 mg, 99%, 단일한 거울상이성질체 A)를 백색 고형물로서 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1 H), 7.47-7.45 (m, 2 H), 7.40-7.35 (m, 5 H), 7.30-7.24 (m, 6 H), 7.11-7.09 (m, 2 H), 5.25, 5.21 (ABq, $J = 11.6$ Hz, 2 H), 3.95 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 3.78 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 3.19-3.13 (m, 2 H), 2.57 (q, $J = 1.8$ Hz, 3 H), 2.35-2.26 (m, 2 H), 1.84-1.78 (m, 2 H), 1.64-1.55 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 546.30 (M+H).

[0595]



S4-13-1

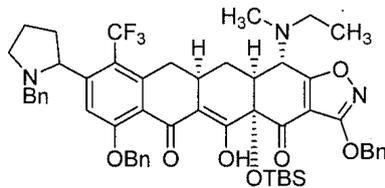
[0596]

[0597]

화합물 **S4-13-1**을 **S4-12** (단일한 거울상이성질체 A) 및 N-디알릴 에논 **S1-9-2**로부터 일반적인 절차 **A**를 이용하여 98% 수율로 제조하였다.

S4-13-1 (단일한 부분입체이성질체 A, 담황색 고형물): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 15.76 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.53-7.48 (m, 4 H), 7.42-7.34 (m, 5 H), 7.31-7.19 (m, 6 H), 5.88-5.78 (m, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 5.24 (d, $J = 17.7$ Hz, 2 H), 5.15 (d, $J = 9.8$ Hz, 2 H), 4.13 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 3.84 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.65 (d, $J = 13.4$ Hz, 1 H), 3.36 (br d, $J = 11.0$ Hz, 2 H), 3.28-3.10 (m, 5 H), 3.00 (t, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 2.87-2.81 (m, 1 H), 2.55-2.45 (m, 2 H), 2.35-2.29 (m, 2 H), 2.15 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 1.81-1.50 (m, 3 H), 0.86 (s, 9 H), 0.29 (s, 3 H), 0.17 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 986.55 (M+H).

[0598]



S4-13-4

[0599]

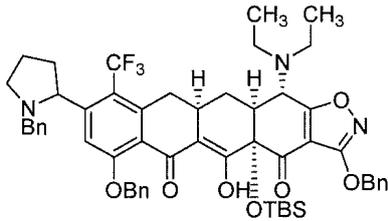
[0600]

화합물 **S4-13-4**를 라세미 **S4-12** 및 N-메틸에틸 에논 **S1-9-1**로부터 일반적인 절차 **A**를 이용하여 79% 수율로 제조하였다.

S4-13-4 (2 개의 부분입체이성질체의 약 1:1 혼합물, 담황색粉末): ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.78 (br s, 1 H), 7.94 (s, 0.5 H), 7.84 (s, 0.5 H), 7.52-7.44 (m, 4 H), 7.41-7.19 (m, 11 H), 5.37 (s, 2 H), 5.29-5.27 (m, 2 H), 4.06-4.03 (m, 0.5 H), 3.85-3.78 (m, 1 H), 3.64 (d, *J* = 12.8 Hz, 0.5 H), 3.31-3.15 (m, 4 H), 2.92-2.65 (m, 4 H), 2.58-2.44 (m, 2 H), 2.379 (s, 1.5 H), 2.376 (s, 1.5 H), 2.34-2.27 (m, 2 H), 2.18 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 1.79-1.72 (m, 2 H), 1.55-1.48 (m, 1 H), 1.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H), 0.86 (s, 4.5 H), 0.85 (s, 4.5 H), 0.29 (s, 3 H), 0.18 (s, 1.5 H), 0.17 (s, 1.5 H); MS (ESI) *m/z* 948.56 (M+H).

[0601]



S4-13-5

[0602]

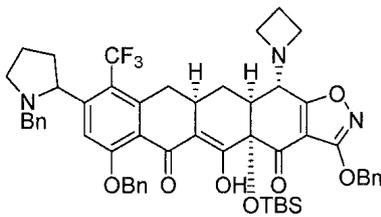
[0603]

화합물 S4-13-5를 라세미 S4-12 및 N-디에틸 에논 S1-9-3으로부터 일반적인 절차 A를 이용하여 64% 수율로 제조하였다.

S4-13-5: 부분입체이성질체들의 약 1:1 혼합물, 담황색粉末): ¹H NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 15.73 (s, 0.5 H), 15.72 (s, 0.5 H), 7.90 (s, 0.5 H), 7.80 (s, 0.5 H), 7.51-7.45 (m, 4 H), 7.40-7.19 (m, 11 H), 5.37 (s, 2 H), 5.37-5.27 (m, 2 H), 4.19 (t, *J* = 8.5 Hz, 0.5 H), 4.05 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.00 (t, *J* = 7.9 Hz, 0.5 H), 3.88 (d, *J* = 13.4 Hz, 0.5 H), 3.76 (d, *J* = 13.4 Hz, 0.5 H), 3.60 (d, *J* = 12.8 Hz, 0.5 H), 3.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 0.5 H), 3.41 (d, *J* = 13.4 Hz, 0.5 H), 3.36 (t, *J* = 8.5 Hz, 0.5 H), 3.28 (d, *J* = 15.9 Hz, 0.5 H), 3.16 (d, *J* = 12.8 Hz, 0.5 H), 2.93-2.73 (m, 6 H), 2.54-2.46 (m, 3 H), 2.37-2.31 (m, 1 H), 2.26-2.22 (m, 1 H), 1.99-1.64 (m, 3 H), 1.13-1.09 (m, 6 H), 0.87 (s, 4.5 H), 0.86 (s, 4.5 H), 0.30 (s, 1.5 H), 0.29 (s, 1.5 H), 0.18 (s, 1.5 H), 0.17 (s, 1.5 H); MS (ESI) *m/z* 962.57 (M+H).

[0604]



S4-13-6

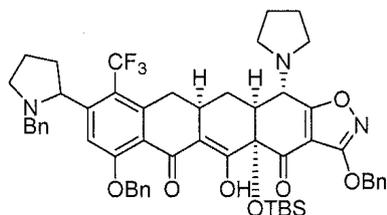
[0605]

[0606]

화합물 S4-13-6을 S4-12 (단일한 부분입체이성질체 A) 및 아제티디닐 에논 S2-7-1로부터 일반적인 절차 A를 이용하여 33% 수율로 제조하였다.

S4-13-6 (단일한 부분입체이성질체 A): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.94 (s, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.41-7.37 (m, 4 H), 7.31-7.15 (m, 8 H), 7.12-7.10 (m, 3 H), 5.32-5.13 (m, 4 H), 3.72 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 3.56-3.51 (m, 2 H), 3.40 (q, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 3.27 (q, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 3.12 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.05-2.97 (m, 2 H), 2.69-2.59 (m, 1 H), 2.47 (t, *J* = 15.8 Hz, 1 H), 2.25-2.16 (m, 3 H), 2.10-1.98 (m, 3 H), 1.73-1.64 (m, 3 H), 1.46-1.39 (m, 1 H), 0.71 (s, 9 H), 0.07 (s, 3 H), 0.06 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 946.14 (M+H).

[0607]



S4-13-7

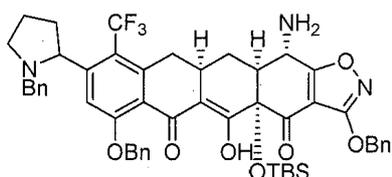
[0608]

화합물 **S4-13-7**을 **S4-12** (단일한 부분입체이성질체 A) 및 피롤리딘 에논 **S2-7-2**로부터 일반적인 절차 **A**를 이용하여 60% 수율로 제조하였다.

[0609]

S4-13-7 (단일한 부분입체이성질체 A): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.82 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.52-7.47 (m, 4 H), 7.41-7.33 (m, 5 H), 7.31-7.24 (m, 3 H), 7.21-7.19 (m, 3 H), 5.37 (s, 2 H), 5.28 (s, 2 H), 4.28 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 3.81 (t, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 3.64 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 3.24 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.17-3.14 (m, 2 H), 3.06-3.01 (m, 2 H), 2.88-2.77 (m, 2 H), 2.71-2.66 (m, 2 H), 2.62-2.58 (m, 1 H), 2.49-2.41 (m, 1 H), 2.32-2.26 (m, 2 H), 2.12 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 1.87-1.84 (m, 4 H), 1.79-1.75 (m, 2 H), 1.56-1.48 (m, 1 H), 0.85 (s, 9 H), 0.28 (s, 3 H), 0.17 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 960.18 (M+H).

[0610]



S4-13-2

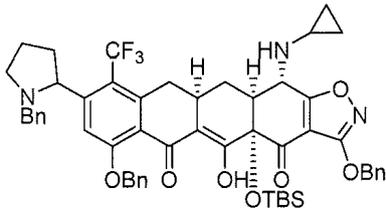
[0611]

화합물 **S13-2**를 화합물 **S4-13-1**로부터 일반적인 절차 **B**를 이용하여 88% 수율로 제조하였다.

[0612]

S4-13-2 (단일한 부분입체이성질체 A, 담황색 고형물): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 16.14 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.42-7.37 (m, 4 H), 7.30-7.21 (m, 6 H), 7.18-7.15 (m, 2 H), 7.12-7.08 (m, 3 H), 5.30, 5.26 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 5.21, 5.14 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 3.82 (br s, 1 H), 3.71 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 3.54 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 3.11 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 3.06-3.02 (m, 1 H), 2.91 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 2.63-2.50 (m, 2 H), 2.36 (d, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 2.21-2.15 (m, 2 H), 2.04-1.98 (m, 1 H), 1.67-1.62 (m, 2 H), 1.46-1.38 (m, 2 H), 0.64 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 906.50 (M+H).

[0613]



S4-13-3-1

[0614]

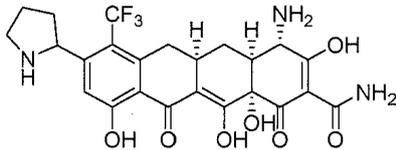
[0615]

화합물 S4-13-3-1을 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 D-2를 이용하여 제조하였다.

S4-13-3-1 (단일한 부분입체이성질체 A): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

16.24 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.53-7.47 (m, 4 H), 7.40-7.30 (m, 6 H), 7.28-7.18 (m, 5 H), 5.40, 5.37 (ABq, $J = 12.2$ Hz, 2 H), 5.32, 5.26 (ABq, $J = 12.8$ Hz, 2 H), 3.87-3.83 (m, 2 H), 3.68 (d $J = 13.4$ Hz, 1 H), 3.34-3.24 (m, 2 H), 2.78 (d, $J = 15.9$ Hz, 1 H), 2.69-2.62 (m, 2 H), 2.48-2.42 (m, 2 H), 2.36-2.26 (m, 2 H), 2.10-2.04 (m, 1 H), 1.86-1.77 (m, 2 H), 1.62-1.55 (m, 1 H), 1.51-1.41 (m, 1 H), 0.76 (s, 9 H), 0.57-0.52 (m, 2 H), 0.47-0.42 (m, 2 H), 0.22 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 946.06 (M+H).

[0616]



S4-14-1

[0617]

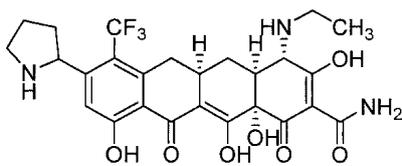
[0618]

화합물 S4-14-1를 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-1 (단일한 부분입체이성질체 A): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD ,

하이드로클로라이드 염) δ 7.22 (s, 1 H), 4.97 (t, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 3.90 (s, 1 H), 3.63-3.57 (m, 1 H), 3.52-3.45 (m, 1 H), 3.29-3.24 (m, 1 H), 2.98-2.89 (m, 1 H), 2.68-2.55 (m, 3 H), 2.34-2.12 (m, 4 H), 1.63-1.54 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 524.24 (M+H).

[0619]



S4-14-2

[0620]

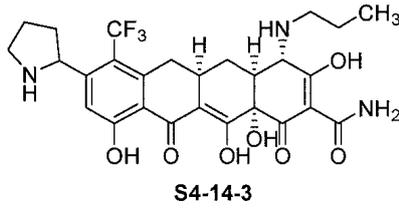
[0621]

화합물 S4-14-2를 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 D-1 (아세트알데하이드 이용) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-2 (단일한 부분입체이성질체 A): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD ,

하이드로클로라이드 염) δ 7.22 (s, 1 H), 4.96 (t, $J = 8.2$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 1 H), 3.63-3.57 (m, 1 H), 3.51-3.41 (m, 2 H), 3.35-3.32 (m, 1 H), 3.27-3.23 (m, 1 H), 2.98-2.92 (m, 1 H), 2.86 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H), 2.65-2.55 (m, 2 H), 2.34-2.11 (m, 4 H), 1.60-1.51 (m, 1 H), 1.35 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 552.26 (M+H).

[0622]

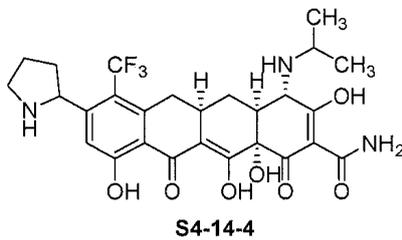


[0623]

[0624] 화합물 S4-14-3을 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 D-1 (프로피온알데하이드 이용) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-3 (단일한 부분입체이성질체 A): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.21 (s, 1 H), 4.96 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.89 (s, 1 H), 3.63-3.56 (m, 1 H), 3.51-3.45 (m, 1 H), 3.30-3.17 (m, 3 H), 2.98-2.86 (m, 2 H), 2.65-2.54 (m, 2 H), 2.33-2.11 (m, 4 H), 1.82-1.72 (m, 2 H), 1.61-1.51 (m, 1 H), 1.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 566.04 (M+H).

[0625]

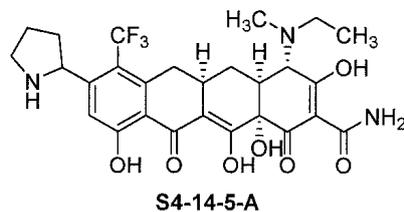


[0626]

[0627] 화합물 S4-14-4를 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 D-1 (아세톤 이용) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-4 (단일한 부분입체이성질체 A): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.21 (s, 1 H), 4.96 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.97 (s, 1 H), 3.86-3.79 (m, 1 H), 3.63-3.56 (m, 1 H), 3.51-3.44 (m, 1 H), 3.30-3.24 (m, 1 H), 3.00-2.91 (m, 1 H), 2.85 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 2.65-2.54 (m, 2 H), 2.33-2.11 (m, 4 H), 1.62-1.53 (m, 1 H), 1.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 566.26 (M+H).

[0628]

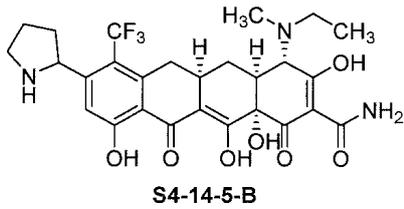


[0629]

[0630] 화합물 S4-14-5-A를 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 D-1 (아세트알데하이드 다음에 포름알데하이드로 2회) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-5-A (단일한 부분입체이성질체 A): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, 약 1:1 형태이성질체) δ 7.23 (s, 1 H), 4.97 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.25 (s, 0.5 H), 4.16 (s, 0.5 H), 3.64-3.57 (m, 1 H), 3.51-3.46 (m, 2 H), 3.37-3.31 (m, 1 H), 3.29-3.26 (m, 1 H), 3.02-2.93 (m, 5 H), 2.67-2.56 (m, 2 H), 2.34-2.12 (m, 4 H), 1.71-1.59 (m, 1 H), 1.43-1.36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 566.28 (M+H).

[0631]



[0632]

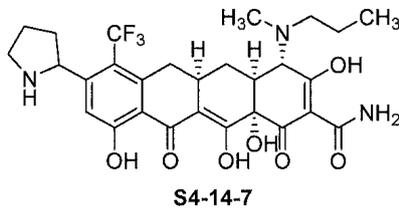
[0633]

화합물 S4-14-5-B를 화합물 S4-13-4로부터 일반적인 절차 C를 이용하여 제조하고 화합물 S4-14-5-A로부터 분취용 HPLC에 의해 분리시켰다.

S4-14-5-B (단일한 부분입체이성질체 B): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD,

하이드로클로라이드 염, 약 1:1 형태이성질체) δ 7.34 (s, 1 H), 5.05 (t, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 4.24 (s, 0.5 H), 4.19 (s, 0.5 H), 3.65-3.59 (m, 1 H), 3.52-3.46 (m, 2 H), 3.36-3.31 (m, 1 H), 3.29-3.26 (m, 1 H), 3.04-2.94 (m, 5 H), 2.61-2.46 (m, 2 H), 2.31-2.14 (m, 4 H), 1.74-1.62 (m, 1 H), 1.42-1.37 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 566.36 (M+H).

[0634]



[0635]

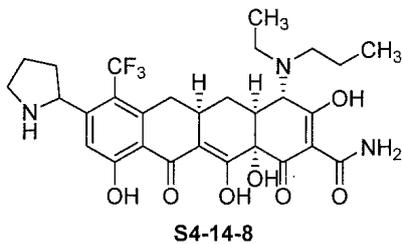
[0636]

화합물 S4-14-7을 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 D-1 (프로피온알데하이드 다음에 포름알데하이드로 2회) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-7 (단일한 부분입체이성질체 A): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD,

하이드로클로라이드 염, 약 1:1 형태이성질체) δ 7.22 (s, 1 H), 4.97 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.22 (s, 0.5 H), 4.15 (s, 0.5 H), 3.63-3.57 (m, 1 H), 3.51-3.45 (m, 1 H), 3.29-3.15 (m, 1 H), 3.03-2.94 (m, 5 H), 2.66-2.55 (m, 2 H), 2.36-2.12 (m, 4 H), 1.87-1.73 (m, 2 H), 1.68-1.59 (m, 1 H), 1.05-0.98 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 580.05 (M+H).

[0637]



[0638]

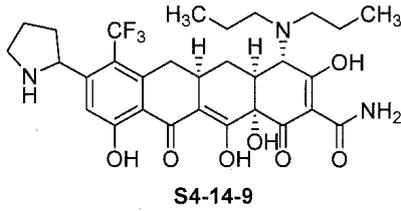
[0639]

화합물 S4-14-8을 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 D-1 (프로피온알데하이드 다음에 아세트알데하이드로 2회) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-8 (단일한 부분입체이성질체 A): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD,

하이드로클로라이드 염, 약 1:1 형태이성질체) δ 7.21 (s, 1 H), 4.97 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.26 (s, 0.5 H), 4.23 (s, 0.5 H), 3.63-3.56 (m, 2 H), 3.51-3.45 (m, 2 H), 3.29-3.25 (m, 1 H), 3.05-2.93 (m, 2 H), 2.67-2.55 (m, 2 H), 2.34-2.11 (m, 4 H), 1.88-1.78 (m, 2 H), 1.68-1.59 (m, 1 H), 1.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H), 1.04-0.96 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 594.33 (M+H).

[0640]



[0641]

[0642]

화합물 S4-14-9를 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 D-1 (과도한 프로피온알데하이드 이용) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-9 (단일한 부분입체이성질체 A): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD ,

하이드로클로라이드 염) δ 7.21 (s, 1 H), 4.96 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.16 (s, 1 H),

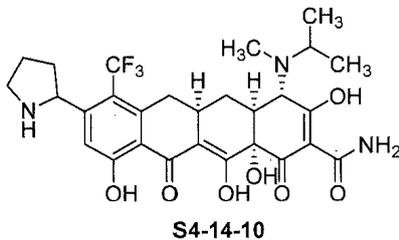
3.63-3.56 (m, 1 H), 3.51-3.45 (m, 1 H), 3.34-3.24 (m, 5 H), 3.05-2.96 (m, 1 H), 2.92

(d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 2.67-2.55 (m, 2 H), 2.33-2.27 (m, 1 H), 2.24-2.12 (m, 3 H),

1.86-1.76 (m, 4 H), 1.69-1.60 (m, 1 H), 0.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 608.35

(M+H).

[0643]



[0644]

[0645]

화합물 S4-14-10을 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 D-1 (아세톤 다음에 포름알데하이드로 2회) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-10 (단일한 부분입체이성질체 A): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD ,

하이드로클로라이드 염, 약 2:3 형태이성질체) δ 7.22 (s, 1 H), 4.96 (t, $J = 9.2$ Hz,

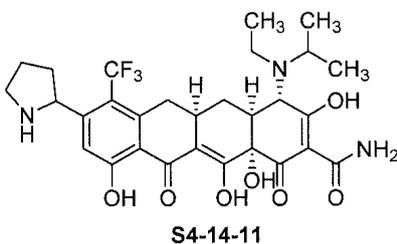
1 H), 4.32 (s, 0.4 H), 4.16-4.14 (m, 0.6 H), 4.04 (0.6 H), 3.83-3.80 (m, 0.4 H), 3.63-

3.56 (m, 1 H), 3.51-3.45 (m, 1 H), 3.29-3.23 (m, 1 H), 3.03-2.90 (m, 5 H), 2.67-2.55

(m, 2 H), 2.36-2.12 (m, 4 H), 1.68-1.53 (m, 1 H), 1.44 (d, $J = 6.4$ Hz, 4 H), 1.38 (d, J

$= 6.0$ Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 580.31 (M+H).

[0646]



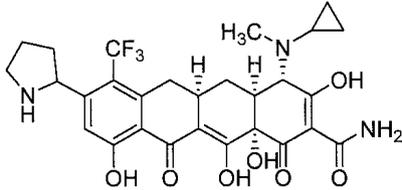
[0647]

[0648]

화합물 S4-14-11을 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 D-1 (아세톤 다음에 아세트알데하이드로 2회) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-11 (단일한 부분입체이성질체 A): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염, 약 1:3 형태이성질체) δ 7.21 (s, 1 H), 4.96 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.32 (s, 0.25 H), 4.14 (m, 0.75 H), 4.04-3.97 (m, 1 H), 3.62-3.38 (m, 4 H), 3.29-3.24 (m, 1 H), 3.00-2.85 (m, 2 H), 2.66-2.54 (m, 2 H), 2.33-2.27 (m, 2 H), 2.24-2.11 (m, 2 H), 1.60-1.50 (m, 1 H), 1.50-1.37 (m, 6.75 H), 1.34 (t, $J = 6.9$ Hz, 2.25 H); MS (ESI) m/z 594.30 (M+H).

[0649]



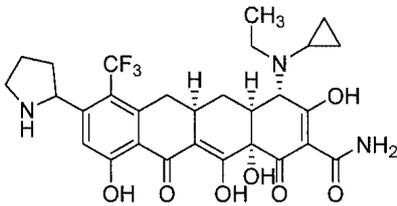
S4-14-12

[0650]

[0651] 화합물 **S4-14-12**를 화합물 **S4-13-3-1**로부터 일반적인 절차 **D-1** (포름알데하이드 이용) 및 **C**를 이용하여 제조하였다.

S4-14-12 (단일한 부분입체이성질체 A): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 7.21 (s, 1 H), 4.96 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.89-4.81 (m, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 3.62-3.56 (m, 1 H), 3.51-3.45 (m, 1 H), 3.29-3.25 (m, 1 H), 3.12-3.05 (m, 5 H), 2.67-2.55 (m, 2 H), 2.33-2.25 (m, 2 H), 2.23-2.12 (m, 2 H), 1.72-1.62 (m, 1 H), 1.30 (br s, 1 H), 1.09-0.99 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 578.07 (M+H).

[0652]



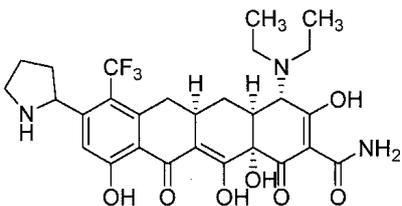
S4-14-13

[0653]

[0654] 화합물 **S4-14-13**을 화합물 **S4-13-3-1**로부터 일반적인 절차 **D-1** (아세트알데하이드 이용) 및 **C**를 이용하여 제조하였다.

S4-14-13 (단일한 부분입체이성질체 A): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 7.21 (s, 1 H), 4.96 (t, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.89-4.81 (m, 1 H), 4.35 (s, 1 H), 3.62-3.44 (m, 4 H), 3.29-3.25 (m, 1 H), 3.11-3.01 (m, 2 H), 2.67-2.55 (m, 2 H), 2.33-2.25 (m, 2 H), 2.23-2.12 (m, 2 H), 1.72-1.62 (m, 1 H), 1.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.41-1.00 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 592.11 (M+H).

[0655]



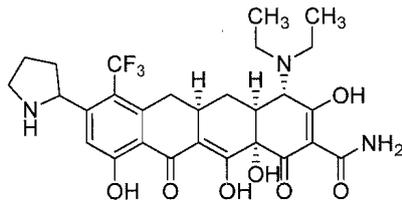
S4-14-14-A

[0656]

[0657] 화합물 S4-14-14-A를 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 D-1 (과도한 아세트알데하이드 이용) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-14-A (단일한 부분입체이성질체 A): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.21 (s, 1 H), 4.98 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 3.63-3.54 (m, 2 H), 3.51-3.43 (m, 3 H), 3.34-3.26 (m, 2 H), 3.04-2.92 (m, 2 H), 2.67-2.55 (m, 2 H), 2.36-2.10 (m, 4 H), 1.68-1.59 (m, 1 H), 1.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 580.08 (M+H).

[0658]



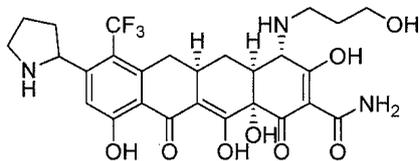
S4-14-14-B

[0659]

[0660] 화합물 S4-14-14-B를 화합물 S4-13-5로부터 일반적인 절차 C를 이용하여 제조하고 화합물 S4-14-14로부터 분취용 HPLC에 의해 분리시켰다.

S4-14-14-B (단일한 부분입체이성질체 B): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.30 (s, 1 H), 5.05 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 3.63-3.58 (m, 2 H), 3.52-3.46 (m, 3 H), 3.37-3.31 (m, 1 H), 3.29-3.26 (m, 1 H), 3.02-2.94 (m, 2 H), 2.59 (t, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 2.52-2.46 (m, 1 H), 2.31-2.18 (m, 4 H), 1.69-1.60 (m, 1 H), 1.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 580.37 (M+H).

[0661]



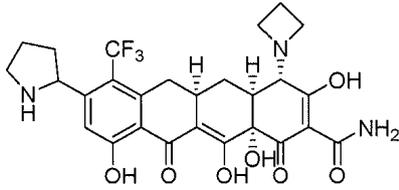
S4-14-16

[0662]

[0663] 화합물 S4-14-16을 화합물 S4-13-2로부터 일반적인 절차 D-1 (3-[(3차-부틸디메틸실릴)옥시]-1-프로판올 이용) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-16 (단일한 부분입체이성질체 A): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.20 (s, 1 H), 4.96 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 3.89 (s, 1 H), 3.78-3.69 (m, 2 H), 3.62-3.56 (m, 1 H), 3.52-3.41 (m, 3 H), 3.27-3.23 (m, 1 H), 2.99-2.91 (m, 1 H), 2.85 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.66-2.54 (m, 2 H), 2.33-2.27 (m, 1 H), 2.24-2.09 (m, 3 H), 1.98-1.92 (m, 2 H), 1.61-1.52 (m, 1 H), 1.41 (t, *J* = 6.9 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 582.05 (M+H).

[0664]



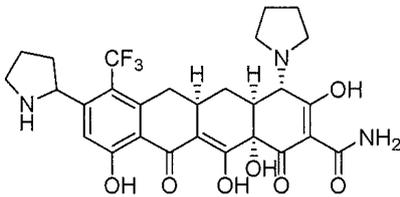
S4-14-17

[0665]

[0666] 화합물 S4-14-17을 화합물 S4-13-6으로부터 일반적인 절차 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-17 (단일한 부분입체이성질체 A): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 트리플루오로아세트산 염) δ 7.19 (s, 1 H), 4.96 (t, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 4.60-4.25 (m, 4 H), 4.05 (s, 1 H), 3.62-3.55 (m, 1 H), 3.51-3.44 (m, 1 H), 3.25-3.22 (m, 1 H), 2.98-2.90 (m, 1 H), 2.68-2.54 (m, 4 H), 2.34-2.11 (m, 5 H), 1.60-1.50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 564.08 (M+H).

[0667]



S4-14-18

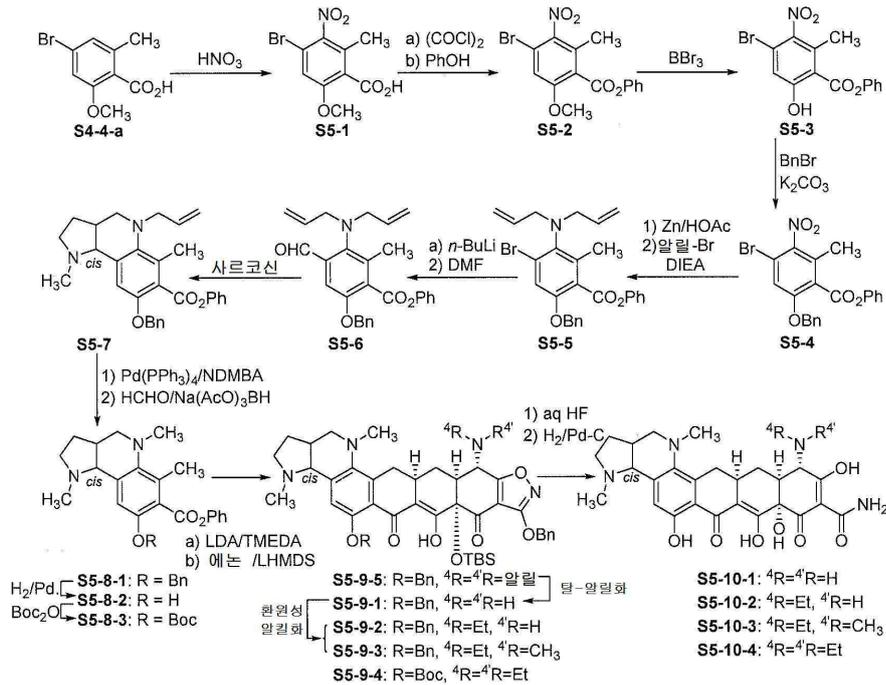
[0668]

[0669] 화합물 S4-14-18을 화합물 S4-13-7로부터 일반적인 절차 C를 이용하여 제조하였다.

S4-14-18 (단일한 부분입체이성질체 A): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.22 (s, 1 H), 4.96 (t, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 4.04 (s, 1 H), 3.63-3.57 (m, 5 H), 3.51-3.47 (m, 1 H), 3.26-3.22 (m, 1 H), 3.01-2.94 (m, 2 H), 2.65-2.54 (m, 2 H), 2.33-2.27 (m, 1 H), 2.22-2.09 (m, 7 H), 1.63-1.54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 578.11 (M+H).

[0670]

[0671] 도식 5



[0672]

[0673] 다음 화합물을 도식 5에 따라 제조하였다.



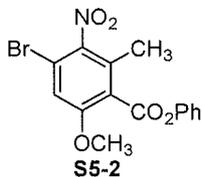
[0674]

[0675] 농축된 H₂SO₄ (2 mL) 중 HNO₃ (68~70%, 0.56 mL, 8.57 mmol, 1.05 eq)의 용액을 농축된 H₂SO₄ (20 mL) 중 화합물 **S4-4-a** (2.00 g, 8.16 mmol, 1.0 eq)의 용액에 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반시키고, 얼음 (~200 mL) 위에 부었다. 혼합물을 EtOAc (150 mL)로 추출하였다. 유기상을 분리시키고, 염수로 세척하고 (2 x 50 mL), 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 **S5-1**을 오렌지색 고형물로서 수득하였다:

[0676]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.5 (br s, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 288.01, 289.99 (M-H).

[0677]



[0678]

화합물 **S5-1**을 디클로로메탄 (16 mL)에 용해시켰다. 옥살릴 클로라이드 (0.85 mL, 9.79 mmol, 1.2 eq)를 첨가한 후에, 몇 방울의 DMF를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 농축시키고, 고진공하에 추가로 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 (16 mL)에 재용해시켰다. 페놀 (0.92 g, 9.79 mmol, 1.2 eq), 트리에틸아민 (2.84 mL, 20.40 mmol, 2.5 eq), 및 DMAP (100 mg, 0.82 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (150 mL)에 용해시키고, 1 N HCl 수용액 (50 mL), 염수 (50 mL), 1 N NaOH 수용액 (50 mL)에 이어 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 요망되는 생성물 **S5-2**를 담황색 고형물로서 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.41 (m, 2 H), 7.30-7.26 (m, 1 H), 7.21-7.16 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 364.05, 366.06 (M-H).

[0679]



[0680]

[0681] 디클로로메탄 중 BBr_3 (1.0 M, 8.16 mL, 8.16 mmol, 1.0 eq)의 용액을 디클로로메탄 (32 mL) 중 화합물 S5-2의 용액에 -78°C 에서 서서히 첨가하였다. 반응물을 -78°C 에서 15분 동안 교반시킨 다음 50분 후에 0°C 로 가온되게 하고, 그 온도에서 10분 동안 유지시켰다. 반응 혼합물을 NaHCO_3 포화수용액 (50 mL)에 붓고 실온에서 10분 동안 교반하였다. 디클로로메탄을 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL 다음에 30 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과하고, 여액을 농축시켜 미정제 S5-3 (2.20 g)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11.2 (br s, 1 H), 7.48-7.44 (m, 2 H), 7.36-7.32 (m, 1 H), 7.25 (s, 1 H), 7.18-7.16 (m, 2 H), 2.63 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 350.01, 352.03 (M-H).

[0682]

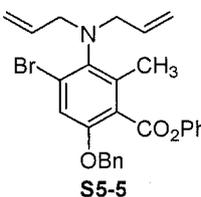


[0683]

[0684] 벤질브로마이드 (0.78 mL, 6.56 mmol, 1.05 eq) 및 K_2CO_3 분말 (1.73 g, 12.50 mmol, 2.0 eq)을 아세톤 (12 mL) 중 화합물 S5-3 (2.20 g, 6.25 mmol, 1.0 eq)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고형물을 여과시키고 EtOAc (30 mL)로 추가로 세척하였다. 여액을 농축시켰다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (2-20% EtOAc/헥산)에 의해 정제시켜 요망되는 생성물 S5-4를 백색 고형물 (1.68 g, 4단계에 걸쳐 47%)로서 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.32 (m, 8 H), 7.15 (s, 1 H), 7.03-7.01 (m, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 2.39 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 440.09, 442.06 (M-H).

[0685]

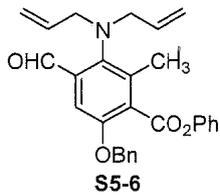


[0686]

[0687] 아연 가루 (12.1 g, 186 mmol)를 THF (70 mL) 및 아세트산(20 mL) 중 화합물 S5-4 (8.24 g, 18.6 mmol)의 용액에 부분씩 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 (EtOAc 세척), 여액을 감압하에 농축시켰다. 물질을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO_3 (포화 수용액, 3 x) 및 염수 (1 x)로 세척하였다. EtOAc 층을 Na_2SO_4 으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 7.30 g (95%)의 미정제 아닐린 S5-4-a를 진한 오일로서 수득하였다.

[0688] 미정제 아닐린 중간체 S5-4-a (4.52 mmol), 디이소프로필에틸아민 (3.94 mL, 22.6 mmol, 5 eq) 및 알릴브로마이드 (1.62 mL, 18.1 mmol, 4 eq)의 DMF (15 mL) 용액을 밀봉된 튜브에서 90°C 로 4시간 동안 가열시키고, 실온

으로 냉각시키고, EtOAc (100 mL)로 희석시켰다. 유기상을 물 (50 mLx2) 및 NH₄Cl 수용액 (50 mL)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 화합물 S5-5를 수득하였다: MS (ESI) m/z 492.04, 494.04 (M+H). 이러한 미정제 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 직접 이용하였다.

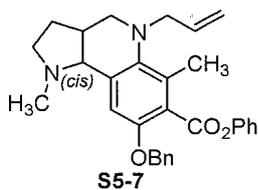


[0689]

[0690] 헥산 중 n-BuLi (4.22 mL, 2.5 M, 1.2 eq)의 용액을 THF (30 mL) 중 화합물 S5-5 (4.33 g, 8.8 mmol, 1 eq)의 용액에 -78°C에서 N₂ 대기하에 적가하였다. 생성되는 적색 용액을 -78°C에서 5분 동안 교반시킨 다음 DMF (2.04 mL, 3 eq)를 적가하였다. 반응물을 1시간 후에 서서히 0°C로 가온시켰다. NH₄Cl 포화수용액을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 염수로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (5% 내지 15%, EtOAc/헥산)에 의해 잔류물을 정제시켜 화합물 S5-6 (1.92 g, 50%)을 수득하였다:

[0691]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.40 (s, 1 H), 7.44-7.30 (m, 8 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.21 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 5.86-5.75 (m, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 5.15-5.06 (m, 4 H), 3.73 (d, J = 6.4 Hz, 4 H), 2.41 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 440.14 (M-H).

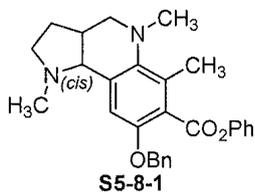


[0692]

[0693] 화합물 S5-6 (577 mg, 1.31 mmol, 1 eq)을 6 mL의 건조 DMF에 용해시켰다. 사르코신 (202 mg, 1.5 eq)를 첨가하였다. 생성되는 현탁액을 이것이 균질한 암황색 용액이 될 때까지 4시간 동안 80°C로 가열시켰다. 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키고, 물과 염수로 세척하고, 건조시키고 (황산나트륨), 농축시켜 화합물 S5-7 (727 mg, 미정제)을 수득하였다:

[0694]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.19 (m, 10 H), 6.66 (s, 1 H), 6.02-5.86 (m, 1 H), 5.36-4.99 (m, 4 H), 3.35 (s, 2 H), 3.19-2.78 (m, 3 H), 2.42-2.31 (m, 3 H), 2.35 (s, 3 H), 2.24 (s, 3 H), 2.09-1.95 (m, 1 H), 1.70-1.50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 469.15 (M+H).



[0695]

[0696] 6 mL 건조 DCM 중 화합물 S5-7 (727 mg, 미정제 1.3 mmol, 1 eq)의 용액에 질소하에 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 (75 mg, 0.05 eq) 및 1,3-디메틸바르비투르산 (609 mg, 3 eq)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 25 mL의 NaHCO₃ 포화수용액으로 희석시키고, DCM으로 추출시켰다 (25 mL x 3). 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 아닐린 중간체 S5-7-a (미정제)를 수득하였다: MS (ESI) m/z 429.10 (M+H).

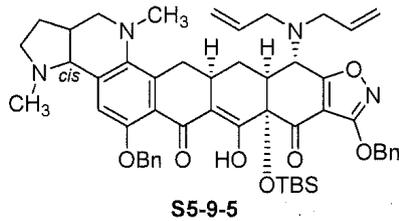
[0697]

포름알데하이드 (290 μL, 37% 수용액, 3 eq), 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (551 mg, 2 eq), 및 아세트

산(223 μ L, 3 eq)을 디클로로메탄 (5 mL) 중 중간체 **S5-7-a**의 용액에 25°C에서 연속하여 첨가하였다. 30분 동안 교반시킨 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화수용액 (15 mL)의 첨가에 의해 캔칭시키고, 디클로로메탄으로 추출하였다 (3 x 10 mL). 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 플래시 크로마토그래피 (15% 내지 50%, EtOAc/헥산)에 의해 잔류물을 정제시켜 화합물 **S5-8-1** (441 mg, 3단계에 걸쳐 41%)을 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.42 (m, 2 H), 7.40-7.32 (m, 5 H), 7.28-7.20 (m, 1 H), 7.19-7.13 (m, 2 H), 6.68 (s, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 3.12-3.00 (m, 2 H), 2.92-2.81 (m, 2 H), 2.66 (s, 3 H), 2.54-2.46 (m, 1 H), 2.41 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 2.33-2.22 (m, 1 H), 2.12-2.00 (m, 1 H), 1.45-1.32 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 443.16 (M+H).

[0698]

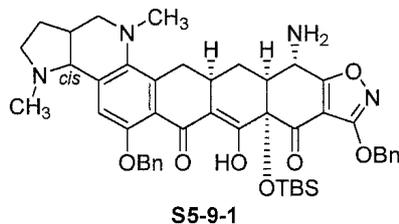


[0699]

[0700] 화합물 **S5-9-5**를 **S5-8-1** 및 N-디알릴 에논 **S1-9-2**로부터 일반적인 절차 **A**를 이용하여 50% 수율로 제조하였다. **S5-9-5** (부분입체이성질체들의 약 1:1 혼합물, 황색 포움):

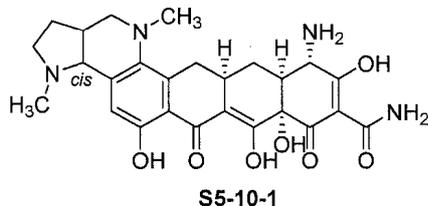
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 15.90 (br s, 1 H), 7.42-7.18 (m, 10 H), 6.59 (s, 0.5 H), 6.53 (s, 0.5 H), 5.75-5.67 (m, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 5.13-4.96 (m, 6 H), 4.06 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 3.31-3.08 (m, 6 H), 3.02-2.92 (m, 2 H), 2.80-2.69 (m, 4 H), 2.48-2.28 (m, 6 H), 2.22-2.14 (m, 1 H), 2.09-2.03 (m, 4 H), 1.53-1.48 (m, 1 H), 0.722 (s, 4.5 H), 0.718 (s, 4.5 H), 0.163 (s, 1.5 H), 0.156 (s, 1.5 H), 0.026 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 883.56 (M+H).

[0701]



[0702]

[0703] 화합물 **S5-9-1**을 화합물 **S5-9-5**로부터 일반적인 절차 **B**를 이용하여 95% 수율로 제조하였다. **S5-9-1** (부분입체이성질체의 혼합물): MS (ESI) m/z 803.48 (M+H).



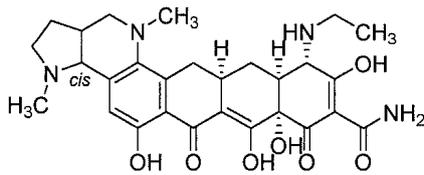
[0704]

[0705] 화합물 **S5-10-1**을 화합물 **S5-9-1**로부터 일반적인 절차 **C**를 이용하여 제조하고, 2개의 부분입체이성질체를 분취용 HPLC에 의해 분리시켰다.

S5-10-1-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 7.17 (s, 1 H), 4.70 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 1 H), 3.88-3.81 (m, 1 H), 3.64-3.38 (m, 4 H), 3.19-3.05 (m, 8 H), 2.70-2.47 (m, 3 H), 2.34-2.24 (m, 1 H), 2.03-1.96 (m, 1 H), 1.66-1.57 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 511.30 (M+H).

S5-10-1-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 7.12 (s, 1 H), 4.56 (d, $J = 6.0$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 1 H), 3.84-3.78 (m, 1 H), 3.43-3.34 (m, 4 H), 3.29-3.25 (m, 1 H), 3.14 (s, 3 H), 2.98-2.90 (m, 1 H), 2.83 (s, 3 H), 2.69-2.60 (m, 2 H), 2.42 (t, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 2.28-2.24 (m, 1 H), 1.91-1.84 (m, 1 H), 1.69-1.59 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 511.30 (M+H).

[0706]



S5-10-2

[0707]

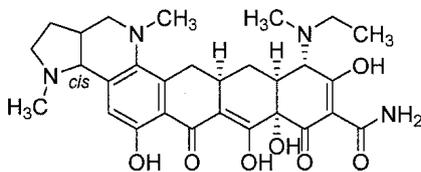
[0708]

화합물 **S5-10-2**를 화합물 **S5-9-1**로부터 일반적인 절차 **D-1** (아세트알데하이드 이용) 및 **C**를 이용하여 제조하고, 2개의 부분입체이성질체를 분취용 HPLC에 의해 분리시켰다.

S5-10-2-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 7.16 (s, 1 H), 4.68 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 3.89 (s, 1 H), 3.86-3.80 (m, 1 H), 3.54-3.52 (m, 1 H), 3.48-3.33 (m, 5 H), 3.17-3.07 (m, 8 H), 2.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 2.68-2.62 (m, 1 H), 2.47 (t, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 2.33-2.30 (m, 1 H), 2.00-1.93 (m, 1 H), 1.64-1.55 (m, 1 H), 1.36 (t, $J = 6.9$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 539.33 (M+H).

S5-10-2-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 7.16 (s, 1 H), 4.61 (d, $J = 5.9$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 1 H), 3.87-3.80 (m, 1 H), 3.49-3.32 (m, 7 H), 3.15 (s, 3 H), 3.03-2.94 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 2.85 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 2.71-2.62 (m, 1 H), 2.45 (t, $J = 14.2$ Hz, 1 H), 2.28-2.24 (m, 1 H), 1.94-1.88 (m, 1 H), 1.67-1.58 (m, 1 H), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 539.33 (M+H).

[0709]



S5-10-3

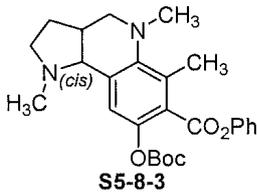
[0710]

[0711]

화합물 **S5-10-3**를 화합물 **S5-9-1**로부터 일반적인 절차 **D-1** (아세트알데하이드 다음에 포름알데하이드로 2회) 및 **C**를 이용하여 제조하고, 2개의 부분입체이성질체를 분취용 HPLC에 의해 분리시켰다.

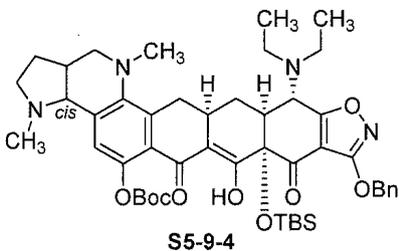
S5-10-3-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염, 약 1:1 형태이성질체) δ 7.15 (s, 1 H), 4.67 (br s, 1 H), 4.26 (s, 0.5 H), 4.17 (s, 0.5 H), 3.86-3.79 (m, 1 H), 3.54-3.37 (m, 7 H), 3.18-2.94 (m, 11 H), 2.67-2.62 (m, 1 H), 2.46 (t, $J = 14.2$ Hz, 1 H), 2.34 (br t, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 1.99-1.92 (m, 1 H), 1.72-1.61 (m, 1 H), 1.45-1.37 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 553.34 (M+H).

S5-10-3-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염, 약 1:1 형태이성질체) δ 7.12 (s, 1 H), 4.56 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.25 (s, 0.5 H), 4.16 (s, 0.5 H), 3.85-3.78 (m, 1 H), 3.53-3.26 (m, 7 H), 3.14 (s, 3 H), 3.02-2.94 (m, 5 H), 2.82 (s, 3 H), 2.68-2.59 (m, 1 H), 2.40 (t, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 2.29-2.22 (m, 1 H), 1.91-1.84 (m, 1 H), 1.75-1.63 (m, 1 H), 1.44-1.36 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 553.34 (M+H).

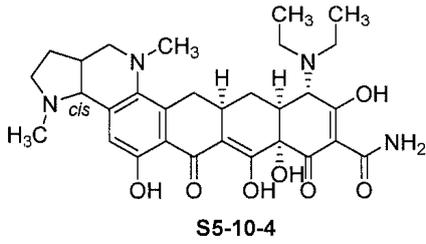


MeOH (18 mL) 중 **S5-8-1** (1.63 g, 3.67 mmol, 1 eq)의 용액에 탄소상 팔라듐 (Degussa, 10 wt%, 161 mg)을 첨가하였다. 수소 대기를 도입시키고, 반응 혼합물을 실온에서 교반시켰다. 30분 후에, 수소 풍선의 공기를 빼서, 또 다른 부분의 팔라듐 촉매 (50 mg)를 첨가한 후에, 수소 대기를 재도입시켰다. 추가 시간 후에, 반응 혼합물을 작은 셀라이트 패드를 통해서 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켜 중간체 **S5-8-2**를 수득하였다. 디클로로메탄 (20 mL) 중 상기 미정제 오일 **S5-8-2**의 용액에 디-3차-부틸 디카르보네이트 (890 mg, 4.08 mmol, 1.1 eq) 및 디메틸아미노피리딘 (54 mg, 0.44 mmol, 0.1 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 교반시켰다. 50분 후에, 혼합물을 감압하에 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (Biotage, 50 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 20% 내지 90% 아세트니트릴 구배)를 통해 생성 잔류물을 정제시켜 요망되는 생성물을 함유하는 불순물이 섞인 분획을 제공하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피 (Biotage, 50 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중 2% 내지 70% 아세트니트릴 구배)를 통한 두 번째 정제에 의해 요망되는 화합물 **S5-8-3** (1.57 g, 94%)을 무색 오일로서 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.39 (m, 2 H), 7.30-7.22 (m, 3 H), 6.97 (s, 1 H), 3.14-3.07 (m, 2 H), 2.94-2.87 (m, 2 H), 2.70 (s, 3 H), 2.44 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H), 2.30 (q, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 2.13-2.02 (m, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.43-1.34 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 453.99 (M-H).



화합물 **S5-9-4**를 **S5-8-3** 및 N-디에틸 에논 **S1-9-3**으로부터 일반적인 절차 **A**를 이용하여 75% 수율로 제조하였다. **S5-9-4** (황색 포움, 약 1:1 부분입체이성질체): MS (ESI) m/z 869.92 (M+H).



[0718]

[0719]

화합물 S5-10-4를 화합물 S5-9-4로부터 일반적인 절차 C를 이용하여 제조하고, 2개의 부분입체이성질체를 분취용 HPLC에 의해 분리시켰다.

[0720]

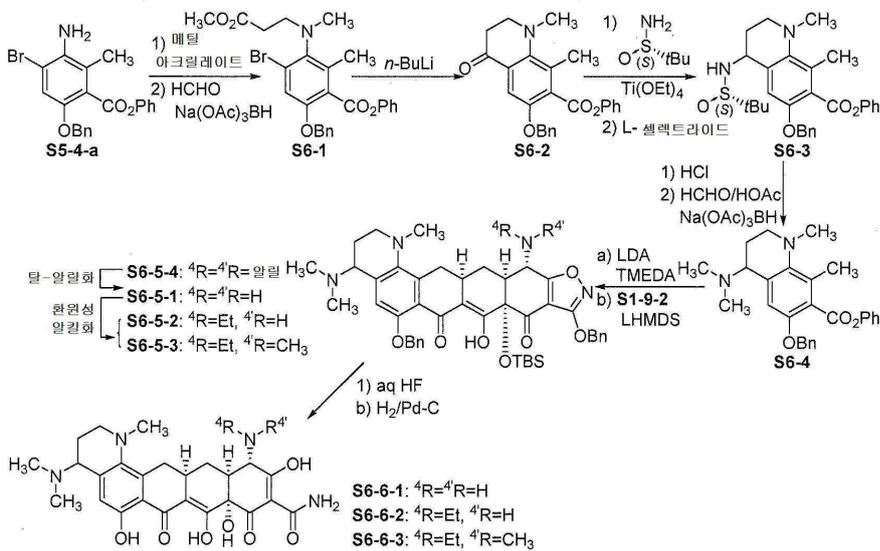
S5-10-4-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 7.26 (s, 1 H), 4.83 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 3.92-3.85 (m, 1 H), 3.82-3.71 (m, 2 H), 3.62-3.56 (m, 3 H), 3.53-3.42 (m, 3 H), 3.38-3.32 (m, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.20 (s, 3 H), 3.11 (d, $J = 15.1$ Hz, 1 H), 2.96 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H), 2.74-2.55 (m, 2 H), 2.42-2.39 (m, 1 H), 2.05-1.98 (m, 1 H), 1.71-1.62 (m, 1 H), 1.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 567.53 (M+H).

[0721]

[0722]

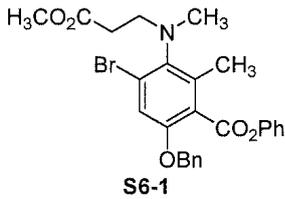
S5-10-4-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 7.28 (s, 1 H), 4.78 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.31 (s, 1 H), 3.93-3.80 (m, 2 H), 3.72-3.68 (m, 1 H), 3.62-3.46 (m, 6 H), 3.38-3.30 (m, 1 H), 3.21-3.14 (m, 1 H), 3.16 (s, 3 H), 3.14 (s, 3 H), 2.96 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 2.78-2.66 (m, 1 H), 2.58 (t, $J = 14.2$ Hz, 1 H), 2.32-2.29 (m, 1 H), 2.02-1.95 (m, 1 H), 1.75-1.65 (m, 1 H), 1.414 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.409 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 567.53 (M+H).

도식 6



[0723]

[0724] 다음 화합물을 도식 6에 따라 제조하였다.

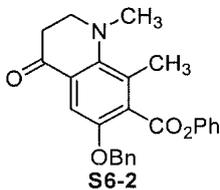


[0725]

[0726] 화합물 **S5-4-a** (미정제)를 메틸 아크릴레이트 (10 mL) 및 아세트산(20 mL)에 용해시키고 밀봉된 용기에서 110°C 까지 가열시켰다. 밤새 교반시킨 후에, 추가의 메틸 아크릴레이트 (5 mL)를 첨가하고, 110°C에서 밤새 계속 가열하였다. 실온으로 냉각하여, 반응 혼합물을 농축시켰다. 물질을 EtOAc에 용해시키고, NaHCO₃ (포화 수용액, 3 x) 및 염수 (1 x)로 세척하였다. EtOAc 층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 상응하는 아닐린 중간체를 수득하였다. 이러한 중간체를 CH₂Cl₂ (100 mL) 및 아세트산(5 mL)에 용해시키고, 포름알데하이드 (37%, 수성, 5 mL)를 첨가하였다. 그 후 Na(OAc)₃BH (5.6 g, 26.4 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 NaHCO₃ (포화 수용액)로 켄칭시키고, 층들을 분리시키고, 유기층을 NaHCO₃ (포화 수용액, 2 x) 및 염수 (1 x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피 (100 g Biotage 컬럼, 헥산 중 0 내지 12% EtOAc 구배)에 의해 정제시켜 3.94 g (44%, 3 단계)의 생성물 **S6-1**을 수득하였다: R_f = 10% EtOAc/헥산 중 0.20:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.32 (m, 7 H), 7.26-7.21 (m, 1 H), 7.11-7.04 (m, 3 H), 5.10 (s, 2 H), 3.66 (s, 3 H), 3.48-3.41 (m, 2 H), 2.80 (s, 3 H), 2.50 (dt, *J* = 6.9 Hz, 2.3 Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 512.33, 514.33 (M+H).

[0727]

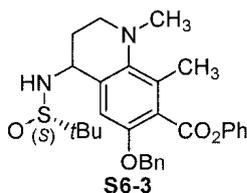


[0728]

[0729] *n*-BuLi (2.5 M 용액, 5.2 mL, 13.0 mmol)을 THF (30 mL) 중 **S6-1** (3.94 g, 7.69 mmol)의 -78°C 용액에 적가하였다. 5분 후에, 반응물을 NH₄Cl (포화 수용액)로 켄칭시키고, EtOAc (2 x)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피 (100 g Biotage 컬럼, 헥산 중 5 내지 30% EtOAc 구배)에 의해 정제시켜 0.854 g (28%)의 생성물 **S6-2**를 담황색 오일로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1 H), 7.45-7.41 (m, 2 H), 7.38-7.30 (m, 5 H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 7.10-7.06 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 3.55 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.87 (s, 3 H), 2.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.41 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 402.00 (M+H).

[0730]



[0731]

[0732] Ti(OEt)₄ (3.82 mL, 18.40 mmol)를 톨루엔 (20 mL) 중 화합물 **S6-2** (2.46 g, 6.12 mmol) 및 (S)-(-)-*t*-부틸설피나미드 (2.23 g, 18.40 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 75°C로 가열시켰다. 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃ (포화 수용액)로 켄칭시켰다. 혼합물을 셀라이트 (EtOAc 세척)를 통

해 여과시키고, 여액을 NaHCO₃ (포화 수용액, 3x) 및 염수로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피 (100 g Biotage 컬럼, 헥산 중 15 내지 60% EtOAc 구배)에 의해 정제시켜 1.943 g (63%)의 설핀이민 중간체를 황색 고형물로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1 H), 7.43-7.22 (m, 8 H), 7.14-7.08 (m, 2 H), 5.14 (s, 2 H), 3.47-3.37 (m, 1 H), 3.36-3.30 (m, 2 H), 3.08-2.99 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), 1.27 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 505.16 (M+H).

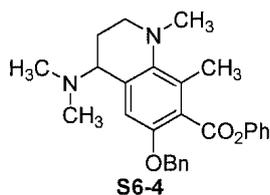
[0733]

L-셀렉트라이드 (THF 중 1.0 M 용액, 19.30 mL, 19.30 mmol)를 THF (20 mL) 중 상기 설핀이민 (1.94 g, 3.85 mmol)의 0°C 용액에 적가하였다. 첨가를 완료한 후에, 얼음조를 제거하고, 반응 혼합물을 4시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 NaHCO₃ (포화 수용액)로 켄칭시키고, EtOAc로 희석시켰다. 혼합물을 NaHCO₃ (포화 수용액, 3x) 및 염수로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피 (50 g Biotage 컬럼, 헥산 중 40 내지 100% EtOAc 구배)에 의해 정제시켜 1.65 g (85%)의 요망되는 설폰아미드 **S6-3** (단일한 부분입체 이성질체 A)을 백색 고형물로서 수득하였다:

[0734]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.26 (m, 7 H), 7.24-7.19 (m, 1 H), 7.12-7.07 (m, 2 H), 6.86 (s, 1 H), 5.07 (AB_q, *J* = 15.6 Hz, 11.9 Hz, 2 H), 4.42-4.34 (m, 1 H), 3.38 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 3.18-3.12 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.36-2.25 (m, 1 H), 2.13-2.03 (m, 1 H), 1.21 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 507.19 (M+H).

[0735]



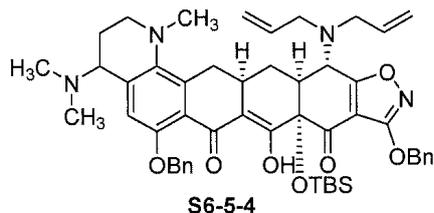
[0736]

상기 설폰아미드 **S6-3** (1.65 g, 3.27 mmol)를 HCl (1,4-디옥산 중 4 M 용액, 4 mL) 및 MeOH (16 mL)에서 교반시켰다. 1시간 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, CH₂Cl₂ (25 mL)에 재용해시켰다. Na(OAc)₃BH (2.08 g, 9.80 mmol) 및 포름알데하이드 (37% 수용액, 5 mL)를 첨가하였다. 15분 후에, 반응 혼합물을 NaHCO₃ (포화 수용액)로 켄칭시키고, EtOAc로 희석시켰다. 혼합물을 NaHCO₃ (포화 수용액, 3x) 및 염수로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피 (50 g Biotage 컬럼, 헥산 중 50 내지 100% EtOAc 구배)에 의해 정제시켜 1.33 g (94%)의 단일한 거울상이성질체 **S6-4** (단일한 거울상이성질체 A)를 고형물로서 수득하였다: *R_f* = 5% MeOH/CH₂Cl₂ 중에서 0.26;

[0737]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.41 (m, 2 H), 7.37-7.18 (m, 7 H), 7.12-7.06 (m, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 3.79 (dd, *J* = 9.2 Hz, 6.9 Hz, 1 H), 3.16-3.10 (m, 2 H), 2.62 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H), 2.24 (s, 6 H), 2.12-2.02 (m, 1 H), 1.56-1.68 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 431.34 (M+H).

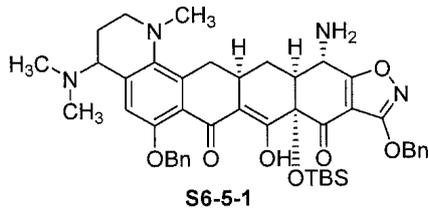
[0738]



[0739]

[0740] 화합물 S6-5-4를 S6-4 및 N-디알릴 에논 S1-9-2로부터 일반적인 절차 A를 이용하여 57% 수율로 제조하였다.

S6-5-4 (단일한 부분입체이성질체, 황색 포움성 고형물): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.90 (br s, 1 H), 7.41-7.36 (m, 4 H), 7.29-7.14 (m, 7 H), 5.77-5.67 (m, 2 H), 5.27 (s, 2 H), 5.13-4.96 (m, 6 H), 4.07 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.57 (br s, 1 H), 3.26-3.01 (m, 6 H), 2.94-2.88 (m, 1 H), 2.82-2.76 (m, 1 H), 2.50 (s, 3 H), 2.47-2.28 (m, 3 H), 2.17-2.03 (m, 7 H), 1.88-1.76 (m, 2 H), 0.72 (s, 9 H), 0.16 (s, 3 H), 0.04 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 871.56 (M+H).

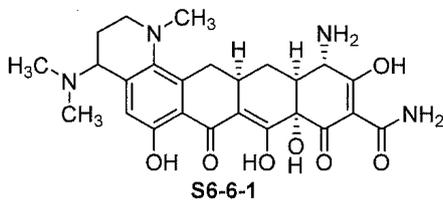


[0742]

[0743] 화합물 S6-5-1을 화합물 S6-5-4로부터 일반적인 절차 B를 이용하여 79% 수율로 제조하였다.

S6-5-1 (단일한 부분입체이성질체): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 16.57 (br s, 1 H), 7.66-7.61 (m, 1 H), 7.54-7.51 (m, 2 H), 7.47-7.42 (m, 2 H), 7.36-7.26 (m, 6 H), 5.38, 5.34 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 5.22, 5.12 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 3.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 3.67 (t, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 3.14-2.93 (m, 2 H), 2.72-2.66 (m, 1 H), 2.60-2.57 (m, 1 H), 2.48 (s, 3 H), 2.38-2.21 (m, 7 H), 2.14-2.04 (m, 2 H), 1.96-1.84 (m, 2 H), 1.57-1.48 (m, 1 H), 0.73 (s, 9 H), 0.20 (s, 3 H), 0.10 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 791.48 (M+H).

[0744]

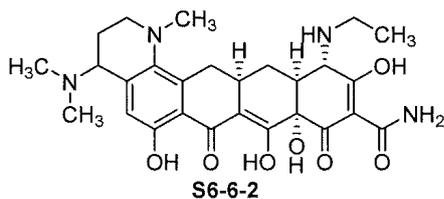


[0745]

[0746] 화합물 S6-6-1을 화합물 S6-5-1로부터 일반적인 절차 C를 이용하여 제조하였다.

S6-6-1 (단일한 부분입체이성질체): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.34 (s, 1 H), 5.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.92 (s, 1 H), 3.74-3.67 (m, 1 H), 3.64-3.58 (m, 1 H), 3.29-3.26 (m, 1 H), 3.15-3.06 (m, 7 H), 2.76 (br s, 3 H), 2.69-2.64 (m, 3 H), 2.53 (t, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 2.35-2.30 (m, 1 H), 1.68-1.59 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 499.32 (M+H).

[0747]

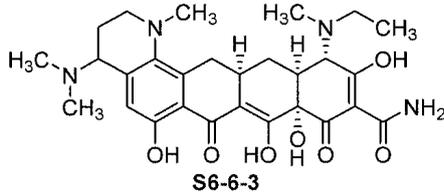


[0748]

[0749] 화합물 S6-6-2를 화합물 S6-5-1로부터 일반적인 절차 D-1 (아세트알데하이드 이용) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S6-6-2 (단일한 부분입체이성질체): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.33 (s, 1 H), 4.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.91 (s, 1 H), 3.71-3.65 (m, 1 H), 3.62-3.56 (m, 1 H), 3.46-3.40 (m, 1 H), 3.38-3.32 (m, 1 H), 3.30-3.25 (m, 1 H), 3.12-3.09 (m, 7 H), 2.86 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.76 (br s, 3 H), 2.66-2.61 (m, 2 H), 2.50 (t, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 2.33-2.30 (m, 1 H), 1.66-1.57 (m, 1 H), 1.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 527.28 (M+H).

[0750]



[0751]

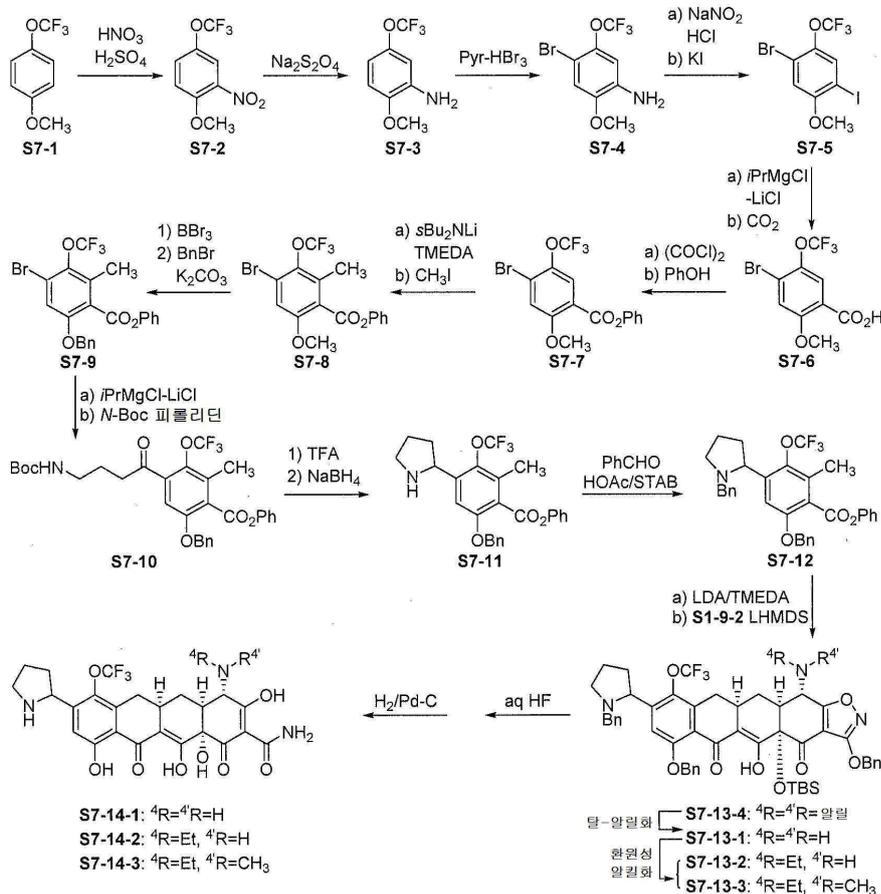
[0752] 화합물 **S6-6-3**은 화합물 **S6-5-1**로부터 일반적인 절차 **D-1** (아세트알데하이드 다음에 포름알데하이드로 2회) 및 **C**를 이용하여 제조하였다.

[0753]

[0754]

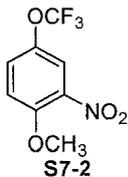
S6-6-3 (단일한 부분입체이성질체): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, 약 1:1 형태이성질체) δ 7.30 (s, 1 H), 4.98 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 4.26 (s, 0.5 H), 4.17 (s, 0.5 H), 3.65-3.50 (m, 3 H), 3.37-3.30 (m, 2 H), 3.09-2.94 (m, 11 H), 2.75 (br s, 3 H), 2.63-2.58 (m, 2 H), 2.49 (t, *J* = 14.2 Hz, 1 H), 2.35-2.29 (m, 1 H), 1.74-1.63 (m, 1 H), 1.44-1.37 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 541.35 (M+H).

도식 7



[0755]

[0756] 다음 화합물을 도식 7에 따라 제조하였다.



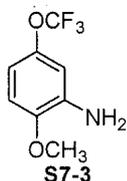
[0757]

[0758] 메틸렌 클로라이드 (200 mL) 중 p-트리플루오로메톡시아니솔 (S7-1, 19.20 g, 0.10 mol, 1 eq)에 0°C에서 황산 (17.86 mL) 중 질산 (14.29 mL, 69%, 0.22 mol, 2.2 eq)의 미리-냉각된 (0°C) 용액을 15분 내에 적가하였다. 반응물을 0°C에서 실온까지 밤새 교반하였다. 수성층을 제거하였다. 유기층을 중탄산나트륨 포화수용액 (100 mL x 2) 및 염수 (100 mL x 1)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 건조한 상태로 농축시켜 요망되는 화합물 S7-2를 얻은 액체 (24.20 g, 정량적)로서 수득하였다:

$R_f = 0.45$ (20% EtOAc/헥산): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 2.4$

[0759] Hz, 1 H), 7.42 (dd, $J = 3.0, 9.2$ Hz, 1 H), 7.10 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 3.97 (s, 3 H).

[0760]



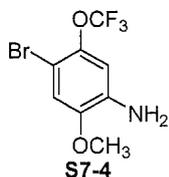
[0761] THF (600 mL) 중 화합물 S7-2 (0.10 mol, 1 eq)의 용액에 0°C에서 물 (400 mL) 중 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (102.4 g, 85%, 0.50 mol, 5 eq)의 용액을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 유기층을 수집하였다. 수성층을 EtOAc로 추출하였다 (100 mL x 3). 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축시켰다. EtOAc (200 mL)를 잔류물에 첨가하였다. 불용성 물질을 여과하였다. 여액을 수집하였다. HCl 수용액 (150 mL, 2 N) 및 메탄올 (150 mL)을 고형물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, NaOH 수용액 (6 N)으로 중화시키고, EtOAc (100 mL x 3)로 추출하였다. 추출물을 앞서 저장한 EtOAc 여액과 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 건조한 상태로 농축시켜 요망되는 생성물 S7-3을 진한 황색 액체 (16.69 g, 81%)로서 수득하였다:

$R_f = 0.50$ (20% EtOAc/헥산): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.70 (d, $J = 9.2$

Hz, 1 H), 6.59 (s, 1 H), 6.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 208.0

(M+H).

[0762]

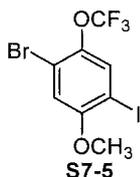


[0763]

[0764] 메틸렌 클로라이드 (250 mL) 중 화합물 S7-3 (16.69 g, 0.081 mol, 1 eq)에 0°C에서 피리딘-HBr₃ (31.09 g, 0.097 mol, 1.2 eq)을 소부분씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반시키고, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 수용액 (1 M, 100 mL x 3) 및 염수 (100 mL x 1)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 0% 내지 20% EtOAc/헥산을 이용한 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S7-4를 얻은 액체 (21.30 g, 92%)로서 수득하였다:

$R_f = 0.30$ (20% EtOAc/헥산): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.90 (s, 1 H),

[0765] 6.66 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 4.01 (br s, 2 H), 3.83 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 286.0 (M+H).



[0766]

[0767]

디옥산 (70 mL) 및 HCl 수용액 (70 mL, 8.5 N) 중 화합물 **S7-4** (19.84 g, 69.58 mmol, 1 eq)에 0°C에서 물 (28 mL) 중 NaNO₂ (5.26 g, 76.23 mmol, 1.1 eq)의 용액을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 물 (140 mL) 중 KI (115.50 g, 0.70 mol, 10 eq)의 교반된 용액에 0°C에서 천천히 첨가하였다 (가스 방출!). 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반시키고, EtOAc로 추출하였다 (200 mL x 1, 50 mL x 2). 추출물을 합하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc (100 mL)에 재용해시켰다. 용액을 Na₂SO₃ 수용액 (2 M, 100 mL x 2), 중탄산나트륨 수용액 (100 mL x 1), 염수 (100 mL x 1)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 0% 내지 5% EtOAc/헥산을 이용한 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 요망되는 화합물 **S7-5**를 무색 액체 (19.80 g, 72%)로서 수득하였다:

R_f = 0.66 (10% EtOAc/헥산): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1 H),

6.99 (s, 1 H), 3.87 (s, 3 H).

[0768]



[0769]

[0770]

THF (100 mL) 중 화합물 **S7-5** (18.80 g, 47.36 mmol, 1 eq)의 용액을 -78°C로 냉각시키고, iPrMgCl-LiCl (43.72 mL, THF 중 1.3 M, 56.84 mmol, 1.2 eq)을 30분내에 적가하였다. 반응물을 -78°C에서 30분 동안 교반시켰다. 건조 이산화탄소를 반응 혼합물을 통해 -78°C에서 30분 동안 버블링시켰다. 반응 혼합물을 -78°C에서 실온까지 2시간 동안 교반시키고, HCl 수용액 (1 N, 100 mL)을 첨가하고, 농축시켰다. 수성 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 (50 mL x 4). 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 건조한 상태로 농축시켜 요망되는 생성물 **S7-6**을 연한 고형물 (15.37 g, 정량적)로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 312.9 (M-H).



[0771]

[0772]

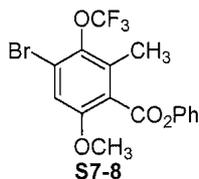
메틸렌 클로라이드 (100 mL) 중 화합물 **S7-6** (미정제, 47.36 mmol, 1 eq)에 0°C에서 DMF (0.10 mL, 1.30 mmol, 0.027 eq) 및 옥살릴 클로라이드 (19.64 mL, 122.00 mmol, 2.5 eq)를 적가하였다 (가스 방출). 반응물을 실온에서 1.5시간 동안 교반시키고, 건조한 상태로 농축시켰다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드 (100 mL)에 재용해시켰다. 페놀 (5.51 g, 58.55 mmol, 1.2 eq), DIEA (12.67 mL, 72.74 mmol, 1.5 eq), 및 DMAP (0.60 g, 4.91 mmol, 0.10 eq)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 밤새 교반시키고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc에 재용해시켰다. 용액을 중탄산나트륨 포화수용액 (50 mL x 2) 및 염수 (50 mL x 1)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 건조한 상태로 농축시켰다. 0% 내지 20% EtOAc/헥산을 이용한 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 **S7-7**를 무색 오일 (17.00 g, 90%)로서 수득하였다:

R_f = 0.33 (10% EtOAc/헥산): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 1.2

Hz, 1 H), 7.45-7.37 (m, 2 H), 7.29-7.16 (m, 4 H), 3.86 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 391.0

(M+H).

[0773]



[0774]

[0775]

s-Bu₂NH (14.64 mL, 84.85 mmol, 2 eq) 및 Et₃N-HCl (146 mg, 1.06 mmol, 0.025 eq)을 무수 THF (150 mL)에 용해시키고, -78°C로 냉각시켰다. n-BuLi (34.00 mL, 헥산 중 2.5 M, 85.00 mmol, 2 eq)을 적가시켰다. 용액을 0°C에서 10분 동안 교반하고, -78°C로 재냉각시켰다. TMEDA (12.75 mL, 85.00 mmol, 2 eq)를 첨가한 다음, THF (100 mL) 중 화합물 **S7-7** (16.61 g, 42.47 mmol, 1 eq)을 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 -78°C에서 1시간 동안 교반시켰다. 요오드화메틸 (18.50 mL, 0.30 mol, 7 eq)을 1분에 걸쳐 신속하게 첨가하였다. 반응물을 -78°C에서 실온까지 2시간 동안 교반하고, 암모늄 클로라이드 포화수용액 (200 mL)을 첨가하고, 농축시켰다. 수용액을 EtOAc로 추출하였다 (100 mL x 3). 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 0% 내지 10% EtOAc/헥산을 이용한 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 **S7-8**을 얻은 오일 (11.76 g, 69%)로서 수득하였다:

R_f = 0.60 (20% EtOAc/헥산): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.41 (m, 2

H), 7.32-7.25 (m, 1 H), 7.23 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 7.10 (s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 2.44 (s,

3 H); MS (ESI) *m/z* 402.9 (M-H).

[0776]



[0777]

[0778]

메틸렌 클로라이드 (60 mL) 중 화합물 **S7-8** (12.26 g, 30.26 mmol, 1 eq)에 -78°C에서 BBr₃ (33.30 mL, 메틸렌 클로라이드 중 1.0 M, 33.30 mmol, 1.1 eq)를 적가하였다. 반응물을 -78°C에서 0°C까지 1시간 동안 교반시켰다. 중탄산나트륨 포화수용액 (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출하였다 (50 mL x 4). 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 미정제 페놀 중간체 **S7-8-a**를 얻은 오일 (12.00 g, 정량적)로서 수득하였다:

R_f = 0.70 (20% EtOAc/헥산): ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 10.97 (s, 1 H), 7.50-7.44 (m, 2 H), 7.38-7.30 (m, 1 H), 7.25-7.15 (m, 3 H),

2.68 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 388.9 (M-H).

[0779]

[0780]

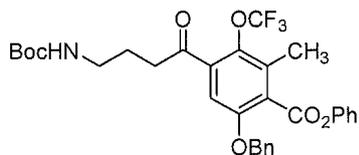
상기 미정제 페놀 **S7-8-a** (30.26 mmol, 1 eq)을 DMF (30 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨 (8.35 g, 60.50 mmol, 2 eq) 및 벤질브로마이드 (4.31 mL, 36.28 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, EtOAc (300 mL)로 희석시키고, 물 (600 mL x 1, 100 mL x 1) 및 염수 (100 mL x 1)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 0% 내지 10% EtOAc/헥산을 이용한 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 **S7-9**를 백색 고형물 (13.20 g, 2단계에 걸쳐 91%)로서 수득하였다:

R_f = 0.70 (20% EtOAc/헥산): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.20 (m, 8

H), 7.16 (s, 1 H), 7.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 5.12 (s, 2 H), 2.43 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z*

479.0 (M-H).

[0781]



S7-10

[0782]

[0783]

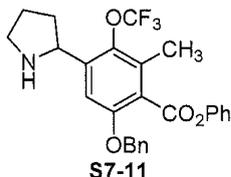
THF 중 화합물 **S7-9** (4.81 g, 10.00 mmol, 1 eq)에 0°C에서 *i*PrMgCl-LiCl (11.54 mL, THF 중 1.3 M, 15.00 mmol, 1.5 eq)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응물을 0°C에서 2시간 동안 교반시키고, -78°C로 냉각시켰다. *N*-Boc 피롤리딘은 (3.41 mL, 20.00 mmol, 2 eq)을 첨가하였다. 반응물을 교반시키며 1시간에 걸쳐 -78°C에서 실온으로 가온시켰다. 암모늄 클로라이드 포화수용액 (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 (100 mL x 1, 50 mL x 2). 합한 EtOAc 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 0-15% EtOAc/헥산을 이용한 실리카겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 **S7-10**을 백색 고형물 (3.20 g, 56%)로서 수득하였다:

R_f 0.40 (20% EtOAc/헥산): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.30 (m, 6

H), 7.28-7.20 (m, 1 H), 7.08-7.02 (m, 3 H), 6.87 (s, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 4.00 (br t, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 2.63 (dt, *J* = 2.5, 9.2 Hz, 2 H), 2.40 (s, 3 H), 1.30-1.10 (m, 2 H); MS

(ESI) *m/z* 588.2, (M-H).

[0784]



S7-11

[0785]

[0786]

메틸렌 클로라이드 (5 mL) 중 화합물 **S7-10** (3.25 g, 5.53 mmol, 1 eq)에 0°C에서 TFA-메틸렌 클로라이드 (10 mL, 1:1, v/v)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 30분 동안 교반시키고, 감압하에 건조한 상태로 농축시켰다. 중탄산나트륨 포화수용액 (100 mL)을 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다 (50 mL x 4). 합한 메틸렌 클로라이드 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 사이클릭 이민 중간체를 연한 오일 (2.73 g)로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.20 (m, 9 H), 7.06 (d, *J* = 10.3 Hz, 2 H),

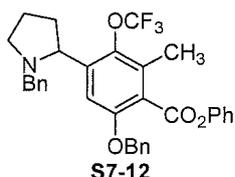
5.17 (s, 2 H), 4.03 (t, *J* = 7.4 Hz, 2 H), 2.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 2.44 (s, 3 H), 2.11-

2.00 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 470.0 (M+H).

[0787]

[0788]

상기 중간체를 메탄올 (40 mL)에 재용해시키고, 0°C로 냉각하였다. 소듐 보로하이드라이드 (1.05 g, 27.76 mmol, 5 eq)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 추가의 소듐 보로하이드라이드 (1.00 g x 2)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. pH = 2-3이 될 때까지 HCl 수용액 (2 N)을 첨가하였다. 중탄산나트륨 포화수용액 (100 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다 (50 mL x 4). 합한 메틸렌 클로라이드 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 **S7-11**을 연한 오일 (2.71 g, 미정제)로서 수득하였다: MS (ESI) *m/z* 472.1 (M+H).



S7-12

[0789]

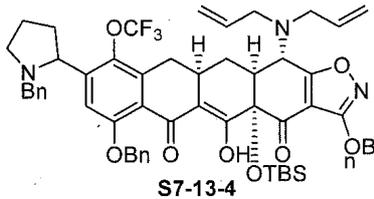
[0790]

DCM (3 mL) 중 화합물 **S7-11** (이전 단계의 미정제 생성물, 0.87 mmol, 1 eq)의 용액에 PhCHO (106 μL, 1.044 mmol, 1.2 eq), HOAc (100 μL, 1.74 mmol, 2.0 eq) 및 STAB (369 mg, 1.74 mmol, 2.0 eq)를 첨가하였다. 생

성되는 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 25분 동안 교반시켰다. 그 후 NaHCO₃ 포화수용액을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 DCM으로 추출하였다 (20 mL 다음에 10 mL). 합한 유기상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고. 감압하에 농축시켰다. 2%→10% EtOAc/헥산을 이용한 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 S7-12 (272 mg, 3단계에 걸쳐 56%)를 백색 고형물로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.46 (m, 3 H), 7.41-7.35 (m, 5 H), 7.32-7.24 (m, 6 H), 7.11-7.10 (m, 2 H), 5.22, 5.18 (ABq, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 3.84 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.77 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 3.17-3.10 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.31-2.24 (m, 2 H), 1.91-1.80 (m, 2 H), 1.64-1.55 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 562.23 (M+H).

[0791]



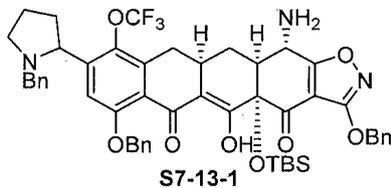
[0792]

[0793]

화합물 S7-13-4를 S7-12 및 N-디알릴 에논 S1-9-2로부터 일반적인 절차 A를 이용하여 88% 수율로 제조하였다.

S7-13-4 (부분입체이성질체들의 혼합물, 황색 포움): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 약 1:1 부분입체이성질체) δ 16.02 (s, 0.5 H), 16.00 (s, 0.5 H), 7.56-7.14 (m, 11 H), 5.86-5.76 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 5.28-5.20 (m, 4 H), 5.12 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 3.88-3.76 (m, 2 H), 3.59 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.36-3.08 (m, 7 H), 2.99-2.88 (m, 1 H), 2.75-2.64 (m, 1 H), 2.55-2.45 (m, 2 H), 2.35-2.24 (m, 2 H), 2.15 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 1.92-1.79 (m, 2 H), 1.64-1.58 (m, 1 H), 0.86 (s, 4.5 H), 0.85 (s, 4.5), 0.28 (s, 3 H), 0.16 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 1002.49 (M+H).

[0794]



[0795]

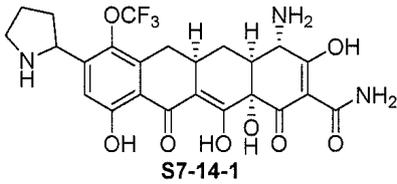
[0796]

화합물 S7-13-1을 화합물 S7-13-4로부터 일반적인 절차 B를 이용하여 제조하고, 2개의 부분입체이성질체를 C-18 컬럼 상에서의 분취용 HPLC에 의해 분리시켰다.

S7-13-1-A (47%, 먼저 용리되는 부분입체이성질체 A): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 16.28 (br s, 1 H), 7.62-7.60 (m, 1 H), 7.38-7.16 (m, 9 H), 5.52 (br s, 2 H), 5.30, 5.26 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 4.26 (br s, 1 H), 4.05-3.86 (m, 3 H), 2.79-2.71 (m, 2 H), 2.60-2.57 (m, 2 H), 2.40-2.02 (m, 7 H), 1.47-1.28 (m, 1 H), 0.66 (s, 9 H), 0.14 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 922.43 (M+H).

S7-13-1-B (39%, 나중에 용리되는 부분입체이성질체 B): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 16.29 (br s, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.44-7.42 (m, 2 H), 7.36-7.35 (m, 2 H), 7.29-7.11 (m, 4 H), 7.08-7.06 (m, 2 H), 5.52 (br s, 2 H), 5.30-5.11 (m, 4 H), 4.05-3.98 (m, 1 H), 3.83 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 3.62 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 3.54 (t, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 2.82 (dd, *J* = 3.7, 15.3 Hz, 1 H), 2.69-2.58 (m, 2 H), 2.51-2.48 (m, 1 H), 2.29-2.24 (m, 1 H), 2.16-2.00 (m, 3 H), 1.89-1.84 (3 H), 1.42-1.32 (m, 1 H), 0.64 (s, 9 H), 0.13 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 922.43 (M+H).

[0797]



[0798]

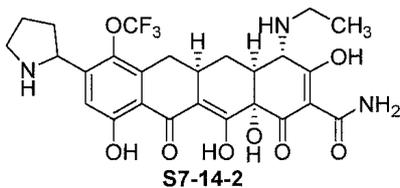
[0799]

화합물 S7-14-1-A 및 S7-14-1-B는 각기 상응하는 화합물 S7-13-1-A 및 S7-13-1-B로부터 일반적인 절차 C를 이용하여 제조되었다.

S7-14-1-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.20 (s, 1 H), 4.91-4.83 (m, 1 H), 3.90 (s, 1 H), 3.52-3.46 (m, 2 H), 3.20 (dd, *J* = 4.1, 15.6 Hz, 1 H), 3.01-2.92 (m, 1 H), 2.54-2.48 (m, 1 H), 2.68-2.65 (m, 1 H), 2.40 (t, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 2.35-2.18 (m, 4 H), 1.64-1.55 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 540.17 (M+H).

S7-14-1-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.17 (s, 1 H), 4.91 (t, *J* = 9.6 Hz, 1 H), 3.89 (s, 1 H), 3.59-3.47 (m, 2 H), 3.18 (dd, *J* = 4.1, 15.6 Hz, 1 H), 3.01-2.92 (m, 1 H), 2.68-2.64 (m, 1 H), 2.59-2.52 (m, 1 H), 2.40 (t, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 2.34-2.06 (m, 4 H), 1.64-1.54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 540.18 (M+H).

[0800]



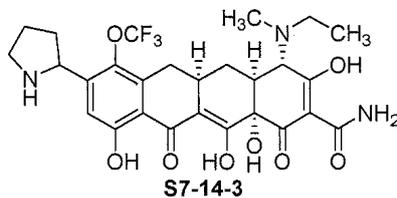
[0801]

[0802]

화합물 S7-14-2-A를 화합물 S7-13-1-A로부터 일반적인 절차 D-1 (아세트알데하이드 이용) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S7-14-2-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.19 (s, 1 H), 4.89-4.85 (m, 1 H), 3.88 (s, 1 H), 3.52-3.39 (m, 3 H), 3.38-3.32 (m, 1 H), 3.19 (dd, *J* = 4.1, 16.0 Hz, 1 H), 3.01-2.93 (m, 1 H), 2.87-2.84 (m, 1 H), 2.54-2.48 (m, 1 H), 2.40 (t, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 2.34-2.16 (m, 4 H), 1.63-1.54 (m, 1 H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 568.18 (M+H).

[0803]



[0804]

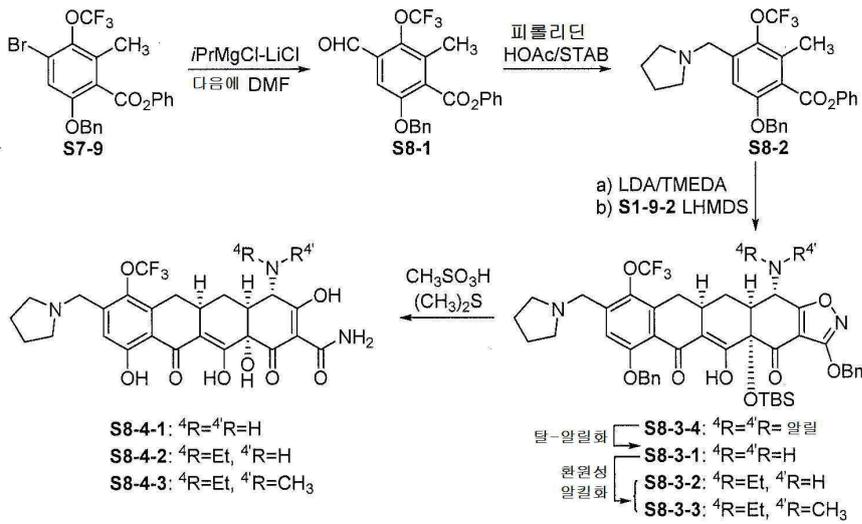
[0805]

화합물 S7-14-3-A를 화합물 S7-13-1-A로부터 일반적인 절차 D-1 (아세트알데하이드 다음에 포름알데하이드로 2회) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S7-14-3-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, 약 1:1 형태이성질체) δ 7.20 (s, 1 H), 4.91-4.85 (m, 1 H), 4.24 (s, 0.5 H), 4.15 (s, 0.5 H), 3.54-3.44 (m, 3 H), 3.38-3.33 (m, 1 H), 3.22-3.19 (m, 1 H), 3.05-2.93 (m, 5 H), 2.54-2.48 (m, 1 H), 2.40 (t, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 2.35-2.16 (m, 4 H), 1.72-1.60 (m, 1 H), 1.44-1.36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 582.21 (M+H).

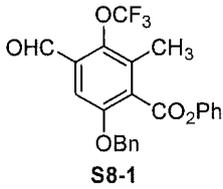
[0806]

[0807] 도식 8



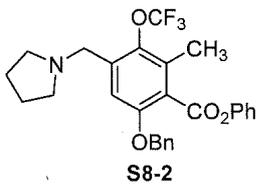
[0808]

[0809] 다음 화합물을 도식 8에 따라 제조하였다.



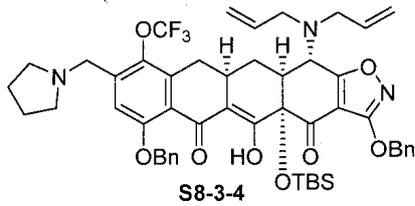
[0810]

[0811] THF (5 mL) 중 브로마이드 **S7-9** (500 mg, 1.04 mmol, 1 eq)의 용액에 Turbo Grignard 용액 (THF 중 1.3 M, 1.04 mL, 1.35 mmol, 1.3 eq)을 약 $-3^{\circ}C$ 에서 적가하였다. 생성되는 반응 용액을 $0^{\circ}C$ 에서 1시간 동안 교반시킨 다음, $-78^{\circ}C$ 로 냉각시켰다. THF (0.6 mL) 중 DMF (160 μ L, 2.08 mmol, 2.0 eq)의 용액을 $-73^{\circ}C$ 미만에서 적가시켰다. 생성되는 반응 혼합물이 1시간 40분에 걸쳐 실온까지 서서히 가온되게 하였다. NH_4Cl 포화수용액을 첨가하고, 생성되는 반응 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 (50 mL). 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 생성물 **S8-1** (503 mg), MS (ESI) m/z 429.16 (M-H)을 추가 정제 없이 다음 반응에 직접 이용하였다.



[0812]

[0813] DCE (2 mL) 중 상기 미정제 생성물 **S8-1** (260 mg, 0.537 mmol, 1 eq)의 용액에 피롤리딘 (67 μ L, 0.806 mmol, 1.5 eq), HOAc (92 μ L, 1.61 mmol, 3.0 eq) 및 STAB (228 mg, 1.07 mmol, 2.0 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반시켰다. 그 후 $NaHCO_3$ 포화수용액을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 DCM으로 추출하였다 (3×15 mL). 합한 유기상을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 1% \rightarrow 30% EtOAc/헥산을 이용한 실리카겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해 요망되는 생성물 **S8-2** (236 mg, 2단계에 걸쳐 90%)을 백색 고형물로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 486.27 (M+H).



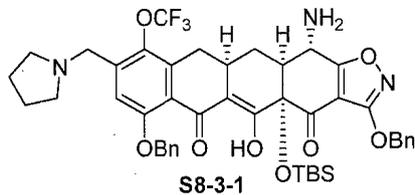
[0814]

[0815]

화합물 S8-3-4를 S8-2 및 N-디알릴 에논 S1-9-2로부터 일반적인 절차 A를 이용하여 89% 수율로 제조하였다.

S8-3-4 (황색 고형물): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 16.00 (s, 1 H), 7.52-7.50 (m, 2 H), 7.46-7.44 (m, 2 H), 7.40-7.31 (m, 5 H), 7.26-7.24 (m, 2 H), 5.84-5.74 (m, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 5.29, 5.24 (ABq, $J = 12.8$ Hz, 2 H), 5.21 (d, $J = 18.6$ Hz, 2 H), 5.10 (d, $J = 10.4$ Hz, 2 H), 3.71, 3.62 (ABq, $J = 15.3$ Hz, 2 H), 3.36-3.32 (m, 2 H), 3.23-3.11 (m, 3 H), 2.96-2.90 (m, 1 H), 2.69 (t, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 2.54-2.40 (m, 7 H), 2.14 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 1.73-1.76 (m, 4 H), 0.84 (s, 9 H), 0.28 (s, 3 H), 0.15 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 926.56 (M+H).

[0816]



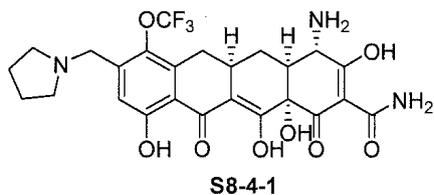
[0817]

[0818]

화합물 S8-3-1을 화합물 S8-3-4로부터 일반적인 절차 B를 이용하여 86% 수율로 제조하였다.

S8-3-1: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 16.44 (s, 1 H), 7.44-7.37 (m, 4 H), 7.29-7.18 (m, 6 H), 7.15 (br s, 1 H), 5.30, 5.26 (ABq, $J = 12.2$ Hz, 2 H), 5.22, 5.14 (ABq, $J = 12.8$ Hz, 2 H), 3.82 (br s, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 2.91 (dd, $J = 3.7, 15.9$ Hz, 1 H), 2.69-2.61 (m, 1 H), 2.52 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 2.32 (br s, 4 H), 2.14 (t, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 2.02-1.99 (m, 1 H), 1.65 (br s, 4 H), 1.46-1.38 (m, 1 H), 0.64 (s, 9 H), 0.12 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 846.49 (M+H).

[0819]



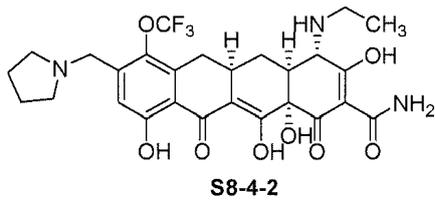
[0820]

[0821]

화합물 S8-4-1을 화합물 S8-3-1로부터 일반적인 절차 E를 이용하여 제조하였다.

S8-4-1: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 7.27 (s, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 3.91 (s, 1 H), 3.68-3.62 (m, 1 H), 3.58-3.52 (m, 1 H), 3.27-3.13 (m, 3 H), 3.04-2.95 (m, 1 H), 2.70-2.66 (m, 1 H), 2.40 (t, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 2.28-2.17 (m, 3 H), 2.07-2.04 (m, 2 H), 1.64-1.55 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 554.19 (M+H).

[0822]



[0823]

[0824]

화합물 S8-4-2를 화합물 S8-4-1로부터 일반적인 절차 D-1 (아세트알데하이드 이용) 및 E를 이용하여 제조하였다.

[0825]

S8-4-2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.25 (s, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 3.88 (s, 1 H), 3.66-3.60 (m, 1 H), 3.57-3.52 (m, 1 H), 3.46-3.42 (m, 1 H), 3.38-3.33 (m, 1 H), 3.26-3.12 (m, 3 H), 3.05-2.96 (m, 1 H), 2.88-2.85 (m, 1 H), 2.40 (t, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 2.27-2.16 (m, 3 H), 2.09-2.02 (m, 2 H), 1.63-1.53 (m, 1 H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 582.23 (M+H).

[0826]

[0827]

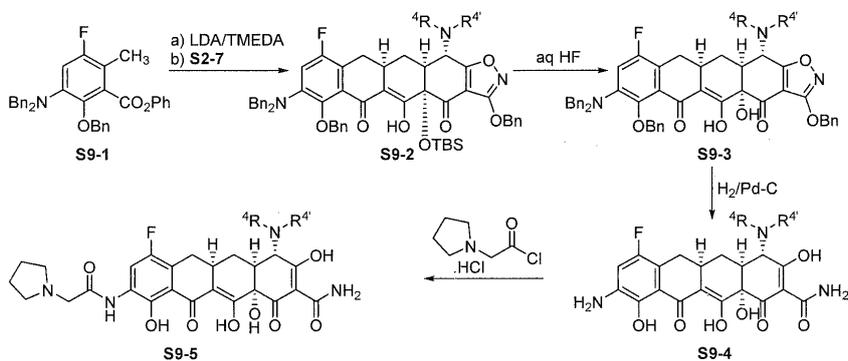
화합물 S8-4-3을 화합물 S8-4-1로부터 일반적인 절차 D (아세트알데하이드 다음에 포름알데하이드로 2회) 및 E를 이용하여 제조하였다.

[0828]

[0829]

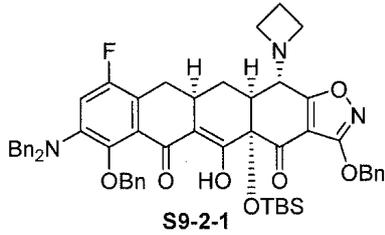
S8-4-3: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, 약 1:1 형태이성질체) δ 7.27 (s, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 4.25 (s, 0.5 H), 4.16 (s, 0.5 H), 3.68-3.62 (m, 1 H), 3.58-3.45 (m, 2 H), 3.38-3.33 (m, 1 H), 3.27-3.11 (m, 3 H), 3.08-2.94 (m, 5 H), 2.40 (t, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 2.30-2.18 (m, 3 H), 2.10-2.03 (m, 2 H), 1.71-1.60 (m, 1 H), 1.44-1.37 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 596.24 (M+H).

도식 9



[0830]

[0831] 다음 화합물을 도식 9에 따라 제조하였다.

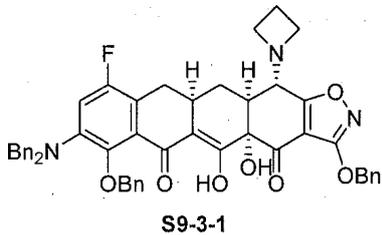


[0832]

[0833] THF 중 디이소프로필아민 (36 μ L, 0.25 mmol, 2.5 eq)에 -78°C 에서 n-BuLi (0.16 mL, 1.6 M/헥산, 0.25 mmol, 2.5 eq)을 적가하였다. 반응 용액을 0°C 에서 10분 동안 교반시키고, -78°C 로 냉각시켰다. TMEDA (39 μ L, 0.26 mmol, 2.6 eq)를 첨가하고, 이어서 화합물 **S9-1** (133 mg, 0.25 mmol, 2.5 eq, WO2010126607)의 THF 용액 (3 mL)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 반응 용액을 -78°C 에서 30분 동안 교반시켰다. 화합물 **S2-7-1** (45 mg, 0.10 mmol, 1 eq, $^4\text{R}^4\text{RN}$ = 아제티디닐, 2 mL THF에서)을 적가하였다. 반응 용액을 -78°C 에서 0°C 로 1시간 동안 교반시키고, 중탄산나트륨 포화수용액 (50 mL)을 첨가하고, EtOAc로 추출하였다 (50 mL x 3). EtOAc 추출물을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 0%-8% EtOAc-헥산을 이용한 실리카겔 상의 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 요망되는 생성물 **S9-2-1**을 황색 고형물 (43 mg, 51%)로서 수득하였다:

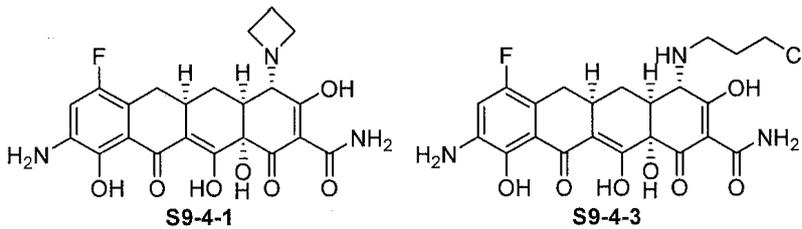
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 16.44 (s, 1 H), 7.60-7.10 (m, 20 H), 6.64 (d, J = 10.4 Hz, 1 H), 5.39 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 5.35 (d, J = 12.2 Hz, 1 H), 5.20 (d, J = 9.8 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 4.33 (d, J = 14.6 Hz, 2 H), 4.20 (d, J = 14.6 Hz, 2 H), 3.61 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 3.55-3.45 (m, 2 H), 3.40-3.32 (m, 2 H), 3.01 (dd, J = 4.4, 15.2 Hz, 1 H), 2.85-2.75 (m, 1 H), 2.35-1.55 (m, 6 H), 0.80 (s, 9 H), 0.15 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 932.5 (M+H).

[0834]



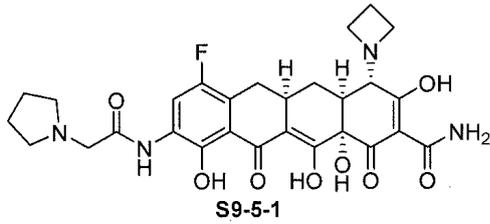
[0835]

[0836] 폴리프로필렌 바이알 중의 화합물 **S9-2-1** (43 mg, 0.046 mmol)의 THF 용액 (1.5 mL)에 48% HF 수용액 (0.5 mL)을 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 2시간 동안 교반시키고, 교반하면서 K_2HPO_4 수용액 (20 mL 물 중 5 g)에 부었다. 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 (20 mL x 3). EtOAc 추출물을 합하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켜 화합물 **S9-3-1**을 오렌지색 고형물로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 818.5 (M+H).



[0837]

[0838] 화합물 **S9-3-1** (0.046 mmol, 1 eq)을 메탄올-디옥산 (4 mL, 7:1, v/v)에 용해시켰다. HCl (1 mL, 메탄올 중 0.5 N) 및 10% Pd-C (11 mg, 0.005 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소로 퍼징시키고, 수소 대기하에 (1 atm) 2시간 동안 교반시켰다. 촉매를 셀라이트 패드로 여과하고, 메탄올로 세척하였다 (2 mL x 3). 여액을 농축시켰다. 잔류물을 0%-35% 아세트니트릴-0.05 N HCl 수용액을 이용하여 PolymerX 컬럼 상에서 분취용 HPLC에 의해 20분에 걸쳐 정제시켜 요망되는 화합물 **S9-4-1**을 황색 고형물 (15 mg, 61%)로서 수득하였다: MS (ESI) m/z 460.2 (M+H). 샘플은 소량의 개환 생성물 **S9-4-3**을 함유하였다: MS (ESI) m/z 496.3 (M+H).



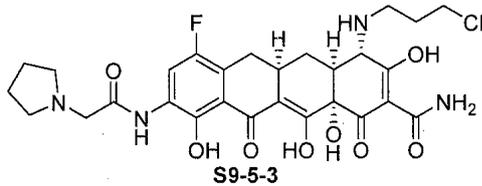
[0839]

[0840]

화합물 S9-4-1 (15 mg, 0.028 mmol, 1 eq)을 아세토니트릴-DMPU (1 mL, 1:3, v/v)에 용해시켰다. 피롤리딘일 아세틸 클로라이드 (6 mg, HCl 염, 0.032 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 빠르게 교반하면서 디틸 에테르 (50 mL)에 첨가하였다. 작은 셀라이트 패드 상에 침전물을 수집하고, 디틸 에테르 (5 mL x 4)로 더 세척하고, 메탄올로 용리시켰다 (5 mL x 3). 메탄올 용리제를 수집하고, 농축시켰다. 잔류물을 0%-35% 아세토니트릴-0.05 N HCl 수용액을 이용하여 PolymerX 컬럼 상에서 분취용 HPLC에 의해 20분에 걸쳐 정제시켜 요망되는 생성물 S9-5-1을 황색 고형물 (5 mg, 비스-HCl 염, 31%)로서 수득하였다:

[0841]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H); 4.64-4.54 (m, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 4.27-4.15 (m, 2 H), 4.12 (s, 1 H), 3.83-3.75 (m, 2 H), 3.55-2.50 (m, 6 H), 2.40-2.00 (m, 6 H), 1.60-1.48 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 571.2 (M+H).



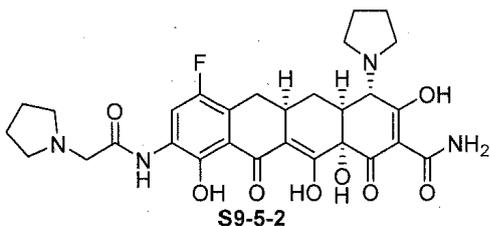
[0842]

[0843]

화합물 S9-5-3을 화합물 S9-5-1의 제법으로부터 황색 고형물 (2 mg, 비스-HCl 염)로서 분리시켰다:

[0844]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 3.90 (s, 1 H), 3.82-3.74 (m, 2 H), 3.71 (t, $J = 6.1$ Hz, 2 H), 3.55-2.80 (m, 7 H), 2.31-2.00 (m, 8 H), 1.64-1.50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 607.2 (M+H).



[0845]

[0846]

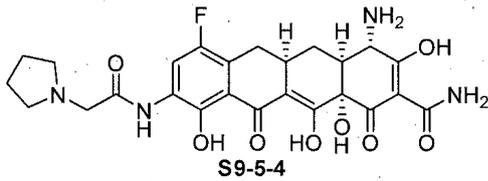
유사한 절차를 이용하여, 화합물 S9-5-2를 D-고리 전구체 S9-1 및 에논 S2-7-2로부터 황색 고형물 (비스-HCl 염)로서 제조하였다:

[0847]

[0848]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.23 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 4.00 (s, 1 H), 3.98-3.65 (m, 4 H), 3.50-2.95 (m, 7 H), 2.45-1.95 (m, 10 H), 1.68-1.55 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 585.3 (M+H).

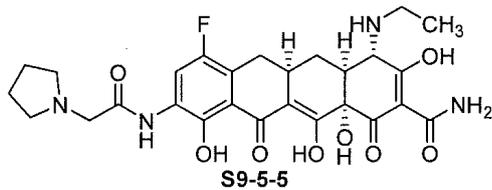
다음 화합물을 충분히 어셈블링된 D-고리 전구체 및 N-디-알릴 에논 S1-9-2로부터 일반적인 절차 A, B, D-1, 및 E를 이용하여 제조하였다.



[0849]

S9-5-4: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 8.22 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 3.89 (s, 1 H), 3.82-3.76 (m, 2 H), 3.23-3.12 (m, 3 H), 3.02-2.94 (m, 1 H), 2.67-2.64 (m, 1 H), 2.32-2.14 (m, 4 H), 2.12-2.02 (m, 2 H), 1.63-1.54 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 531.31 (M+H).

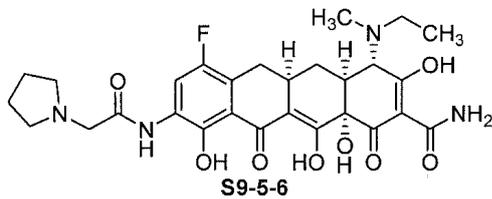
[0850]



[0851]

S9-5-5: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 8.22 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 3.87 (s, 1 H), 3.82-3.76 (m, 2 H), 3.47-3.32 (m, 2 H), 3.24-3.11 (m, 3 H), 3.04-2.97 (m, 1 H), 2.86-2.82 (m, 1 H), 2.31-2.14 (m, 4 H), 2.12-2.03 (m, 2 H), 1.62-1.52 (m, 1 H), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 559.27 (M+H).

[0852]



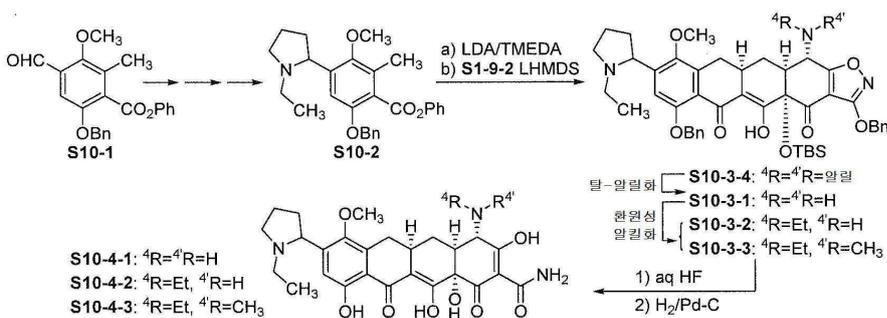
[0853]

S9-5-6: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염, 약 1:1 형태이성질체) δ 8.23 (d, $J = 11.0$ Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 4.22 (s, 0.5 H), 4.13 (s, 0.5 H), 3.82-3.76 (m, 2 H), 3.50-3.46 (m, 1 H), 3.37-3.30 (m, 1 H), 3.23-3.13 (m, 3 H), 3.06-2.93 (m, 5 H), 2.32-2.14 (m, 4 H), 2.12-2.06 (m, 2 H), 1.70-1.59 (m, 1 H), 1.43-1.36 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 573.33 (M+H).

[0854]

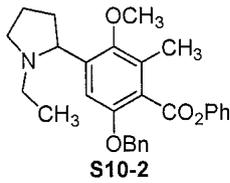
[0855]

도식 10



[0856]

[0857] 다음 화합물을 도식 10에 따라 제조하였다.

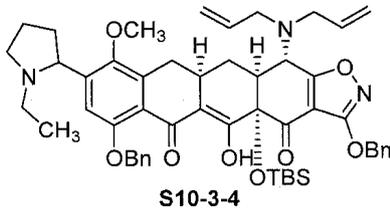


[0858]

[0859] 화합물 S10-2를 S10-1 (WO 2010129057호를 포함하는 문헌 절차를 이용하여 제조됨)로부터 S4-12의 제조에 이용된 유사한 절차에 따라 합성하였다.

화합물 S10-2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47-7.45 (m, 2 H), 7.38-7.31 (m, 5 H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 7.20 (br s, 1 H), 7.12-7.09 (m, 2 H), 5.16 (s, 2 H), 3.70 (s, 3 H), 3.64 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 3.39 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 2.64-2.55 (m, 1 H), 2.39 (s, 3 H), 2.28-2.17 (m, 2 H), 2.11-2.03 (m, 1 H), 1.93-1.83 (m, 2 H), 1.64-1.55 (m, 1 H), 1.03 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 446.42 (M+H).

[0860]

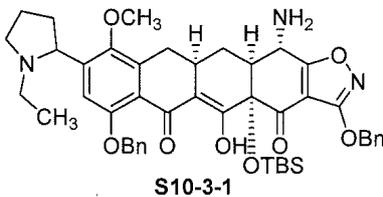


[0861]

[0862] 화합물 S10-3-4를 S10-2 및 N-디알릴 에논 S1-9-2로부터 일반적인 절차 A를 이용하여 68% 수율로 제조하였다.

S10-3-4 (단일한 부분입체 이성질체): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 16.16 (s, 1 H), 7.51-7.46 (m, 4 H), 7.40-7.21 (m, 7 H), 5.86-5.76 (m, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 5.23-5.07 (m, 6 H), 4.12 (d, $J = 9.7$ Hz, 1 H), 3.66 (s, 3 H), 3.68-3.61 (m, 1 H), 3.35-3.33 (m, 3 H), 3.24-3.14 (m, 3 H), 2.96-2.90 (m, 1 H), 2.61 (t, $J = 15.3$ Hz, 1 H), 2.52-2.40 (m, 3 H), 2.25-2.11 (m, 4 H), 1.94-1.82 (m, 2 H), 1.62-1.54 (m, 1 H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 0.26 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 886.60 (M+H).

[0863]

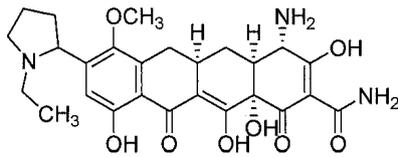


[0864]

[0865] 화합물 S10-3-1을 화합물 S10-3-4로부터 일반적인 절차 B를 이용하여 78% 수율로 제조하였다.

S10-3-1 (단일한 부분입체 이성질체) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 16.54 (s, 1 H), 7.42-7.41 (m, 2 H), 7.37-7.34 (m, 2 H), 7.27-7.15 (m, 7 H), 5.29, 5.25 (ABq, $J = 12.2$ Hz, 2 H), 5.16, 5.07 (ABq, $J = 12.2$ Hz, 2 H), 3.82 (br s, 1 H), 3.61 (t, $J = 8.5$ Hz, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.32-3.28 (m, 1 H), 2.95 (dd, $J = 4.3, 15.3$ Hz, 1 H), 2.69-2.59 (m, 1 H), 2.52-2.43 (m, 2 H), 2.18-1.98 (m, 5 H), 1.88-1.73 (m, 2 H), 1.56-1.38 (m, 2 H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 0.63 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 806.51 (M+H).

[0866]



S10-4-1

[0867]

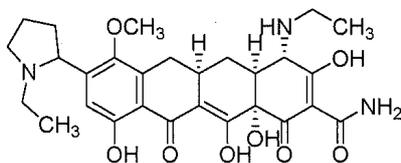
[0868]

화합물 S10-4-1을 화합물 S10-3-1로부터 일반적인 절차 C를 이용하여 제조하였다.

S10-4-1 (단일한 부분입체이성질체): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD ,

하이드로클로라이드 염) δ 7.09 (s, 1 H), 3.90 (s, 1 H), 3.86-3.80 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.37-3.30 (m, 1 H), 3.28-3.07 (m, 3 H), 3.00-2.91 (m, 1 H), 2.67-2.54 (m, 2 H), 2.41 (t, $J = 14.2$ Hz, 1 H), 2.34-2.21 (m, 5 H), 1.66-1.57 (m, 1 H), 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 514.28 (M+H).

[0869]



S10-4-2

[0870]

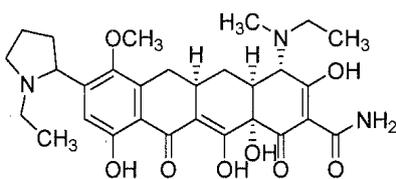
[0871]

화합물 S10-4-2를 화합물 S10-3-1로부터 일반적인 절차 D-1 (아세트알데하이드 이용) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S10-4-2 (단일한 부분입체이성질체): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD ,

하이드로클로라이드 염) δ 7.10 (s, 1 H), 3.88 (s, 1 H), 3.85-3.80 (m, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.46-3.31 (m, 3 H), 3.27-3.07 (m, 3 H), 3.01-2.92 (m, 1 H), 2.86-2.83 (m, 1 H), 2.62-2.55 (m, 1 H), 2.39 (t, $J = 14.2$ Hz, 1 H), 2.34-2.22 (m, 5 H), 1.64-1.55 (m, 1 H), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 542.35 (M+H).

[0872]



S10-4-3

[0873]

[0874]

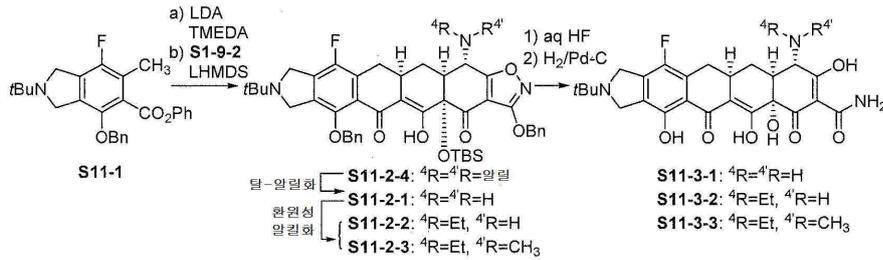
화합물 S10-4-3을 화합물 S10-3-1로부터 일반적인 절차 D-1 (아세트알데하이드 다음에 포름알데하이드로 2회) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S10-4-3 (단일한 부분입체이성질체): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD ,

하이드로클로라이드 염, 약 1:1 형태이성질체) δ 7.11 (s, 1 H), 4.24 (s, 0.5 H), 4.14 (s, 0.5 H), 3.86-3.80 (m, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.53-3.47 (m, 1 H), 3.38-3.30 (m, 2 H), 3.29-3.07 (m, 3 H), 3.02-2.94 (m, 5 H), 2.62-2.57 (m, 1 H), 2.40 (t, $J = 15.1$ Hz, 1 H), 2.34-2.24 (m, 5 H), 1.73-1.61 (m, 1 H), 1.44-1.37 (m, 3 H), 1.25 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 556.37 (M+H).

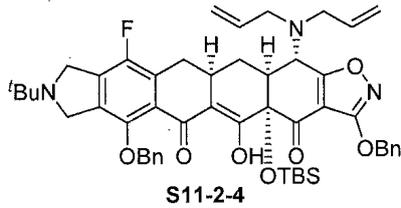
[0875]

[0876] 도식 11



[0877]

[0878] 다음 화합물을 도식 11에 따라 제조하였다.



[0879]

[0880] 화합물 S11-2-4를 S11-1 (WO 2011123536호를 포함하는 문헌 절차에 따라 제조됨) 및 N-디알릴 에는 S1-9-2로부터 일반적인 절차 A를 이용하여 71% 수율로 합성하였다.

[0881]

S11-2-4: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 16.00 (s, 1 H), 7.51-7.49 (m, 2 H), 7.40-7.31 (m, 8 H), 5.86-5.76 (m, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 5.22 (d, *J* = 17.1 Hz, 2 H), 4.12 (d, *J* = 9.8 Hz, 2 H), 4.90 (s, 2 H), 4.13-4.03 (m, 3 H), 3.93-3.80 (m, 2 H), 3.34-3.12 (m, 5 H), 3.02-2.96 (m, 1 H), 2.62 (t, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 2.55-2.41 (m, 2 H), 2.14 (d, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 1.12 (s, 9 H), 0.82 (s, 9 H), 0.26 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 874.57 (M+H).

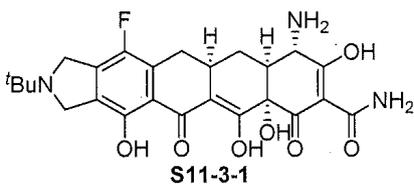
[0882]

[0883] 화합물 S11-2-1을 화합물 S11-2-4로부터 일반적인 절차 B를 이용하여 44% 수율로 제조하였다.

[0884]

S11-2-1: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 16.45 (s, 1 H), 7.39-7.33 (m, 4 H), 7.30-7.23 (m, 6 H), 7.16 (s, 1 H), 5.30, 5.26 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 4.98, 4.84 (ABq, *J* = 11.0 Hz, 2 H), 4.03 (br s, 2 H), 3.84 (br s, 3 H), 2.95-2.91 (m, 1 H), 2.72-2.64 (m, 1 H), 2.53-2.51 (m, 1 H), 2.14-2.02 (m, 2 H), 1.50-1.42 (m, 1 H), 1.04 (s, 9 H), 0.65 (s, 9 H), 0.11 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 794.49 (M+H).

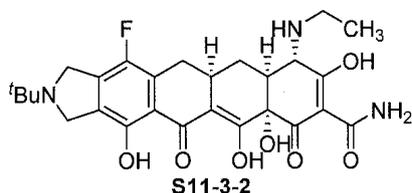
[0885]



[0886] 화합물 S11-3-1을 화합물 S11-2-1로부터 일반적인 절차 C를 이용하여 제조하였다.

S11-3-1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.87 (s, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 3.88 (s, 1 H), 3.20-3.16 (m, 1 H), 3.03-2.97 (m, 1 H), 2.65 (d, *J* = 12.4 Hz, 1 H), 2.33 (t, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 2.26-2.22 (m, 1 H), 1.64-1.54 (m, 1 H), 1.52 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 502.27 (M+H).

[0887]

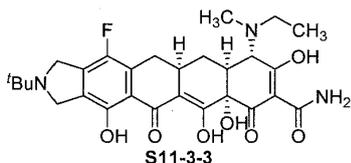


[0888]

[0889] 화합물 S11-3-2를 화합물 S11-2-1로부터 일반적인 절차 D-1 (아세트알데하이드 이용) 및 C를 이용하여 제조하였다.

S11-3-2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.87 (s, 2 H), 4.74 (s, 2 H), 3.86 (s, 1 H), 3.47-3.30 (m, 2 H), 3.19-3.15 (m, 1 H), 3.05-2.98 (m, 1 H), 2.84 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.32 (t, *J* = 15.1 Hz, 1 H), 2.25-2.21 (m, 1 H), 1.62-1.52 (m, 1 H), 1.52 (s, 9 H), 1.36 (t, *J* = 6.9 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 530.28 (M+H).

[0890]



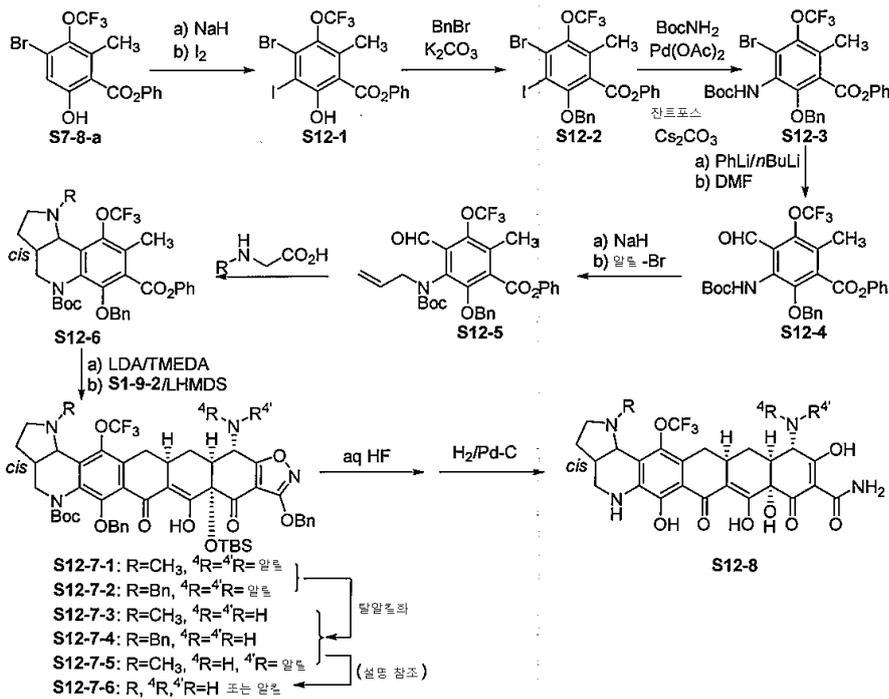
[0891]

[0892] 화합물 S11-3-3을 일반적인 절차 D-1(아세트알데하이드 다음에 포름알데하이드로 2회) 및 C를 이용하여 화합물 S11-2-1로부터 제조하였다.

S11-3-3: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, ~1:1 이형태체) δ 4.87 (s, 2 H), 4.75 (s, 2 H), 4.22 (s, 0.5 H), 4.13 (s, 0.5 H), 3.52-3.44 (m, 1 H), 3.38-3.30 (m, 1 H), 3.22-3.18 (m, 1 H), 3.11-2.93 (m, 5 H), 2.36-2.21 (m, 2 H), 1.70-1.59 (m, 1 H), 1.52 (s, 9 H), 1.43-1.36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 544.33 (M+H).

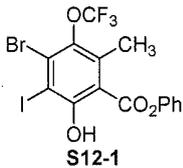
[0893]

[0894] 도식 12



[0895]

[0896] 다음 화합물을 도식 12에 따라서 제조하였다.



[0897]

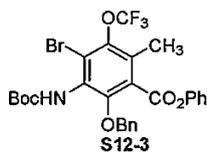
[0898] 실온의 톨루엔(20 mL) 중의 페놀 **S7-8-a**(5.20 mmol, 1 eq, TFA/아니솔에 의한 2.50 g의 상응하는 벤질 에테르의 처리로부터 얻음, 분리 불가능한 불순물 함유, 약 75% 순도)에 NaH(0.83 g, 20.80 mmol, 광유 중 60%, 4 eq)를 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 요오드(5.28 g, 20.80 mmol, 4 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, EtOAc(200 mL)로 희석시키고, 1 N HCl 수용액(100 mL x 1), 5% Na₂S₂O₃ 수용액(100 mL x 2), 및 염수(100 mL x 1)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 미정제 생성물 **S12-1**을 페일유(pale oil)로서 수득하였다: R_f 0.45(10% EtOAc/헥산); MS(ESI) m/z 514.8(M-H).

[0899]

[0900] 실온의 DMF(10 mL) 중의 상기 미정제 페놀 **S12-1**(5.20 mmol, 1 eq)에 탄산칼륨(1.44 g, 10.44 mmol, 2 eq) 및 벤질 브로마이드(0.74 mL, 6.23 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반시키고, EtOAc(200 mL)로 희석시키고, 물(200 mL x 1, 100 mL x 1) 및 염수(50 mL x 1)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 0-3% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 요망되는 생성물 **S12-2**를 페일유(3.48 g)로서 수득하였다:

[0901]

R_f 0.55 (10% EtOAc/헥산); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.00 (m, 10 H), 5.11 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 604.8 (M-H).



[0902]

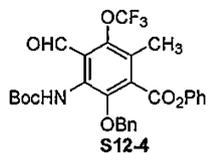
[0903] 화합물 **S12-2**(5.20 mmol, 90% 순도)에 탄산세슘(2.54 g, 7.80 mmol, 1.5 eq), BocNH₂(0.67 g, 5.70 mmol, 1.1 eq), 잔트포스(Xantphos)(1.20 g, 2.07 mmol, 0.4 eq), Pd(OAc)₂(224 mg, 1.00 mmol, 0.2 eq), 및 무수 디옥산(10 mL)을 첨가하였다. 질소 가스를 혼합물을 통해서 5 분 동안 버블링시켰다. 반응 용기를 밀봉하고, 격렬하게 교반하면서 80℃에서 48 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 물(100 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드(100 mL x 1, 50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 0-15% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 요망되는 생성물 **S12-3**을 백색 고형물(0.87 g, 28% 전체 수율)로서 수득하였다:

R_f 0.25 (10% EtOAc/헥산): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.20 (m, 8 H),

7.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 6.07 (br s, 1 H), 5.03 (s, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H);

MS (ESI) *m/z* 594.0 (M-H).

[0904]



[0905]

[0906] -78 °C의 무수 THF(6 mL) 중의 화합물 **S12-3**(0.68 g, 1.14 mmol, 1 eq)에 PhLi(0.95 mL, 1.80 M/*n*Bu₂O, 1.71 mmol, 1.5 eq)을 1 분에 걸쳐서 적가하였다. -78 °C에서 10 분 동안 교반한 후에, *n*BuLi(0.86 mL, 1.60 M/헥산, 1.38 mmol, 1.2 eq)을 2분에 걸쳐서 적가하였다. 반응물을 -78 °C에서 5 분 동안 교반시켰다. 무수 DMF(0.26 mL, 3.36 mmol, 3 eq)를 적가하였다. 반응물을 -78 °C 내지 0 °C에서 1 시간에 걸쳐서 교반시키고, 중탄산나트륨 포화수용액(50 mL)으로 켄칭(quenching)시켰다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 0-15% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 요망되는 생성물 **S12-4**를 페일 고형물(232 mg, 37%)로서 수득하였다:

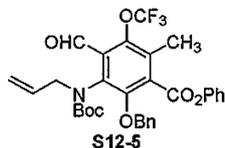
R_f 0.33 (10% EtOAc/헥산): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.21 (s, 1 H),

7.90 (br s, 1 H), 7.45-7.20 (m, 8 H), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 2.42 (s, 3

H), 1.43 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 544.2 (M-H).

[0907]

[0908] 주: PhLi 및 *n*-BuLi의 감소된 양의 사용이 생성물 수율을 효능적으로 증가시킬 수 있다.

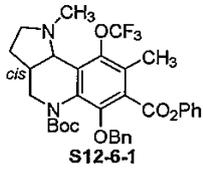


[0909]

[0910] 실온의 무수 DMF(2 mL) 중의 화합물 **S12-4**(232 mg, 0.43 mmol, 1 eq)에 NaH(21 mg, 광유 중 60%, 0.52 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 실온에서 30분 동안 교반시킨 후에, 알릴 브로마이드(56 μL, 0.64 mmol, 1.5 eq)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, EtOAc(50 mL)로 희석시키고, 물(50 mL x 2) 및 염수(50 mL x 1)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 0-8% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 요망되는 생성물 **S12-5**을 페일유(206 mg, 82%)로서 수득하였다:

R_f 0.45 (10% EtOAc/헥산): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.16 (s, 1 H), 7.40-6.95 (m, 10 H), 5.95-5.75 (m, 1 H), 5.10-4.85 (m, 4 H), 4.64, 4.28 (dd, dd, *J* = 5.5, 12.8 Hz, *J* = 4.9, 12.2 Hz, 1 H), 4.00, 3.89 (dd, dd, *J* = 8.1, 10.2 Hz, *J* = 8.6, 12.8 Hz, 1 H), 2.46, 2.43 (s, s, 3 H), 1.53, 1.50 (s, s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 584.2 (M-H).

[0911]

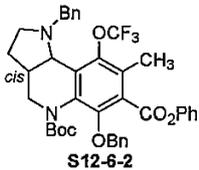


[0912]

[0913]

DMF(2 mL) 중의 화합물 **S12-5**(206 mg, 0.35 mmol)에 *N*-메틸 글리신(47 mg, 0.53 mmol, 1.5 eq)을 첨가하였다. 혼합물을 100 °C에서 24 시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후에, 반응 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 희석시키고, 중탄산나트륨 포화수용액(50 mL x 2) 및 염수(50 mL x 1)로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 0-15% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 컬럼 크로마토그래피를 수행하여 요망되는 생성물 **S12-6-1**을 백색 포말(190 mg, 89%)로서 수득하였다: R_f 0.50(10% EtOAc/헥산): ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), 다양한 회전이성질체 및/또는 이형태체의 존재로 인한 광역 및 복잡: MS(ESI) *m/z* 613.3(M+H).

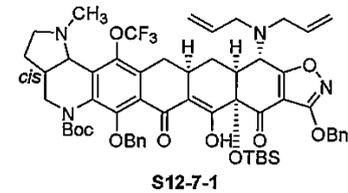
[0914]



[0915]

화합물 **S12-6-2**를 **S12-5** 및 *N*-벤질 글리신으로부터 유사하게 제조하였다: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), 다양한 회전 이성질체 및/또는 이형태체의 존재로 인한 광역 및 복잡: MS(ESI) *m/z* 689.3(M+H).

[0916]



[0917]

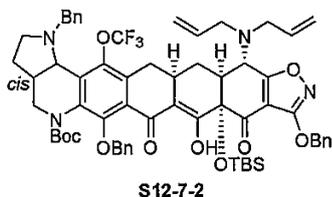
[0918]

[0919]

화합물 **S12-7-1**을 일반적인 절차 A를 이용하여 **S12-6-1** 및 *N*-디알릴 에논 **S1-9-2**으로부터 제조하고, 두 가지 부분입체이성질체를 분리하였다.

S12-7-1-A(52% 수율, TLC 상의 덜 극성인 부분입체이성질체, 회전이성질체): MS(ESI) *m/z* 1053.55(M+H).

S12-7-1-B(18% 수율, TLC 상의 더 극성인 부분입체이성질체, 회전이성질체): MS(ESI) *m/z* 1053.55(M+H).



[0920]

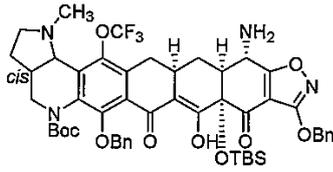
[0921]

[0922]

화합물 **S12-7-2**를 일반적인 절차 A를 이용하여 **S12-6-2** 및 *N*-디알릴 에논 **S1-9-2**으로부터 제조하고, 두 가지 부분입체이성질체를 분리하였다.

S12-7-2-A(52% 수율, TLC 상의 덜 극성인 부분입체이성질체, 회전이성질체): MS(ESI) *m/z* 1129.58(M+H).

[0923] S12-7-2-B(18% 수율, TLC 상의 더 극성인 부분입체이성질체, 회전이성질체): MS(ESI) m/z 1129.58(M+H).



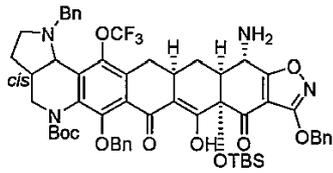
S12-7-3

[0924]

[0925] 화합물 S12-7-3-A 및 S12-7-3-B를 일반적인 절차 B를 이용하여 대응하는 화합물 S12-7-1-A 및 S12-7-1-B로부터 개별적으로 제조하였다.

[0926] S12-7-3-A(92% 수율, 회전이성질체): MS(ESI) m/z 973.54(M+H).

[0927] S12-7-3-B(42% 수율, 회전이성질체): MS(ESI) m/z 973.51(M+H).



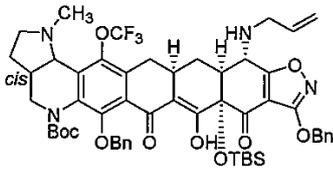
S12-7-4

[0928]

[0929] 화합물 S12-7-4-A 및 S12-7-4-B를 절차 B를 이용하여 대응하는 화합물 S12-7-2-A 및 S12-7-2-B로부터 개별적으로 제조하였다.

[0930] S12-7-4-A(54% 수율, 회전이성질체): MS(ESI) m/z 1049.60(M+H).

[0931] S12-7-4-B(25% 수율, 회전이성질체): MS(ESI) m/z 1049.61(M+H).

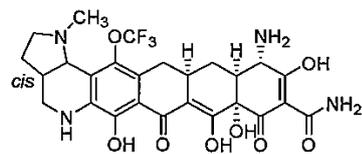


S12-7-5-A

[0932]

[0933] Pd(dba)₂(5.6 mg, 0.0097 mmol, 0.1 eq) 및 DPPB(4.1 mg, 0.0097 mmol, 0.1 eq)의 혼합물을 THF(1 mL)에 용해시켰다. 생성되는 반응 용액을 질소 하에 실온에서 10 분 동안 교반시키고, THF(1 mL) 중의 화합물 S12-7-1-A(102 mg, 0.097 mmol, 1 eq) 및 2-메르캅토벤조산(19.4 mg, 0.126 mmol, 1.3 eq)의 용액에 첨가하였다. 생성되는 오렌지색 반응 용액을 질소 하에 실온에서 밤새 교반시켰다. 추가의 Pd(dba)₂(5.6 mg, 0.0097 mmol, 0.1 eq) 및 DPPB(4.1 mg, 0.0097 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 이어서, NaHCO₃ 포화수용액을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 Sunfire Prep C18 OBD 컬럼을 이용하는 워터스 오토퓨리피케이션 시스템 상의 분취용 역상 HPLC[5 μm, 19 × 50 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 0.1% HCO₂H를 함유한 물; 용매 B: 0.1% HCO₂H를 함유한 CH₃CN; 주입 부피: 3.0 mL(CH₃CN); 구배: 10 분에 걸친 A 중의 20→100% B; 질량-유도된 분획 수거]에 의해서 정제하였다. 요망되는 생성물을 함유하는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 요망되는 생성물 S12-7-5-A(13.6 mg, 14%, MS(ESI) m/z 1013.51(M+H))를 디-탈알릴화 생성물 S12-7-3-A(23.6 mg) 및 출발물질(61.7 mg)과 함께 수득하였다.

[0934]



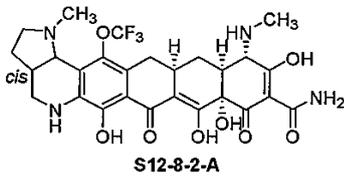
S12-8-1

[0935] 화합물 S12-8-1-A 및 S12-8-1-B를 일반적인 절차 C를 이용하여 대응하는 화합물 S12-7-3-A 및 S12-7-3-B로부터 개별적으로 제조하였다.

S12-8-1-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 4.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 1 H), 3.73-3.67 (m, 1 H), 3.38-3.30 (m, 2 H), 3.16-3.07 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.94-2.87 (m, 2 H), 2.66 (d, $J = 13.3$ Hz, 1 H), 2.56-2.47 (m, 1 H), 2.28-2.22 (m, 2 H), 2.12-2.04 (m, 1 H), 1.60-1.50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 581.24 (M+H).

S12-8-1-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 4.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 3.88 (s, 1 H), 3.73-3.65 (m, 1 H), 3.36-3.30 (m, 2 H), 3.14-3.06 (m, 2 H), 2.97 (s, 3 H), 3.01-2.90 (m, 2 H), 2.64 (d, $J = 11.9$ Hz, 1 H), 2.56-2.47 (m, 1 H), 2.28 (t, $J = 14.8$ Hz, 1 H), 2.22-2.18 (m, 1 H), 2.14-2.05 (m, 1 H), 1.61-1.52 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 581.29 (M+H).

[0936]



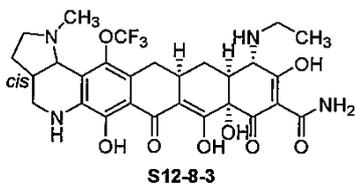
[0937]

[0938] 화합물 S12-8-2-A를 일반적인 절차 D-1(포름알데하이드에 의해서), B 및 C를 이용하여 대응하는 화합물 S12-7-5-A로부터 제조하였다.

S12-8-2-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 4.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 3.73-3.68 (m, 1 H), 3.39-3.30 (m, 2 H), 3.15-3.07 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.96-2.92 (m, 2 H), 2.92 (s, 3 H), 2.85-2.79 (m, 1 H), 2.56-2.48 (m, 1 H), 2.30-2.19 (m, 2 H), 2.14-2.05 (m, 1 H), 1.60-1.50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 595.27 (M+H).

[0939]

[0940]



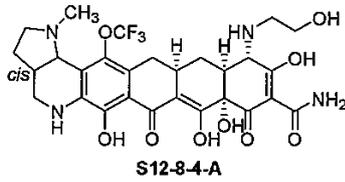
[0941]

[0942] 화합물 S12-8-3-A 및 S12-8-3-B를 일반적인 절차 D1(아세트알데하이드에 의해서) 및 C를 이용하여 대응하는 화합물 S12-7-3-A 및 S12-7-3-B로부터 개별적으로 제조하였다.

S12-8-3-A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 4.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.87 (s, 1 H), 3.73-3.67 (m, 1 H), 3.48-3.32 (m, 4 H), 3.16-3.06 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 2.96-2.89 (m, 2 H), 2.85 (d, $J = 12.4$ Hz, 1 H), 2.56-2.47 (m, 1 H), 2.28-2.21 (m, 2 H), 2.13-2.04 (m, 1 H), 1.59-1.49 (m, 1 H), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 609.27 (M+H).

S12-8-3-B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 4.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 3.70-3.64 (m, 1 H), 3.44-3.30 (m, 4 H), 3.13-3.05 (m, 2 H), 3.00 (s, 3 H), 3.00-2.94 (m, 2 H), 2.82 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 2.54-2.47 (m, 1 H), 2.27 (t, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 2.21-2.16 (m, 1 H), 2.12-2.06 (m, 1 H), 1.60-1.50 (m, 1 H), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 609.29 (M+H).

[0943]



[0944]

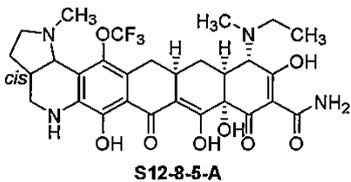
[0945]

화합물 S12-8-4-A를 일반적인 절차 D-1((3차-부틸디메틸실릴옥시)아세트알데하이드에 의해서) 및 C를 이용하여 화합물 S12-7-3-A로부터 제조하였다.

[0946]

[0947]

S12-8-4-A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염) δ 4.75 (d, $J = 6.9$ Hz, 1 H), 4.00 (s, 1 H), 3.90-3.82 (m, 2 H), 3.72-3.66 (m, 1 H), 3.49-3.41 (m, 2 H), 3.38-3.32 (m, 2 H), 3.14-3.06 (m, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.96-2.86 (m, 3 H), 2.56-2.47 (m, 1 H), 2.29-2.20 (m, 2 H), 2.13-2.04 (m, 1 H), 1.60-1.51 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 625.30 (M+H).



[0948]

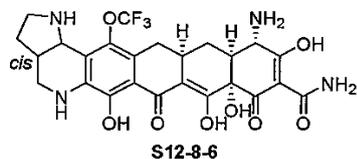
[0949]

화합물 S12-8-5-A를 일반적인 절차 D-1(아세트알데하이드 다음에 포름알데하이드로 2회) 및 C를 이용하여 화합물 S12-7-3-A로부터 제조하였다.

[0950]

S12-8-5-A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염, ~1:1 이성체) δ 4.75 (d, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 4.23 (s, 0.5 H), 4.14 (s, 0.5 H), 3.74-3.68 (m, 1 H), 3.53-3.44 (m, 1 H), 3.39-3.32 (m, 3 H), 3.16-3.09 (m, 2 H), 3.02-2.90 (m, 9 H), 2.56-2.47 (m, 1 H), 2.30-2.20 (m, 2 H), 2.13-2.04 (m, 1 H), 1.68-1.56 (m, 1 H), 1.43-1.36 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 623.32 (M+H).

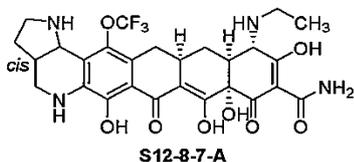
[0951]



[0952] 화합물 S12-8-6A 및 S12-8-6B를 일반적인 절차 C를 이용하여 대응하는 화합물 S12-7-4-A 및 S12-7-4-B로부터 개별적으로 제조하였다.

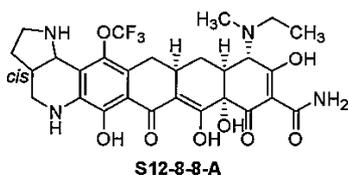
S12-8-6-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.88 (s, 1 H), 3.45-3.36 (m, 3 H), 3.07 (dd, *J* = 4.1, 15.1 Hz, 1 H), 2.97 (dd, *J* = 11.2, 12.8 Hz, 1 H), 2.90-2.75 (m, 2 H), 2.66-2.64 (m, 1 H), 2.44-2.35 (m, 1 H), 2.32-2.21 (m, 2 H), 2.15-2.07 (m, 1 H), 1.62-1.52 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 567.28 (M+H).

S12-8-6-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.89 (s, 1 H), 3.44-3.37 (m, 3 H), 3.05 (dd, *J* = 3.7, 15.1 Hz, 1 H), 2.98-2.91 (m, 2 H), 2.80-2.72 (m, 1 H), 2.65 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.42-2.33 (m, 1 H), 2.28-2.18 (m, 2 H), 2.14-2.06 (m, 1 H), 1.60-1.51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 567.26 (M+H).



[0955] 화합물 S12-8-7-A를 일반적인 절차 D-1(아세트알데하이드에 의해서) 및 C를 이용하여 화합물 S12-7-4-A로부터 제조하였다.

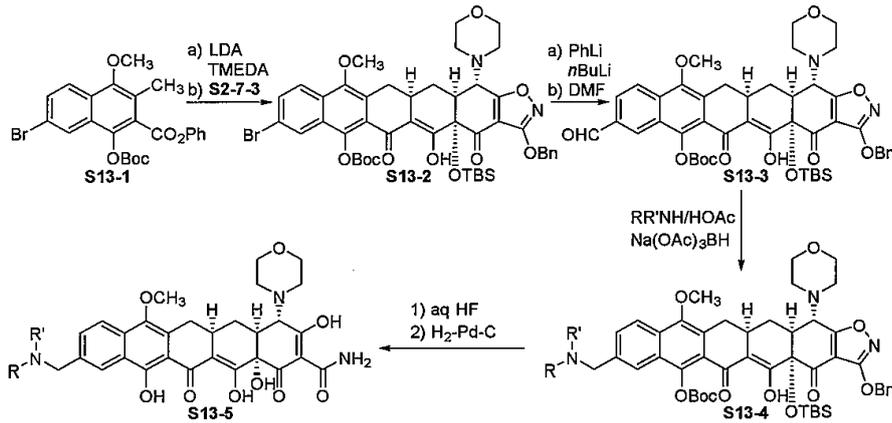
S12-8-7-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 4.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 3.45-3.33 (m, 5 H), 3.04 (dd, *J* = 4.1, 15.1 Hz, 1 H), 2.96 (dd, *J* = 11.0, 12.4 Hz, 1 H), 2.90-2.74 (m, 3 H), 2.42-2.33 (m, 1 H), 2.29-2.19 (m, 2 H), 2.13-2.05 (m, 1 H), 1.58-1.48 (m, 1 H), 1.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 595.31 (M+H).



[0957] 화합물 S12-8-8-A를 일반적인 절차 D-1(아세트알데하이드 다음에 포름알데하이드로 2회) 및 C를 이용하여 화합물 S12-7-4-A로부터 제조하였다

S12-8-8-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, ~1:1 이형태체) δ 4.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 4.22 (s, 0.5 H), 4.13 (s, 0.5 H), 3.53-3.35 (m, 5 H), 3.07 (dd, *J* = 4.1, 15.6 Hz, 1 H), 3.02-2.93 (m, 6 H), 2.82-2.77 (m, 1 H), 2.43-2.34 (m, 1 H), 2.31-2.20 (m, 2 H), 2.14-2.06 (m, 1 H), 1.68-1.56 (m, 1 H), 1.42-1.34 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 609.33 (M+H).

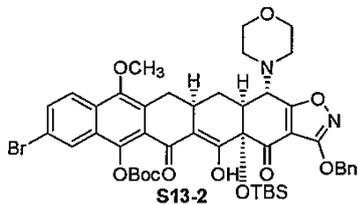
[0961] 도식 13



[0962]

[0963] 다음 화합물을 도식 13에 따라서 제조하였다.

[0964]



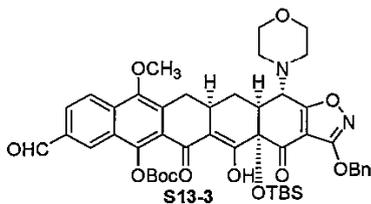
[0965]

THF(3 mL) 중의 화합물 S13-1(100 mg, 0.205 mmol, 1.5 eq, 문헌[J. Med. Chem., 2011, 54, 3704]를 포함한 문헌 절차에 따라서 제조됨) 및 예는 S2-7-3(72 mg, 0.136 mmol, 1.0 eq)의 용액에 -78°C에서 주사기를 통해서 THF 중의 LDA 용액(~1.2 M, 2.73 mL, 0.34 mmol, 2.5 eq)을 적가하였다. 생성되는 레드 오렌지색(red orange) 용액을 -10°C로 점진적으로 가온시켰다. NH₄Cl(20 mL) 포화수용액을 반응에 첨가하였다. 반응 혼합물을 DCM(3 × 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔류물을 Sunfire Prep C18 OBD 컬럼을 이용하는 워터스 오토티리피케이션 시스템 상의 분취용 역상 HPLC[5 μm, 19 × 50 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 0.1% HCO₂H를 함유한 H₂O; 용매 B: 0.1% HCO₂H를 함유한 CH₃CN; 주입 부피: 3.0 mL(CH₃CN); 구배: 8 분에 걸친 A 중의 85→100% B; 질량-유도된 분획 수거]에 의해서 정제하였다. 요망되는 생성물을 함유하는 분획을 수거하고, 농축시켜 요망되는 생성물 S13-2(52.8 mg, 42%, 황색 고형물)를 수득하였다:

[0966]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.94 (s, 1 H), 8.24 (br s, 1 H), 7.94 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 7.69 (dd, *J* = 1.8, 8.5 Hz, 1 H), 7.50-7.48 (m, 2 H), 7.39-7.32 (m, 3 H), 5.37, 5.33 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 3.96 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.77-3.71 (m, 4 H), 3.46 (dd, *J* = 4.3, 15.3 Hz, 1 H), 3.08-3.02 (m, 3 H), 2.65-2.49 (m, 5 H), 2.24 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 1.58 (s, 9 H), 0.81 (s, 9 H), 0.25 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 917.36, 919.34 (M+H).

[0967]



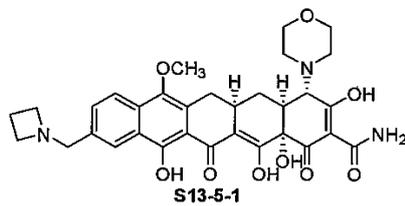
[0968]

디-*n*-부틸 에테르(1.03 M, 112 μL, 0.115 mmol, 2.0 eq) 중의 페닐리튬의 용액을 -78°C에서 테트라하이드로푸란(2 mL) 중의 화합물 S13-2(52.8 mg, 0.058 mmol, 1.0 eq)의 용액에 적가하여 적색 용액을 형성시켰다. 5 분 후에, 헥산 중의 *n*-부틸리튬의 용액(1.84 M, 47 μL, 0.086 mmol, 1.5 eq)을 -78°C에서 적가한 다음에, 1 분 후에, *N,N*-디메틸포름아미드(22 μL, 0.288 mmol, 5.0 eq)를 적가하였다. 진홍색 반응 혼합물을 -78°C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 염화암모늄 포화수용액(10 mL)을 -78°C에서 적가한 다음에, 인산칼륨 완충 포화수용액

(pH 7.0, 0.2 M, 10 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시켜고, 이어서, 디클로로메탄(3 x 15 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 합한 용액을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과하고, 여액을 농축시켰다. 잔류물을 Sunfire Prep C18 OBD 컬럼을 이용하는 워터스 오토프리피케이션 시스템 상의 분취용 역상 HPLC[5 μ m, 19 \times 50 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 0.1% HCO₂H를 함유하는 H₂O; 용매 B: 0.1% HCO₂H를 함유하는 CH₃CN; 구배: 10 분에 걸친 A 중의 90 \rightarrow 95% B, 이어서, 5 분 동안의 100% B; 질량-유도된 분획 수거]에 의해서 정제하였다. 요망되는 MW를 지니는 분획을 수거하고, 농축시켜 요망되는 생성물 **S13-3**(28.3 mg, 57 %)을 황색 고형물로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.92 (br s, 1 H), 10.17 (s, 1 H), 8.59 (br s, 1 H), 8.19 (d, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 8.10 (dd, *J* = 4.3, 8.5 Hz, 1 H), 7.51-7.49 (m, 2 H), 7.39-7.33 (m, 3 H), 5.38, 5.34 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 3.96 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.79-3.71 (m, 4 H), 3.52 (dd, *J* = 4.3, 15.3 Hz, 1 H), 3.10-3.02 (m, 3 H), 2.67-2.51 (m, 5 H), 2.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1 H), 1.59 (s, 9 H), 0.81 (s, 9 H), 0.24 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 867.44 (M+H).

[0969]



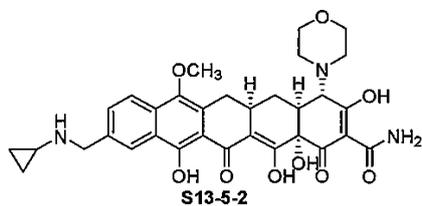
[0970]

[0971]

환원 아민화를 위한 일반적인 절차 F. 아제티딘(3.2 μ L, 0.048 mmol, 3.0 eq), 아세트산(3 μ L, 0.048 mmol, 3.0 eq) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(6.8 mg, 0.032 mmol, 2.0 eq)를 실온에서 1,2-디클로로에탄(1 mL) 중의 알데하이드 **S13-3**(14 mg, 0.016 mmol, 1.0 eq)의 용액에 순서대로 첨가하였다. 1 시간 동안 교반한 후에, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화수용액에 부었다. 생성물을 디클로로메탄(3 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과하고, 여액을 농축시켜 중간체 **S13-4-1**를 수득하였으며, 이를 일반적인 절차 C를 이용하여 탈보호시켜 화합물 **S13-5-1**을 생성시켰다:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 8.53 (br s, 1 H), 8.12 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H), 7.75 (dd, *J* = 1.4, 8.7 Hz, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.29-4.22 (m, 2 H), 4.14-4.08 (m, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 4.07-3.98 (m, 4 H), 3.80 (s, 3 H), 3.62-3.57 (m, 4 H), 3.14-3.10 (m, 1 H), 3.05-2.99 (m, 1 H), 2.85-2.75 (m, 1 H), 2.62-2.54 (m, 1 H), 2.52-2.45 (m, 1 H), 2.41 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.28-2.24 (m, 1 H), 1.73-1.63 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 606.38 (M+H).

[0972]



[0973]

[0974]

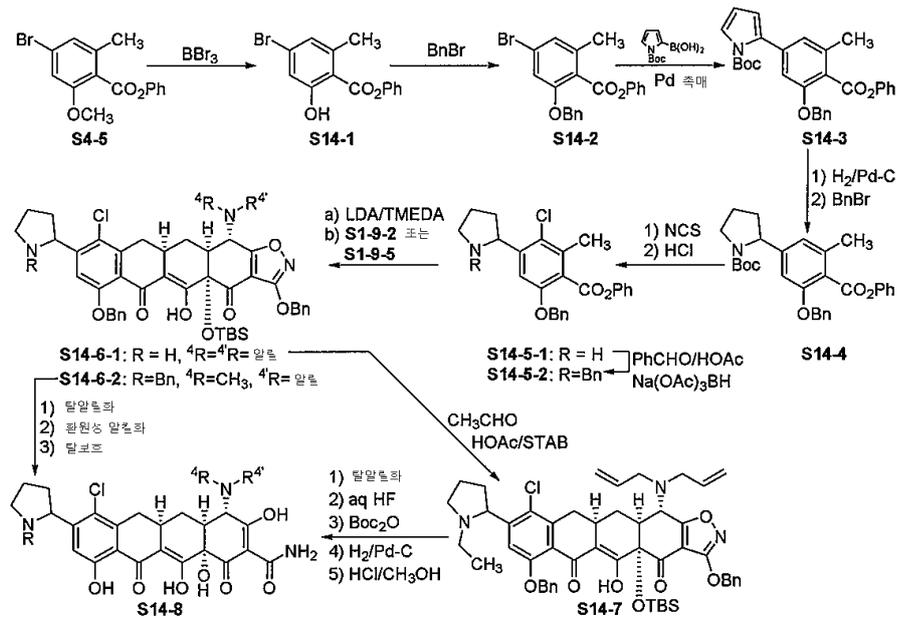
화합물 **S13-5-2**를 일반적인 절차 F(사이클로프로필아민에 의해서) 및 C를 이용하여 알데하이드 **S13-3**으로부터 제조하였다.

S13-5-2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 8.57 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.81 (dd, *J* = 1.8, 8.7 Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 4.11 (s, 1 H), 4.07-3.95 (m, 4 H), 3.81 (s, 3 H), 3.62-3.57 (m, 4 H), 3.41 (dd, *J* = 4.6, 15.1 Hz, 1 H), 3.12 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.06-2.98 (m, 1 H), 2.86-2.81 (m, 1 H), 2.39 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.28-2.26 (m, 1 H), 1.72-1.62 (m, 1 H), 0.95-0.90 (m, 4 H); MS (ESI) *m/z* 606.34 (M+H).

[0975]

[0976]

도식 14



[0977]

[0978]

다음 화합물을 도식 14에 따라서 제조하였다.

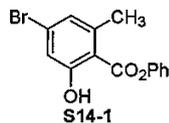
[0979]

[0980]

[0981]

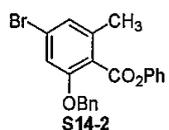
[0982]

[0983]



-78 °C의 메틸렌 클로라이드(19 mL) 중의 **S4-5**(3.06 g, 9.53 mmol, 1 eq)의 용액에 BBr₃(9.53 mL, 1.0 M/CH₂Cl₂, 9.53 mmol, 1 eq)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78 °C에서 15 분 동안 그리고 0 °C에서 30 분 동안 교반시켰다. NaHCO₃ 포화수용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반시키고, EtOAc(2 회)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 감압하에 농축시켜 요망되는 생성물 **S14-1**을 백색 고형물로서 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 반응에서 사용하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.13 (s, 1 H), 7.42-7.48 (m, 2 H), 7.29-7.33 (m, 1 H), 7.15-7.20 (m, 2 H), 7.08 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 2.66 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 305.0 (M-H).

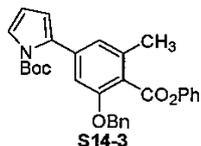


아세톤(19 mL) 중의 **S14-1**(9.53 mmol, 1 eq)의 용액에 K₂CO₃(2.63 g, 15.00 mmol, 1.5 eq) 및 BnBr(1.19 mL, 10.00 mmol, 1.05 eq)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반시키고, 셀라이트 패드를 통해서 여과하였다. 셀라이트 패드를 EtOAc로 세척하였다. 합한 여액을 감압하에 농축시켰다. 0%-5% EtOAc/헥산에

의한 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피를 수행하여 요망되는 생성물 **S14-2**를 백색 고형물(3.61 g, 2 단계에 걸친 96%)로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.45 (m, 8 H), 7.03-7.09 (m, 4 H), 5.13 (s, 2 H), 2.43 (s, 3 H) MS (ESI) *m/z* 419.1 (M+Na).

[0984]



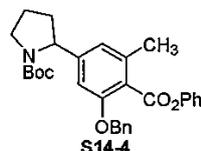
[0985]

[0986]

압력 바이알에 화합물 **S14-2**(852 mg, 2.14 mmol, 1 eq), *N*-Boc-2-피롤보론산(543 mg, 2.57 mmol, 1.2 eq), 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물(88 mg, 0.11 mmol, 0.05 eq), 및 탄산나트륨(1.14 g, 10.7 mmol, 5 eq)을 충전시켰다. 그러한 바이알을 간단히 배기시키고, N₂로 충전시켰다. 톨루엔(5 mL), 1,4-디옥산(5 mL), 및 H₂O(1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 °C 오일조(oil bath)에 의해서 2 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시키고, 수성 포스페이트 완충액(pH = 7) 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. Biotage 플래시 크로마토그래피에 의한 잔류물의 정제는 화합물 **S14-3**을 무색의 오일(621 mg, 60%)로서 생성시켰다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.48 (m, 9 H), 7.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 6.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 6.20-6.26 (m, 2 H), 5.15 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 1.41 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 484.4 (M+H).

[0987]



[0988]

[0989]

화합물 **S14-3**(621 mg, 1.28 mmol, 1 eq)을 메탄올에 용해시켰다. Pd-C(10% w/w, 186 mg)를 첨가하였다. 반응 플라스크를 간단히 배기시키고, 수소로 다시 채웠다. 반응 혼합물을 1 atm H₂ 하에 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 셀라이트 패드를 통해서 여과하였다. 셀라이트 패드를 메탄올로 세척하였다. 여액을 농축시켜 중간체를 백색 포말로서 수득하였다.

[0990]

상기 중간체를 아세톤(12 mL)에 용해시켰다. K₂CO₃(350 mg, 2.54 mmol, 2 eq) 및 BnBr(0.16 mL, 1.33 mmol, 1.04 eq)을 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해서 여과하였다. 셀라이트 패드를 3 개의 분획의 EtOAc로 세척하였다. 합한 여액을 농축시켰다. Biotage 플래시 크로마토그래피에 의한 잔류물의 정제는 화합물 **S14-4**를 무색 오일(504 mg, 81%)로서 생성시켰다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 회전이성질체) δ 7.22-7.48 (m, 8 H), 7.05-7.15 (m, 2 H), 6.63-6.70 (m, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 4.90 and 4.76 (br s, 1 H), 3.50-3.65 (m, 2 H), 2.43 (s, 3 H), 2.25-2.28 (m, 1 H), 1.72-1.90 (m, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.26 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 488.4 (M+H).

[0991]



[0992]

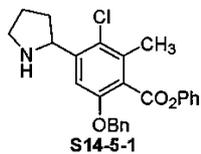
[0993]

5 mL의 CH₃CN 중의 화합물 **S14-4**(556 mg, 1.14 mmol, 1 eq)의 용액에 NCS(160 mg, 1.20 mmol, 1.05 eq)를 한번에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60 °C 오일조로 18 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 건조한 상태로

증발시켰다. 잔류물을 200 mL CH₂Cl₂에 현탁시키고, NaOH 수용액(1 N), H₂O 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. Biotage 플래시 크로마토그래피에 의한 잔류물의 정제는 화합물 **S14-4-a**를 백색 고형물(447 mg, 75%)로서 생성시켰다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 회전이성질체의 혼합물) δ 7.22-7.48 (m, 8 H), 7.05-7.15 (m, 2 H), 6.63-6.70 (m, 1 H), 5.06-5.26 (m, 3 H), 3.47-3.58 (m, 2 H), 2.46 (s, 3 H), 2.25-2.28 (m, 1 H), 1.55-1.88 (m, 3 H), 1.48 (s, 3 H), 1.26 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 522.4 (M+H).

[0994]



[0995]

화합물 **S14-4-a**(447 mg, 0.86 mmol)를 HCl/1,4-디옥산(4.0 M, 9 mL)에 현탁시켰다. 실온에서 1 시간 동안 교반시킨 후에, 휘발물을 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc에 현탁시키고, NaHCO₃ 포화수용액 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. Biotage 플래시 크로마토그래피에 의한 잔류물의 정제는 화합물 **S14-5-1**을 오프-화이트 고형물(338 mg, 93%)로서 생성시켰다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 (dd, *J* = 1.8, 7.8 Hz, 2 H), 7.34-7.42 (m, 6 H), 7.26 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 7.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H), 5.20 (s, 2 H), 4.57 (t, *J* = 7.4

[0997]

Hz, 1 H), 3.04-3.18 (m, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.34-2.45 (m, 1 H), 2.06 (br s, 1 H), 1.78-1.85 (m, 2 H), 1.44-1.54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 422.4 (M+H).

[0998]

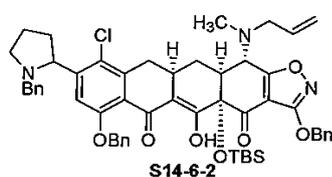


[0999]

DCM(3 mL) 중의 화합물 **S14-5-1**(100mg, 0.237 mmol, 1eq)의 용액에 벤즈알데하이드(36 μL, 0.356 mmol, 1.5 eq), 아세트산(27 μL, 0.474 mmol, 2.0 eq) 및 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(100 mg, 0.474 mmol, 2.0 eq)을 순서대로 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반시키고, 중탄산나트륨 포화수용액으로 켄칭시켰다. 생성물을 디클로로메탄(3 x 15 mL) 내로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조시켰다. 건조된 용액을 여과하고, 여액을 농축시켰다. 1%→15% EtOAc/헥산을 사용하는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피를 수행하여 요망되는 생성물 **S14-5-2**(60 mg, 49%)를 백색 고형물로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1 H), 7.44-7.42 (m, 2 H), 7.38-7.28 (m, 9 H), 7.26-7.22 (m, 2 H), 7.10-7.08 (m, 2 H), 5.19, 5.14 (ABq, *J* = 11.6 Hz, 2 H), 3.97 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 3.20 (d, *J* = 13.4 Hz, 1 H), 3.18-3.13 (m, 1 H), 2.49 (s, 3 H), 2.46-2.36 (m, 1 H), 2.31 (q, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 1.86-1.78 (m, 2 H), 1.56-1.45 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 512.27 (M+H).

[1001]



[1002]

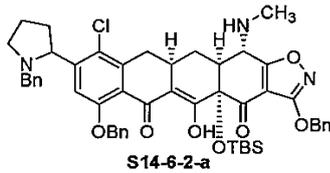
화합물 **S14-6-2**를 일반적인 절차 A를 이용하여 **S14-5-2** 및 *N*-메틸알릴 에논 **S1-9-5**으로부터 89% 수율로 제조하

[1003]

였다.

S14-6-2: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ~1:1 부분입체이성질체) δ 16.08 (s, 0.5 H), 16.07 (s, 0.5 H), 7.57 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.52-7.44 (m, 4 H), 7.41-7.21 (m, 11 H), 5.91-5.82 (m, 1 H), 5.38 (s, 2 H), 5.30-5.17 (m, 4 H), 4.09 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.96 (q, *J* = 8.5 Hz, 1 H), 3.80 (t, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 3.48-3.40 (m, 2 H), 3.33-3.14 (m, 3 H), 3.07-2.96 (m, 1 H), 2.65-2.29 (m, 7 H), 2.20 (d, *J* = 14.0 Hz, 1 H), 1.85-1.77 (m, 3 H), 1.53-1.43 (m, 1 H), 0.87 (s, 4.5 H), 0.86 (s, 4.5 H), 0.30 (s, 3 H), 0.18 (s, 1.5 H), 0.17 (s, 1.5 H); MS (ESI) *m/z* 926.53 (M+H).

[1004]



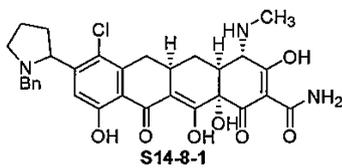
[1005]

[1006]

화합물 **S14-6-2-a**를 일반적인 절차 **B**를 이용하여 화합물 **S14-6-2**로부터 70% 수율로 제조하였다.

S14-6-2-a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, ~1:1 부분입체이성질체) δ 16.57 (s, 1 H), 7.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H), 7.51-7.47 (m, 4 H), 7.38-7.22 (m, 11 H), 5.40, 5.36 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 2 H), 5.29-5.13 (m, 2 H), 7.92 (dt, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1 H), 3.81 (d, *J* = 13.4 Hz, 0.5 H), 3.76 (d, *J* = 13.4 Hz, 0.5 H), 3.66 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 3.28-3.12 (m, 3 H), 2.86-2.76 (m, 1 H), 2.72 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.43-2.19 (m, 2 H), 2.10-2.03 (m, 1 H), 1.82-1.76 (m, 2 H), 1.62-1.43 (m, 3 H), 0.74 (s, 9 H), 0.21 (s, 3 H), 0.11 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 886.51 (M+H).

[1007]



[1008]

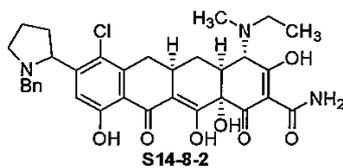
[1009]

화합물 **S14-8-1**을 일반적인 절차 **E**를 이용하여 화합물 **S14-6-2-a**로부터 제조하였다.

S14-8-1: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, ~1:1 부분입체이성질체) δ 7.42-7.40 (m, 2 H), 7.35-7.30 (m, 3 H), 7.224 (s, 0.5 H), 7.222 (s, 0.5 H), 5.19-5.11 (m, 1 H), 4.49, 4.36 (ABq, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 4.48, 4.35 (ABq, *J* = 13.3 Hz, 1 H), 3.85 (s, 0.5 H), 3.84 (s, 0.5 H), 3.82-3.73 (m, 1 H), 3.57-3.50 (m, 1 H), 3.36-3.27 (m, 1 H), 3.03-3.29 (m, 1 H), 3.94 (s, 1.5 H), 3.92 (s, 1.5 H), 2.85 (t, *J* = 13.7 Hz, 1 H), 2.71-2.63 (m, 1 H), 2.35-2.21 (m, 4 H), 2.13-2.01 (m, 1 H), 1.61-1.50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 594.27 (M+H).

[1010]

[1011]



[1012]

[1013]

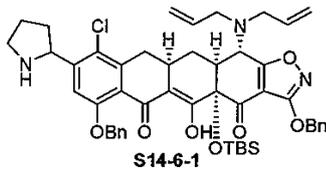
화합물 **S14-8-2**를 일반적인 절차 **D-1**(아세트알데하이드에 의해서) 및 **E**를 이용하여 화합물 **S14-6-2-a**로부터 제

조하였다.

S14-8-2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, ~1:1

부분입체이성질체) δ 7.42-7.40 (m, 2 H), 7.36-7.31 (m, 3 H), 7.23 (s, 0.5 H), 7.22 (s, 0.5 H), 5.19-5.11 (m, 1 H), 4.50, 4.36 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 4.48, 4.35 (ABq, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 4.25 (s, 0.5 H), 4.17 (s, 0.5 H), 3.82-3.74 (m, 1 H), 3.58-3.46 (m, 2 H), 3.38-3.32 (m, 2 H), 3.10-2.94 (m, 5 H), 2.69-2.63 (m, 1 H), 2.36-2.23 (m, 4 H), 2.12-2.03 (m, 1 H), 1.71-1.59 (m, 1 H), 1.46-1.37 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 622.33 (M+H).

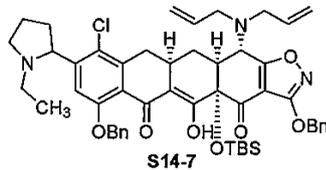
[1014]



[1015]

[1016]

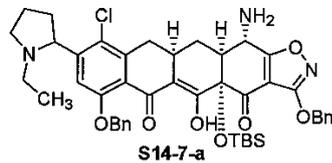
화합물 **S14-6-1**을 일반적인 절차 **A**(2.6 당량의 LDA가 사용됨을 예외로 함)를 이용하여 **S14-5-1** 및 *N*-디알릴 에논 **S1-9-2**으로부터 24% 수율로 제조하였다. **S14-6-1**(~1:1 부분입체이성질체): MS(ESI) *m/z* 862.44(M+H).



[1017]

[1018]

화합물 **S14-7**을 일반적인 절차 **D-1**(아세트알데하이드에 의해서)를 이용하여 화합물 **S14-6-1**로부터 제조하였다. MS(ESI) *m/z* 890.52(M+H).



[1019]

[1020]

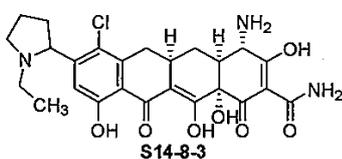
화합물 **S14-7-a**를 일반적인 절차 **B**를 이용하여 미정제 화합물 **S14-7**로부터 2 단계에 걸쳐서 80% 수율로 제조하였다. **S14-7-a**: MS(ESI) *m/z* 810.43(M+H).



[1021]

[1022]

화합물 **S14-7-b**를 일반적인 절차 **C**의 첫 번째 단계에 이어진 Boc 보호를 이용하여 화합물 **S14-7-a**로부터 제조하였다. 그렇게 얻은 미정제 탈실릴화 생성물(MS(ESI) *m/z* 696.31(M+H))을 DCM(2 mL)에 용해시켰다. Boc₂O(16 mg, 0.072 mmol, 3.0 eq) 및 DMAP(촉매)를 첨가하였다. 생성되는 반응 용액을 실온에서 밤새 교반시켰다. 반응물을 농축시켜 화합물 **S14-7-b**를 수득하였으며, 이를 하기 수소화 반응을 위해서 직접 사용하였다. **S14-7-b**: MS(ESI) *m/z* 796.39(M+H).



[1023]

[1024]

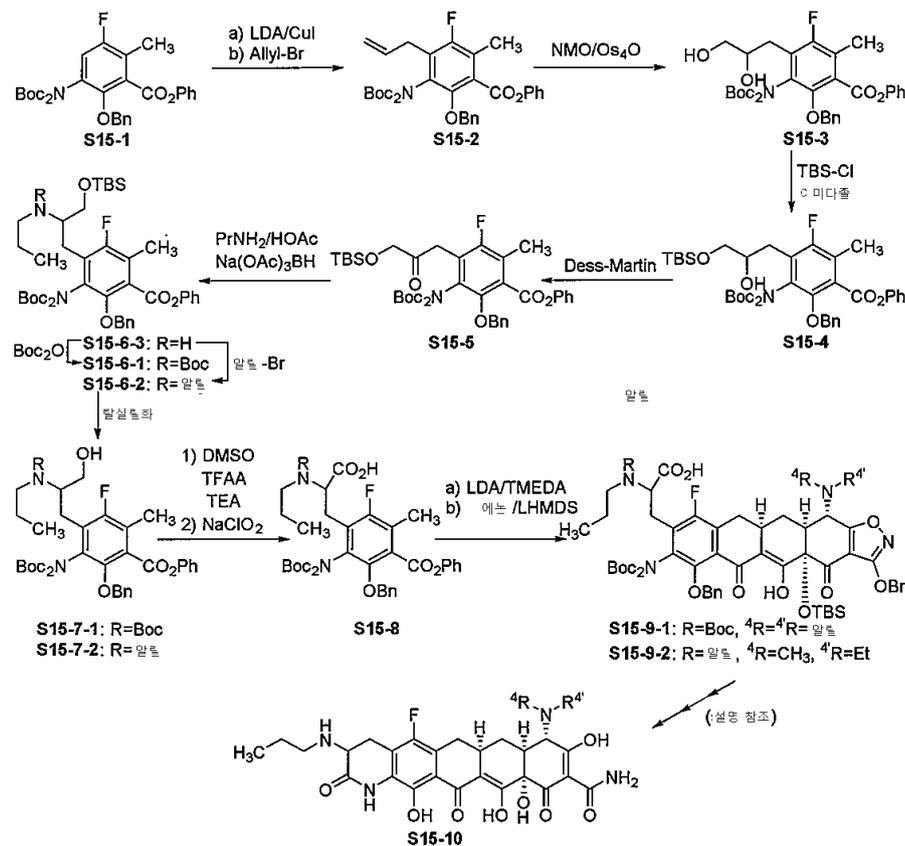
화합물 **S14-8-3**을 일반적인 절차 **C**의 두 번째 단계에 이어진 HCl/MeOH 처리를 이용하여 화합물 **S14-7-b**로부터

제조하였다. 그렇게 얻은 미정제 수소화 생성물을 1 M HCl/MeOH(1 mL)에 용해시켰다. 생성되는 반응 용액을 실온에서 30 분 동안 교반시키고, 농축시켰다. 잔류물을 Phenomenex Polymerx 10 μ RP- γ 100A 컬럼을 이용한 워터스 퓨리피케이션 시스템 상의 분취용 역상 HPLC[10 μ m, 150 x 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 0.05 N HCl/물; 용매 B: CH₃CN; 주입 부피: 3.0 mL(0.05 N HCl/물); 구배: 20 분에 걸친 A 중의 0→35% B; 질량-유도된 분획 수거]에 의해서 정제하였다. 요망되는 생성물을 함유하는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 화합물 S14-8-3-A(1.07 mg, 먼저 용리되는 생성물) 및 화합물 S14-8-3-B(1.11 mg, 나중에 용리되는 생성물)을 수득하였다.

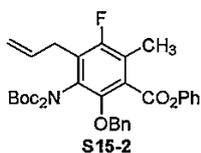
S14-8-3-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.22 (s, 1 H), 5.10-5.05 (m, 1 H), 3.93-3.89 (m, 2 H), 3.44-3.15 (m, 3 H), 3.06-2.99 (m, 1 H), 2.68-2.62 (m, 2 H), 2.44 (t, *J* = 14.2 Hz, 1 H), 2.36-2.23 (m, 4 H), 2.16-2.08 (m, 1 H), 1.65-1.56 (m, 1 H), 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 518.22 (M+H).

S14-8-3-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염) δ 7.22 (s, 1 H), 5.08-5.04 (m, 1 H), 3.94-3.88 (m, 2 H), 3.44-3.15 (m, 3 H), 3.06-2.99 (m, 1 H), 2.70-2.64 (m, 2 H), 2.43 (t, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 2.36-2.25 (m, 4 H), 2.17-2.10 (m, 1 H), 1.66-1.57 (m, 1 H), 1.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 518.22 (M+H).

도식 15



다음 화합물을 도식 15에 따라서 제조하였다.

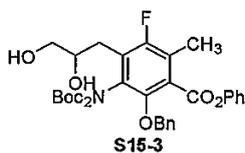


[1029]

[1030] -78 °C의 THF(5 mL) 중의 디소프로필아민(0.57 mL, 4.07 mmol, 1.5 eq)의 용액에 *n*BuLi(2.54 mL, 헥산 중의 1.6 M, 4.07 mmol, 1.5 eq)를 적가하였다. 반응물을 0 °C에서 10 분 동안 교반시키고, -78 °C로 냉각시켰다. THF(5 mL) 중의 화합물 **S15-1**(1.49 g, 2.70 mmol, 1 eq, WO2011123536호를 포함한 문헌 절차에 따라서 제조됨)의 용액을 5 분에 걸쳐서 적가하였다. CuI 분말(0.39 g, 2.05 mmol, 0.75 eq)을 첨가하였다. 반응물을 -78 °C에서 1 시간 동안 교반하였다. 알릴브로마이드(0.48 mL, 5.36 mmol, 2 eq)를 첨가하였다. 반응물을 -78 °C로부터 실온에 이르기까지 밤새 교반시키고, 염화암모늄 포화수용액(100 mL)으로 켄칭시켰다. 반응 혼합물을 메틸렌 클로라이드(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 메틸렌 클로라이드 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 0→10% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피를 수행하여 화합물 **S15-2**를 페일유(1.32 g, 93%)로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.40 (m, 7 H), 7.19-7.28 (m, 1 H), 6.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H), 5.78-5.90 (m, 1 H), 5.08 (d, *J* = 21.0 Hz, 1 H), 5.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 4.95 (s, 2 H), 3.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 2.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 3 H), 1.37 (s, 18 H); MS (ESI) *m/z* 590.3 (M-H).

[1031]

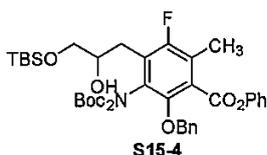


[1032]

[1033] 아세톤(10 mL) 중의 화합물 **S15-2**(1.32 g, 2.23 mmol, 1 eq)의 용액에 물(0.57 mL), NMO(0.31 g, 2.65 mmol, 1.2 eq), 및 OsO₄(0.14 mL, 물 중의 4%, 0.022 mmol, 0.01 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 40 °C에서 3 시간 동안 교반시키고, 실온으로 냉각시켰다. Na₂S₂O₃ 수용액(20 mL, 2 M) 및 물(20 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(40 mL x 3)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 0→80% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피를 수행하여 화합물 **S15-3**을 백색 고형물(1.27 g, 91%)로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.40 (m, 7 H), 7.20-7.27 (m, 1 H), 7.01 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 4.02-4.10 (m, 1 H), 3.68 (dd, *J* = 3.6, 11.6 Hz, 1 H), 3.53 (dd, *J* = 6.1, 10.0 Hz, 1 H), 2.72-2.85 (m, 2 H), 2.38 (d, *J* = 2.4 Hz, 3 H), 1.40 (s, 18 H); MS (ESI) *m/z* 626.2 (M+H).

[1034]

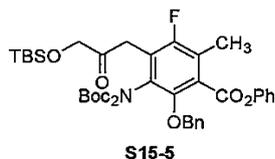


[1035]

[1036] 실온의 메틸렌 클로라이드(20 mL) 중의 화합물 **S15-3**(2.22 g, 3.55 mmol, 1 eq) 및 이미다졸(0.36 g, 5.29 mmol, 1.5 eq)의 용액에 메틸렌 클로라이드(5 mL) 중의 TBSCl(0.64 g, 4.25 mmol, 1.2 eq)의 용액을 5 분에 걸쳐서 적가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반시켰다. 중탄산나트륨 포화수용액(50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 메틸렌 클로라이드(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 메틸렌 클로라이드 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 0→20% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피를 수행하여 화합물 **S15-4**를 무색 오일(2.25 g, 86%)로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.40 (m, 7 H), 7.22-7.28 (m, 1 H), 7.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 3.93-4.01 (m, 1 H), 3.54-3.64 (m, 2 H), 2.82-2.88 (m, 1 H), 2.71-2.78 (m, 1 H), 2.39 (d, *J* = 2.4 Hz, 3 H), 1.40 (s, 9 H), 1.39 (s, 9 H), 0.92 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 740.2 (M+H).

[1037]



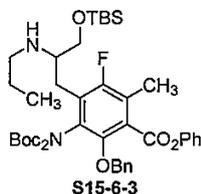
[1038]

[1039]

메틸렌 클로라이드(20 mL) 중의 화합물 **S15-4**(2.25 g, 3.04 mmol, 1 eq)의 용액에 Dess-Martin 시약(3.87 g, 9.12 mmol, 3 eq)을 실온에서 첨가하였다. 5 분 동안 교반시킨 후에, 물(0.164 mL, 9.12 mmol, 3 eq)을 함유하는 메틸렌 클로라이드(140 mL)를 첨가하였다. 생성되는 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 중탄산나트륨 포화수용액(50 mL) 및 Na₂S₂O₃ 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄칭시켰다. 수성층을 메틸렌 클로라이드(100 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시켰다. 0→15% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피를 수행하여 화합물 **S15-5**(2.11 g, 94%)을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.40 (m, 7 H), 7.20-7.25 (m, 1 H), 6.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 4.25 (s, 2 H), 3.82 (d, *J* = 1.6 Hz, 2 H), 2.38 (d, *J* = 1.5 Hz, 3 H), 1.36 (s, 18 H), 0.93 (s, 9 H), 0.11 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 736.2 (M-H).

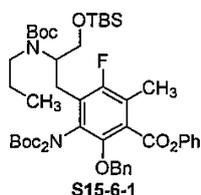
[1040]



[1041]

[1042]

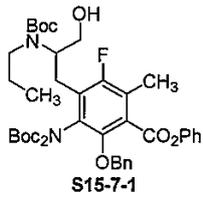
디클로로에탄(4 mL) 중의 화합물 **S15-5**(1.01 g, 1.37 mmol, 1 eq)의 용액에 아세트산(0.47 mL, 8.22 mmol, 6 eq), 프로필아민(0.56 mL, 6.84 mmol, 5 eq), 및 Na(OAc)₃BH(1.45 g, 6.84 mmol, 5 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 3일 동안 실온에서 교반시켰다. 중탄산나트륨 포화수용액(15 mL)을 첨가하였다. 생성되는 혼합물을 15분 동안 실온에서 교반시키고, 메틸렌 클로라이드(30 mL, 이어서, 2 x 15 mL)로 추출하였다. 합한 메틸렌 클로라이드 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 화합물 **S15-6-3**을 담황색 오일로서 수득하였다: MS(ESI) *m/z* 781.43(M+H).



[1043]

[1044]

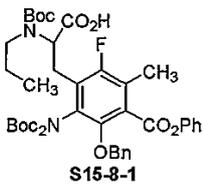
DCM(10 mL) 중의 상기 미정제 화합물 **S15-6-3**(1.37 mmol, 1 eq)의 용액에 Boc₂O(329 mg, 1.51 mmol, 1.1 eq) 및 DMAP(17 mg, 0.14 mmol, 0.1 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응 용액을 1.5 시간 동안 실온에서 교반시켰다. 추가의 Boc₂O(60 mg, 0.271 mmol, 0.2 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 냉장고에서 주말 동안 저장하였다. 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 0→15% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 생성물의 혼합물(835 mg)을 수득하고, 이를 폴리프로필렌 반응 용기에서 MeCN(22.5 mL)에 용해시켰다. MeCN 중의 HF 용액(수성 아세트니트릴 중의 1M, 48% HF 수용액과 아세트니트릴로부터 제조됨, 2.84 mL, 2.84 mmol)을 첨가하였다. 생성되는 반응 용액을 30 분 동안 실온에서 교반시키고, 중탄산나트륨 및 염수로 켄칭시켰다. 생성되는 혼합물을 EtOAc(50 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 화합물 **S15-6-1**을 수득하였다: MS(ESI) *m/z* 879.51(M-H).



[1045]

[1046]

THF(10 mL) 중의 미정제 화합물 **S15-6-1**(0.948 mmol, 1 eq)의 용액에 HOAc(108 μ L, 1.90 mmol, 2 eq)를 첨가한 다음, TBAF(THF 중의 1.0 M, 1.04 mL, 1.04 mmol, 1.1 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응물을 4 시간 동안 실온에서 교반시키고, 추가의 TBAF(0.9 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응물을 5 일 동안 실온에서 교반시키고, 중탄산나트륨 포화수용액으로 켄칭시켰다. 혼합물을 EtOAc(60 mL)로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 1 \rightarrow 50% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여 화합물 **S15-7-1**(631 mg, 3 단계에 걸쳐 60%)을 백색 포말 고형물로서 수득하였다: MS(ESI) m/z 765.37(M-H).



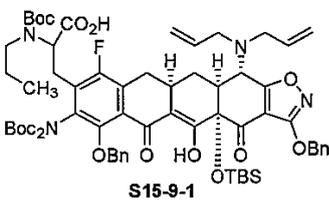
[1047]

[1048]

-78 $^{\circ}$ C의 메틸렌 클로라이드(10 mL) 중의 DMSO(0.88 mL, 12.34 mmol, 15 eq)의 용액에 TFAA(1.15 mL, 8.23 mmol, 10 eq)를 첨가하였다. 생성되는 현탁액을 -40 $^{\circ}$ C까지 가온하고, 이어서, -78 $^{\circ}$ C로 다시 냉각시켰다. 메틸렌 클로라이드(3 mL) 중의 화합물 **S15-7-1**(631 mg, 0.823 mmol, 1 eq)의 용액을 적가하였다. 반응물을 -78 $^{\circ}$ C에서 3 시간 동안 교반시켰다. 트리에틸아민(2.29 mL, 16.46 mmol, 20 eq)을 첨가하였다. 반응물을 -78 $^{\circ}$ C에서 10 분 동안 교반시키고, 2 시간에 걸쳐서 실온으로 가온하고, 중탄산나트륨 포화수용액으로 켄칭시켰다. 생성되는 혼합물을 DCM(30 mL, 이어서 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 미정제 알데하이드 중간체를 수득하였다: MS(ESI) m/z 765.31(M+H).

[1049]

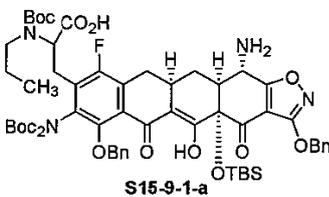
상기 알데하이드 중간체를 *t*-부탄올(6 mL) 및 물(6 mL)에 용해시켰다. NaH₂PO₄·H₂O(565 mg, 4.11 mmol, 5 eq)를 첨가하였다. 생성되는 용액을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시킨 다음에, 2-메틸-2-부틸렌(435 μ L, 4.11 mmol, 5 eq) 및 NaClO₂(4.94 mL, *t*-부탄올/물(2:1, v/v) 중의 0.5 M, 2.46 mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 반응물을 0 $^{\circ}$ C에서 30 분 동안 교반시켰다. 염화암모늄 포화수용액을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(60 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 10 \rightarrow 80% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피를 수행하여 화합물 **S15-8-1**을 황색 고형물(640 mg, 2 단계에 걸쳐 100%)로서 수득하였다: MS(ESI) m/z 779.33(M-H).



[1050]

[1051]

화합물 **S15-9-1**을 일반적인 절차 A(3.5 당량의 LDA이 사용됨을 제외하고는)를 이용하여 **S15-8-1** 및 *N*-디알릴 에논 **S1-9-2**로부터 20% 수율로 제조하였다. **S15-9-1**(~1:1 부분입체이성질체): MS(ESI) m/z 1221.53(M+H).



[1052]

[1053]

화합물 **S15-9-1-a**를 일반적인 절차 B를 이용하여 화합물 **S15-9-1**로부터 64% 수율로 제조하였다. **S15-9-1-**

a(~1:1 부분입체이성질체): MS(ESI) m/z 1141.44(M+H).



[1054]

[1055]

화합물 S15-10-1를 일반적인 절차 E를 이용하여 화합물 S15-9-1-a로부터 제조하였다.

[1056]

S15-10-1:

[1057]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염, ~1:1 부분입체이성질체) δ 4.37-4.32 (m, 1 H), 3.88 (s, 1 H), 3.70-3.63 (m, 1 H), 3.21-2.98 (m, 5 H), 2.65 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 2.23-2.22 (m, 2 H), 1.86-1.76 (m, 2 H), 1.66-1.54 (m, 1 H), 1.073 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.5 H), 1.069 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.5 H); MS (ESI) m/z 531.12 (M+H).

[1058]



[1059]

[1060]

화합물 S15-10-2를 일반적인 절차 D-1(아세트알데하이드에 의해서) 및 E를 이용하여 화합물 S15-9-1-a로부터 제조하였다.

[1061]

S15-10-2: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염, ~1:1 부분입체이성질체) δ 4.34 (dd, $J = 5.5, 14.6$ Hz, 1 H), 3.86 (s, 1 H), 3.70-3.63 (m, 1 H), 3.47-3.30 (m, 2 H), 3.25-3.12 (m, 3 H), 3.06-2.98 (m, 2 H), 2.84 (d, $J = 12.8$ Hz, 1 H), 2.31-2.21 (m, 2 H), 1.86-1.75 (m, 2 H), 1.61-1.52 (m, 1 H), 1.362 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.5 H), 1.358 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.5 H), 1.072 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.5 H), 1.068 (t, $J = 7.3$ Hz, 1.5 H); MS (ESI) m/z 559.16 (M+H).

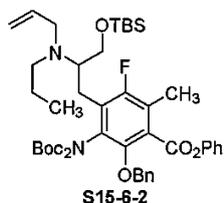
[1062]

[1063]

화합물 S15-10-3을 일반적인 절차 D-1(아세트알데하이드 다음에 포름알데하이드로 2회) 및 E를 이용하여 화합물 S15-9-1-a로부터 제조하였다.

[1064]

S15-10-3: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 하이드로클로라이드 염, ~1:1 부분입체이성질체) δ 4.35 (dd, $J = 6.4, 14.6$ Hz, 1 H), 4.22 (s, 0.5 H), 4.13 (s, 0.5 H), 3.71-3.64 (m, 1 H), 3.52-3.44 (m, 1 H), 3.38-3.30 (m, 1 H), 3.23-3.12 (m, 3 H), 3.07-2.93 (m, 6 H), 2.32-2.21 (m, 2 H), 1.86-1.75 (m, 2 H), 1.70-1.58 (m, 1 H), 1.43-1.36 (m, 3 H), 1.07 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 573.16 (M+H).



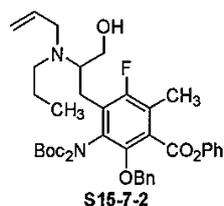
[1065]

[1066]

아세트오니트릴(2 mL) 중의 화합물 **S15-6-3**(0.686 mmol, 미정제, 1 eq)의 용액에 탄산칼륨(190 mg, 1.37 mmol, 2 eq) 및 알릴브로마이드(74 μ L, 0.823 mmol, 1.2 eq)를 첨가하였다. 생성되는 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반시켰다. 염수(50 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(40 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 0→10% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피를 수행하여 화합물 **S15-6-2**를 무색 오일(415 mg, 2 단계 동안에 74%)로서 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.26 (m, 7 H), 7.21 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 5.81-5.71 (m, 1 H), 5.12 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 4.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 4.86, 4.82 (ABq, $J = 10.4$ Hz, 2 H), 3.59 (dd, $J = 6.7, 10.4$ Hz, 1 H), 3.50 (dd, $J = 3.7, 10.4$ Hz, 1 H), 3.30 (dd, $J = 6.1, 14.6$ Hz, 1 H), 3.17 (dd, $J = 6.1, 14.6$ Hz, 1 H), 3.10-3.04 (m, 1 H), 2.80 (dd, $J = 9.2, 13.4$ Hz, 1 H), 2.59-2.44 (m, 3 H), 2.32 (d, $J = 1.8$ Hz, 3 H), 1.39 (s, 9 H), 1.38-1.33 (m, 2 H), 1.26 (s, 9 H), 0.82 (s, 9 H), 0.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), -0.032 (s, 3 H), -0.057 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 590.3 (M-H).MS (ESI) m/z 821.23 (M+H).

[1067]



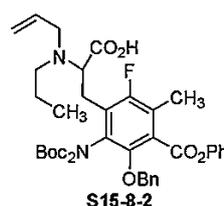
[1068]

[1069]

폴리프로필렌 반응 용기 내의 아세트오니트릴(24 mL) 중의 화합물 **S15-6-2**(415 mg, 0.505 mmol, 1 eq)의 용액에 HF(1.52 mL, 수성 아세트오니트릴 중의 1 M, 48% HF 수용액과 아세트오니트릴로부터 제조됨, 1.52 mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 중탄산나트륨 포화수용액(5 mL)으로 켄칭시켰다. 생성되는 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc(40 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 화합물 **S15-7-2**를 백색 포말 고형물(미정제)로서 수득하였다:

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.30 (m, 7 H), 7.24 (t, $J = 7.3$ Hz, 1 H), 6.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 2 H), 5.84-5.74 (m, 1 H), 5.28 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 5.14 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 4.92, 4.88 (ABq, $J = 10.4$ Hz, 2 H), 3.41-3.36 (m, 2 H), 3.26-3.15 (m, 3 H), 3.01 (dd, $J = 7.9, 14.0$ Hz, 1 H), 2.71 (dt, $J = 12.8, 3.0$ Hz, 1 H), 2.64-2.54 (m, 2 H), 2.50-2.43 (m, 1 H), 2.37 (d, $J = 1.8$ Hz, 3 H), 1.61-1.51 (m, 2 H), 1.46 (s, 9 H), 1.33 (s, 9 H), 0.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 707.18 (M+H).

[1070]



[1071]

[1072]

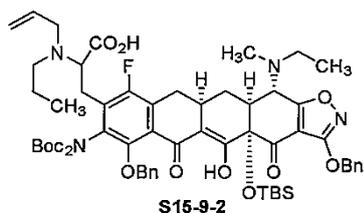
-78 $^{\circ}$ C의 메틸렌 클로라이드(5 mL) 중의 DMSO(0.54 mL, 7.58 mmol, 15 eq)의 용액에 TFAA(0.71 mL, 5.05 mmol, 10 eq)를 첨가하였다. 생성되는 현탁액을 -78 $^{\circ}$ C에서 20 분 동안 교반시켰다. 메틸렌 클로라이드(5 mL) 중의 상기 미정제 화합물 **S15-7-2**(0.505 mmol, 1 eq)의 용액을 적가하였다. 반응물을 -78 $^{\circ}$ C에서 3 시간 동안 교반

시켰다. 트리에틸아민(1.41 mL, 10.1 mmol, 20 eq)을 첨가하였다. 반응물을 -78 °C에서 10 분 동안 교반시키고, 2 시간에 걸쳐서 실온까지 가온하고, 중탄산나트륨 포화수용액으로 켄칭시켰다. 생성되는 혼합물을 EtOAc(50 mL)로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 미정제 알데하이드 중간체를 수득하였다: MS(ESI) m/z 705.15(M+H).

[1073] 상기 알데하이드 중간체를 *t*-부탄올(7.5 mL) 및 물(7.5 mL)에 용해시켰다. $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (348 mg, 2.52 mmol, 5 eq)를 첨가하였다. 생성되는 용액을 0 °C로 냉각시킨 다음에, 2-메틸-2-부틸렌(267 μL , 2.52 mmol, 5 eq) 및 NaClO_2 (3.03 mL, *t*-부탄올-물(2:1, v/v) 중의 0.5 M, 1.52 mmol, 3 eq)를 첨가하였다. 반응물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반시켰다. 염화암모늄 포화수용액을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(60 mL)로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 10→100% EtOAc/헥산에 의한 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피를 수행하여 화합물 **S15-8-2**를 무색 오일(76 mg, 3 단계에 걸친 21%)로서 수득하였다:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.30 (m, 7 H), 7.26-7.22 (m, 1 H), 7.03-7.00 (m, 2 H), 5.84-5.74 (m, 1 H), 5.22 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 5.18 (d, $J = 18.9$ Hz, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 4.04 (t, $J = 6.7$ Hz, 1 H), 3.68 (dd, $J = 6.1, 14.6$ Hz, 1 H), 3.35 (dd, $J = 5.5, 14.0$ Hz, 1 H), 3.21 (dd, $J = 7.3, 14.0$ Hz, 1 H), 2.81 (dd, $J = 7.6, 15.3$ Hz, 1 H), 2.63 (t, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 1.60-1.49 (m, 2 H), 1.45 (s, 9 H), 1.33 (s, 9 H), 0.90 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 721.18 (M+H).

[1074]



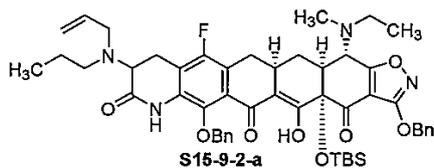
[1075]

[1076] 화합물 **S15-9-2**를 일반적인 절차 A(2.2 당량의 LDA가 사용됨을 제외)를 이용하여 **S15-8-2** 및 *N*-메틸에틸 에논 **S1-9-1**로부터 44% 수율로 두 가지 부분입체이성질체의 혼합물로서 제조하였고, 이를 Sunfire Prep C18 OBD 컬럼을 이용하는 워터스 오토퓨리피케이션 시스템 상의 분취용 역상 HPLC[5 μm , 19×50 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 0.1% HCO_2H 를 함유한 H_2O ; 용매 B: 0.1% HCO_2H 를 함유한 MeOH; 구배: 15 분에 걸친 85→92% B, 이어서, 5분 동안의 100% B; 질량-유도된 분획 수거]에 의해서 분리하였다. 요망되는 MW를 지나는 분획을 수거하고, 농축시켜, 요망되는 생성물 **S15-9-2-A**(20.3 mg, 17%, 먼저 용리되는 생성물) 및 **S15-9-2-B**(19.7 mg, 17%, 나중에 용리되는 생성물)를 수득하였다.

S15-9-2-A: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , ~1:1 회전이성질체) δ 16.02 (br s, 1 H), 7.51-7.48 (m, 4 H), 7.38-7.32 (m, 6 H), 5.85-5.75 (m, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 5.25-5.17 (m, 2 H), 5.04 (dd, $J = 3.0, 9.2$ Hz, 2 H), 4.72 (dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz, 1 H), 4.06-4.03 (m, 1 H), 3.98 (dd, $J = 3.0, 10.4$ Hz, 1 H), 3.52-3.38 (m, 2 H), 3.28-3.24 (m, 2 H), 3.05-2.98 (m, 1 H), 2.84-2.80 (m, 2 H), 2.66 (br s, 3 H), 2.58-2.39 (m, 6 H), 2.17 (d, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 1.59-1.53 (m, 2 H), 1.46 (s, 4.5 H), 1.45 (s, 4.5 H), 1.28 (s, 4.5 H), 1.27 (s, 4.5 H), 1.14-1.10 (m, 3 H), 0.90-0.87 (m, 3 H), 0.82 (s, 4.5 H), 0.81 (s, 4.5 H), 0.27 (s, 1.5 H), 0.26 (s, 1.5 H), 0.14 (s, 1.5 H), 0.13 (s, 1.5 H); MS (ESI) m/z 1123.18 (M+H).

S15-9-2-B: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 15.89 (br s, 1 H), 7.50-7.48 (m, 2 H), 7.44-7.42 (m, 2 H), 7.39-7.30 (m, 6 H), 5.89-5.79 (m, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 5.32 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 5.22 (d, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 4.82, 4.77 (ABq, $J = 9.2$ Hz, 2 H), 4.14 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H), 3.97 (d, $J = 10.4$ Hz, 1 H), 3.61 (dt, $J = 4.9, 15.9$ Hz, 1 H), 3.41 (dd, $J = 7.3, 13.4$ Hz, 1 H), 3.24 (dd, $J = 7.9, 15.9$ Hz, 1 H), 3.06-2.99 (m, 1 H), 2.96-2.86 (m, 2 H), 2.85-2.74 (m, 2 H), 2.69-2.63 (m, 1 H), 2.60-2.56 (m, 1 H), 2.51-2.43 (m, 2 H), 2.39 (s, 3 H), 2.19 (d, $J = 14.0$ Hz, 1 H), 1.65-1.59 (m, 2 H), 1.39 (s, 9 H), 1.35 (s, 9 H), 1.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 0.27 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 1123.18 (M+H).

[1077]



[1078]

[1079]

단일의 부분입체이성질체 **S15-9-2-B**(19.7 mg, 0.018 mmol, 1 eq)를 디옥산(0.25 mL)에 용해시켰다. HCl-디옥산(0.25 mL, 4 N)을 적가하였다. 생성되는 반응 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하고, 중탄산나트륨 포화용액(~ 3 mL)으로 켄칭시켰다. 생성되는 반응 혼합물을 EtOAc(30 mL)로 추출하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 화합물 **S15-9-2-a-B**(미정제)를 수득하였다: MS(ESI) m/z 905.31(M+H).

[1080]

단일의 부분입체이성질체 **S15-9-2-A**를 대응하는 단일의 부분입체이성질체 **S15-9-2-a-A**로 유사하게 전환시켰다: MS(ESI) m/z 905.25(M+H).



[1081]

[1082]

단일의 부분입체이성질체 **S15-10-3-A** 및 **S15-10-3-B**를 일반적인 절차 **B** 및 **C**를 이용하여 대응하는 화합물 **S15-9-2-a-A** 및 **S15-9-2-a-B**로부터 개별적으로 제조하였다.

S15-10-3-A: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, ~1:1

이형태체) δ 4.35 (dd, *J* = 6.9, 14.6 Hz, 1 H), 4.22 (s, 0.5 H), 4.13 (s, 0.5 H), 3.69 (dd, *J* = 6.9, 15.6 Hz, 1 H), 3.53-3.46 (m, 1 H), 3.38-3.31 (m, 1 H), 3.23-3.14 (m, 3 H), 3.07-2.94 (m, 6 H), 2.31-2.21 (m, 2 H), 1.86-1.76 (m, 2 H), 1.70-1.58 (m, 1 H), 1.44-1.37 (m, 3 H), 1.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 573.09 (M+H).

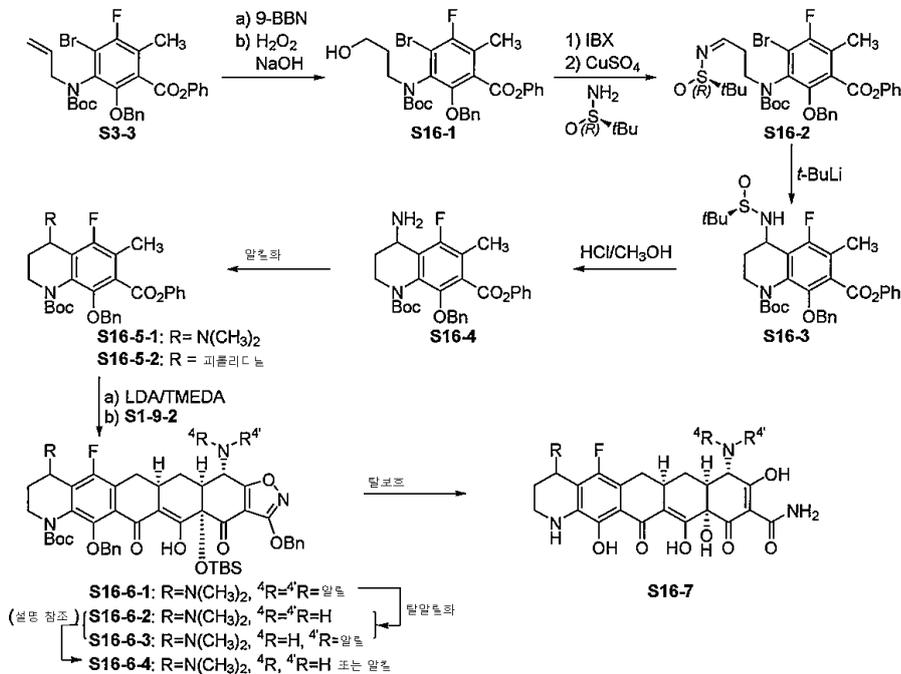
S15-10-3-B: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 하이드로클로라이드 염, ~1:1

이형태체) δ 4.35 (dd, *J* = 6.4, 14.6 Hz, 1 H), 4.22 (s, 0.5 H), 4.13 (s, 0.5 H), 3.67 (dd, *J* = 6.9, 16.0 Hz, 1 H), 3.54-3.46 (m, 1 H), 3.38-3.30 (m, 1 H), 3.23-3.12 (m, 3 H), 3.07-2.93 (m, 6 H), 2.32-2.21 (m, 2 H), 1.86-1.76 (m, 2 H), 1.70-1.58 (m, 1 H), 1.43-1.36 (m, 3 H), 1.07 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 573.09 (M+H).

[1083]

[1084]

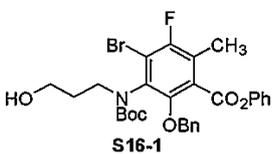
도식 16



[1085]

[1086]

다음 화합물을 도식 16에 따라서 제조하였다.



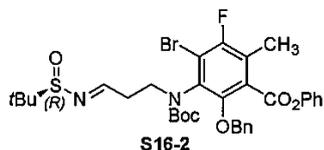
[1087]

[1088]

9-보라바이사이클로[3.3.1]노난 용액(THF 중 0.5 M, 27.0 mL, 13.5 mmol)을 THF(20 mL) 중의 화합물 **S3-3**(2.56 g, 0.449 mmol)의 용액에 첨가하였다. 1 시간 후에, 반응 혼합물을 0 °C로 냉각시키고, NaOH(6 N 수용액, 6.75 mL, 40.4 mmol)를 주의해서 첨가한 다음에, 과산화수소(30% 수용액, 4.6 mL, 40.4 mmol)를 첨가하였다. 10 분 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물(2 x) 및 염수(1 x)로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 생성물 **S16-1**을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.32 (m, 7 H), 7.28-7.22 (m, 1 H), 7.02-6.97 (m, 2 H), 4.92 (ABq, *J* = 27.5 Hz, 10.1 Hz, 2 H), 3.99-3.90 (m, 1 H), 3.88-3.80 (m, 1 H), 3.70-3.63 (m, 1 H), 3.59-3.51 (m, 1 H), 2.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 3 H), 1.74-1.62 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 587.93, 589.93 (M+H).

[1089]



[1090]

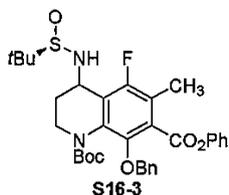
[1091]

2-요오독시벤조산(안정화됨, 45 wt%, 3.07 g, 4.93 mmol)을 DMSO(12 mL) 중의 화합물 **S16-1**(2.64 g, 4.49 mmol)의 용액에 첨가하였다. 3 시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통해서 여과하였다 (EtOAc 세척). 여액을 NaHCO₃(포화된 수용액, 3 x) 및 염수(1 x)로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 톨루엔(10 mL)에 용해시키고, 구리(II) 설페이트(2.15 g, 13.5 mmol) 및 (*R*)-(+)-*t*-부틸설피나미드(1.09 g, 8.98 mmol)를 첨가하였다. 2일 동안 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물(3 x) 및 염수(2 x)로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(50 g Biotage 컬럼, 헥산 중의 5 내지 40% EtOAc 구배)에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 1.165 mg(38%, 3 단계)의 요망되는 생성물 **S16-2**를 짙은 오일로서 생성시켰다:

[1092]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 회전이성질체의 혼합물 또는 E/Z 이성질체, δ 8.09-7.98 (m, 1 H), 7.38-7.32 (m, 7 H), 7.28-7.22 (m, 1 H), 7.04-6.97 (m, 2 H), 5.04-4.89 (m, 2 H), 4.10-4.00 (m, 1 H), 3.87-3.74 (m, 1 H), 3.00-2.72 (m, 2 H), 2.44-2.38 (m, 3 H), 1.53 (s, 3 H), 1.42 (s, 6 H), 1.15-1.07 (m, 9 H); MS (ESI) *m/z* 688.98, 690.98 (M+H).

[1093]



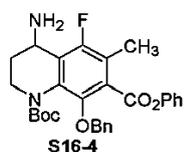
[1094]

t-부틸리튬(1.7 M 용액, 1.98 mL, 3.37 mmol)을 THF(20 mL) 중의 화합물 **S16-2**(1.165 g, 1.689 mmol)의 -100°C 용액에 첨가하였다. 5 분 후에, 반응 혼합물을 NH₄Cl(포화된 수용액)로 퀀칭시키고, EtOAc로 희석시키고, 물(1 x) 및 염수(1 x)로 세척하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(50 g Biotage 컬럼, 헥산 중의 30 내지 90% EtOAc 구배)에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 505 mg(49%)의 요망되는 생성물 **S16-3**을 백색 고형물(단일의 부분입체이성질체)로서 생성시켰다:

[1095]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.34 (m, 2 H), 7.33-7.22 (m, 6 H), 7.10-7.04 (m, 2 H), 4.93-4.76 (m, 3 H), 3.42-3.34 (m, 1 H), 2.37-2.27 (m, 4 H), 2.10-1.90 (m, 2 H), 1.33 (s, 9 H), 1.16 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 611.74 (M+H).

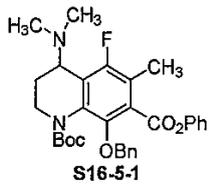
[1096]



[1097]

화합물 **S16-3**(158 mg, 0.258 mmol)을 HCl(1,4-디옥산 중의 4 M 용액, 0.5 mL) 및 MeOH(2.5 mL) 중에서 교반시켰다. 4 시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃(포화된 수용액, 3 x) 및 염수(1 x)로 세척하

였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 화합물 **S16-4**(단일 거울상이성질체)를 수득하였다: MS(ESI) *m/z* 507.19(M+H).



[1098]

[1099]

미정제 **S16-4**(0.258 mmol)를 CH₂Cl₂(5 mL)에 용해시키고, Na(OAc)₃BH(219 mg, 1.03 mmol) 및 포름알데하이드 (37% 수용액, 1 mL)를 첨가하였다. 30 분 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시켰다. 혼합물을 NaHCO₃(포화수용액, 3 x) 및 염수(1 x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(25 g Biotage 컬럼, 헥산 중의 20 내지 80% EtOAc 구배)에 의해서 정제하여 117 mg(85%, 2 단계)의 생성물 **S16-5-1**(단일의 부분입체이성질체)을 수득하였다:

[1100]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.20 (m, 8 H), 7.08-7.02 (m, 2 H), 4.98-4.76 (m, 2 H), 4.22-4.10 (m, 1 H), 3.90-3.82 (m, 1 H), 3.10-2.98 (m, 1 H), 2.38-2.27 (m, 4 H), 2.20 (s, 6 H), 1.70-1.56 (m, 1 H), 1.30 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 535.32 (M+H).

[1101]



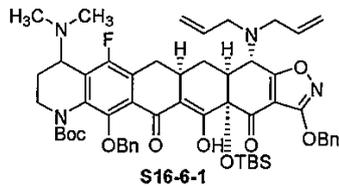
[1102]

미정제 **S16-4**(0.247 mmol)를 CH₃CN(2 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(0.103 mL, 0.741 mmol) 및 1,4-디브로모부탄(0.0292 mL, 0.247 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 반응기 내에서 130℃로 15 분 동안 가열하였다. 추가의 1,4-디브로모부탄(0.050 mL, 0.42 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 다시 마이크로파 반응기에 의해서 130℃로 15 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃(포화수용액, 2 x) 및 염수(1 x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(10 g Biotage 컬럼, 헥산 중의 20 내지 60% EtOAc 구배)에 의해서 정제하여 41.2 mg(30%, 2 단계)의 생성물 **S16-5-2**(단일 거울상이성질체)를 수득하였다:

[1103]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.20 (m, 8 H), 7.08-7.01 (m, 2 H), 5.00 and 4.79 (ABq, *J* = 10.6 Hz, 2 H), 4.22-4.10 (m, 1 H), 3.84-3.80 (m, 1 H), 3.20-3.08 (m, 1 H), 2.68-2.58 (m, 2 H), 2.42-2.30 (m, 6 H), 1.76-1.55 (m, 5 H), 1.30 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 561.23 (M+H).

[1104]



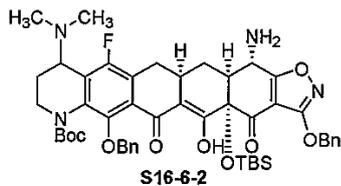
[1105]

리튬 디이소프로필아미드를 -40℃의 THF(3 mL)중의 디이소프로필아민(0.0382 mL, 0.270 mmol) 및 *n*-BuLi(1.6 M 용액, 0.169 mL, 0.270 mmol)으로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, TMEDA(0.125 mL, 0.832 mmol)를 첨가하였다. 이어서, THF(1 mL) 중의 화합물 **S16-5-1**(117 mg, 0.219 mmol)의 용액을 적가하여, 오렌지-레드 용액을 생성시켰다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 교반시켰다. THF(1 mL) 중의 예는 **S1-9-2**(111 mg, 0.208 mmol)의 용액을 적가한 다음에, LHMDS(1.0 M 용액, 0.25 mL, 0.25 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -10℃로 1 시간에 걸쳐서 가온시켰다. 반응물을 염화암모늄(포화수용액)을 첨가함으로써 쉐킷시키

고, EtOAc로 희석시켰다. 혼합물을 물(3 x) 및 염수(1 x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(25 g Biotage 컬럼, 헥산 중의 15 내지 50% EtOAc 구배)에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 116 mg의 **S16-6-1**(57%, 단일의 부분입체이성질체)를 생성시켰다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.9 (s, 1 H), 7.44-7.36 (m, 2 H), 7.36-7.12 (m, 8 H), 5.87-5.65 (m, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 5.20-5.00 (m, 4 H), 4.96-4.84 (m, 1 H), 4.66-4.48 (m, 1 H), 4.12-3.95 (m, 2 H), 3.82-3.72 (m, 1 H), 3.28-3.18 (m, 2 H), 3.17-3.00 (m, 3 H), 2.95-2.80 (m, 2 H), 2.51 (t, *J* = 14.7 Hz, 1 H), 2.44-2.16 (m, 3 H), 2.10 (s, 6 H), 2.25-1.96 (m, 1 H), 1.58-1.44 (m, 1 H), 1.33 (s, 2.7 H), 1.07 (s, 5.3 H), 0.68 (s, 9 H), 0.15 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 975.39 (M+H).

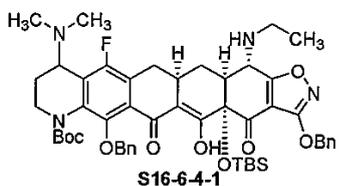
[1106]



[1107]

화합물 **S16-6-1**(42.2 mg, 0.0433 mmol), 1,3-디메틸바르비투르산(27.0 mg, 0.173 mmol), 및 Pd(Ph₃P)₄(5.0 mg, 0.0043 mmol)를 CH₂Cl₂(2 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 배기(evacuating)시키고, 질소를 다시 충전시켰다(3x). 6 시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃(포화수용액, 3 x) 및 pH 7 포스페이트 완충액(1 x)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(10 g Biotage 컬럼, 헥산 중의 50 내지 100% EtOAc 구배)에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 30.9 mg의 **S16-6-2**(80%, 단일의 부분입체이성질체)를 생성시켰다: MS(ESI) *m/z* 895.38(M+H).

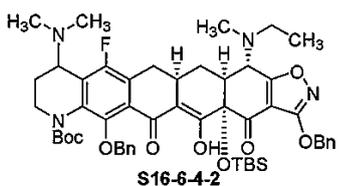
[1108]



[1109]

화합물 **S16-6-2**(30.9 mg, 0.0345 mmol) 및 아세트산(0.0039 mL, 0.069 mmol)을 MeOH(1 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. Na(OAc)₃BH(14.6 mg, 0.069 mmol) 및 아세트알데하이드(EtOH 중의 50 wt % 용액, 0.0026 mL, 0.0518 mmol)를 첨가하였다. 10 분 후에, ~90% 전환율이 LC/MS에 의해서 관찰되었다. 추가의 Na(OAc)₃BH(14.6 mg, 0.069 mmol) 및 아세트알데하이드(EtOAc 중의 50 wt % 용액, 0.0026 mL, 0.0518 mmol)를 첨가하였다. 5 분 후에, 반응 혼합물을 NaHCO₃(포화수용액)로 쉐킹시키고, EtOAc로 희석시켰다. 혼합물을 NaHCO₃(포화수용액, 2 x) 및 pH 7 포스페이트 완충액(1 x)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 이러한 농축은 28.5 mg(90%)의 미정제 **S16-6-4-1**을 생성시켰고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: MS(ESI) *m/z* 923.36(M+H).

[1110]

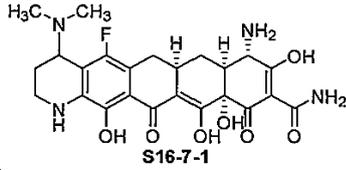


[1111]

포름알데하이드(37% 수용액, 0.5 mL)를 CH₂Cl₂(1 mL) 중의 화합물 **S16-6-4-1**(14.3 mg, 0.0155 mmol) 및 Na(OAc)₃BH(9.8 mg, 0.046 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 1 시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃(포화수용액, 2 x) 및 pH 7 포스페이트 완충액(1 x)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 화합물 **S16-6-4-2**를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: MS(ESI) *m/z*

[1112]

937.49(M+H).



[1113]

[1114]

화합물 **S16-6-2**(19.5 mg, 0.0218 mmol)를 메탄설폰산(0.10 mL), 디메틸설파이드(0.020 mL), 및 CH₂Cl₂(0.20 ml) 중에서 교반시켰다. 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 공기의 흐름 하에 농축시켰다. 디메틸설파이드(0.020 mL), 및 CH₂Cl₂(0.040 ml)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 추가의 디메틸설파이드(0.040 mL)를 첨가하고, 혼합물을 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0.05 N의 HCl 수용액(2 mL)으로 희석시키고, Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A 컬럼이 구비된 워터스 오토퓨리피케이션 시스템[10 μm, 30 × 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 물 중의 0.05 N HCl; 용매 B: CH₃CN; 구배: 0→50% B; 질량-유도된 분획 수거]상에서 직접 정제하였다. 요망되는 MW를 지나는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 7.6 mg(57%)의 **S16-7-1**을 황색 고형물(단일의 부분입체이성질체)로서 수득하였다:

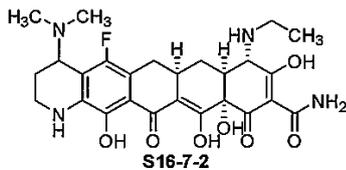
[1115]

[1116]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.73 (s, 1 H), 3.87 (s, 1 H), 3.70-3.60 (m, 1 H), 3.40-3.30 (m, 1 H), 3.12-3.00 (m, 1 H), 2.99-2.82 (m, 7 H), 2.68-2.56 (m, 2 H), 2.26-2.15 (m, 2 H), 2.04-1.90 (m, 1 H), 1.62-1.50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 503.11 (M+H).

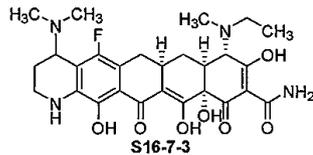
다음 화합물을 화합물 **S16-7-1**에 대한 절차에 따라서 **S16-6-4-1** 및 **S16-6-4-2**로부터 제조하였다:

[1117]



S16-7-2 (단일의 부분입체이성질체): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.73 (s, 1 H), 3.85 (s, 1 H), 3.70-3.60 (m, 1 H), 3.48-3.30 (m, 3 H), 3.20-2.78 (m, 9 H), 2.65-2.56 (m, 1 H), 2.24-2.14 (m, 2 H), 2.04-1.90 (m, 1 H), 1.60-1.49 (m, 1 H), 1.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 531.18 (M+H).

[1118]

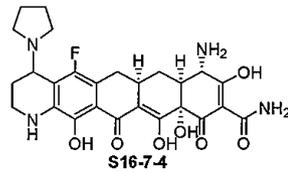


S16-7-3 (단일의 부분입체이성질체): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.76-4.70 (m, 1 H), 4.21 (s, 0.5 H), 4.11 (s, 0.5 H), 3.70-3.60 (m, 1 H), 3.56-3.43 (m, 1 H), 3.40-3.30 (m, 2 H), 3.11-2.84 (m, 12 H), 2.65-2.56 (m, 1 H), 2.27-2.13 (m, 2 H), 2.03-1.90 (m, 1 H), 1.69-1.54 (m, 1 H), 1.45-1.34 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 545.23 (M+H).

[1119]

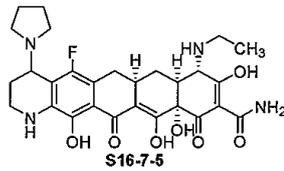
[1120]

다음 화합물을 화합물 **S16-5-1**을 화합물 **S16-5-2**로 대체시키면서 실시예 **S16-7-1**에 대한 절차에 따라서 제조하였다:



[1121]

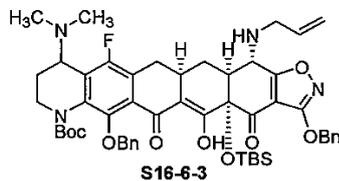
S16-7-4 (단일의 부분입체이성질체): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.76-4.70 (m, 1 H), 3.87 (s, 1 H), 3.86-3.76 (m, 1 H), 3.67 (dd, $J = 13.7, 5.04$ Hz, 1 H), 3.48-3.24 (m, 4 H), 3.07 (dd, $J = 14.2, 4.6$ Hz, 1 H), 3.00-2.85 (m, 1 H), 2.66-2.61 (m, 1 H), 2.57-2.48 (m, 1 H), 2.28-2.10 (m, 4 H), 2.10-1.90 (m, 3 H), 1.63-1.52 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 529.14 (M+H).



[1122]

S16-7-5 (단일의 부분입체이성질체): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 4.77-4.72 (m, 1 H), 3.87-3.77 (m, 2 H), 3.67 (dd, $J = 13.7, 5.5$ Hz, 1 H), 3.50-3.26 (m, 6 H), 3.06 (dd, $J = 14.2, 4.6$ Hz, 1 H), 3.00-2.90 (m, 1 H), 2.86-2.79 (m, 1 H), 2.57-2.49 (m, 1 H), 2.28-2.12 (m, 4 H), 2.11-1.90 (m, 3 H), 1.60-1.48 (m, 1 H), 1.36 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 557.14 (M+H).

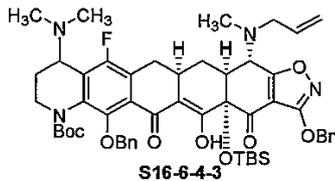
[1123]



[1124]

화합물 **S16-6-1** (116 mg, 0.119 mmol) 및 2-메르캅토벤조산 (22.0 mg, 0.143 mmol)을 플라스크에 칭량하였다. 이를 배기시키고, 질소(3x)를 재충전시켰다. THF (2 mL)를 첨가한 다음에, THF (0.20 mL) 중의 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6.9 mg, 0.012 mmol) 및 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄 (5.1 mg, 0.012 mmol)의 용액을 첨가하였다. 6 시간 후에, THF (0.20 mL) 중의 추가의 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (6.9 mg, 0.012 mmol) 및 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄 (5.1 mg, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO_3 (포화수용액, 2 x) 및 pH 7 포스페이트 완충액 (1 x)로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피 (10 g Biotage 컬럼, 헥산 중의 20 내지 100% EtOAc 구배)에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 33.9 mg (30%)의 **S16-6-3**, 42.2 mg (36%)의 회수된 **S16-6-1**, 및 19.5 mg (18%)의 완전치 탈-알릴화된 생성물, **S16-6-2**을 생성시켰다. **S16-6-3**에 대한 MS: (ESI) m/z 935.34 (M+H).

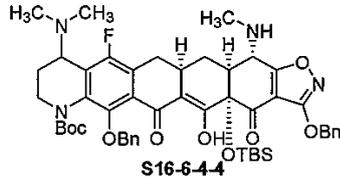
[1125]



[1126]

포름알데하이드 (37% 수용액, 0.5 mL)을 CH_2Cl_2 (2 mL) 중의 화합물 **S16-6-3** (33.9 mg, 0.0363 mmol) 및 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (23.0 mg, 0.109 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 1 시간 후에, ~50% 전환율이 LC/MS에 의해서 관찰되었다. 추가의 포름알데하이드 (37% 수용액, 0.5 mL) 및 $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (25 mg, 0.12 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교

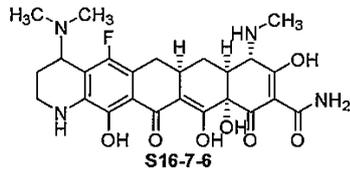
반시킨 후에, 추가의 Na(OAc)₃BH(50 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 2 시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃(포화수용액, 3 x) 및 pH 7 포스페이트 완충액(1 x)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 미정제 **S16-6-4-3**를 추가의 정제 없이 사용하였다: MS(ESI) *m/z* 949.41(M+H).



[1127]

[1128]

화합물 **S16-6-4-3**(34.4 mg, 0.0363 mmol), 1,3-디메틸바르비투르산(22.7 mg, 0.145 mmol), 및 Pd(Ph₃P)₄(4.2 mg, 0.0036 mmol)를 CH₂Cl₂(4 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 배기시키고, 질소(3x)로 다시 충전시켰다. 6 시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃(포화수용액, 3 x) 및 pH 7 포스페이트 완충액(1 x)으로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(10 g Biotage 컬럼, 헥산 중의 50 내지 100% EtOAc 구배)에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 32.8 mg(99%)의 **S16-6-4-4**를 생성시켰다: MS(ESI) *m/z* 909.36(M+H).



[1129]

[1130]

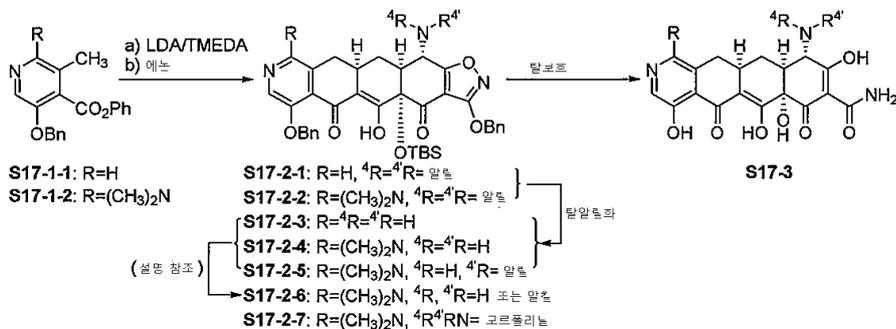
화합물 **S16-6-4-4**(32.8 mg, 0.0361 mmol)를 메탄설폰산(0.10 mL), 디메틸설파이드(0.020 mL), 및 CH₂Cl₂(0.20 mL) 중에서 교반시켰다. 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 농축시켰다. 디메틸설파이드(0.040 mL), 및 CH₂Cl₂(0.040 mL)를 첨가하였다. 4 시간 후에, 반응 혼합물을 1:1 MeOH:0.05 N의 HCl 수용액(2 mL)으로 희석시키고, Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A 컬럼이 구비된 워터스 오토포리피케이션 시스템[10 μm, 30 × 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 물 중의 0.05 N HCl; 용매 B: CH₃CN; 구배: 0→50% B; 질량-유도된 분획 수거] 상에서 직접 정제하였다. 요망되는 MW를 지나는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 10.7 mg(47%)의 **S16-7-6**을 오렌지-레드 고형물(단일의 부분입체이성질체)로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.76-4.71 (m, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 3.68-3.60 (m, 1 H), 3.42-3.32 (m, 1 H), 3.06 (dd, *J* = 15.1, 4.6 Hz, 1 H), 3.02-2.78 (m, 11 H), 2.66-2.56 (m, 1 H), 2.24-2.12 (m, 2 H), 2.04-1.92 (m, 1 H), 1.58-1.46 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 517.22 (M+H).

[1131]

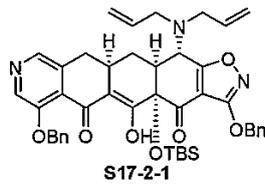
[1132]

도식 17



[1133]

[1134] 다음 화합물을 도식 17에 따라서 제조하였다.

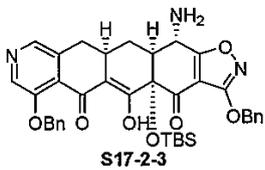


[1135]

[1136] 리튬 디이소프로필아미드를 -40℃의 THF(3 mL) 중의 디이소프로필아민(0.0393 mL, 0.278 mmol) 및 *n*-BuLi(1.6 M 용액, 0.174 mL, 0.278 mmol)으로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, TMEDA(0.128 mL, 0.856 mmol)를 첨가하였다. 이어서, THF(1 mL) 중의 화합물 **S17-1-1**(75.0 mg, 0.235 mmol, 문헌[*J. Med. Chem.*, 2011, 54, 1511]을 포함한 문헌에 따라서 제조됨)의 용액을 적가하여, 짙은 적색 용액을 생성시켰다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 교반시켰다. THF(1 mL) 중의 예는 **S1-9-2**(114 mg, 0.214 mmol)의 용액을 적가한 다음에, LHMDs(1.0 M 용액, 0.257 mL, 0.257 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐서 -20℃로 가온되게 하였다. 반응물을 염화암모늄(포화수용액)을 첨가하여 켄칭시키고, EtOAc로 희석시켰다. 혼합물을 물(3 x), 1 N의 NaOH 수용액(3 x), pH 7 포스페이이트 완충액(1 x), 및 염수(1 x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(25 g Biotage 컬럼, 헥산 중의 10 내지 50% EtOAc 구배)에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 28.6 mg(18%)의 **S17-2-1**을 생성시켰다:

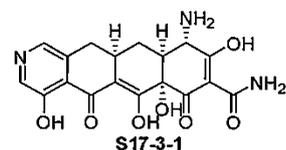
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.7 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.54-7.24 (m, 10 H), 5.85-5.73 (m, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 5.32-5.04 (m, 6 H), 4.06 (d, *J*=10.4 Hz, 1 H), 3.36-3.16 (m, 4 H), 2.90-2.82 (m, 2 H), 2.60-2.40 (m, 1 H), 2.14-2.05 (m, 1 H), 1.64-1.50 (m, 1 H), 1.30-1.20 (m, 1 H), 0.81 (s, 9 H), 0.24 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 760.24 (M+H).

[1137]



[1138]

[1139] 화합물 **S17-2-1**(28.6 mg, 0.0376 mmol), 1,3-디메틸바르비투르산(23.4 mg, 0.150 mmol), 및 Pd(Ph₃P)₄(4.3 mg, 0.0038 mmol)를 CH₂Cl₂(2 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 배기시키고, 질소(3x)로 다시 충전시켰다. 5 시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃(포화수용액, 3 x) 및 염수(1 x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(10 g Biotage 컬럼, 헥산 중의 50 내지 100% EtOAc 구배)에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 4.8 mg(19%)의 **S17-2-3**을 생성시켰다: MS(ESI) *m/z* 680.18(M+H).

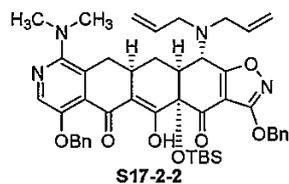


[1140]

[1141] 화합물 **S17-2-3**(4.8 mg, 0.0706 mmol)을 메탄설폰산(0.10 mL), 디메틸설파이드(0.020 mL), 및 CH₂Cl₂(0.20 mL) 중에서 교반시켰다. 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 농축시켰다. 디메틸설파이드(0.040 mL), 및 CH₂Cl₂(0.040 mL)를 첨가하였다. 4 시간 후에, 추가의 메탄설폰산(0.040 mL)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반시켰다. 반응 혼합물을 Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A 컬럼이 구비된 워터스 오토퓨리피케이션 시스템[10 μm, 30 × 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 물 중의 0.05 N HCl; 용매 B: CH₃CN; 구배: 0→50% B; 질량-유도된 분획 수거] 상에서 직접적으로 정제하였다. 요망되는 MW를 지나는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 3.0 mg(92%)의 **S17-3-1**을 황색 고형물로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (s, 1 H), 8.31 (s, 1 H), 3.91 (s, 1 H), 3.42-3.008 (m, 2 H), 2.80-2.65 (m, 1 H), 2.34-2.24 (m, 2 H), 1.70-1.60 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 388.03 (M+H).

[1142]



[1143]

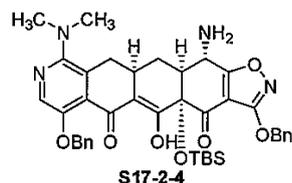
[1144]

리튬 디이소프로필아미드를 -40℃의 THF(5 mL) 중의 디이소프로필아민(0.107 mL, 0.754 mmol) 및 *n*-BuLi(1.6 M 용액, 0.471 mL, 0.754 mmol)로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시키고, TMEDA(0.377 mL, 2.51 mmol)를 첨가하였다. 이어서, THF(2 mL) 중의 화합물 **S17-1-2**(239 mg, 0.659 mmol, 문헌[J. Med. Chem., 2011, 54, 1511]을 포함한 문헌의 절차에 따라서 제조됨)의 용액을 적가하여, 오렌지-레드 용액을 생성시켰다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 교반시켰다. THF(1 mL) 중의 예는 **S1-9-2**(336 mg, 0.628 mmol)의 용액을 적가한 다음에, LHMDS(1.0 M 용액, 0.816 mL, 0.816 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐서 -20℃로 가온되게 하였다. 반응물을 염화암모늄(포화수용액)의 첨가에 의해서 켄칭시키고, EtOAc로 희석시켰다. 혼합물을 물(3 x) 및 염수(1 x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(25 g Biotage 컬럼, 헥산 중의 10 내지 40% EtOAc 구배)에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 338.5 mg(67%)의 **S17-2-2**를 생성시켰다:

[1145]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.5 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.54-7.48 (m, 2 H), 7.45-7.24 (m, 7 H), 7.14-7.08 (m, 1 H), 5.88-5.75 (m, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 5.26-5.07 (m, 6 H), 4.12 (d, *J* = 10.1 Hz, 1 H), 3.40-3.18 (m, 4 H), 3.01 (dd, *J* = 15.3, 4.9 Hz, 1 H), 2.97-2.86 (m, 1 H), 2.76 (s, 6 H), 2.63 (t, *J* = 15.3 Hz, 1 H), 2.57-2.50 (m, 1 H), 2.48-2.36 (m, 1 H), 2.19-2.12 (m, 1 H), 0.80 (s, 9 H), 0.25 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 803.27 (M+H).

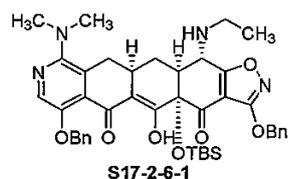
[1146]



[1147]

화합물 **S17-2-2**(149 mg, 0.185 mmol), 1,3-디메틸바르비투르산(115 mg, 0.740 mmol), 및 Pd(Ph₃P)₄(21.4 mg, 0.0185 mmol)를 CH₂Cl₂(5 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 배기시키고, 질소(3x)로 다시 충전시켰다. 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃(포화수용액, 3 x), pH 7 포스페이트 완충액(1 x), 및 염수(1 x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(25 g Biotage 컬럼, EtOAc 중의 0 내지 10% MeOH 구배)에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 98.1 mg(73%)의 **S17-2-4**를 생성시켰다: MS(ESI) *m/z* 723.21(M+H).

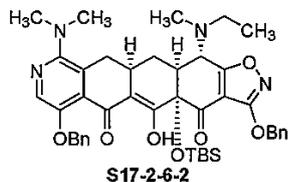
[1148]



[1149]

화합물 **S17-2-4**(78.5 mg, 0.109 mmol) 및 아세트산(0.0124 mL, 0.217 mmol)을 MeOH(2 mL)에 용해시키고, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. Na(OAc)₃BH(46 mg, 0.217 mmol) 및 아세트알데하이드(EtOH 중의 50 wt % 용액, 0.0217 mL, 0.217 mmol)를 첨가하였다. 10 분 후에, 완전한 전환이 LC/MS에 의해서 관찰되었다. 반응 혼합물

을 NaHCO₃(포화수용액)로 켄칭시키고, EtOAc로 희석시켰다. 혼합물을 NaHCO₃(포화수용액, 2 x), pH 7 포스페이트 완충액(1 x), 및 염수(1 x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 생성물 S17-2-6-1을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: MS(ESI) *m/z* 751.30(M+H).



[1150]

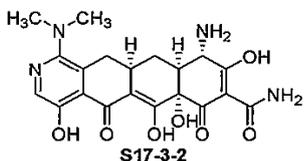
[1151] 포름알데하이드(37% 수용액, 0.5 mL)를 CH₂Cl₂(2 mL) 중의 화합물 S17-2-6-1(20.4 mg, 0.0272 mmol) 및 Na(OAc)₃BH(17.3 mg, 0.0816 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 1 시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃(포화수용액, 2 x), pH 7 포스페이트 완충액(1 x), 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 생성물 S17-2-6-2를 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: MS(ESI) *m/z* 765.34(M+H).

[1152]

[1153] 화합물 S17-2-4(19.6 mg, 0.0271 mmol)를 메탄설폰산(0.10 mL), 디메틸설파이드(0.020 mL), 및 CH₂Cl₂(0.20 ml) 중에서 교반시켰다. 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 농축시켰다. 디메틸설파이드(0.080 mL), 및 CH₂Cl₂(0.040 ml)를 첨가하였다. 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 농축시키고, Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A 컬럼이 구비된 워터스 오토티피피케이션 시스템[10 μm, 30 × 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 물 중의 0.05 N HCl; 용매 B: CH₃CN; 구배: 0→50% B; 질량-유도된 분획 수거] 상에서 정제하였다. 요망되는 MW를 지나는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 1.78 mg(13%)의 S17-3-2를 황색 고형물로서 수득하였다:

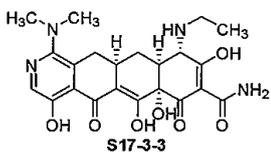
[1154]

[1155] 다음 화합물을 화합물 S17-3-2에 대한 절차에 따라서 S17-2-6-1 및 S17-2-6-2로부터 제조하였다:



[1156]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.17 (s, 1 H), 3.92 (s, 1 H), 3.24-3.04 (m, 8 H), 2.74-2.64 (m, 1 H), 2.58 (t, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 2.36-2.26 (m, 1 H), 1.70-1.60 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 431.08 (M+H).



S17-3-3: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 (s, 1 H), 3.92 (s, 1 H), 3.46-3.30 (m, 2 H), 3.26-3.08 (m, 8 H), 2.93-2.84 (m, 1 H), 2.60 (t, *J* = 14.6 Hz, 1 H), 2.36-2.26 (m, 1 H), 1.70-1.60 (m, 1 H), 1.37 (t, *J* = 6.8 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 459.13 (M+H).

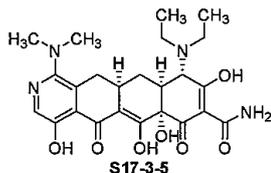


S17-3-4: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1 H), 3.92 (d, $J = 34.4$ Hz, 1 H), 3.58-3.44 (m, 1 H), 3.43-3.28 (m, 1 H), 3.24-3.12 (m, 8 H), 3.06-2.93 (m, 4 H), 2.60 (t, $J = 13.7$ Hz, 1 H), 2.40-2.26 (m, 1 H), 1.78-1.64 (m, 1 H), 1.47-1.34 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 473.15 (M+H).

[1157]

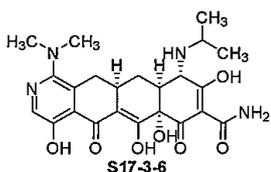
다음 화합물을 S17-3-3에 대한 절차와 유사한 절차에 따라서 S17-2-4로부터 제조하였다:

[1158]



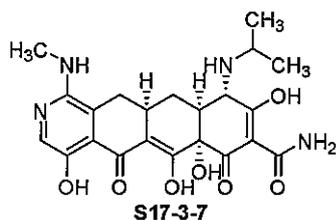
S17-3-5: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.21 (s, 1 H), 4.30 (s, 1 H), 3.66-3.53 (m, 1 H), 3.53-3.42 (m, 2 H), 3.40-3.30 (m, 1 H), 3.24-3.12 (m, 8 H), 3.00-2.93 (m, 1 H), 2.59 (t, $J = 15.1$ Hz, 1 H), 2.37-2.29 (m, 1 H), 1.76-1.64 (m, 1 H), 1.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 487.13 (M+H).

[1159]



S17-3-6: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1 H), 4.01 (s, 1 H), 3.83 (hept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.24-3.10 (m, 8 H), 2.94-2.84 (m, 1 H), 2.65-2.55 (m, 1 H), 2.38-2.28 (m, 1 H), 1.70-1.60 (m, 1 H), 1.46-1.34 (m, 6 H); MS (ESI) m/z 473.11 (M+H).

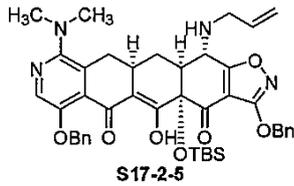
[1160]



화합물 S17-3-7을 S17-3-6의 메탄설폰산 탈보호 단계로부터 부산물로서 분리하였다.

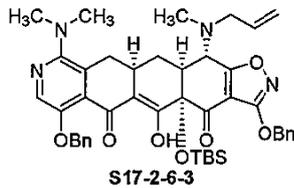
S17-3-7: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.53 (s, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 3.82 (hept, $J = 6.4$ Hz, 1 H), 3.36-3.26 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 2.94-2.84 (m, 2 H), 2.36-2.26 (m, 2 H), 1.70-1.60 (m, 1 H), 1.41 (dd, $J = 15.1, 6.4$ Hz, 6 H); MS (ESI) m/z 459.05 (M+H).

[1163]



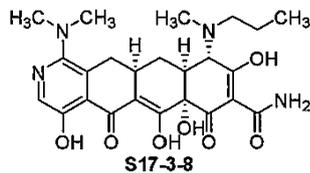
[1164]

[1165] 화합물 **S17-2-2**(165 mg, 0.205 mmol) 및 2-메르캅토벤조산(37.9 mg, 0.246 mmol)을 플라스크에 칭량하였다. 이를 배기시키고, 질소(3 x)로 다시 충전시켰다. THF(2 mL)를 첨가한 다음에, THF(0.20 mL) 중의 Pd(dba)₂(12 mg, 0.021 mmol) 및 1,4-비스(디페닐포스피노)부탄(9.0 mg, 0.021 mmol)의 용액을 첨가하였다. 4 시간 후에, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃(포화수용액, 2 x), pH 7 포스페이트 완충액(1 x), 및 염수(1 x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(25 g Biotage 컬럼, hexan 중의 20 내지 100% EtOAc 구배)에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 52.3 mg(34%)의 **S17-2-5** 및 17.0 mg(11%)의 완전히 탈-알릴화된 생성물, **S17-2-4**를 생성시켰다. **S17-2-5**에 대한 데이터: MS(ESI) *m/z* 763.23(M+H).



[1166]

[1167] 포름알데하이드(37% 수용액, 0.5 mL)를 CH₂Cl₂(2 mL) 중의 화합물 **S17-2-5**(26.1 mg, 0.0342 mmol) 및 Na(OAc)₃BH(21.7 mg, 0.103 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 추가량의 Na(OAc)₃BH(22 mg, 0.11 mmol)를 다음 1 시간에 걸쳐서 10 분 마다(총 6회) 적절히 첨가하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, NaHCO₃(포화수용액, 2 x) 및 염수(1 x)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 생성물 **S17-2-6-3**을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: MS(ESI) *m/z* 777.24(M+H).

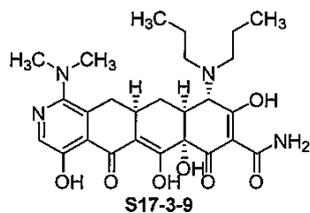


[1168]

[1169] 화합물 **S17-2-6-3**(13.3 mg, 0.0171 mmol)을 HF 수용액(48-50% 용액, 0.40 mL) 및 1,4-디옥산(1 mL) 중에서 교반시켰다. 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 물(20 mL) 중의 K₂HPO₄(4.8 g)의 용액에 붓고, EtOAc(2 x)로 추출하였다. 유기물을 농축시키고, MeOH(1 mL), 1,4-디옥산(1 mL), 및 6 N의 HCl 수용액(0.2 mL)에 재-용해시켰다. 탄소 상의 10% Pd(Degussa, 5 mg)를 첨가하고, 수소 대기(벌룬)를 도입하였다. 1 시간 후에, 반응 혼합물을 질소로 퍼징(purging)하고, 셀라이트를 통해서 여과하였다(MeOH 세척). 여액을 농축시키고, Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A 컬럼이 구비된 워터스 오토퓨리피케이션 시스템[10 μm, 30 × 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 물 중의 0.05 N HCl; 용매 B: CH₃CN; 구배: 0→50% B; 질량-유도된 분획 수거] 상에서 정제하였다. 요망되는 MW를 지나는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 2.4 mg(25%)의 **S17-3-8**을 황색 고형물로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4.76-4.71 (m, 1 H), 3.81 (s, 1 H), 3.68-3.60 (m, 1 H), 3.42-3.32 (m, 1 H), 3.06 (dd, *J* = 15.1, 4.6 Hz, 1 H), 3.02-2.78 (m, 11 H), 2.66-2.56 (m, 1 H), 2.24-2.12 (m, 2 H), 2.04-1.92 (m, 1 H), 1.58-1.46 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 487.17 (M+H).

[1170]



[1171]

[1172]

화합물 **S17-2-2**(16.4 mg, 0.0204 mmol)을 HF 수용액(48-50% 용액, 0.40 mL) 및 1,4-디옥산(1 mL) 중에서 교반시켰다. 2 시간 후에, 반응 혼합물을 물(20 mL) 중의 K_2HPO_4 (4.8 g)의 용액에 붓고, EtOAc(2 x)로 추출하였다. 유기물을 농축시키고, MeOH(2 mL), 1,4-디옥산(2 mL), 및 6 N의 HCl 수용액(0.2 mL)에 재-용해시켰다. 탄소 상의 10% Pd(Degussa, 5 mg)을 첨가하고, 수소 대기(별분)를 도입하였다. 1 시간 후에, 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 셀라이트를 통해서 여과하였다(MeOH 세척). 여액을 농축시키고, Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A 컬럼이 구비된 워터스 오토퓨리피케이션 시스템[10 μ m, 30 \times 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 물 중의 0.05 N HCl; 용매 B: CH_3CN ; 구배: 0 \rightarrow 50% B; 질량-유도된 분획 수거] 상에서 정제하였다. 요망되는 MW를 지니는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 0.88 mg(7%)의 **S17-3-9**를 황색 고형물로서 및 6.8 mg(61%)의 모노-프로필 화합물 **S17-3-10**를 수득하였다.

[1173]

S17-3-9에 대한 데이터:

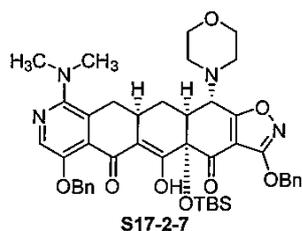
1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1 H), 4.26 (s, 1 H), 3.65-3.45 (m, 4 H), 3.24-2.90 (m, 9 H), 2.54 (t, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 2.32-2.20 (m, 1 H), 1.94-1.60 (m, 5 H), 1.12-0.92 (m, 6 H); MS (ESI) m/z 515.21 (M+H).

[1174]



S17-3-10: 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.20 (s, 1 H), 3.93 (s, 1 H), 3.26-3.08 (m, 10 H), 2.96-2.88 (m, 1 H), 2.59 (t, $J = 14.6$ Hz, 1 H), 2.37-2.27 (m, 1 H), 1.84-1.72 (m, 2 H), 1.70-1.60 (m, 1 H), 1.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 473.12 (M+H).

[1175]



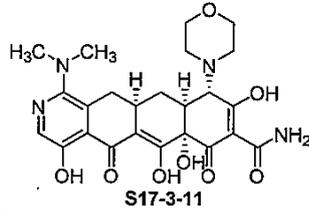
[1176]

[1177]

리튬 디이소프로필아미드를 $-40^\circ C$ 의 THF(2 mL) 중의 디이소프로필아민(0.024 mL, 0.167 mmol) 및 n -BuLi(1.84 M 용액, 0.091 mL, 0.167 mmol)으로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 $-78^\circ C$ 로 냉각시키고, TMEDA(0.091 mL, 0.608 mmol)를 첨가하였다. 이어서, THF(0.5 mL)중의 화합물 **S17-1-2**(55.3 mg, 0.152 mmol)를 적가하여 짙은 오렌지색 용액을 생성시켰다. 반응 혼합물을 $-78^\circ C$ 에서 5 분 동안 교반시켰다. THF(0.5 mL) 중의 예는 **S2-7-3**(40 mg, 0.076 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 45 분에 걸쳐서 $-20^\circ C$ 로 가온시켰다. 반응물을 염화암모늄(포화수용액)의 첨가에 의해서 켄칭시키고, EtOAc(2 x)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 Sunfire Prep C18 OBD 컬럼을 이용하는 워터스 오토퓨리피케이션 시스템[5 μ m, 19 \times 50 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 0.1% HCO_2H 를 함유한 H_2O ; 용매 B: 0.1% HCO_2H 를 함유한 CH_3CN ; 구배: 15 분에 걸친 80 \rightarrow 100% B; 질량-유도된 분획 수거] 상의 분취용 역상 HPLC 정제에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 28.9 mg(48%)의 **S17-2-7**을 생성시켰다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.5 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.52-7.22 (m, 10 H), 5.36 (s, 2 H), 5.22-5.12 (m, 2 H), 4.03 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.74-3.70 (m, 4 H), 3.12-2.86 (m, 4 H), 2.72 (s, 6 H), 2.66-2.54 (m, 4 H), 2.51-2.38 (m, 1 H), 2.24-2.16 (m, 1 H), 0.81 (s, 9 H), 0.25 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 793.45 (M+H).

[1178]



[1179]

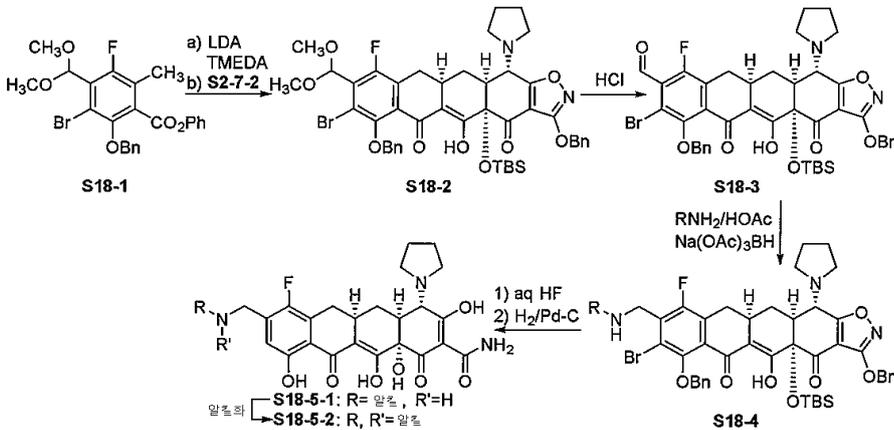
[1180]

화합물 **S17-2-7** (28.9 mg, 0.0364 mmol)을 HF 수용액(48-50% 용액, 0.40 mL) 및 아세트니트릴(0.6 mL) 중에서 교반시켰다. 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 물(15 mL) 중의 K₂HPO₄(4.8 g)의 용액에 붓고, EtOAc(3 x)로 추출하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 MeOH(1 mL) 및 1,4-디옥산(1 mL)에 용해시키고, 탄소 상의 10% Pd(Degussa, 5 mg)를 첨가하고, 수소 대기(벌룬)를 도입하였다. 2 시간 후에, 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 셀라이트를 통해서 여과하였다(MeOH 세척). 여액을 농축시키고, Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A 컬럼이 구비된 워터스 오토퓨리피케이션 시스템[10 μm, 30 × 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 물 중의 0.05 N HCl; 용매 B: CH₃CN; 구배: 0→100% B; 질량-유도된 분획 수거] 상에서 정제하였다. 요망되는 MW를 지나는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 12.6 mg(60%)의 **S17-3-11**을 오렌지색 고형물로서 수득하였다:

[1181]

[1182]

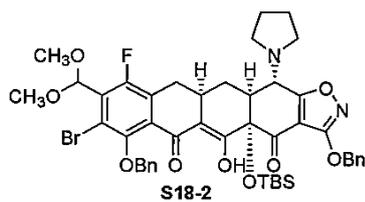
도식 18



[1183]

[1184]

다음 화합물을 도식 18에 따라서 제조하였다.



[1185]

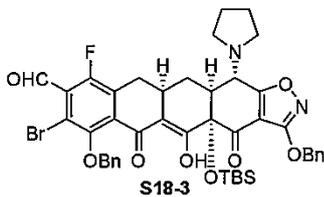
[1186]

리튬 디이소프로필아미드를 -40°C의 THF(10 mL) 중의 디이소프로필아민(0.0807 mL, 0.571 mmol) 및 *n*-BuLi(2.5 M 용액, 0.228 mL, 0.571 mmol)으로부터 제조하였다. 반응 혼합물을 -78°C로 냉각시키고, TMEDA(0.367 mL, 2.45 mmol)를 첨가하였다. THF(5 mL) 중의 화합물 **S18-1**(240 mg, 0.489 mmol, WO2011123536호를 포함한 문헌

의 절차에 따라서 제조됨)의 용액을 적가하여, 짙은 적색 용액을 생성시켰다. 반응 혼합물을 -78℃에서 5 분 동안 교반시켰다. THF(2 mL) 중의 예는 **S2-7-2**(208 mg, 0.408 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐서 -20℃로 가온시켰다. 반응물을 염화암모늄(포화수용액)의 첨가에 의해서 쉼팅시키고, EtOAc(2 x)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 컬럼 크로마토그래피(25 g Biotage 컬럼, 헥산 중의 5 내지 40% EtOAc 구배)에 의해서 정제하였다. 이러한 정제는 198 mg(54%)의 **S18-2**를 생성시켰다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.96 (s, 1 H), 7.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 7.48 (d, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 7.40-7.29 (m, 6 H), 5.78 (s, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 4.95 (ABq, *J* = 26.2, 9.2 Hz, 2 H), 4.19 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H), 3.52 (s, 6 H), 3.21 (dd, *J* = 16.5, 5.5 Hz, 1 H), 3.07-2.92 (m, 3 H), 2.70-2.58 (m, 3 H), 2.48-2.32 (m, 2 H), 2.15-2.08 (m, 1 H), 1.88-1.80 (m, 4 H), 0.80 (s, 9 H), 0.25 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 903.25, 905.25 (M+H).

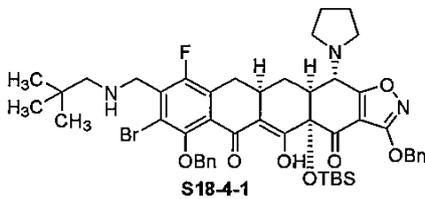
[1187]



[1188]

화합물 **S18-2**(198 mg, 0.219 mmol)을 THF(5 mL)에 용해시키고, 6 N의 HCl 수용액(0.5 mL)을 첨가하였다. 4 시간 후에, 반응 혼합물을 감압하에 농축시켜 미정제 **S18-3**을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계를 위해서 사용하였다: MS(ESI) *m/z* 857.23, 859.20(M+H).

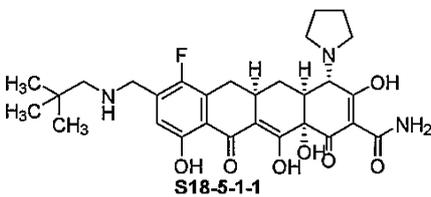
[1189]



[1190]

화합물 **S18-3**(78.2 mg, 0.0874 mmol)을 CH₂Cl₂(4 mL)에 용해시켰다. HOAc(0.015 mL, 0.262 mmol) 및 2,2-디메틸프로판-1-아민(22.8 mg, 0.262 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 교반시키고, Na(OAc)₃BH(37 mg, 0.175 mmol)를 첨가하였다. 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 pH 7.4 포스페이트 완충액으로 희석시키고, CH₂Cl₂(3 x)로 추출하였다. 합한 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 미정제 **S18-4-1**을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계를 위해서 사용하였다: MS(ESI) *m/z* 928.32, 930.35(M+H).

[1191]



[1192]

화합물 **S18-4-1**(미정제, 0.0874 mmol)을 HF 수용액(48-50% 용액, 0.40 mL) 및 1,4-디옥산(1 mL) 중에서 교반시켰다. 밤새 교반시킨 후에, 반응 혼합물을 물(15 mL) 중의 K₂HPO₄(4.8 g)의 용액에 붓고, EtOAc(2 x)로 추출하였다. 유기물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 MeOH(2 mL) 및 1,4-디옥산(2 mL)에 용해시키고, 10% Pd-C(5 mg)를 첨가하였다. 수소 대기(벌룬)를 도입하고, MeOH(0.2 mL) 중의 0.5 M HCl을 첨가하였다. 2 시간 후에, 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고, 셀라이트를 통해서 여과하였다. 여액을 농축시키고, 물질을 Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A 컬럼이 구비된 워터스 오토퓨리피케이션 시스템[10 μm, 30 × 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 물 중의 0.05 N HCl; 용매 B: CH₃CN; 구배: 20→100% B; 질량-유도된 분획

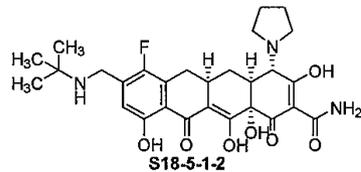
[1193]

수거] 상에서 정제하였다. 요망되는 MW를 지니는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 30.5 mg(55%)의 S18-5-1-1을 황색 고형물로서 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.13 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 4.33 (s, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 4.00-3.90 (m, 1 H), 3.80-3.68 (m, 1 H), 3.60-3.40 (m, 2 H), 3.28-3.02 (m, 3 H), 2.92 (s, 2 H), 2.38-1.95 (m, 6 H), 1.68-1.54 (m, 1 H), 1.06 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 558.31 (M+H).

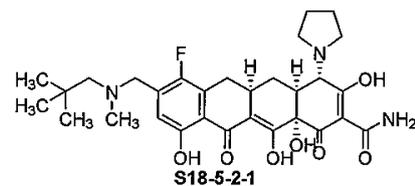
[1194]

[1195] 하기 실시예 화합물을 실시예 S18-5-1-1에 대해서 기재된 것들과 유사한 절차에 따라서 제조하였다:



S18-5-1-2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 4.09 (s, 1 H), 3.98-3.88 (m, 1 H), 3.78-3.68 (m, 1 H), 3.60-3.40 (m, 2 H), 3.28-3.00 (m, 3 H), 2.38-1.95 (m, 6 H), 1.66-1.54 (m, 1 H), 1.47 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 544.28 (M+H).

[1196]



[1197]

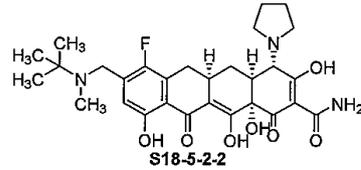
[1198] 화합물 S18-5-1-1(11.6 mg, 0.0184 mmol)을 DMF(0.5 mL)에 용해시키고, 트리에틸아민(0.0051 mL, 0.0368 mmol), InCl₃(0.41 mg, 0.0018 mmol), 및 포름알데하이드(0.0041 mL, 0.0552 mmol)를 첨가하였다. 30 분 후에, 반응 혼합물을 MeOH(0.5 mL) 중의 0.5 M HCl로 희석시키고, 디에틸 에테르(125 mL)에 적가하였다. 생성되는 고형물을 셀라이트(디에틸 에테르 세척, 3 x)를 통해서 여과에 의해서 수거하였다. 그러한 고형물을 MeOH에 용해시키고, 농축시켰다. 물질을 Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A 컬럼이 구비된 워터스 오토퓨리피케이션 시스템[10 μm, 30 × 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 물 중의 0.05 N HCl; 용매 B: CH₃CN; 구배: 20 →100% B; 질량-유도된 분획 수거] 상에서 정제하였다. 요망되는 MW를 지니는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 2.9 mg(24%)의 S18-5-2-1을 황색 고형물로서 수득하였다:

[1198]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 4.56 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 4.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 3.99 (s, 1 H), 3.98-3.90 (m, 1 H), 3.78-3.65 (m, 1 H), 3.51-3.36 (m, 2 H), 3.25-3.10 (m, 2 H), 3.10-2.90 (m, 5 H), 2.46-2.32 (m, 1 H), 2.26-1.94 (m, 6 H), 1.70-1.58 (m, 1 H), 1.07 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 572.31 (M+H).

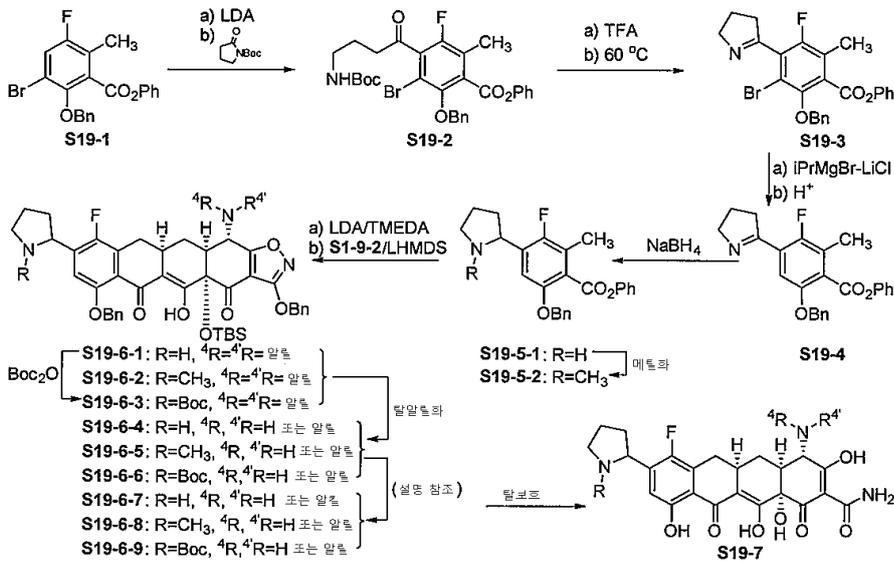
[1199]

[1200] 하기 실시예 화합물을 실시예 S18-5-2-1에 대해서 기재된 것들과 유사한 절차에 따라서 제조하였다:

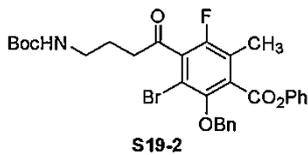


[1201] **S18-5-2-2:** ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.21-7.17 (m, 1 H), 4.13-4.02 (m, 3 H), 3.90-3.78 (m, 1 H), 3.62-3.50 (m, 2 H), 3.35-2.8 (m, 1 H), 3.23-3.09 (m, 1 H), 2.92-2.80 (m, 4 H), 2.56-2.42 (m, 1 H), 2.38-2.03 (m, 6 H), 1.80-1.60 (m, 10 H); MS (ESI) *m/z* 558.34 (M+H).

[1202] 도식 19

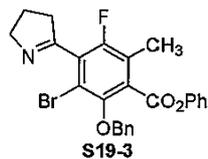


[1203] 다음 화합물을 도식 19에 따라서 제조하였다.



[1204] THF(25 mL) 중의 *i*-Pr₂NH(0.56 mL, 3.97 mmol, 1.5 eq)의 용액에 *n*-BuLi(2.34 mL, 1.7 M/헥산, 3.97 mmol, 1.5 eq)를 -78°C에서 적가하였다. 반응물을 0°C로 가온시키고, 이어서, -78°C로 냉각시켰다. THF(3 mL) 중의 에스테르 **S19-1**(1.10 g, 2.65 mmol, 1 eq, W02011123536호를 포함한 문헌의 절차에 따라서 제조됨)를 -78°C에서 첨가하고, 혼합물을 25 분 동안 교반하였다. THF(3 mL) 중의 *N*-Boc-2-피롤리디논(1.23 g, 6.63 mmol, 2.5 eq)의 용액을 -78°C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 25 분 동안 교반시키고, -30°C로 서서히 가온시키고, -30°C에서 20 분 동안 교반시켰다. 반응물을 수성 포스페이트 완충액(5 mL, pH = 7)으로 퀀칭시켰다. 혼합물을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/EtOAc(1:0 내지 7:1)로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여, **S19-2**(800 mg, 50%)을 수득하였다:

[1205] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.50 (m, 8 H), 7.01-7.06 (m, 2 H), 5.09 (s, 2 H), 4.61-4.70 (br, 1 H), 3.20-3.27 (m, 2 H), 2.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 2 H), 2.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 3 H), 1.94 (dq, *J* = 6.7, 6.7 Hz, 2 H), 1.43 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 624.44 (M+Na).



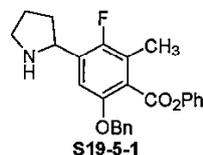
[1208]

[1209]

CH₂Cl₂(8 mL) 중의 케톤 **S19-2**(800 mg, 1.33 mmol)의 용액에 TFA(2 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반시키고, 농축시켰다. 물(10 mL) 중의 K₂CO₃(5.0 g)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 EtOAc(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 톨루엔/EtOAc(1:1, 25 mL)에 재용해시키고, 60 °C에서 20 시간 동안 교반시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/EtOAc(1:0 내지 3:1)로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여, **S19-3**(600 mg, 93%)을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.50 (m, 8 H), 7.02-7.07 (m, 2 H), 5.10 (s, 2 H), 4.12-4.17 (m, 2 H), 2.82-2.89 (m, 2 H), 2.34 (d, *J* = 2.4 Hz, 3 H), 2.06-2.15 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 480.31 (M-H).

[1210]



[1211]

[1212]

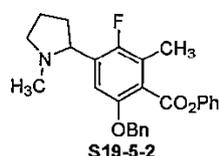
THF(20 mL) 중의 **S19-3**(500 mg, 1.04 mmol, 1 eq)의 용액에 *i*-PrMgBr-LiCl(3.50 mL, 1.2 M/THF, 4.16 mmol, 4 eq)을 -50 °C에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐서 0 °C로 서서히 가온하고, 0 °C에서 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물에 수성 포스페이트 완충액(10 mL, pH = 7)을 첨가하고, EtOAc(100 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수(3 x 20 mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 건조한 상태로 농축시켜 중간체 **S19-4**를 수득하였다.

[1213]

S19-4를 CH₃OH(20 mL)에 재용해시키고, NaBH₄(100 mg, 2.64 mmol, 2.5 eq)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 40 분 동안 교반시켰다. HCl/1,4-디옥산(4 mL, 4 N)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반시키고, 농축시켰다. NaOH 수용액(10 mL, 1 N)을 첨가하였다. 수성층을 EtOAc(3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 헥산/EtOAc(1:0 내지 0:1)로 용리시키는 실리카 겔 상의 플래시 크로마토그래피에 의해서 정제하여, **S19-5-1**(330 mg, 2 단계에 걸쳐 79%)을 수득하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.05-7.45 (m, 11 H), 5.13 (s, 2 H), 4.41 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.01-3.18 (m, 2 H), 2.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 3 H), 2.20-2.32 (m, 1 H), 1.52-1.80 (comp, 3 H); MS (ESI) *m/z* 405.97 (M+H).

[1214]



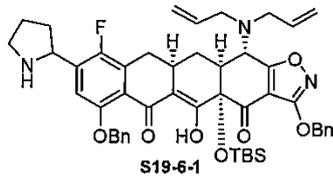
[1215]

[1216]

디클로로에탄(5 mL) 중의 **S19-5-1**(350 mg, 0.864 mmol, 1 eq)의 용액에 포름알데하이드 수용액(37%, 322 μL, 4.32 mmol, 5 eq)을 첨가한 다음에, 아세트산(247 μL, 4.32 mmol, 5 eq)을 첨가하였다. 10 분 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(905 mg, 4.27 mmol, 5 eq)를 첨가하였다. 110 분 후에, 반응 용액을 중탄산나트륨 수용액(4 mL)으로 서서히 희석시키고, 20 분 동안 교반시키고, 이어서, 중탄산나트륨 수용액(20 mL), 물(5 mL)로 추가로 희석시키고, EtOAc(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, 25 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중의 20% 내지 60% EtOAc 구배)를 통한 생성 잔류물의 정제는 요망되는 화합물 **S19-5-2**(292 mg, 80%)를 백색 고형물로서 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48-7.40 (m, 2 H), 7.39-7.27 (m, 5 H), 7.25-7.22 (m, 1 H), 7.12-7.02 (m, 1 H), 5.15 (s, 2 H), 3.46 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 3.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 2.35 (s, 3 H), 2.33-2.24 (m, 2 H), 2.20 (s, 3 H), 1.98-1.78 (m, 2 H), 1.69-1.50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 418.27 (M-H).

[1217]



[1218]

[1219]

리튬 디이소프로필아미드(3.2 eq)를 THF(15 mL) 중의 *m*-부틸리튬(헥산 중의 1.6 M 용액, 1.23 mL, 1.96 mmol) 및 디이소프로필아민(287 μL, 2.03 mmol)으로부터 -40°C에서 제조하였다. 용액을 -78°C로 냉각시키고, TMEDA(304 μL, 2.03 mmol, 3.2 eq)를 첨가한 다음에, THF(2 mL) 중의 화합물 **S19-5-1**(766 mg, 1.89 mmol, 3.0 eq)를 적가하고, 이어서, 내부 온도를 -70°C 미만으로 유지시키면서, 500 μL THF로 세정하였다. 용액이 짙은 적색이 되었다. 이러한 온도에서 30 분 후에, THF(2 mL 중의 디알릴레논 **S1-9-2**(339 mg, 0.634 mmol, 1 eq)의 용액을 주사기를 통해서 적가하고 이어서, 500 μL THF로 세정하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 75 분에 걸쳐서 가온하였다. 과량의 염기를 -10°C에서 NH₄Cl 포화수용액(6 mL)의 첨가에 의해서 킨칭시켰다. 반응 혼합물을 pH 7 포스페이트 완충액(40 mL)으로 희석시키고, EtOAc(2 x 40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 Sunfire Prep C18 OBD 컬럼이 구비된 워터스 오토퓨리피케이션 시스템[5 μm, 19 × 50 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 0.1% HCO₂H를 함유한 H₂O; 용매 B: 0.1% HCO₂H를 함유한 CH₃CN; 구배: 40→60% B; 질량-유도된 분획 수거] 상에서 정제하여, 89.8 mg의 먼저 용리되는 부분입체이성질체(**S19-6-1-A**: 부분입체이성질체 A), 120 mg의 나중에 용리되는 부분입체이성질체(**S19-6-1-B**: 부분입체이성질체 B), 및 34 mg의 부분입체이성질체 혼합물(45% 전체 수율)을 수득하였다.

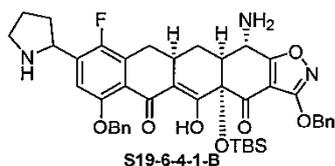
S19-6-1-A: ¹H NMR (부분입체이성질체 A: 400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.46

(m, 4 H), 7.41-7.30 (m, 5 H), 7.28-7.25 (m, 1 H), 7.14 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 5.87-5.72 (m, 2 H), 7.36 (s, 2 H), 5.25-5.12 (m, 4 H), 5.10 (d, *J* = 10.4 Hz, 2 H), 4.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 4.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 3.36-3.28 (m, 2 H), 3.25-3.02 (m, 5 H), 2.99-2.91 (m, 1 H), 2.62-2.53 (m, 1 H), 2.52-2.48 (m, 2 H), 2.32-2.21 (m, 1 H), 2.16-2.08 (m, 1 H), 1.89-1.80 (m, 2 H), 1.67-1.57 (m, 1 H), 0.81 (s, 9 H), 0.24 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 846.54 (M+H).

S19-6-1-B: ¹H NMR (부분입체이성질체 B: 400 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.47

(m, 4 H), 7.40-7.22 (m, 7 H), 5.84-5.73 (m, 2 H), 5.37 (s, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 5.16 (d, *J* = 16.5 Hz, 2 H), 5.11 (d, *J* = 9.8 Hz, 2 H), 4.75 (t, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 4.04 (d, *J* = 10.3 Hz, 1 H), 3.43-3.34 (m, 1 H), 3.42-3.08 (m, 6 H), 3.03-2.91 (m, 1 H), 2.66-2.53 (m, 1 H), 2.52-2.30 (m, 3 H), 2.14-2.07 (m, 1 H), 2.02-1.82 (m, 3 H), 0.82 (s, 9 H), 0.24 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 846.54 (M+H).

[1220]



[1221]

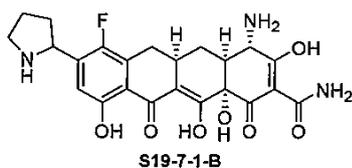
[1222]

디클로로메탄(750 μL) 중의 **S19-6-1-B**(13 mg, 0.016 mmol, 1 eq), 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(1.8 mg, 0.0016 mmol, 0.1 eq) 및 디메틸바르비투르산(12.3 mg, 0.079 mmol, 5 eq)의 용액을 2 분 동안 질소 가스를 버블링함으로써 탈기시키고, 이어서 주위 온도에서 17 시간 동안 교반시켰다. 추가의 용매(1 mL) 및 Pd 촉

매(3 mg, 0.25 mmol, 0.2 eq)를 첨가하고, 용액을 상기 기재된 바와 같이 탈기시켰다. 추가로 42 시간 후에, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화수용액(15 mL)으로 희석시키고, EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, 10 g 실리카 겔 컬럼, 디클로로메탄 중의 1% 내지 10% MeOH 구배)를 통한 생성 잔류물의 정제는 요망되는 화합물 **S19-6-4-1-B**(4.8 mg, 40%, 부분입체이성질체 B)를 제공하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.41 (m, 4 H), 7.40-7.23 (m, 6 H), 7.18-7.12 (m, 1 H), 5.43-5.32 (m, 2 H), 5.28-5.14 (m, 2 H), 4.42-4.36 (m, 1 H), 3.91 (brs, 1 H), 3.14-2.98 (m, 2 H), 2.83-2.72 (m, 1 H), 2.64-2.58 (m, 1 H), 2.30-2.02 (m, 2 H), 1.87-1.77 (m, 2 H), 1.24 (brs, 1 H), 0.90-0.82 (m, 1 H), 0.75 (s, 9 H), 0.20 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 766.47 (M+H).

[1223]



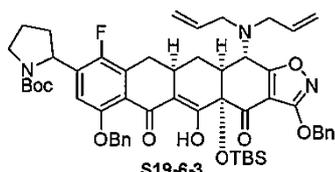
[1224]

디클로로메탄(200 μL) 중의 **S19-6-1-B**(4.8 mg, 0.0063 mmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 디메틸설파이드(10 μL)를 첨가한 다음에 메탄설포산을 적가하였다. 반응 혼합물을 가운시키고, 주위 온도에서 21 시간 동안 교반시켰다. 디클로로메탄 용매를 N₂ 스트림 하에 증발시키고, 추가의 50 μL의 디클로로메탄 및 10 μL의 디메틸설파이드를 첨가하였다. 추가의 5일 후에, 용매를 증발시키고, 생성되는 레드-오렌지 잔류물을 Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A 컬럼이 구비된 워터스 오토퓨리피케이션 시스템[10 μm, 30 × 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 물 중의 0.05 N HCl; 용매 B: CH₃CN; 구배: 0→30% B; 질량-유도된 분획 수거] 상에서 정제하였다. 요망되는 MW를 지나는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 요망되는 화합물 **S19-7-1-B**(1.4 mg, 42%)를 황색 고형물로서 수득하였다:

[1225]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.97 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 3.88 (s, 1 H), 3.53-3.39 (m, 2 H), 3.22-3.16 (m, 1 H), 3.08-2.96 (m, 1 H), 2.71-2.62 (m, 2 H), 2.58-2.45 (m, 1 H), 2.40-2.12 (m, 5 H), 2.67-2.53 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 474.10 (M+H).

[1226]



[1227]

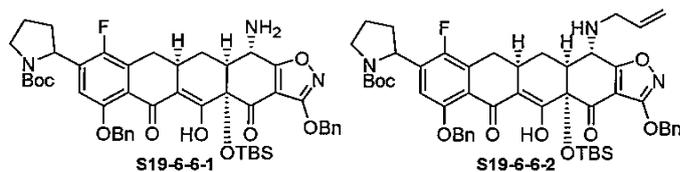
디클로로메탄(1 mL) 중의 **S19-6-1-A**(부분입체이성질체 A, 89.8 mg, 0.106 mmol, 1 eq)의 용액에 디-3차-부틸 디카르보네이트(28.5 mg, 0.130 mmol, 1.2 eq) 및 디메틸아미노피리딘(1.3 mg, 0.011 mmol, 0.1 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 교반시켰다. 70 분 후에, 혼합물을 냉장고(4°C)에 밤새 넣어 놓고, 이어서, 염화암모늄 포화수용액(10 mL), 물(2 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, 10 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중의 5% 내지 40% EtOAc 구배)를 통한 생성 잔류물의 정제는 요망되는 화합물 **S19-6-3-A**(80.7 mg, 80%)를 오일로서 제공하였다. 유사한 조건을 **S19-6-1-B**(부분입체이성질체 B, 120 mg, 0.142 mmol)에 적용하여 58 mg의 요망되는 **S19-6-3-B**(43%)을 생성시켰다.

[1228]

S19-6-3-A: $^1\text{H NMR}$ (부분입체이성질체 A, 회전이성질체: 400 MHz, CDCl_3) δ 16.05 (m, 1 H), 7.52-7.25 (m, 10 H), 6.66-6.51 (m, 1 H), 5.87-5.72 (m, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 5.25-4.90 (m, 6 H), 3.65-2.88 (m, 8 H), 2.63-2.17 (m, 3 H), 2.15-2.07 (m, 1 H), 1.88-1.62 (m, 2 H), 1.47, 1.19 (m, 9 H), 0.81 (s, 9 H), 0.24 (s, 3 H), 0.12 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 946.64 (M+H).

S19-6-3-B: $^1\text{H NMR}$ (부분입체이성질체 B, 회전이성질체: 400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.25 (m, 10 H), 6.49-6.41 (m, 1 H), 5.35 (s, 2 H), 5.25-4.89 (m, 6 H), 3.57-3.01 (m, 8 H), 2.67-2.37 (m, 3 H), 2.29-2.15 (m, 1 H), 1.48-1.10 (m, 9 H), 0.88-0.79 (m, 9 H), 0.27-0.09 (m, 6H); MS (ESI) m/z 946.67 (M+H).

[1229]



[1230]

[1231]

N_2 하의 THF(1 mL) 중의 **S19-6-3-A**(부분입체이성질체 A, 80.7 mg, 0.085 mmol, 1 eq) 및 2-메르캅토벤조산 (15.8 mg, 0.102 mmol, 1.2 eq)의 용액에 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) 및 1,4-비스(디페닐포스핀부탄)의 100 μL 의 건조한 무-공기 제조된 용액(0.086 M의 촉매/리간드, 1 mL)을 주사기를 통해서 적가하였다. 24 시간 후에, 추가의 분액의 촉매/리간드 용액을 첨가하였다. 추가의 28 시간 후에, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화 수용액(10 mL) 및 pH 7 포스페이트 완충액(15 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, 10 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중의 7% 내지 60% EtOAc 구배)를 통한 생성 잔류물의 정제는 모노알릴 화합물 **S19-6-6-2-A**(25 mg, 32%), 아미노 화합물 **S19-6-6-1-A**(12.5 mg, 17%) 및 회수된 디알릴 출발물질 **S19-6-3-A**(26.5 mg, 33%)를 제공하였다. 유사한 조건을 **S19-6-3-B**(부분입체이성질체 B, 58 mg, 0.061 mmol)에 적용하여 모노알릴 **S19-6-6-2-B**(15.3 mg, 28%), 아미노 **S19-6-6-1-B**(10.7 mg, 20%), 및 회수된 디알릴 **S19-6-3-B**(19.3, 33%)를 제공하였다.

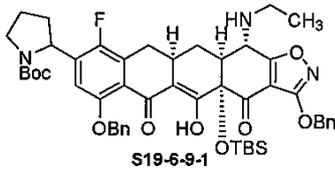
모노알릴 S19-6-6-2-A: $^1\text{H NMR}$ (부분입체이성질체 A, 400 MHz, CDCl_3 , 회전이성질체) δ 16.71-16.56 (m, 1 H), 7.45-7.20 (m, 10 H), 6.56-6.42 (m, 1 H), 5.36-5.27 (m, 2 H), 5.26-4.83 (m, 4 H), 3.67-3.21 (m, 4 H), 2.97-2.85 (m, 1 H), 3.78-3.62 (m, 1 H), 3.58-2.90 (m, 4 H), 2.87-2.59 (m, 2 H), 2.58-1.09 (m, 11 H), 0.82-0.58 (m, 9 H), 0.21-0.12 (m, 3 H), 0.09-0.05 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 906.59 (M+H).

아미노 S19-6-6-1-A: $^1\text{H NMR}$ (부분입체이성질체 A, 400 MHz, CDCl_3 , 회전이성질체); MS (ESI) m/z 866.57 (M+H). **모노알릴 S19-6-6-2-B:** $^1\text{H NMR}$ (부분입체이성질체 B, 400 MHz, CDCl_3 , 회전이성질체) δ 7.48-7.23 (m, 10 H), 6.37-6.29 (m, 1 H), 5.91-5.74 (m, 1 H), 5.36-4.81 (m, 6 H), 3.77-2.62 (m, 6 H), 2.31-2.03 (m, 2 H), 1.70-1.07 (m, 15 H), 0.83-0.62 (m, 9 H), 0.26-0.15 (m, 3 H), 0.04—0.23 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 906.59 (M+H).

[1232]

아미노 S19-6-6-1-B: $^1\text{H NMR}$ (부분입체이성질체 B, 400 MHz, CDCl_3 , 회전이성질체); MS (ESI) m/z 866.57 (M+H).

[1233]



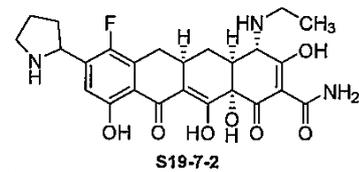
[1234]

[1235]

메탄올(750 μ L) 중의 **S19-6-6-1-A**(부분입체이성질체 A, 12.5 mg, 0.014 mmol, 1 eq)의 용액에 아세트산(4 μ L, 0.072 mmol, 3 eq)을 첨가하고, 혼합물을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시켰다. 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(12.3 mg, 0.058 mmol, 4 eq)를 첨가한 다음에, 메탄올 중의 아세트알데하이드의 제조된 용액(950 μ L 중의 50 μ L; 48 μ L, 0.043 mmol, 3 eq)을 첨가하였다. 0 $^{\circ}$ C에서 5분 후에, 용액을 중탄산나트륨 포화수용액(1 mL), pH 7 포스페이트 완충액(1 mL) 및 EtOAc(500 μ L)으로 희석시켰다. 5 분 동안 교반시키고, 이어서, EtOAc(10 mL, 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성되는 미정제 오일, **S19-6-9-1-A**를 추가의 정제 없이 사용하였다: MS(ESI) m/z 894.40(M+H). 유사한 결과를 부분입체이성질체 B **S19-6-6-1-B** 및 **S19-6-6-1**의 부분입체이성질체 혼합물로 관찰하였다.

[1236]

[1237]



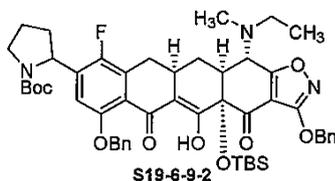
S19-7-2(부분입체이성질체 혼합물)를 메탄설폰산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통해서 **S19-6-9-1**(부분입체이성질체 혼합물)로부터 화합물 **S19-7-1-B**와 유사하게 제조하였다:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.01-6.95 (m, 1 H), 3.87 (s, 1 H), 3.57-3.38 (m, 5 H), 3.19 (dd, $J = 15.9, 4.3$ Hz, 1 H), 3.08-2.92 (m, 1 H), 2.88-2.81 (m, 1 H), 2.55-2.46 (m, 1 H), 2.41-2.07 (5 H), 1.64-1.50 (m, 1 H), 1.45-1.32 (m, 3 H); MS (ESI) m/z 502.13 (M+H).

[1238]

[1239]

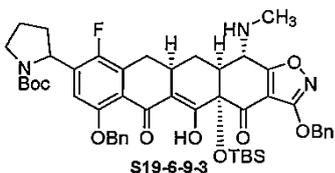
[1240]



디클로로에탄(750 μ L) 중의 **S19-6-9-1-A**(부분입체이성질체 A, 0.014 mmol, 1 eq)의 용액에 포름알데하이드 수용액(37%, 5.6 μ L, 0.072 mmol, 5 eq)을 첨가한 다음에, 아세트산(4 μ L, 0.072 mmol, 5 eq)을 첨가하였다. 15분 후에, 소듐 트리야세톡시보로하이드라이드(14.8 mg, 0.072 mmol, 5 eq)를 첨가하였다. 70 분 후에, 반응 용액을 중탄산나트륨 수용액(1 mL)으로 희석시키고, 5 분 동안 교반시키고, 이어서, 중탄산나트륨 수용액(6 mL)으로 추가로 희석시키고, EtOAc(2 x 8 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성되는 미정제 오일, **S19-6-9-2-A**를 추가의 정제 없이 사용하였다. **S19-6-9-2-B**(부분입체이성질체 B)를 상기 기재된 바와 같이 환원성 알킬화를 통해서 **S19-6-9-1-B**(부분입체이성질체 B)으로부터 화합물 **S19-6-9-2-A**와 유사하게 제조하였다. **S19-6-9-2-A**: MS(ESI) m/z 908.60(M+H). **S19-6-9-2-B**: MS(ESI) m/z 908.61(M+H).

[1241]

[1242]

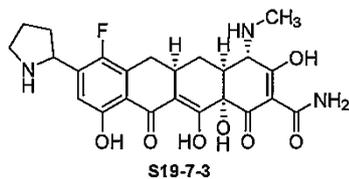


디클로로에탄(1.5 mL) 중의 **S19-6-6-2-A**(부분입체이성질체 A, 15.3 mg, 0.017 mmol, 1 eq)의 용액에 포름알데하이드 수용액(37%, 6.3 μ L, 0.084 mmol, 5 eq)을 첨가한 다음에, 아세트산(4.8 μ L, 0.084 mmol, 5 eq)을 첨

가하였다. 5 분 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(17.9 mg, 0.084 mmol, 5 eq)를 첨가하였다. 2.5 시간 후에, 추가 분량의 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(20 mg, 0.094 mmol, 5.5 eq)를 첨가하였다. 추가의 1.75 시간 후에, 반응 용액을 중탄산나트륨 수용액(2 mL)으로 희석시키고, 15 분 동안 교반시키고, 중탄산나트륨 수용액(10 mL)로 추가로 희석시키고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성되는 미정제 오일 추가의 정제 없이 다음 반응을 위해서 사용하였다.

[1243] 디클로로메탄(1 mL) 중의 상기 미정제 오일(0.017 mmol, 1 eq), 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(3.1 mg, 0.0027 mmol, 0.1 eq) 및 디메틸바르비투르산(20.0 mg, 0.128 mmol, 5 eq)의 용액을 질소 가스를 2 분 동안 버블링시킴으로써 탈기시키고, 이어서, 주위 온도에서 24 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화수용액(15 mL)으로 희석시키고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, 10 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중의 17% 내지 70% EtOAc 구배)을 통한 생성 잔류물의 정제는 요망되는 화합물 **S19-6-9-3-A**(11.9 mg, 49%)를 제공하였다: ¹H NMR (부분입체이성질체 A, 400 MHz, CDCl₃: 회전이성질체); MS(ESI) *m/z* 880.47(M+H).

[1244] **S19-6-9-3-B**(부분입체이성질체 B)를 상기 기재된 바와 같은 환원성 알킬화 및 탈알릴화를 통해서 **S19-6-6-2-B**(부분입체이성질체 B)로부터 화합물 **S19-6-9-3-A**와 유사하게 제조하였다: ¹H NMR (부분입체이성질체 B, 400 MHz, CDCl₃: 회전이성질체); MS(ESI) *m/z* 880.47(M+H).

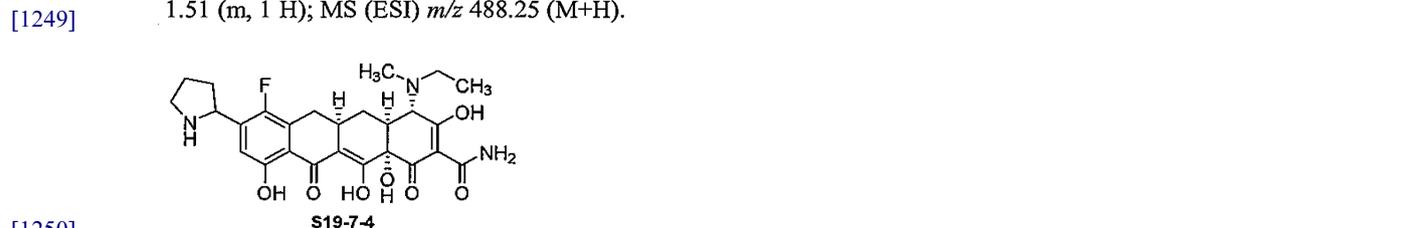


[1245] **S19-7-3-A**(부분입체이성질체 A)를 메탄설폰산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통해서 **S19-6-9-3-A**(부분입체이성질체 A)로부터 화합물 **S19-7-1-B**와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.98 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 4.87-4.76 (m, 2 H), 3.81 (s, 1 H), 3.50-3.39 (m, 2 H), 3.19 (dd, *J* = 15.3, 4.3 Hz, 1 H), 3.09-2.96 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 2.81 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 2.55-2.45 (m, 1 H), 2.38-2.09 (m, 6 H), 1.63-1.51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 488.26 (M+H).

[1247] **S19-7-3-B**(부분입체이성질체 B)를 메탄설폰산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통해서 **S19-6-9-3-B**(부분입체이성질체 B)로부터 화합물 **S19-7-1-B**와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.86-4.77 (m, 2 H), 3.81 (s, 1 H), 3.50-3.40 (m, 2 H), 3.19 (dd, *J* = 15.3, 4.3 Hz, 1 H), 3.09-2.97 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 2.81 (d, *J* = 12.9 Hz, 1 H), 2.54-2.45 (m, 1 H), 2.38-2.11 (m, 6 H), 1.63-1.51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 488.25 (M+H).



[1250] **S19-7-4-A**(부분입체이성질체 A)를 메탄설폰산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통해서 **S19-6-9-2-A**(부분입체이성질체 A)로부터 화합물 **S19-7-1-B**와 유사하게 제조하였다.

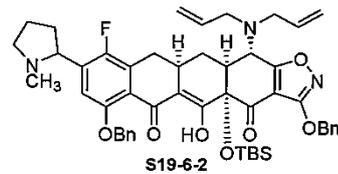
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.23, 4.14 (s, s, 1 H), 3.55-3.42 (m, 2 H), 3.39-3.31 (m, 1 H), 3.25-3.16 (m, 1 H), 3.14-2.90 (m, 6 H), 2.56-2.47 (m, 1 H), 2.39-2.10 (m, 6 H), 1.72-1.58 (m, 1 H), 1.45-1.34 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 516.29 (M+H).

[1252]

[1253] S19-7-4-B(부분입체이성질체 B)를 메탄설폰산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통해서 S19-6-9-2-B(부분입체이성질체 B)로부터 화합물 S19-7-1-B와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.21, 4.12 (s, s, 1 H), 3.54-3.40 (m, 3 H), 3.25-3.15 (m, 1 H), 3.14-2.86 (m, 6 H), 2.56-2.42 (m, 1 H), 2.42-2.09 (m, 6 H), 1.72-1.56 (m, 1 H), 1.45-1.34 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 516.30 (M+H).

[1254]

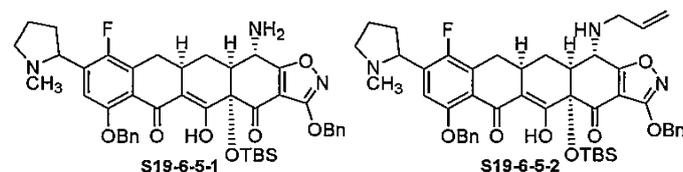


[1255]

[1256] 리튬 디이소프로필아미드(2.1 eq)를 -40℃에서 THF(4 mL) 중의 *n*-부틸리튬(헥산 중의 1.6 M 용액, 324 μL, 0.519 mmol) 및 디이소프로필아민(77 μL, 0.543 mmol)로부터 제조하였다. 용액을 -78℃로 냉각시키고, TMEDA(81.5 μL, 0.543 mmol, 2.2 eq)를 첨가한 다음에, THF(900 μL) 중의 화합물 S19-5-2(210 mg, 0.500 mmol, 2.0 eq)를 적가하고, 이어서, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지시키면서, 200 μL THF로 세정하였다. 용액의 색상이 레드-오렌지가 되었다. 그러한 온도에서 30 분 후에, THF(900 μL) 중의 디알틸레논 S1-9-2(132 mg, 0.247 mmol, 1 eq)의 용액을 주사기를 통해서 적가하였고, 이어서, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지시키면서, 200 μL THF로 세정하였다. 리튬 헥사메틸디실라잔(THF 중의 1 M, 247 μL, 0.247 mmol, 1 eq)을 첨가하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 1 시간에 걸쳐서 -10℃로 가온시켰다. 과량이 염기를 -10℃에서 NH₄Cl 포화수용액(5 mL)의 첨가에 의해서 쉐킷시키고, 혼합물을 주위 온도로 가온되게 하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화수용액(15 mL) 및 물(3 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, 50 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중의 8% 내지 80% EtOAc 구배)를 통해서 정제하였고, 그러한 정제는 생성물 S19-6-2 및 잔류 S19-5-2의 혼합물을 생성시켰다. Sunfire Prep C18 OBD 컬럼이 구비된 워터스 오토퓨리피케이션 시스템[5 μm, 19 × 50 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 0.1% HCO₂H를 함유한 H₂O; 용매 B: 0.1% HCO₂H를 함유한 CH₃CN; 구배: 10→100% B; 질량-유도된 분획 수거] 상의 추가의 정제는 요망되는 화합물 S19-6-2(103 mg, 49%)를 제공하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 16.13 (s, 1 H), 7.56-7.45 (4 H), 7.44-7.29 (m, 5 H), 7.28-7.23 (m, 1 H), 7.19-7.09 (m, 1 H), 5.90-5.71 (m, 2 H), 5.36 (s, 2 H), 5.33-5.03 (m, 8 H), 3.57-3.44 (m, 1 H), 3.40-3.27 (m, 2 H), 3.27-3.10 (m, 4 H), 3.07-2.95 (m, 1 H), 2.72-2.55 (m, 1 H), 2.54-2.04 (m, 8 H), 2.01-1.79 (m, 1 H), 1.75-1.57 (m, 1 H), 1.02-0.75 (m, 9 H), 0.27 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 860.59 (M+H).

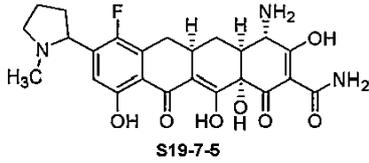
[1257]



[1258]

[1259] S19-6-5-1 및 S19-6-5-2를 2-메르캅토벤조산의 존재하에 촉매 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) 및 1,4-비스(디페닐포스핀부탄)에 의한 처리를 통해서 S19-6-2(103 mg, 0.121 mmol)로부터 S19-6-6-1 및 S19-6-6-2와 유사하게 제조하였다. S19-6-5-2(모노알릴, 부분입체이성질체의 혼합물, 34.8 mg, 35%): MS(ESI) *m/z* 820.53(M+H). S19-6-5-1(아미노, 부분입체이성질체의 혼합물, 27.1 mg, 29%): MS(ESI) *m/z* 780.47(M+H). 미반응된 출발물질

이 또한 회수되었다(S19-6-2, 21.6 mg, 21%).



[1260]

[1261]

S19-7-5-A(부분입체이성질체 A) 및 S19-7-5-B(부분입체이성질체 B)를 메탄설폰산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통해서 S19-6-5-1(부분입체이성질체 혼합물)로부터 화합물 S19-7-1-B와 유사하게 제조하였다. 부분입체이성질체는 정제 시에 분리되었다.

S19-7-5-A (부분입체이성질체 A): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.07 (d, J

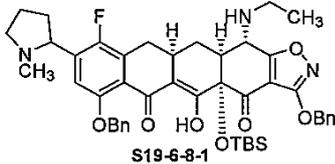
= 5.5 Hz, 1 H), 4.72-4.66 (m, 1 H), 3.91-3.80 (m, 2 H), 3.41-3.30 (m, 1 H), 3.21 (dd, J = 15.9, 3.7 Hz, 1 H), 3.07-2.96 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 2.65 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 2.61-2.51 (m, 1 H), 2.42-2.20 (m, 5 H), 1.66-1.54 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 488.22 (M+H).

S19-7-5-B (부분입체이성질체 B): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CD_3OD) δ 7.07 (d, J = 6.1 Hz, 1 H), 4.76-4.67 (m, 1 H), 3.91-3.79 (m, 2 H), 3.41-3.30 (m, 1 H), 3.20 (dd, J = 15.3, 4.9 Hz, 1 H), 3.07-2.96 (m, 1 H), 2.87 (s, 3 H), 2.65 (d, J = 12.8 Hz, 1 H), 2.61-2.51 (m, 1 H), 2.42-2.20 (m, 5 H), 1.66-1.54 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 488.22 (M+H).

[1262]

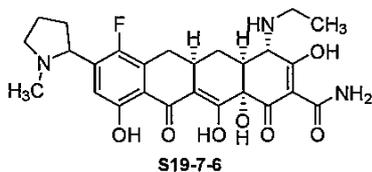
[1263]



[1264]

[1265]

S19-6-8-1(부분입체이성질체 혼합물)을 아세트알데하이드 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드에 의한 처리를 통해서 S19-6-5-1(부분입체이성질체 혼합물)로부터 화합물 S19-6-9-1과 유사하게 제조하였다. MS(ESI) m/z 808.51(M+H).



[1266]

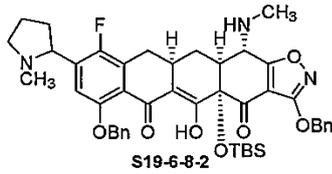
[1267]

S19-7-6(부분입체이성질체 혼합물)을 메탄설폰산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통해서 S19-6-8-1(부분입체이성질체 혼합물)로부터 화합물 S19-7-1-B와 유사하게 제조하였다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.10 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 4.78-4.68 (m, 1 H),

3.92-3.81 (m, 2 H), 3.48-3.32 (m, 3 H), 3.25-3.14 (m, 1 H), 3.10-2.98 (m, 1 H), 2.92-2.82 (m, 4 H), 2.62-2.51 (m, 1 H), 2.40-2.22 (m, 5 H), 1.65-1.50 (m, 1 H), 1.36 (t, J = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 516.26 (M+H).

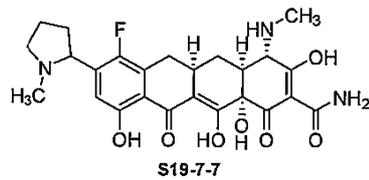
[1268]



[1269]

[1270]

S19-6-8-2를 트리아세톡시보로하이드라이드와 함께 포름알데하이드 수용액에 의한 환원성 알킬화에 이어진 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 및 디메틸바르비투르산에 의한 알릴 탈보호를 통해서 화합물 S19-6-9-3와 유사하게 S19-6-5-2로부터 제조하였다. S19-6-8-2(부분입체이성질체 혼합물): MS(ESI) m/z 794.53(M+H).



[1271]

[1272]

S19-7-7-A(부분입체이성질체 A) 및 S19-7-7-B(부분입체이성질체 B)를 메탄설포산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통해서 S19-6-8-2(부분입체이성질체 혼합물)로부터 화합물 S19-7-1-B와 유사하게 제조하였다. 부분입체이성질체는 정제 시에 분리되었다.

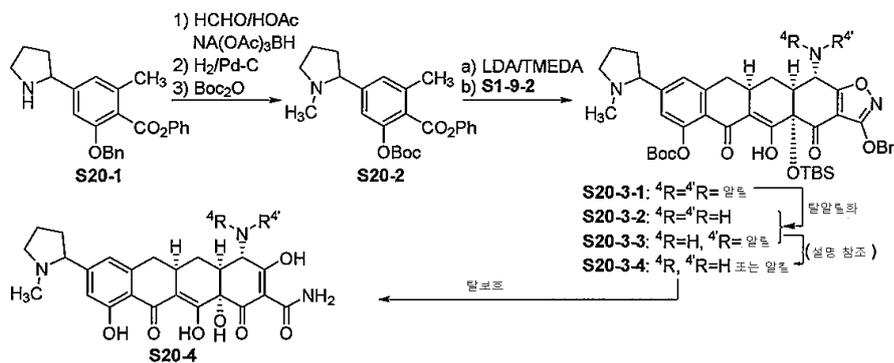
S19-7-7-A (부분입체이성질체 A): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.71 (t, $J = 7.9$ Hz, 1 H), 3.89-3.77 (m, 2 H), 3.40-3.35 (m, 1 H), 3.20 (dd, $J = 15.2, 4.9$ Hz, 1 H), 3.10-2.97 (m, 1 H), 2.91 (s, 3 H), 2.87 (s, 3 H), 2.80 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 2.62-2.50 (m, 1 H), 2.42-2.16 (m, 5 H), 1.64-1.51 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 502.30 (M+H).

S19-7-7-B (부분입체이성질체 B): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.07 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H), 4.74-4.64 (m, 1 H), 3.89-3.77 (m, 2 H), 3.40-3.35 (m, 1 H), 3.18 (dd, $J = 15.2, 4.9$ Hz, 1 H), 3.09-2.97 (m, 1 H), 2.90 (s, 3 H), 2.86 (s, 3 H), 2.80 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 2.62-2.50 (m, 1 H), 2.40-2.17 (m, 5 H), 1.64-1.52 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 502.30 (M+H).

[1273]

[1274]

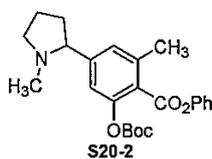
도식 20



[1275]

[1276]

다음 화합물을 도식 20에 따라서 제조하였다.



[1277]

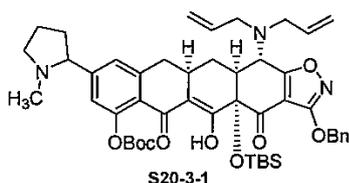
[1278] 디클로로에탄(5 mL) 중의 S20-1(단일의 거울상이성질체, 257 mg, 0.528 mmol, 1 eq, 브롬화 및 트리플루오로메틸화 단계 없이 S4-11의 제조를 위해서 사용된 절차와 유사한 절차에 의해서 S4-6로부터 제조됨)의 용액에 포름알데하이드 수용액(37%, 196 μ L, 2.64 mmol, 5 eq)을 첨가한 다음에, 아세트산(150 μ L, 2.64 mmol, 5 eq)을 첨가하였다. 25 분 후에, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(555 mg, 2.64 mmol, 5 eq)를 첨가하였다. 55 분 후에, 반응 용액을 중탄산나트륨 수용액(4 mL)으로 희석시키고, 20 분 동안 교반시키고, 이어서, 중탄산나트륨 수용액(15 mL), 물(5 mL)로 추가로 희석시키고, EtOAc(2 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 미정제 오일을 생성시켰다.

[1279] 물질을 디옥산:MeOH(1:1, 2 mL)에 용해시키고, 탄소상 팔라듐(Degussa, 10 wt%, 55 mg)을 첨가하였다. 수소 대기를 도입하고, 반응 혼합물을 5.5 시간 동안 교반시켰다. 추가 분량의 팔라듐 촉매(40 mg)를 첨가한 다음에, 수소 대기를 재도입하였다. 추가로 1 시간 후에, 반응 혼합물을 작은 셀라이트 패드를 통해서 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다.

[1280] 디클로로메탄(2.6 mL) 중의 상기 미정제 오일의 용액에 디-3차-부틸 디카르보네이트(166 mg, 0.761 mmol, 1.5 eq) 및 디메틸아미노피리딘(3 mg, 0.024 mmol, 0.05 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 교반시켰다. 90 분 후에, 혼합물을 염화암모늄 포화수용액(20 mL), 물(1 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, 25 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중의 2% 내지 50% EtOAc 구배)를 통한 생성 잔류물의 정제는 요망되는 화합물 S20-2(166 mg, 77%)를 백색 고형물로서 제공하였다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.38 (m, 2 H), 7.28-7.21 (m, 3 H), 7.19-7.16 (m, 1 H), 7.09 (s, 1 H), 3.29-3.21 (m, 1 H), 3.13-3.04 (m, 1 H), 2.51 (s, 3 H), 2.36-3.28 (m, 1 H), 2.23-2.04 (m, 4 H), 2.02-1.88 (m, 1 H), 1.86-1.68 (m, 2 H), 1.42 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 410.27 (M-H).

[1281]



[1282]

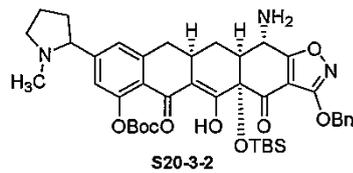
[1283] 리튬 디이소프로필아미드(2.5 eq)를 -40°C에서 THF(5 mL) 중의 *n*-부틸리튬(헥산 중의 1.6 M 용액, 484 μ L, 0.775 mmol) 및 디이소프로필아민(114 μ L, 8.06 mmol)으로부터 제조하였다. 용액을 -78°C로 냉각시키고, TMEDA(120 μ L, 0.806 mmol, 2.6 eq)를 첨가한 다음에, THF(1 mL) 중의 화합물 S20-2(166 mg, 0.403 mmol, 1.3 eq)를 적가하고, 이어서, 내부 온도를 -70°C 미만으로 유지시키면서, 500 μ L THF로 세정하였다. 용액이 짙은 적색이 되었다. 그러한 온도에서 30 분 후에, 용액을 -100°C로 냉각시켰다. THF(1 mL) 중의 디알릴레논 S1-9-2(165 mg, 0.308 mmol, 1 eq)의 용액을 주사기를 통해서 적가하고, 이어서, 내부 온도를 -90°C 미만으로 유지시키면서, 500 μ L THF로 세정하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 반응조에서 서서히 가온시켰다. 용액이 -78°C에 도달되는 때에, 리튬 헥사메틸디실라잔(헥산 중의 1 M, 310 μ L, 1 eq)을 첨가하였다. 70 분 후에, 과량의 염기를 -10°C에서 NH₄Cl 포화수용액(3 mL)의 첨가에 의해서 쉐칭시키고, 혼합물을 주위 온도로 가온하였다. 반응 혼합물을 NH₄Cl 포화수용액(15 mL) 및 물(2 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, 25 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중의 7% 내지 60% EtOAc 구배)를 통한 생성 잔류물의 정제는 요망되는 화합물 S20-3-1(단일의 부분입체이성질체, 203.8 mg, 70%)을 황색 포말(>90 % 순도)로서 제공하였다:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 15.61 (s, 1 H), 7.40-7.34 (m, 2 H), 7.30-7.19 (m, 3 H), 7.06-6.98 (m, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 5.74-5.61 (m, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 5.12 (d, *J* = 17.1 Hz, 2 H), 5.00 (d, *J* = 9.8 Hz, 2 H), 3.26-3.05 (m, 4 H), 3.05-2.79 (m, 3 H),

[1284]

2.76-2.68 (m, 1 H), 2.41-2.26 (m, 2 H), 2.25-2.02 (m, 5 H), 2.01-1.93 (m, 1 H), 1.90-1.54 (m, 3 H), 1.53-1.43 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H), 0.71 (s, 9 H), 0.14 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 850.53 (M-H).

[1285]



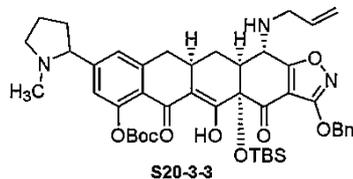
[1286]

[1287]

질소 하의 **S20-3-1**(103 mg, 0.121 mmol, 1 eq), 테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(7.0 mg, 0.0061 mmol, 0.05 eq) 및 디메틸바르비투르산(95.5 mg, 0.612 mmol, 5 eq)의 용액을 디클로로메탄(1.5 mL)에 용해시키고, 주위 온도에서 교반시켰다. 22 시간 후에, 추가의 용매(500 μ L) 및 Pd 촉매(8 mg, 0.007 mmol, 0.06 eq)를 첨가하였다. 추가의 2.5 시간 후에, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화수용액(15 mL) 및 물(2 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 35 mL)로 추출하였다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, 25 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중의 40% 내지 100% EtOAc, 이어서, 디클로로메탄 중의 10% MeOH 구배)를 통한 생성 잔류물의 정제는 요망되는 화합물 **S20-3-2**(단일의 부분입체이성질체, 80.6 mg, 86%)을 제공하였다.

^1H NMR (회전이성질체, 400 MHz, CDCl_3) δ 16.33 (s, 1 H), 7.72-7.63 (m, 2 H), 7.59-7.43 (m, 2 H), 7.42-7.31 (m, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 5.44-5.33 (m, 2 H), 3.97 (brs, 1 H), 3.28-3.21 (m, 1 H), 3.15-3.05 (m, 1 H), 3.04-2.89 (m, 1 H), 2.82-2.72 (m, 1 H), 2.68-2.56 (m, 2 H), 2.38-2.27 (m, 1 H), 2.26-2.08 (m, 6 H), 2.01-1.90 (m, 1 H), 1.89-1.67 (m, 2 H), 1.65-1.51 (m, 9 H), 0.91-0.72 (m, 9 H), 0.26-0.08 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z* 772.47 (M+H).

[1288]



[1289]

[1290]

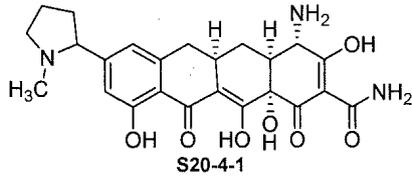
N_2 하의 THF(1 mL) 중의 **S20-3-1**(100 mg, 0.117 mmol, 1 eq) 및 2-메르캅토벤조산(23 mg, 0.149 mmol, 1.2 eq)의 용액에 THF 중의 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) 및 1,4-비스(디페닐포스핀부탄)의 500 μ L의 건조한 무-공기 제조된 용액(촉매/리간드 중의 0.02 M, 1 mL)을 주사기를 통해서 적가하였다. 19 시간 후에, 또 다른 분량의 팔라듐 촉매(6.7 mg, 0.012 mmol, 0.1 eq), 리간드(6 mg, 0.014 mmol, 1.2 eq) 및 2-메르캅토벤조산(25 mg, 0.16 mmol, 1.4 eq)을 첨가하였다. 추가의 24 시간 후에, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 포화수용액(20 mL) 및 물(2 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, 25 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중의 5% 내지 80% EtOAc 구배)를 통한 생성 잔류물의 정제는 모노알릴 화합물 **S20-3-3**(25 mg, 26%), 및 회수된 디알릴 **S20-3-1**(52.7 mg, 53%)을 제공하였다.

모노알릴 **S20-3-3**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 단일의 부분입체이성질체, 회전이성질체) δ 16.30 (s, 1 H), 7.43-7.37 (m, 2 H), 7.33-7.23 (m, 3 H), 7.02 (s, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 5.86-5.74 (m, 1 H), 5.33 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 5.29 (d, $J = 12.2$ Hz, 1 H), 5.21 (d, $J = 17.7$ Hz, 1 H), 5.08 (d, $J = 9.8$ Hz, 1 H), 3.68 (s, 1 H), 3.48 (dd, $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1 H), 3.35 (dd, $J = 13.4, 6.1$ Hz, 1 H), 3.18-3.11 (m, 1 H), 3.03-2.95 (m, 1 H), 2.90-2.75 (m, 1 H), 2.69-2.60 (m, 2 H), 2.52-2.41 (m, 1 H), 2.30-2.05 (m, 5 H),

[1291]

2.00-1.57 (m, 4 H), 1.56-1.36 (m, 10 H), 0.66 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 812.55 (M+H).

[1292]



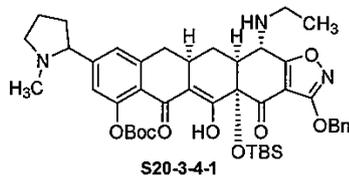
[1293]

S20-4-1(단일의 부분입체이성질체)을 메탄설폰산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통해서 S20-3-2(단일의 부분입체이성질체)로부터 화합물 S19-7-1-B와 유사하게 제조하였다.

[1294]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 메탄설폰산 염) δ 6.98 (s, 1 H), 6.92 (s, 1 H), 4.37-4.27 (m, 1 H), 3.90-3.78 (m, 2 H), 3.07-2.97 (m, 1 H), 2.93 (dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz, 1 H), 2.80 (s, 3 H), 2.66-2.47 (m, 3 H), 2.34-2.16 (m, 4 H), 2.02 (s, 3 H, MeSO_3H), 1.62-1.50 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 470.21 (M+H).

[1295]



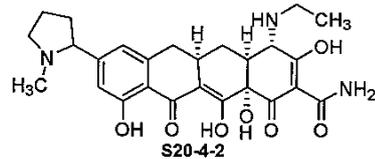
[1296]

S20-3-4-1(단일의 부분입체이성질체)을 아세트알데하이드 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드에 의한 처리를 통해서 S20-3-2(단일의 부분입체이성질체)로부터 화합물 S19-6-9-1과 유사하게 제조하였다.

[1297]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 단일의 부분입체이성질체) δ 16.26 (s, 1 H), 7.41-7.34 (m, 3 H), 7.31-7.21 (m, 3 H), 6.94 (s, 1 H), 5.33-5.24 (m, 2 H), 3.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 3.02-2.89 (m, 1 H), 2.88-2.77 (m, 1 H), 2.73-2.58 (m, 2 H), 2.53-2.41 (m, 1 H), 2.30-2.05 (m, 3 H), 2.00-1.92 (m, 2 H), 1.56-1.37 (m, 11 H), 1.34-1.23 (m, 1 H), 1.05 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 0.67 (s, 9 H), 0.09 (s, 3 H), 0.00 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 800.51 (M+H).

[1298]



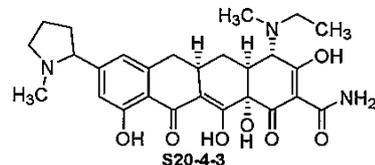
[1299]

S20-4-2(단일의 부분입체이성질체)를 메탄설폰산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통해서 S20-3-4-1(단일의 부분입체이성질체)로부터 화합물 S19-7-1-B와 유사하게 제조하였다.

[1300]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6.99 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.36-4.29 (m, 1 H), 3.89-3.80 (m, 2 H), 3.48-3.33 (m, 1 H), 3.08-2.98 (m, 1 H), 2.92 (dd, $J = 15.2, 4.3$ Hz, 1 H), 2.84-2.78 (m, 5 H), 2.64-2.50 (m, 2 H), 2.34-2.17 (m, 5 H), 1.59-1.46 (m, 1 H), 1.35 (t, $J = 6.7$ Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 498.27 (M+H).

[1301]

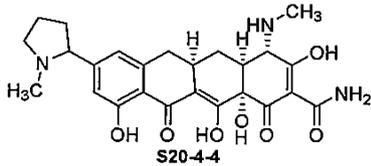


[1302]

[1303] S20-4-3(단일의 부분입체이성질체)를 포름알데하이드 수용액에 의한 환원성 알킬화에 이어진 메탄설폰산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통한 탈보호를 통해서 S20-3-4-1(단일의 부분입체이성질체)로부터 화합물 S19-7-4와 유사하게 제조하였다:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.00 (s, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 4.38-4.29 (m, 1 H), 4.22, 4.12 (s,s, 1 H), 3.89-3.80 (m, 1 H), 3.53-3.42 (m, 1 H), 3.15-3.03 (m, 1 H), 3.02-2.89 (m, 4 H), 2.81 (s, 3 H), 2.65-2.47 (m, 2 H), 2.34-2.15 (m, 4 H), 1.66-1.54 (m, 1 H), 1.45-1.33 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 512.30 (M+H).

[1304]



[1305]

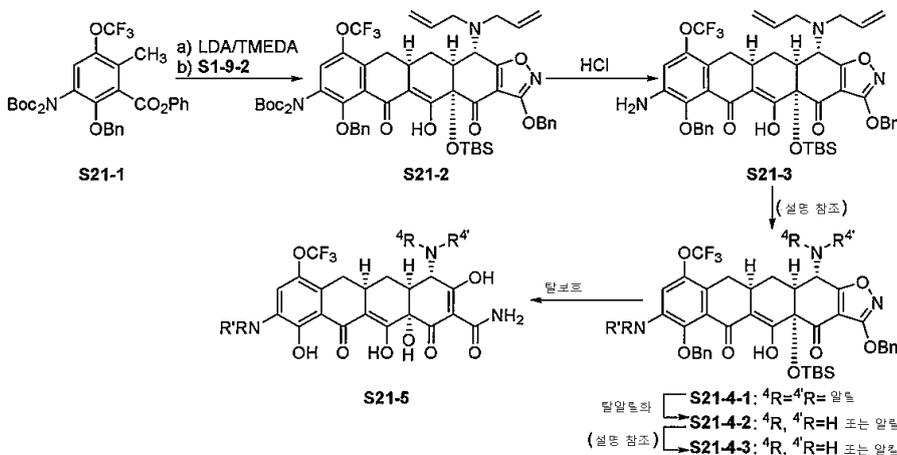
[1306] S20-4-4(단일의 부분입체이성질체)를 포름알데하이드 수용액에 의한 환원성 알킬화에 이어진 알릴 탈보호 및 메탄설폰산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통해서 S20-3-3(단일의 부분입체이성질체)으로부터 화합물 S19-7-3와 유사하게 제조하였다.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 6.99 (s, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 4.36-4.29 (m, 1 H), 3.89-3.78 (m, 2 H), 3.09-2.98 (m, 1 H), 2.96-2.87 (m, 4 H), 2.83-2.76 (m, 4 H), 2.64-2.47 (m, 2 H), 2.33-2.14 (m, 4 H), 1.60-1.48 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 484.25 (M+H).

[1307]

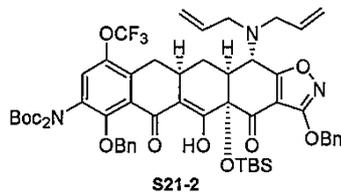
[1308]

도식 21



[1309]

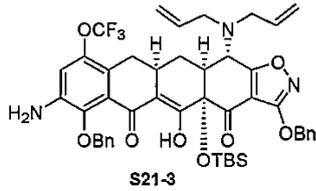
[1310] 다음 화합물을 도식 21에 따라서 제조하였다.



[1311]

[1312] 리튬 디이소프로필아미드(1.6 eq)를 -40℃에서 THF(5 mL) 중의 *n*-부틸리튬(헥산 중의 1.6 M 용액, 382 μL, 0.611 mmol) 및 디이소프로필아민(91.7 μL, 0.649 mmol)으로부터 제조하였다. 용액을 -78℃로 냉각시키고, TMEDA(97.3 μL, 0.649 mmol, 1.7 eq)를 첨가한 다음에, THF(1 mL) 중의 화합물 S21-1(346.8 mg, 0.561 mmol, 1.5 eq, WO2011025982호를 포함한 문헌의 절차에 따라서 제조됨)을 적가하고, 이어서, 내부 온도를 -70℃ 미만으로 유지시키면서, 500 μL THF로 세정하였다. 용액이 짙은 적색이 되었다. 그러한 온도에서 30 분 후에, 용액을 -100℃로 냉각시켰다. THF(1 mL) 중의 디알릴레논 S1-9-2(204 mg, 0.382 mmol, 1 eq)의 용액을 주사기를

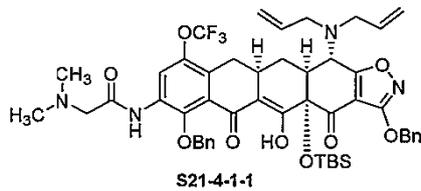
통해서 적가하고, 이어서, 내부 온도를 -90°C 미만으로 유지시키면서, $400\ \mu\text{L}$ THF로 세정하였다. 첨가를 완료한 후에, 반응 혼합물을 반응조에서 서서히 가온시켰다. 용액이 -78°C 에 도달하는 때에, 리튬 헥사메틸디실라잔(헥산 중의 $1\ \text{M}$, $382\ \mu\text{L}$, $1\ \text{eq}$)을 첨가하였다. 90 분 후에, 과량이 염기를 NH_4Cl 포화수용액($3\ \text{mL}$)의 첨가에 의해서 -10°C 에서 켄칭시키고, 혼합물을 주위 온도로 가온하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl 포화수용액($20\ \text{mL}$) 및 물($2\ \text{mL}$)로 희석시키고, EtOAc($2 \times 25\ \text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. Sunfire Prep C18 OBD 컬럼이 구비된 워터스 오토폴리퍼케이션 시스템 [$5\ \mu\text{m}$, $19 \times 50\ \text{mm}$; 유속, $20\ \text{mL}/\text{min}$; 용매 A: 0.1% HCO_2H 를 함유한 H_2O ; 용매 B: 0.1% HCO_2H 를 함유한 CH_3CN ; 구배: $90 \rightarrow 100\%$ B; 질량-유도된 분획 수거] 상에서의 생성 잔류물의 정제는 요망되는 화합물 **S21-2**($218\ \text{mg}$, 54% , $>85\%$ 요망됨, 불순물은 노노-Boc 보호된 아닐린이다)를 제공하였다: MS(ESI) m/z 1058.03(M+H).



[1313]

[1314]

디옥산($1.5\ \text{mL}$) 중의 **S21-2**($215\ \text{mg}$, $0.204\ \text{mmol}$, $1\ \text{eq}$)의 용액에 디옥산($1.5\ \text{mL}$) 중의 HCl의 4N 용액을 첨가하였다. 3.5 시간 후에, 반응물을 0°C 로 냉각시키고, 중탄산나트륨 포화용액($6\ \text{mL}$)을 적가한 다음에, EtOAc($5\ \text{mL}$)를 첨가하였다. 10 분 후에, 불균일 용액을 주위 온도로 가온하고, 중탄산나트륨 포화용액($15\ \text{mL}$)으로 추가로 희석시키고, EtOAc($2 \times 25\ \text{mL}$)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켜 중간체 **S21-3**을 수득하였고, 이를 추가의 정제 없이 사용하였다: MS(ESI) m/z 858.44(M+H).



[1315]

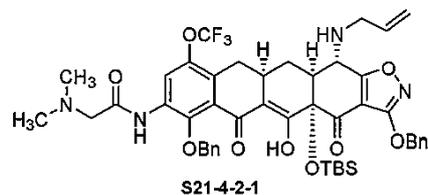
[1316]

THF($2\ \text{mL}$) 중의 **S21-3**($0.101\ \text{mmol}$, $1\ \text{eq}$)의 용액에 브로모아세틸브로마이드($11.5\ \mu\text{L}$, $0.132\ \text{mmol}$, $1.3\ \text{eq}$)를 첨가하였다. 9 시간 후에, 에탄올 중의 디메틸아민의 용액($5.6\ \text{M}$, $150\ \mu\text{L}$, $0.84\ \text{mmol}$, $8.4\ \text{eq}$)을 첨가하였다. 3 시간 후에, 반응물을 EtOAc($20\ \text{mL}$)로 희석시키고, 중탄산나트륨 포화수용액($15\ \text{mL}$)으로 세척하였다. 수성층을 EtOAc($20\ \text{mL}$)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, $25\ \text{g}$ 실리카 겔 컬럼, 헥산 중의 5% 내지 40% EtOAc 구배)를 통한 생성 잔류물의 정제는 요망되는 생성물 **S21-4-1-1**($43.6\ \text{mg}$, 46%)을 생성시켰다:

[1317]

[1318]

^1H NMR ($400\ \text{MHz}$, CDCl_3 , 회전이성질체) δ 15.82, 15.72 (s, s, 1 H), 9.87 (brs, 1 H), 8.65 (brs, 1 H), 7.54-7.45 (m, 2 H), 7.44-7.28 (m, 9 H), 5.87-5.69 (m, 2 H), 5.38-5.34 (m, 2 H), 5.22 (d, $J = 17.1\ \text{Hz}$, 2 H), 5.17-5.06 (m, 2 H), 5.03-4.91 (m, 2 H), 4.82 (d, $J = 10.3\ \text{Hz}$, 1 H), 4.10-4.01 (m, 1 H), 3.37-3.25 (m, 1 H), 3.25-3.08 (m, 4 H), 3.07-2.91 (m, 3 H), 2.71-2.60 (m, 1 H), 2.57-2.10 (m, 10 H), 0.88-0.77 (m, 9 H), 0.29-0.21 (m, 3 H), 0.13-0.09 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 941.52 (M-H).

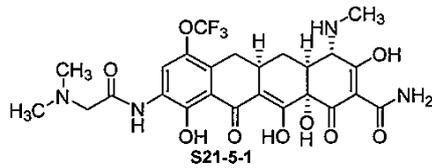


[1319]

[1320]

S21-4-2-1을 2-메르캅토벤조산의 존재하에 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0) 및 1,4-비스(디페닐포스핀부탄)에

의한 S21-4-1-1의 탈알릴화를 통해서 S19-6-6-2와 유사하게 제조하였다: MS(ESI) m/z 903.48(M+H).



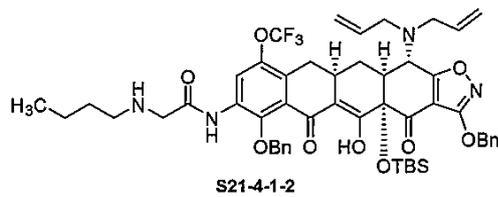
[1321]

[1322]

S21-5-1을 포름알데하이드 수용액에 의한 환원성 알킬화에 이어진 알릴 탈보호 및 메탄설폰산 중의 디메틸설파이드에 의한 처리를 통해서 S21-4-2-1로부터 화합물 S19-7-3과 유사하게 제조하였다:

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.43 (s, 1 H), 4.24 (s, 2 H), 3.80 (s, 1 H), 3.07-2.92 (m, 8 H), 2.91 (s, 3 H), 2.82-2.75 (m, 1 H), 2.37-2.27 (m, 1 H), 2.24-2.15 (m, 1 H), 1.66-1.51 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 585.28 (M+H).

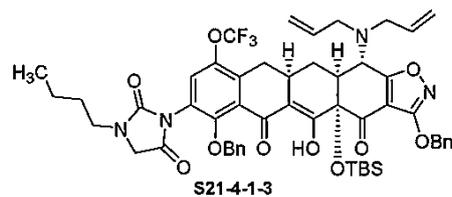
[1323]



[1324]

[1325]

S21-4-1-2를 브로모아세틸브로마이드에 의한 처리에 이어진 *n*-부틸아민의 첨가를 통한 S21-4-1-1과 유사하게 제조하였다. 회전이성질체를 $^1\text{HNMR}(\text{CDCl}_3)$ 에 의해서 관찰하였다. MS(ESI) m/z 972.13(M+H).



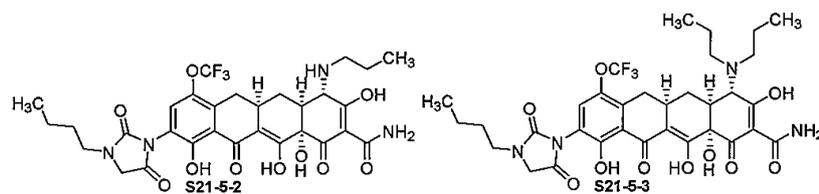
[1326]

[1327]

디클로로메탄(800 μL) 중의 S21-4-1-2(35.4 mg, 0.036 mmol, 1 eq)의 용액에 디-3차-부틸 디카르보네이트(10 mg, 0.046 mmol, 1.2 eq) 및 디메틸아미노피리딘(2 mg, 0.016 mmol, 0.4 eq)을 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 교반시켰다. 22 시간 후에, 혼합물을 염화암모늄 포화수용액(10 mL), 물(1 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 생성되는 잔류물의 미정제 $^1\text{HNMR}$ 스펙트럼은 완전한 반응을 나타냈으며, 이를 상기 반응 조건에 가하고 후처리하였다. 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, 10 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중의 1% 내지 35% EtOAc 구배)를 통한 생성 잔류물의 정제는 화합물 S21-4-1-3(15 mg, 39%)을 제공하였다. 회전이성질체가 $^1\text{HNMR}(400 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3)$ 에서 관찰되었다. MS(ESI) m/z 997.53(M+H).

[1328]

[1329]



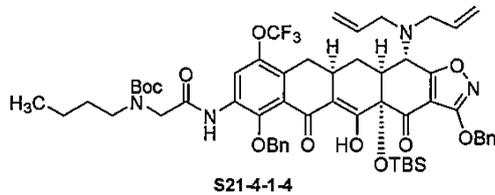
HF 수용액(48%, 150 μL)을 플라스틱 바이알 내의 디옥산(500 μL) 중의 S21-4-1-3(15 mg, 0.013 mmol)의 용액에 첨가하였다. 23 시간 후에, 반응 혼합물을 물(10 mL) 중의 K_2HPO_4 (1.8 g)의 용액에 부었다. 혼합물을 EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 물질을 MeOH(1 mL) 및 HCl 수용액(1 M, 50 μL)에 용해시키고, 탄소상 팔라듐(Degussa, 10 wt%, 10 mg)을 첨가하였다. 수소 대기를 도입하고, 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반시켰다. 반응 혼합물을 작은 셀라이트 패드를

통해서 여과하고, 여액을 감압하에 농축시켰다. 물질을 Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A 컬럼이 구비된 워터스 오토포리피케이션 시스템[10 μ m, 30 \times 21.20 mm; 유속, 20 mL/min; 용매 A: 물 중의 0.05 N HCl; 용매 B: CH₃CN; 구배: 5 \rightarrow 60% B; 질량-유도된 분획 수거] 상에서 정제하였다. 요망되는 MW를 지니는 분획을 수거하고 동결 건조시켜 화합물 **S21-5-2**(모노프로필아미노, 1.78 mg, 18%) 및 화합물 **S21-5-3**(디프로필아미노, 0.83 mg, 8%)을 황색 고형물로서 수득하였다.

S21-5-2: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 모노프로필아미노,) δ 7.56 (s, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.87 (s, 1 H), 3.52-3.40 (m, 2 H), 3.28-3.14 (m, 4 H), 3.08-2.97 (m, 1 H), 2.83 (d, *J* = 12.8 Hz, 1 H), 2.46-2.35 (m, 1 H), 2.25-2.16 (m, 1 H), 1.82-1.70 (m, 2 H), 1.68-1.56 (m, 3 H), 1.46-1.34 (m, 2 H), 1.03 (t, *J* = 7.32 Hz, 3 H), 0.98 (t, *J* = 7.32 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 667.30 (M+H).

S21-5-3: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 디프로필아미노,) δ 7.57 (s, 1 H), 4.23 (s, 1 H), 4.19 (s, 2 H), 3.56-3.40 (m, 4 H), 3.23-3.03 (m, 1 H), 2.97-2.90 (m, 1 H), 2.47-2.37 (m, 1 H), 2.25-2.17 (m, 1 H), 1.92-1.79 (m, 5 H), 1.70-1.58 (m, 4 H), 1.48 (s, 1 H), 1.46-1.35 (m, 2 H), 1.08-0.94 (m, 9 H); MS (ESI) *m/z* 709.34 (M+H).

[1330]



[1331]

[1332]

디클로로메탄(1.5 mL) 및 메탄올(600 μ L) 중의 **S21-4-1-2**(32.4 mg, 0.033 mmol, 1 eq)의 용액에 디-3차-부틸 디카르보네이트(8 mg, 0.037 mmol, 1.1 eq)를 첨가하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 교반시켰다. 4.5 시간 후에, 혼합물을 염화암모늄 포화수용액(10 mL), 물(3 mL)로 희석시키고, EtOAc(2 x 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축시켰다. 제 2 반응물(0.011 mmol의 **S21-4-1-2**)과 합하고, 플래시 컬럼 크로마토그래피(Biotage, 10 g 실리카 겔 컬럼, 헥산 중의 1% 내지 35% EtOAc 구배)를 통해서 정제하여 화합물 **S21-4-1-4**(30.3 mg, 64%)을 수득하였다. 회전이성질체가 ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃)에서 관찰되었다. MS(ESI) *m/z* 1071.66(M+H).

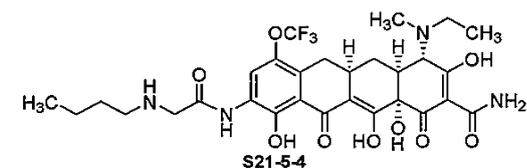
[1333]

[1334]

S21-4-2-2를 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 및 디메틸바르비투르산에 의한 탈알릴화를 통해서 **S21-4-1-4**로부터 **S20-3-2**와 유사하게 제조하였다. ¹HNMR(400 MHz, CDCl₃)은 회전이성질체를 나타낸다. MS(ESI) *m/z* 991.58(M+H).

[1335]

[1336]



S21-5-4를 아세트알데하이드 및 포르말데하이드에 의한 연속적인 환원성 알킬화에 이어진, 연속적인 HF 수용액 처리 및 탄소상 팔라듐 상의 환원을 통한 전체적인 탈보호를 통해서 **S21-4-2-2**로부터 **S19-7-4**와 유사하게 제조하였다:

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (s, 1 H), 4.28-4.10 (m, 1 H), 4.09 (s, 2 H), 3.58-3.30 (m, 2 H), 3.22-2.87 (m, 8 H), 2.37-2.17 (m, 2 H), 1.78-1.59 (m, 3 H), 1.53-1.32 (m, 5 H), 1.01 (t, *J* = 7.3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 641.34 (M+H).

도식 22

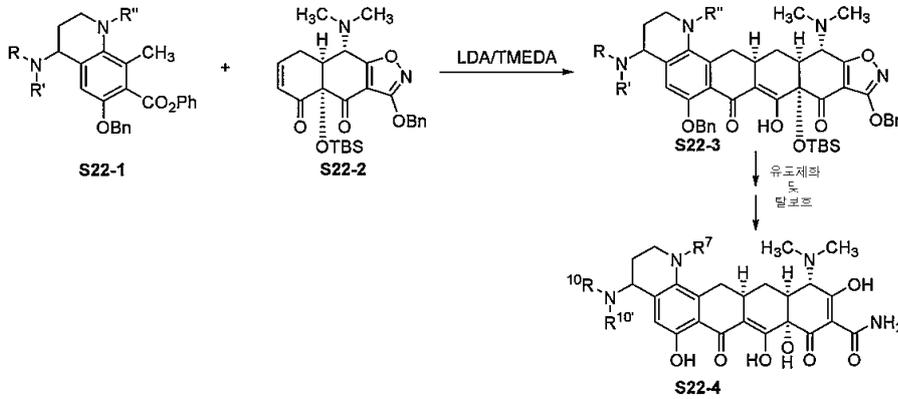
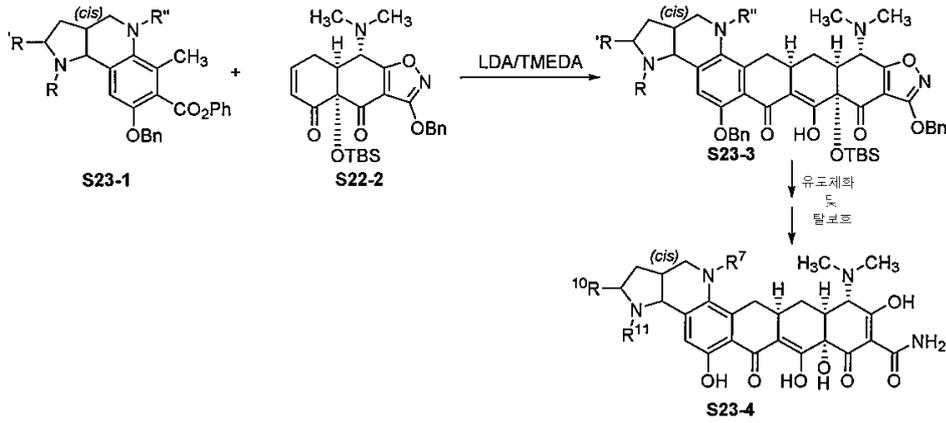


표 2A에서의 화합물을 디메틸아미노 에는 S22-2 및 적절히 치환된 및 보호된 D-고리 중간체 S22-1로부터 도식 22에 따라서 합성하였다. 에는 S22-2의 합성은 미국특허 제7,807,842호 및 문헌[*Org. Lett.*, 2007, 9(18), 3523-3525]에 기재되어 있으며, 이의 관련 부분이 본원에서 참조로 통합된다. S22-1을 S6-4를 제조하기 위해서 사용된 절차와 유사한 절차에 의해서 제조하였다.

표 2A.

화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+H)	화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+H)	화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) <i>m/z</i> (M+H)
S22-4-1-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR) B)		527.36 (A) 527.34 (B)	S22-4-2-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR) B)		553.42 (A) 553.33 (B)	S22-4-3-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR) B)		513.31 (A) 513.33 (B)
S22-4-4-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR) B)		555.1	S22-4-5-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR) B)		555.34 (A) 555.39 (B)	S22-4-6-B (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		569.39
S22-4-7 (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		555.2	S22-4-8-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		513.32 (A)	S22-4-9-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		555.32
S22-4-10-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR) B)		555.2	S22-4-11-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR) B)		541.1	S22-4-12-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR) B)		569.1
S22-4-13-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		541.34	S22-4-14-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		569.35	S22-4-15-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		527.32
S22-4-16-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		553.37	S22-4-17-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		541.32	S22-4-18-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		567.36
S22-4-19-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		541.33	S22-4-20-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		555.35	S22-4-21-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		611.44
S22-4-22-A (¹ H NMR, ¹³ C NMR)		607.38						

[1343] 도식 23



[1344]

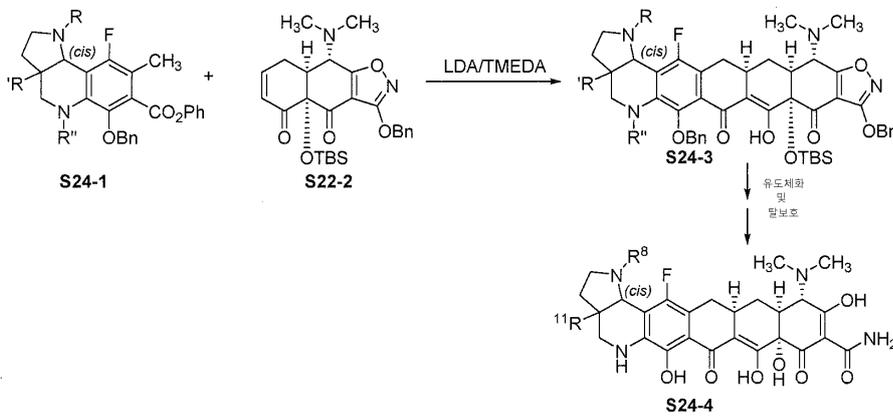
[1345] 표 2B에서의 화합물을 디메틸아미노 에는 S22-2 및 적절히 치환된 및 보호된 D-고리 중간체 S23-1로부터 도식 23에 따라서 합성하였다. S23-1을 S5-8을 제조하기 위해서 사용된 절차와 유사한 절차에 의해서 제조하였다.

[1346] 표 2B.

화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (MH)	화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (MH)	화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (MH)
S23-4-1-A (부동입체 이성질체 A) S23-4-1-B (부동입체 이성질체 B)		539.15	S23-4-2-A (부동입체 이성질체 A) S23-4-2-B (부동입체 이성질체 B)		525.12	S23-4-3-B (부동입체 이성질체 B)		553.17
S23-4-4-A (부동입체 이성질체 A) S23-4-4-B (부동입체 이성질체 B)		657.14	S23-4-5-B (부동입체 이성질체 B)		553.11	S23-4-6-A (부동입체 이성질체 A) S23-4-6-B (부동입체 이성질체 B)		567.42 (A) 567.37 (B)
S23-4-7-A (부동입체 이성질체 A) S23-4-7-B (부동입체 이성질체 B)		553.42 (A) 553.26 (B)	S23-4-8-A (부동입체 이성질체 A) S23-4-8-B (부동입체 이성질체 B)		565.35			

[1347]

[1348] 도식 24



[1349]

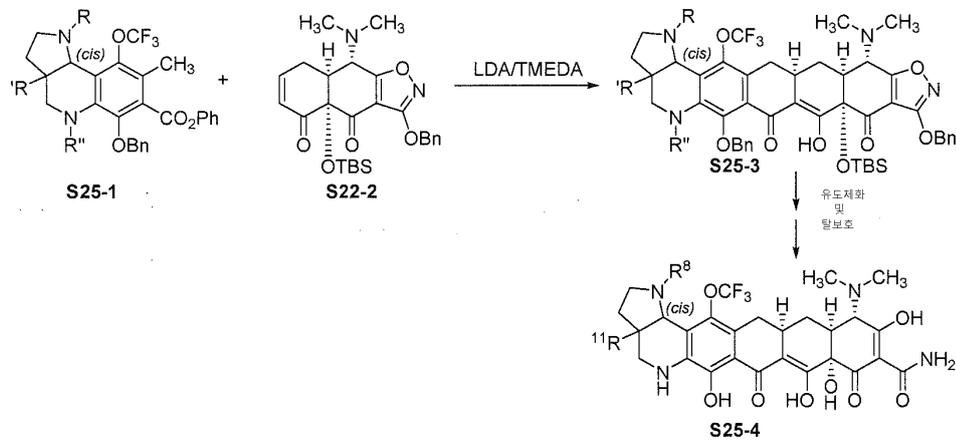
[1350] 표 2C에서의 화합물을 디메틸아미노 에는 S22-2 및 적절히 치환된 및 보호된 D-고리 중간체 S24-1로부터 도식 24에 따라서 합성하였다. S24-1을 S3-5를 제조하기 위해서 사용된 절차와 유사한 절차에 의해서 제조하였다.

[1351] 표 2C.

화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (M+H)	화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (M+H)	화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (M+H)
S24-4-1-A { 부본질에 이성질체 A} S24-4-1-B { 부본질에 이성질체 B}		543.07	S24-4-2-A { 부본질에 이성질체 A} S24-4-2-B { 부본질에 이성질체 B}		529.07	S24-4-3-A { 부본질에 이성질체 A} S24-4-3-B { 부본질에 이성질체 B}		557.15
S24-4-4-A { 부본질에 이성질체 A} S24-4-4-B { 부본질에 이성질체 B}		557.18 (A) 557.10 (B)	S24-4-5-A { 부본질에 이성질체 A} S24-4-5-B { 부본질에 이성질체 B}		543.14	S24-4-6-A { 부본질에 이성질체 A} S24-4-6-B { 부본질에 이성질체 B}		585.26
S24-4-7-A { 부본질에 이성질체 A} S24-4-7-B { 부본질에 이성질체 B}		571.2	S24-4-8-A { 부본질에 이성질체 A} S24-4-8-B { 부본질에 이성질체 B}		585.18	S24-4-9-A S24-4-9-B S24-4-9-C S24-4-9-D { 부본질에 이성질체 A, B, C, D}		603.1
S24-4-10-A { 부본질에 이성질체 A} S24-4-10-B { 부본질에 이성질체 B}		573.1	S24-4-11-A { 부본질에 이성질체 A} S24-4-11-B { 부본질에 이성질체 B}		615.1	S24-4-12-A { 부본질에 이성질체 A} S24-4-12-B { 부본질에 이성질체 B}		600.1
S24-4-13-B { 부본질에 이성질체 B}		642.2	S24-4-14-A { 부본질에 이성질체 A} S24-4-14-B { 부본질에 이성질체 B}		636.2	S24-4-15		628.1

[1352]

[1353] 도식 25



[1354]

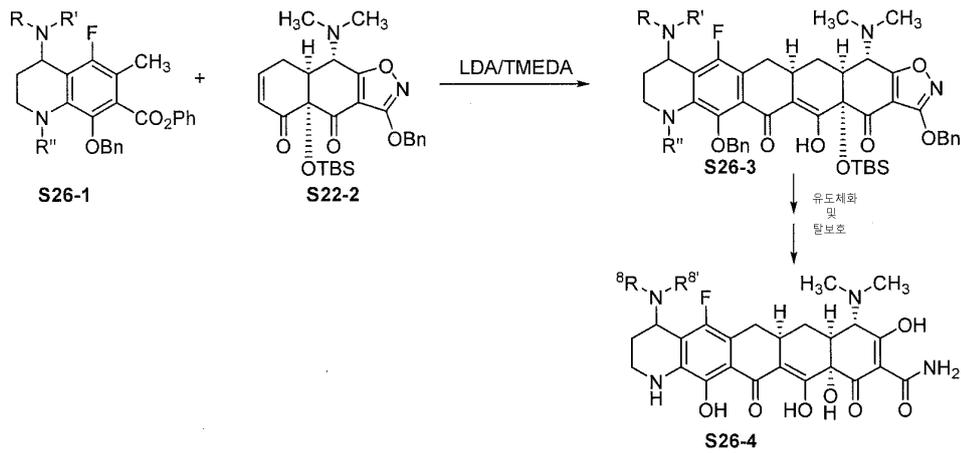
[1355] 표 2D에서의 화합물을 디메틸아미노 에는 S22-2 및 적절히 치환된 및 보호된 D-고리 중간체 S25-1로부터 도식 25에 따라서 합성하였다. S25-1을 S12-6을 제조하기 위해서 사용된 절차와 유사한 절차에 의해서 제조하였다.

[1356] 표 2D.

화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (M+H)	화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (M+H)	화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (M+H)
S25-4-1-A { 부본질에 이성질체 A} S25-4-1-B { 부본질에 이성질체 B}		609.3	S25-4-2-A { 부본질에 이성질체 A} S25-4-2-B { 부본질에 이성질체 B}		623.1 (A) 623.4 (B)	S25-4-3-A { 부본질에 이성질체 A} S25-4-3-B { 부본질에 이성질체 B}		635.1
S25-4-4-A { 부본질에 이성질체 A} S25-4-4-B { 부본질에 이성질체 B}		649.1	S25-4-5-A { 부본질에 이성질체 A} S25-4-5-B { 부본질에 이성질체 B}		651.1	S25-4-6		595.2

[1357]

[1358] 도식 26



[1359]

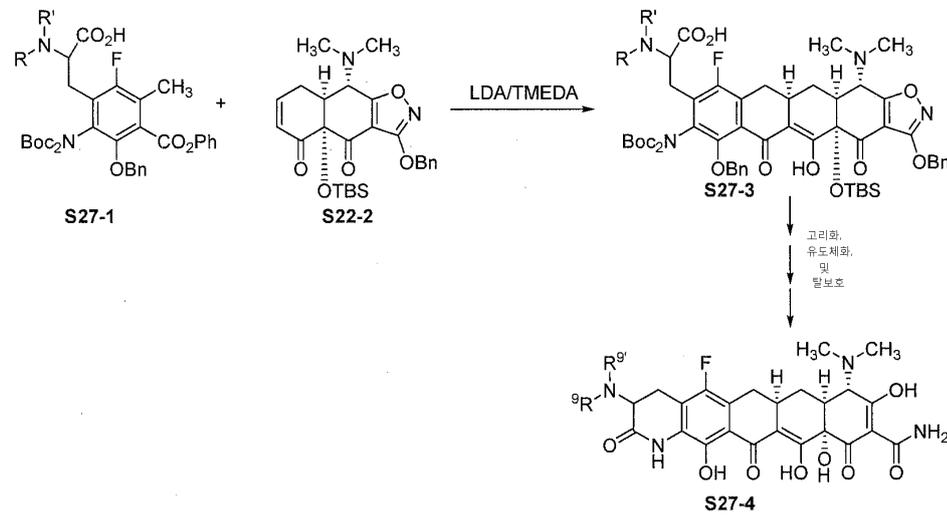
[1360] 표 2E에서의 화합물을 디메틸아미노 에는 S22-2 및 적절히 치환된 및 보호된 D-고리 중간체 S26-1로부터 도식 26에 따라서 합성하였다. S26-1을 S16-5-1을 제조하기 위해서 사용된 절차와 유사한 절차에 의해서 제조하였다.

[1361] 표 2E.

화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (M+H)	화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (M+H)
S26-4-1-A (부본입체 이성질체 A)		531.25	S26-4-2-A (부본입체 이성질체 A)		517.27
S26-4-1-B (부본입체 이성질체 B)			S26-4-3-A (부본입체 이성질체 A)		545.30
S26-4-4-A (부본입체 이성질체 A)		559.36	S26-4-5-A (부본입체 이성질체 A)		557.19

[1362]

[1363] 도식 27



[1364]

[1365] 표 2F에서의 화합물을 디메틸아미노 에는 S22-2 및 적절히 치환된 및 보호된 D-고리 중간체 S27-1로부터 도식 27에 따라서 합성하였다. S27-1을 S15-8을 제조하기 위해서 사용된 절차와 유사한 절차에 의해서 제조하였다.

[1366] 표 2F.

화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (M+H)	화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (M+H)	화합물 번호	화합물 구조	MS (ESI) m/z (M+H)
S27-4-1-A (부분 입체이성질체 A) S27-4-1-B (부분 입체이성질체 B)		599.2	S27-4-2		601.1	S27-4-3		517.1
S27-4-4		545.1	S27-4-5		559.3	S27-4-6		573.1
S27-4-7		531.1	S27-4-9-B (부분 입체이성질체 B)		545.3	S27-4-9-B (부분 입체이성질체 B)		573.3
S27-4-10-B (부분 입체이성질체 B)		573.3	S27-4-11-B (부분 입체이성질체 B)		571.3	S27-4-12-B (부분 입체이성질체 B)		559.3
S27-4-13-A (부분 입체이성질체 A) S27-4-13-B (부분 입체이성질체 B)		573.3	S27-4-14-B (부분 입체이성질체 B)		570.3			

[1367]

[1368] 항박테리아 활성.

[1369] 본 발명의 화합물에 대한 항박테리아 활성을 하기 프로토콜에 따라 연구하였다.

[1370] 최소 억제 농도(MIC) 결정

[1371] MIC를 미국 임상 검사 표준 연구소(Clinical and Laboratory Standards Institute)(CLSI) 지침(예를 들어, CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth information supplement. CLSI document M100-S19, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 2009)에 따라 결정하였다. 간단히, 동결된 박테리아 균주를 해동시키고, 밀러 힌톤 브로스(Mueller Hinton Broth)(MHB) 또는 다른 적절한 배지(스트렙토코쿠스는 혈액을 필요로 하고, 헤모필루스는 헤민 및 NAD를 필요로 함)로 계대배양하였다. 밤새 인큐베이션 후, 균주를 밀러 힌톤 아가로 계대배양하고, 다시 밤새 인큐베이션하였다. 집락을 적절한 집락 형태 및 오염의 결핍에 대해 관찰하였다. 분리된 집락을 선택하여 0.5 McFarland 표준과 동등한 시작 접종물을 제조하였다. 시작 접종물을 추가 사용을 위해 MHB를 이용하여 1:125 (이는 작업 접종물임)로 희석하였다. 시험 화합물을 멸균수 중에서의 희석에 의해 5.128 mg/mL의 최종 농도로 제조하였다. 항생제(동결 저장되고, 해동되고, 해동 3시간 이내에 사용됨) 및 화합물을 요망되는 작업 농도로 추가로 희석시켰다.

[1372] 검정을 다음과 같이 수행하였다. 50 µL의 MHB를 96-웰 플레이트의 2-12웰에 첨가하였다. 100 µL의 적절한 희석된 항생제를 1웰에 첨가하였다. 50 µL의 항생제를 1웰로부터 분리시키고, 2웰에 첨가하고, 2웰의 내용물을 위아래로 5회 피펫팅하여 혼합시켰다. 2웰의 50 µL의 혼합물을 분리시키고, 3웰에 첨가하고, 상기와 같이 혼합하였다. 연속 희석을 동일한 방식으로 12웰까지 지속하였다. 50 µL를 12웰로부터 제거하여 모든 웰은 50 µL를 함유하였다. 50 µL의 작업 접종물을 이후 모든 시험 웰에 첨가하였다. 빈 웰에 50 µL의 작업 접종물 및 50 µL의 MHB를 첨가하여 성장 대조군 웰을 제조하였다. 이후, 플레이트를 밤새 37°C에서 인큐베이션하고, 인큐베이터로부터 분리시키고, 각각의 웰을 플레이트 판독 거울 상에서 판독하였다. 박테리아의 성장을 억제한 시험 화합물의 가장 낮은 농도(MIC)를 기록하였다.

[1373] 실시예:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	0.06	0.03	0.015
성장	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

[1374] [abt] = µg/ml 의 웰 중 항생제 농도 성장 = 박테리아 성장(혼탁도)
해석: MIC = 2 µg/mL

[1375] 접종물 농도를 결정하기 위한 프로토콜(생균수)

[1376] 50 µL의 접종물을 1웰로 피펫팅하였다. 90 µL의 멸균 0.9% NaCl을 96-웰 미세역가 플레이트의 2-6웰로 피펫팅하였다. 웰 1로부터 10 µL를 분리시키고, 이를 2웰에 첨가한 후, 혼합하였다. 2웰로부터 10 µL를 분리시키고, 3웰의 내용물과 혼합시키고, 계속하여 6웰까지 연속 희석액을 만들었다. 각각의 웰로부터 10 µL를 분리시키고, 적절한 아가 플레이트 상에 스포팅하였다. 플레이트를 밤새 인큐베이터에 두었다. 명백한 집락을 함유하는 스포트 내의 집락을 계수하였다. 집락의 수와 희석 인자를 곱하여 생균수를 계산하였다.

웰로부터의 스폿	1	2	3	4	5	6
희석 인자	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷

[1377]

[1378]

박테리아 균주

[1379]

하기 나열된 하기 박테리아 균주를 최소 억제 농도(MIC) 검정에서 시험하였다.

유기체	균주 명칭	주요 특성
스테필로코쿠스 아우레우스	SA100	ATCC 13709, MSSA, Smith 균주
스테필로코쿠스 아우레우스	SA101	ATCC 29213, CLSI 품질 대조균 균주, MSSA
스테필로코쿠스 아우레우스	SA191	HA-MRSA, 테트라사이클린-내성, 폐 감염 모델 분리물
스테필로코쿠스 아우레우스	SA161	HA-MRSA, 테트라사이클린-내성, <i>tet(M)</i>
스테필로코쿠스 아우레우스 아아아우레우스아우레우스(<i>aa aureusaureus</i>)	SA158	테트라사이클린-내성 <i>tet(K)</i>
스테필로코쿠스 에피더미디스	SE164	ATCC 12228, CLSI 품질 대조균 균주, 테트라사이클린-내성
엔테로코쿠스 파에칼리스	EF103	ATCC 29212, <i>tet-I/R</i> , 대조균 균주
엔테로코쿠스 파에칼리스	EF159	테트라사이클린-내성, <i>tet(M)</i>
엔테로코쿠스 파에칼리스	EF327	상처 분리물 (US) <i>tet(M)</i>
엔테로코쿠스 파에시움	EF404	혈액 분리물 (US) <i>tet(M)</i>
스트렙토코쿠스 뉴모니에	SP106	ATCC 49619, CLSI 품질 대조균 균주
스트렙토코쿠스 뉴모니에	SP160	테트라사이클린-내성, <i>tet(M)</i>
스트렙토코쿠스 피오게네스	SP312	2009 임상 분리물, <i>tet(M)</i>
스트렙토코쿠스 피오게네스	SP193	효능 모델을 위한 <i>S. 피오게네스</i> ; <i>tetS</i> ; 설폰아미드에 대해 민감함
해모필루스 인플루엔자	HI262	테트라사이클린-내성, 엠포실린-내성
모락셀라 카타칼리스	MC205	ATCC 8176, CLSI 품질 대조균 균주
에스테리키아 콜리	EC107	ATCC 25922, CLSI 품질 대조균 균주
에스테리키아 콜리	EC155	테트라사이클린-내성, <i>tet(A)</i>
엔테로박터 클로아카에	EC108	ATCC 13047, wt
엔테로박터 클로아카에	EC603	소변 분리물 (스페인)
에스테리키아 콜리	EC878	MG1655 <i>tolC::kan</i>

[1380]

유기체	균주 명칭	주요 특성
클렙시엘라 뉴모니에	KP109	ATCC 13883, wt
클렙시엘라 뉴모니에	KP153	테트라사이클린-내성, <i>tet(A)</i> , MDR, ESBL ⁺
클렙시엘라 뉴모니에	KP457	2009 ESBL ⁺ , CTX-M, OXA
프로테우스 미라빌리스	PM112	ATCC 35659
프로테우스 미라빌리스	PM385	소변 ESBL+ 분리물
슈도모나스 아에루기노사	PA111	ATCC 27853, wt, 대조군 균주
슈도모나스 아에루기노사	PA169	Wt, PA170-173 의 모(parent)
슈도모나스 아에루기노사	PA173	PA170 $\Delta mexX$; MexXY-(기능성 유출 펌프가 손실됨)
슈도모나스 아에루기노사	PA555	ATCC BAA-47, 야생형 균주 PAO1
슈도모나스 아에루기노사	PA556	다중-Mex 유출 펌프 녹아웃 균주
슈도모나스 아에루기노사	PA673	미국 동북중부로부터의 남성에서 카테터로부터의 2009 개의 소변 분리물
슈도모나스 아에루기노사	PA669	기관 흡인물로부터의 2009 개의 임상 분리물
슈도모나스 아에루기노사	PA693	미국 태평양 연안의 여성의 각막찰과표본으로부터의 2009 개의 분리물
슈도모나스 아에루기노사	PA1145	뮤린 폐렴 모델에서 사용된 균주
아시네토박터 바우만니이	AB110	ATCC 19606, wt
아시네토박터 바우만니이	AB250	남성성염증 분리물, MDR
스테인로포모나스 말토필리아	SM256	남성성염증 분리물, MDR
버크홀데리아 세노세파시아	BC240	남성성염증 분리물, MDR

*MDR, 다약제-내성; MRSA, 메티실린-내성 *S. 아우레우스*; MSSA, 메티실린-민감성 *S. 아우레우스*; HA-MRSA, 병원-관련 MRSA; *tet(K)*, 주요 그람-양성 테트라사이클린 유출 메커니즘; *tet(M)*, 주요 그람-양성 테트라사이클린 리보솜-보호 메커니즘; ESBL⁺, 확장 스펙트럼 β -락타마제

[1381]

[1382]

[1383]

결과

본 발명의 시험된 화합물에 대한 최소 억제 농도(MIC)의 값이 표 3, 4, 5, 6, 7 및 8에 제공된다. 표 3-8에서, A = 3개의 대조군 화합물 중에서 가장 낮은 MIC보다 낮거나 동등함; B = 3개의 대조군 화합물 중에서 가장 낮은 MIC보다 크나, 3개의 대조군 화합물 중 가장 높은 MIC보다 낮거나 동등함; C = 모든 3개의 대조군 화합물의 MIC 보다 큼; 및 ND = 결정되지 않음. 산시클린(sancycline), 미노사이클린 및 티게사이클린에 대한 MIC 값은 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 로 보고된다.

표 3. 산시클린, 미노사이클린 및 티게사이클린에 대한 본 발명의 화합물에 대한 MIC 값.

화합물 번호	MIC (µg/mL)																				
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 689	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
S6-6-1	C	C	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S6-6-2	C	C	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C
S6-6-3	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	B
S5-10-1-A	C	C	B	C	C	C	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S5-10-1-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S5-10-2-A	C	C	B	C	C	C	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S5-10-2-B	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C
S5-10-3-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	A	B	A	C	C
S5-10-3-B	B	A	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S5-10-4-A	C	C	B	B	C	B	B	B	A	A	A	C	B	C	C	C	C	B	A	C	C
S5-10-4-B	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
S4-14-1	C	C	B	B	C	B	B	C	B	B	A	B	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S4-14-2	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C
S4-14-3	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	A
S4-14-4	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	B
S4-14-5-A	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-5-B	B	C	A	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

[1384]

[1385]

화합물 번호	MIC (µg/ml)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	2921	telM	telK	telM	telM	telM	2592	telA	telC	OTC- M-15		BAA- 47						telA				
S4-14-7	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-8	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-9	C	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C	C
S4-14-10	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	C	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A
S4-14-11	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-12	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	C	C	B	B	A	B	A	A	A	C
S4-14-13	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	C	C	B	B	A	B	A	A	B	C
S4-14-14-A	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-14-B	B	C	B	B	B	B	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S4-14-16	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S4-14-17	C	C	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	C	C	C
S4-14-18	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C	B
S8-4-1	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C	A
S7-14-1-A	C	C	B	C	C	B	B	C	B	B	A	B	A	B	B	A	A	B	C	C	C	C
S7-14-1-B	C	C	B	C	C	C	B	C	B	B	B	B	A	A	A	A	A	B	C	C	C	C
S21-5-1	C	C	C	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S8-4-2	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	A	C	C	C
S7-14-2-A	C	C	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	B	A	A	A	B	B	C	C	C
S21-5-2	C	C	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	A	B	C	C	C	C
S8-4-3	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B
S7-14-3-	A	B	A	B	B	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

회합물 번호	MIC (µg/ml)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
A	2921 3	telM	telK	telM	telM	telM	2592 Z	tdA	tdC	OTX- M18		5A- 41						tdA				
S21-5-4	C	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B	B	A	A	B	A
S21-5-3	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C	C
S14-8-3- A	C	C	C	B	B	B	B	B	C	B	B	C	C	B	A	B	A	B	C	C	C	C
S14-8-3- B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	A	A	A	A	B	A	C	C	B
S14-8-1	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C	C
S14-8-2	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C	C
S19-7-1- B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	A	C	B	C	B	A	A	B	C	C	C	C
S19-7-3- A	C	C	B	C	C	C	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S19-7-3- B	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S19-7-2	C	C	B	C	C	C	B	B	B	A	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S19-7-4- A	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	B
S19-7-4- B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C	C
S19-7-5- A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C	C	B
S19-7-5- B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C	C	B
S19-7-7- A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	A	A	A	B	C	C	C	C
S19-7-7- B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	B	C	C	B
S19-7-6	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	A	A	A	A	A	C	B

화합물 번호	MIC (µg/ml)																				
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 395	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 280	SM 256	BC 240
S9-5-4	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S9-5-5	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	B	C	B
S9-5-6	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	B	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A
S20-4-1	C	C	B	B	C	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S20-4-4	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S20-4-2	C	C	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	B	B	B	B	A	A	B	B
S20-4-3	B	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C	C
S10-3-1	B	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C	C
S10-3-2	B	C	B	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	B	A	A	B	C	C
S10-3-3	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S3-7-3-A	C	C	B	C	C	B	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-3-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C
S3-7-4-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-4-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	B	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-6-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-6-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	B	B	B	A	A	C	C	C
S3-7-1-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-1-B	C	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	B	B	B	A	A	A	C	B
S3-7-7-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C
S3-7-7-B	C	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	B	B	B	A	A	A	C	C
S3-7-8-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	A	C	C
S3-7-8-B	C	B	B	B	B	B	B	B	A	C	A	C	B	C	B	B	A	A	A	A	C
S3-7-9-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	C
S3-7-9-B	B	B	A	B	B	A	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B

회합물 번호	MIC (µg/ml)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
S3-7-5	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	C
S3-7-10- A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	C	B	C	B	B	A	A	A	A	A	C
S3-7-10- B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	B	A	A	A	A	A	B
S3-7-2	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	A	A	A	A	C	C
S3-7-11	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	A	B	B	C	C
S3-7-12	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	A	B	B	C	C
S3-7-13- A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	A	A	B	B	C	C
S3-7-13- B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	A	B	B	C	C
S3-7-13- A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	A	A	B	B	C	C
S3-7-13- B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	A	B	B	C	C
S12-8-6- A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	B	C	C	C
S12-8-6- B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	B	C	C	C
S12-8-6- A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	B	C	C	C
S12-8-1- A	B	B	A	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C
S12-8-1- B	C	C	B	C	C	C	B	C	C	B	B	B	B	B	A	A	A	A	B	B	C	C
S12-8-2- A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C
S12-8-7- A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C
S12-8-3- A	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	B
S12-8-3- B	C	C	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	B	B	A	A	B	B	C	C
S12-8-4- A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	A	A	B	B	C	C

회합물 번호	MIC (µg/ml)																					
	SA 101 2921 3	SA 161 tetM	SA 158 tetK	EF 327 tetM	EF 404 tetM	SP 160 tetM	EC 107 2592 Z	EC 155 tdA	EC 878 tdC	KP 457 GTC M18	PM 385	PA 555 BA- 47	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603 tdA	AB 250	SM 256	BC 240	
A																						
S12-8-5-A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B
S12-8-8-A	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S11-3-1	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S11-3-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B
S11-3-3	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B
S16-7-1	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	C
S16-7-4	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	A	A	C
S16-7-6	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	C
S16-7-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	C
S16-7-5	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	C
S16-7-3	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S17-3-1	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	B	B	C
S17-3-2	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
S17-3-3	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	B	B	C
S17-3-10	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	B	B	A	B	A	B	B	B
S17-3-7	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C
S17-3-6	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C
S17-3-4	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B	B	A	B	B	B	A	A	B	B	A	A	A
S17-3-5	B	C	B	B	B	C	C	B	A	B	A	B	B	B	B	A	A	B	B	A	A	A
S17-3-8	B	C	B	B	B	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	A	B	A	B	B
S17-3-9	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	A	A	C
S15-10-1	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	C

회합물 번호	MIC (µg/mL)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	2921	3	3	3	3	2	2	3	3	1								2				
S15-10-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S15-10-3A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
S15-10-3-B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
산시클린	0.5	2	4	4	4	8	8	32	1	8	8	32	1	32	33	33	33	32	16	1	4	4
미노사이클린	0.0	8	0.0	32	8	2	0.5	8	0.2	8	16	16	0.1	32	33	33	33	33	8	0.5	8	8
티게사이클린	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	1	4	16	0.2	16	32	32	33	2	8	1	16	16

표 4. 산시클린, 미노사이클린 및 티게사이클린에 의한 본 발명의 화합물에 대한 MIC 값.

화합물 번호	MIC (µg/mL)														
	SA 101	SA 100	SA 161	SA 158	EF 103	EF 159	SP 106	SP 160	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
	29213	13709	161	158	29212	159	49619	160	25922	161A	19606	27853	13047	13883	161A
S13-5-1	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C
S13-5-2	C	C	B	C	B	B	C	B	C	C	C	B	C	C	C
S17-3-11	C	C	B	C	C	B	C	C	B	C	C	B	C	C	C
S9-4-1	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
S9-5-2	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A
S9-5-1	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	A	B	B
S9-5-3	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	A
S18-5-1-1	C	C	C	B	B	C	C	B	B	B	C	B	B	B	B
S18-5-2-1	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B
S18-5-1-2	C	C	B	B	B	B	C	B	B	B	A	B	B	B	B
S18-5-2-2	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
산시클린	0.5	1	2	4	8	8	0.25	8	8	32	0.25	33	8	8	32
미노사이클린	0.063	0.063	8	0.031	1	16	0.015	2	0.5	8	0.063	16	2	1	8
티게사이클린	0.063	0.063	0.125	0.063	0.031	0.063	0.016	0.016	0.031	0.5	0.25	8	0.25	0.125	1

[1392]

[1393]

표 5. 산시클린, 미노사이클린 및 티게사이클린에 비한 본 발명의 화합물에 대한 MIC 값.

화합물 번호	MIC (µg/mL)																					
	SA 101	SA 191	SA 161	SA 158	SE 164	EF 159	SP 106	SP 160	SP 312	HI 262	MC 205	EC 107	EC 155	KP 153	KP 194	PM 112	PA 555	PA 556	AB 250	SM 256	BC 240	
	292		testM	testK	122	testM	496	testM		339	817	259	testA	testA	7E+	356						
S22-4-5-A	C	C	C	B	B	C	B	B	C	C	C	B	B	B	B	C	C	C	C	A	C	C
S22-4-6-B	C	B	B	B	A	B	A	B	B	C	B	B	B	B	B	B	C	C	A	A	C	C
S22-4-5-B	B	B	B	B	A	B	A	B	B	C	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	B	C
산시클린	0.5	8	2	4	4	8	0.2	5	8	4	0.5	8	32	32	32	4	32	1	16	1	1	4
미노사이클린	0.06	8	8	0.03	0.12	16	0.0	15	2	16	1	0.5	8	8	32	8	16	0.1	8	0.5	8	8
티게사이클린	0.06	0.5	0.13	0.06	0.12	0.06	0.0	16	0.0	0.02	1	0.0	0.5	1	8	1	16	0.2	8	1	1	16

[1394]

[1395]

표 6. 산시클린, 미노사이클린 및 티게사이클린에 비한 본 발명의 화합물에 대한 MIC 값.

화합물 번호	MIC (µg/ml)																						
	SA 101	SA 161	SA 168	EF 327	EF 404	SP 160	SP 312	EC 107	EC 155	EC 878	EC 880	EC 882	KP 457	PM 385	PA5 55	PA 556	PA 884	PA 689	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	292	tet M	tetK	tet M	tet M	tet M	tet M	259	tetA	lolC	lpx C	imp	ctx- M45		BAA -47		351		tetA				
S22-4-1-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	C
S22-4-1-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	A	B	B	B	B	A	C	C	C
S22-4-2-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	C
S22-4-2-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	B	C	C
S22-4-3-B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	A	B	B	B	B	C	C	C	C	C
S22-4-3-A	C	B	C	C	B	B	B	C	B	C	C	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C	C
S22-4-8-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	C	C	C	B	C
S22-4-9-A	C	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	B	B	A	B	B	B	B	C	C	C	C	C
산시클린	0.5	2	4	4	4	8	4	8	32	1	0.2	0.2	8	8	32	1	4	16	32	16	1	4	4
미노사이클린	0.0	8	0.0	32	8	2	16	0.5	8	0.2	0.0	0.0	8	16	16	0.1	1	8	33	8	0.5	8	8
티게사이클린	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.0	1	4	16	0.2	0.0	1	2	8	1	16	16
	63	25	63	63	31	15	15	3	0.5	31	15	15	1	4	16	5	63	1	2	8	1	16	16

[1396]

[1397]

표 7. 산시클린, 미노사이클린 및 티게사이클린에 비한 본 발명의 화합물에 대한 MIC 값.

화합물 번호	MIC (µg/ml)																			
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 07	EC 155	EC 878	EC 880	EC 882	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	EC 803	AB 250	SM 256	BC 240
2921 3	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 07	EC 155	EC 878	EC 880	EC 882	KP 457 <td>PM 385</td> <td>PA 555</td> <td>PA 556</td> <td>PA 1145</td> <td>EC 803</td> <td>AB 250</td> <td>SM 256</td> <td>BC 240</td> <td></td>	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	EC 803	AB 250	SM 256	BC 240	
S23-4-1-A	C	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S23-4-1-B	C	B	C	B	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	B	A	C	
S23-4-2-A	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	
S23-4-2-B	C	C	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B	C	B	C	C	
산시클린	0.5	2	4	4	8	8	32	1	0.25	0.25	8	8	32	1		32	16	1	4	
미노사이클린	0.06	8	0.03	32	8	2	8	0.25	0.02	0.02	8	16	16	0.13		33	8	0.5	8	
티게사이클린	0.06	0.13	0.06	0.06	0.03	0.02	0.0	0.03	0.02	0.02	1	4	16	0.25	16	2	8	1	16	

[1398]

[1399]

표 8. 산시클린, 미노사이클린 및 티게사이클린에 대한 본 발명의 화합물에 대한 MIC 값.

화합물 번호	MIC (µg/mL)																					
	SA 101	SA 181	SA 138	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 153	EC 878	KP 487	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 699	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	2921 3	tdM	tdK	tdM	tdM	tdM	2592 2	tdA	tdC	CTX- M16		BAY- 47		Vincur 08				tdA				
S22-4-4-A	C	C	B	B	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	B	B	C	C
S22-4-4-B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	B
S22-4-7	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	A	B	A	A	C
S22-4-10-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	A	A	A	C
S22-4-10-B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	A	A	B	B	B	B	A	A	A	A	A	B
S22-4-11-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B
S22-4-11-B	C	C	B	C	C	B	B	C	B	B	A	B	B	B	A	A	A	B	B	C	C	C
S22-4-12-A	C	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	A	A	C	C
S22-4-12-B	A	B	A	B	B	B	A	B	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	A	B	B	C
S22-4-15-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	B	B	C	C
S22-4-17-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	B
S22-4-13-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	A	C	B
S22-4-14-A	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	B
S22-4-20A	B	B	B	A	A	A	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A

[1400]

[1401]

화합물 번호	MIC (µg/ml)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 185	EC 878	KP 487	PM 385	PA 595	PA 596	PA 1145	PA 699	PA 673	PA 693	EC 603	AB 280	SM 296	BC 240	
S22-4-21-A	SA 101 2921 3	SA 161 tdM	SA 158 tdK	EF 327 tdM	EF 404 tdM	SP 160 tdM	EC 107 2992 2	EC 185 tdA	EC 878 tdC	KP 487 CTC- M-16	PM 385	PA 595 BAK- 47	PA 596	PA 1145 Vincour 08	PA 699	PA 673	PA 693	EC 603 tdA	AB 280	SM 296	BC 240	
S22-4-16-A	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S22-4-18-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	B
S22-4-22-A	A	B	B	B	B	A	B	B	A	A	A	A	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A
S22-4-19-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C	C
S23-4-3-B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	B	A	A	A	B	A	A	B	B
S23-4-4-A	B	C	B	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C	C
S23-4-4-B	C	C	B	B	C	B	A	A	A	B	A	A	B	B	B	B	A	A	A	A	A	B
S23-4-5-B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C
S23-4-6-A	C	C	B	C	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S23-4-6-B	B	B	B	A	B	A	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	A	B	B	B
S23-4-7-A	C	C	B	B	C	B	B	C	C	B	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S23-4-7-B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C
S23-4-8-A	C	C	B	C	C	C	B	C	C	B	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S23-4-8-B	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C

화합물 번호	MIC (µg/mL)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	2921	tdM	tdK	tdM	tdM	tdM	2922	tdA	tdC	CTC M-15		BAA- 47		Viscour 08				tdA				
S24-4-2- A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C
S24-4-2- B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C
S24-4-1- A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C
S24-4-1- B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B
S24-4-3- A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C
S24-4-3- B	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B
S24-4-9- A	C	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
S24-4-9- B	C	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S24-4-9- C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S24-4-9- D	C	C	B	C	C	B	C	B	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S24-4- 11-A	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S24-4- 11-B	C	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S24-4- 10-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C
S24-4- 10-B	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
S24-4- 12-A	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C

회합물 번호	MIC (µg/mL)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	2921	161M	158K	327M	404M	160M	2892	155A	878C	457M-15		555A-47		1145Vineur ce				603A				
S24-4-12-B	C	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	B	A	B	C	C	C
S24-5-13-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-14-A	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	B	A	B	A	C	C
S24-4-14-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-15	C	C	B	C	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	B	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-5-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-5-B	C	C	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	C	C	B	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-4-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	C	C
S24-4-4-B	C	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	B	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-7-A	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	A	B	A	C	C
S24-4-7-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-6-A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-6-B	C	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-8-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B	A	B	C	C	C
S24-4-8-B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	B	A	B	C	C	C

회합물 번호	MIC (µg/mL)																				
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
S25-4-3- A	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-3- B	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-3- C	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-4- A	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-4- B	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-4- C	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-5- A	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-5- B	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-5- C	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-2- A	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-2- B	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-2- C	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-1- A	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-1- B	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-1- C	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S25-4-6	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S26-4-1- A	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S26-4-1- B	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S26-4-1- C	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S26-4-2- A	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S26-4-2- B	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
S26-4-2- C	101	161	158	327	404	160	107	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240

화합물 번호	MIC (µg/ml)																					
	SA 101	SA 161	SA 138	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 803	AB 250	SM 256	BC 240	
S26-4-4-A	SA 2921 3	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	2592 2	tetA	tdcC	CTX- M-15		BAL- 47		Vincour 08				tetA				
S26-4-4-B	A	B	A	B	B	A	A	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B		A	A	A	B
S26-4-5-A	B	B	B	B	B	A	B	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A		A	A	A	B
S27-4-3	C	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	C	B	B	B	B	B		B	C	C	C
S27-4-7	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B		B	C	C	C
S27-4-8-A	A	B	B	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A		B	C	C	C
S27-4-1-A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A		B	A	C	A
S27-4-1-B	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A		B	A	C	B
S27-4-9-B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A		B	A	B	A
S27-4-10-B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A		B	A	B	A
S27-4-11-B	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A		B	A	C	B
S27-4-5	B	B	A	A	A	A	B	B	A	B	A	B	B	A	A	A	A		B	A	C	C
S27-4-4	B	B	B	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A		B	B	C	C
S27-4-12-B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A		B	A	C	C
S27-4-6	B	B	A	A	A	A	B	B	B	B	C	B	B	B	B	B	B		B	A	C	C
S27-4-13-A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A		B	A	C	B
S27-4-13-B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A		B	A	C	B

화합물 번호	MIC (µg/mL)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	2921 3	161 tetM	158 tetK	327 tetM	404 tetM	160 tetM	107 2592	155 tetA	878 tdc	457 CTX- M-15	385	555 BAA- 47	556	1145 Vincour or	669	673	693	603 tetA	250	256	240	
S27-4-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	B	B	A	B	A	C	C	C
S27-4-14-B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	C	C	B
산시클린	0.5	2	4	4	4	8	8	32	1	8	8	32	1	32	33	33	33	32	16	1	4	4
미노사이클린	0.0	8	0.0	32	8	2	0.5	8	0.2	8	16	0.1	3	32	33	33	33	33	8	0.5	8	8
클린	6	8	3	32	8	2	0.5	8	5	8	16	3	3	32	33	33	33	33	8	0.5	8	8
티게사이클린	0.0	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	0.0	1	4	0.2	5	16	32	32	33	2	8	1	16	16
클린	6	3	6	6	3	2	3	3	3	3	4	16	5	16	32	32	33	2	8	1	16	16

[1407]

[1408] **마우스 폐렴 연구.**

[1409] **유기체:** *K. 뉴모니에* UNT023-1(KPC 생성 균주)

[1410] **동물:** 암컷 CD-1 마우스(22±2 g)(Harlan laboratories)

[1411] **전처리:** 부분적 중성구감소증에 대해 -4일에 사이토크산(Cytoxan) 150 mg/kg IP (이전 독력 연구를 기초로 함).

[1412] **감염 절차:** 0.15 mL의 케타민 HCl(40 mg/kg b.w.) + 자일라진(6 mg/kg b.w.) 혼합물을 IP 주사하여 마우스를 마취시켰다. 마취된 마우스에 0.05 mL의 지정된 접종물(약 6 - 7 log₁₀ CFU/마우스의 최종 감염 용량)을 비내(IN) 접종하였다. IN 접종을 위해, 점적액을 외부 콧구멍에 적하시키고, 흡입을 기다렸다. 접종 후, 각각의 마우스를 이의 우리에 다시 두고, 회복을 위해 모니터하였다.

[1413] **처리:** 각 용량 그룹에 대해 감염 2시간 후에 투여를 개시하였고, 감염 12시간 후에 두번째 용량을 투여하였다.

[1414] **종점:** 24시간 폐 CFU 수. 동물을 CO₂ 흡입을 통해 안락사시키고, 이의 폐를 무균 분리시키고, 균질화시키고,

회석시키고, CFU 결정을 위해 플레이팅하였다.

[1415] 결과: 결과는 표 9에 요약되어 있다.

[1416] 표 9.

그룹	시험 품목	MIC (µg/mL)	mg/kg/ 용량	경로/투여 요법 (주사 후 시간)	평균 log ₁₀ CFU/쌍 폐	표준편차	24시간으로- 부터의 Log ₁₀ 변화 대조군	2시간으로- 부터의 Log ₁₀ 변화 대조군
1	S4-14-14-A	0.0625	40	IV, BID @ 2 및 12 hrs	6.32	0.19	-3.18	-1.22
2			15		6.71	0.61	-2.79	-0.83
3			5		9.16	0.29	-0.33	1.63
4	S4-14-5-A	0.0625	40		6.69	0.45	-2.81	-0.85
5			15		7.51	0.32	-1.99	-0.03
6			5		9.11	0.14	-0.38	1.58
7	S5-10-3-B	0.125	40		6.28	0.18	-3.21	-1.26
8			15		6.92	0.20	-2.58	-0.62
9			5		7.62	0.28	-1.88	0.08
10	티게사이클린	1	80		8.27	0.22	-1.23	0.73
11	비히클, 24시간 대조군				9.50	0.21		1.96
12	2시간 감염 대조군				7.54	0.19	-1.96	

[1417]