(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0023330
(43) 공개일자 2022년03월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01) *A61P 3/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 7/00* (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01) *C07D 493/10* (2006.01)
C07D 495/10 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7034437
(22) 출원일자(국제) 2020년03월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년10월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/024654
(87) 국제공개번호 WO 2020/198323
국제공개일자 2020년10월01일
(30) 우선권주장
62/823,374 2019년03월25일 미국(US)
62/874,773 2019년07월16일 미국(US)

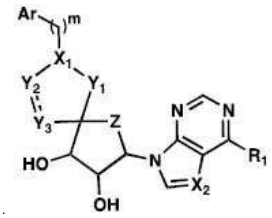
(71) 출원인
캘리포니아 인스티튜트 오브 테크놀로지
미국 91125 캘리포니아주 파사데나 이. 캘리포니아 블러바드 1200 엠/씨 6-32
1200 파마 엘엘씨
미국, 90230 캘리포니아, 컬버 시티, 브리스톨 파크웨이 6100
더 리전트 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미국 94607-5200 캘리포니아주 오클랜드 플랭크린 스트리트 1111 12층
(72) 발명자
오보일, 브렌단, 엠.
미국, 캘리포니아주 91016, 엘 니도 에비뉴 몬로비아, 247
리브스, 코리, 엠.
미국, 캘리포니아주 90027, 프로스펙트 에비뉴 로스엔젤레스 4634
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 아이피에스

전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 발명의 명칭 **PRMT5 억제제 및 이의 용도**

(57) 요 약

본 개시내용은 화학식 (I) 내지 (V)의 화합물 및 이의 제조 방법을 기재하고 있다. 본 개시내용의 화합물은 PRMT5 활성의 억제제로서 그리고 암 및 다른 질환의 치료 방법에 유용하다.



(화학식 I)

(52) CPC특허분류
A61K 31/5383 (2013.01)
A61P 3/00 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 7/00 (2018.01)
C07D 491/107 (2013.01)
C07D 493/10 (2013.01)
C07D 495/10 (2013.01)
C07D 498/04 (2013.01)

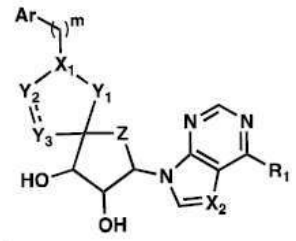
(72) 발명자
힐프, 저스틴, 에이.
미국, 캘리포니아주 91801, 웨스트몬트 드라이브 알함브라 104
스톨츠, 브라이언, 엠.
미국, 캘리포니아주 91108, 산 마리노, 이. 캘리포니아 블러바드 1954
바트버거, 마이클, 디.
미국, 캘리포니아주 91423, 디-105 셔먼 오크스, 벤투라 캐년 에비뉴. 4471
위튼버거, 스티븐, 제이.
미국, 캘리포니아주 91403, 셔먼 오크스, 벨리 비스타 블러바드 14664
로슨, 올리버, 씨.
미국, 캘리포니아주 91016, 더블유. 라임 에비뉴 몬로비아 534
맥더모트, 마티나, 에스.
미국, 캘리포니아주 90095-7191, 수트920 로스앤젤레스, 윌셔 블러바드 10889
오브라이언, 넬, 에이.
미국, 캘리포니아주 90095-7191, 수트920 로스앤젤레스, 윌셔 블러바드 10889
슬라몬, 데니스
미국, 캘리포니아주 91367, 캘버트 스트리트 우드랜드 힐즈 23122

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 I)

상기 식에서:

는 이중 결합 또는 단일 결합이고;

Ar은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1, 2, 또는 3개의 선택적 치환기는 할로겐, 하이드록실, 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R_a)_2$, $-C(O)O(R_a)$, $-C(O)R_a$, $-N(R_a)_2$, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐로부터 독립적으로 선택되고;

R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 $N(R_a)_2$이고;

X_1 및 X_2 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고;

Y_1은 $(CH_2)_n$ 또는 C(O)이고, 단, Y_2 또는 Y_3이 C(O)인 경우, Y_1은 C(O)일 수 없고;

Y_2는 CH_2, C(O), S, SO_2, O 또는 NR_a이고, 단:

Y_1 또는 Y_3이 C(O)인 경우, Y_2는 C(O)일 수 없고; 그리고

는 단일 결합이고;

Y_3는 CH_2 또는 C(O)이고, 단:

Y_1 또는 Y_2가 C(O)인 경우, Y_3은 C(O)일 수 없고; 그리고

는 단일 결합이거나; 또는

Y_2 및 Y_3는 CH이고, 그리고 는 이중 결합이고;

Z는 CH_2, O, S 또는 NH이고;

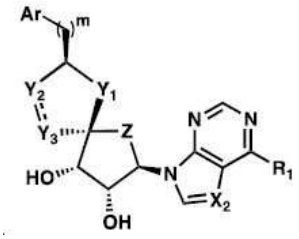
각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고; 그리고

n은 1 또는 2이다.

청구항 2

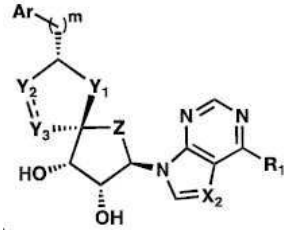
청구항 1에 있어서, 화학식 Ia의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 Ia).

청구항 3

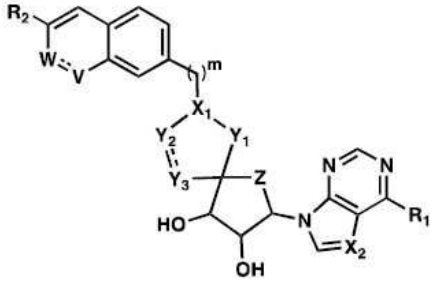
청구항 1에 있어서, 화학식 Ib의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 Ib).

청구항 4

화학식 II의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 II)

상기 식에서:

각 경우에서의 ⋯ 는 독립적으로 이중 결합 또는 단일 결합이고;

R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 N(R_a)$_2$이고;

R_2는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, -C(O)NH_2, -C(O)N(R_a)$_2$, -C(O)O(R_a), -C(O)R_a, -N(R_a)$_2$, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이고;

W는 C(R_b) 또는 C(O)이고, 단, V는 NH이고, 그리고 W가 C(O)인 경우, W와 V 사이의 ⋯ 는 단일 결합이고;

V는 CH, NH 또는 N이고, 단, W는 C(R_b)이고, 그리고 V가 CH 또는 N인 경우, W와 V 사이의 ⋯ 는 이중 결합이고;

X_1 및 X_2 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고;

Y_1은 (CH_2)$_n$ 또는 C(O)이고, 단, Y_2 또는 Y_3이 C(O)인 경우, Y_1은 C(O)일 수 없고;

Y_2는 CH_2, C(O), S, SO_2, O 또는 NR_a이고, 단:

Y_1 또는 Y_3이 C(O)인 경우, Y_2는 C(O)일 수 없고; 그리고

Y_2와 Y_3 사이의 ⋯ 는 단일 결합이고;

Y_3는 CH_2 또는 C(O)이고, 단:

Y_1 또는 Y_2가 C(O)인 경우, Y_3은 C(O)일 수 없고; 그리고

Y_2와 Y_3 사이의 ⋯ 는 단일 결합이거나; 또는

Y_2 및 Y_3는 CH이고, 그리고 Y_2와 Y_3 사이의 ⋯ 는 이중 결합이고;

Z는 CH_2, O, S 또는 NH이고;

각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

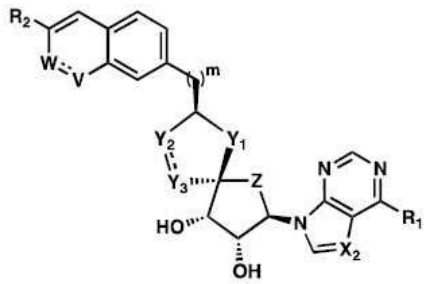
R_b는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R_a)_2$, $-C(O)O(R_a)$, $-C(O)R_a$, $-N(R_a)_2$, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이고;

m은 0, 1, 2 또는 3이고; 그리고

n은 1 또는 2이다.

청구항 5

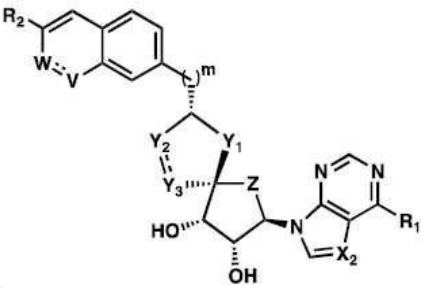
청구항 4에 있어서, 화학식 IIa의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 IIa).

청구항 6

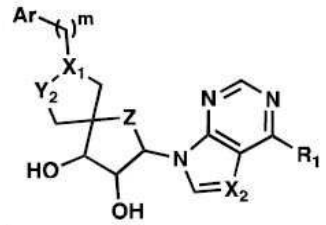
청구항 4에 있어서, 화학식 IIb의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 IIb).

청구항 7

화학식 III의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 III)

상기 식에서:

Ar은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1, 2, 또는 3개의 선택적 치환기는 할로겐, 하이드록실, 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R_a)_2$, $-C(O)O(R_a)$, $-C(O)R_a$, $-N(R_a)_2$, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐로부터 독립적으로 선택되고;

R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 $N(R_a)_2$이고;

X_1 및 X_2 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고;

Y_2는 CH_2, S, O 또는 $N(R_a)$이고;

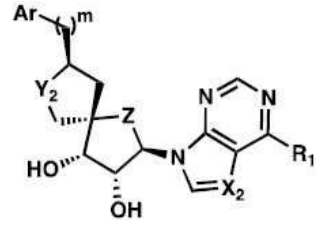
Z는 CH_2, O, S 또는 NH이고;

각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고; 그리고

m은 0, 1, 2 또는 3이다.

청구항 8

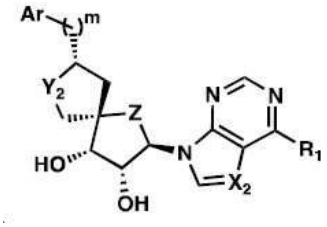
청구항 7에 있어서, 화학식 IIIa의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 IIIa).

청구항 9

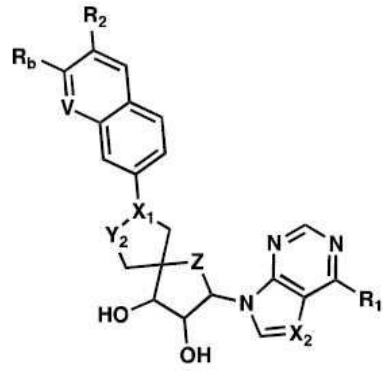
청구항 7에 있어서, 화학식 IIIb의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 IIIb).

청구항 10

화학식 IV의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 IV)

상기 식에서:

R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 N(R_a)$_2$이고;

R_2는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, -C(O)NH_2, -C(O)N(R_a)$_2$, -C(O)O(R_a), -C(O)R_a, -N(R_a)$_2$, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이고;

X_1 및 X_2 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고;

V는 CH 또는 N이고;

Y_2는 CH_2, S, O 또는 N(R_a)이고;

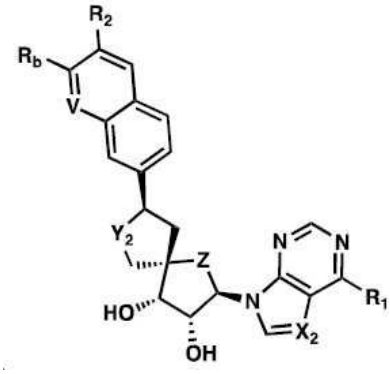
Z는 CH_2, O, S 또는 NH이고;

각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고; 그리고

R_b는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, -C(O)NH_2, -C(O)N(R_a)$_2$, -C(O)O(R_a), -C(O)R_a, -N(R_a)$_2$, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이다.

청구항 11

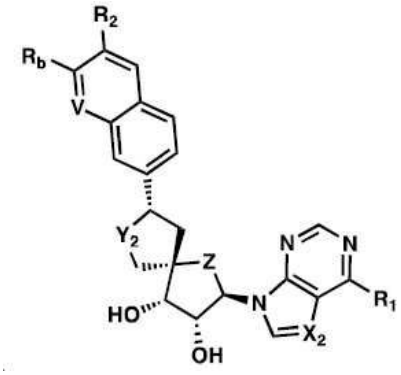
청구항 7에 있어서, 화학식 IVa의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 IVa).

청구항 12

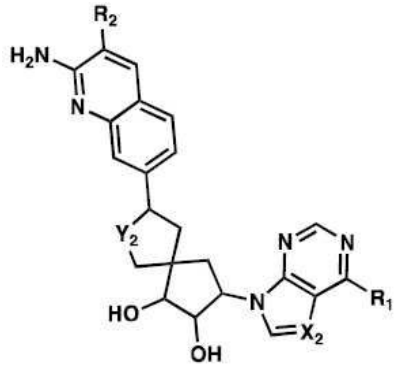
청구항 7에 있어서, 화학식 IVb의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 IVb).

청구항 13

화학식 V의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 V)

상기 식에서:

R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 N(R_a)$_2$이고;

R_2는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, -C(O)NH_2, -C(O)N(R_a)$_2$, -C(O)O(R_a), -C(O)R_a, -N(R_a)$_2$, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이고;

X_2는 CH 또는 N이고;

Y_2는 CH_2, S, O 또는 N(R_a)이고;

각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고; 그리고

상기 화합물은 약 100 nM 이하의 PRMT5 IC_{50}을 갖는다.

청구항 14

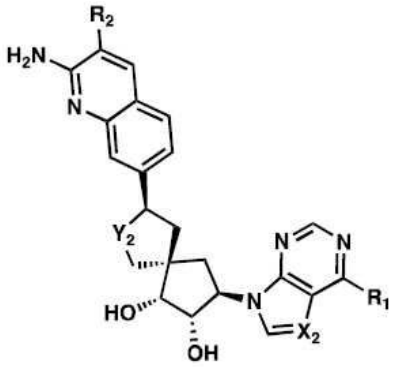
청구항 13에 있어서, 상기 화합물은 표 4의 약물 내성 세포주에 대해 약 60% 이하의 최대 효과의 평균 퍼센트를 갖는, 화합물.

청구항 15

청구항 13 또는 14에 있어서, 상기 화합물은 표 4의 약물-감수성 세포주에 대해 약 60% 이상의 최대 효과의 평균 퍼센트를 갖는, 화합물.

청구항 16

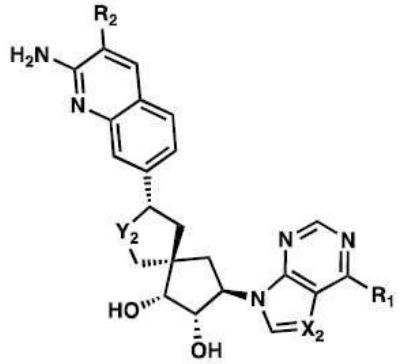
청구항 13에 있어서, 화학식 Va의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 Va).

청구항 17

청구항 13에 있어서, 화학식 Vb의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



(화학식 Vb).

청구항 18

청구항 1, 4, 7 또는 10 중 어느 한 항에 있어서, X_1은 CH인, 화합물.

청구항 19

청구항 1 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 CH인, 화합물.

청구항 20

청구항 1 내지 17 중 어느 한 항에 있어서, X_2는 N인, 화합물.

청구항 21

청구항 4, 5, 6, 10, 11 또는 12 중 어느 한 항에 있어서, V는 N인, 화합물.

청구항 22

청구항 4, 5, 6, 10, 11 또는 12 중 어느 한 항에 있어서, R_b는 Cl 또는 NH_2인, 화합물.

청구항 23

청구항 4, 5, 6, 10, 11 또는 12 중 어느 한 항에 있어서, R_b는 NH_2인, 화합물.

청구항 24

청구항 1 내지 12 또는 18 내지 23 중 어느 한 항에 있어서, Z는 CH_2인, 화합물.

청구항 25

청구항 1 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, Y_2는 N(H) 인, 화합물.

청구항 26

청구항 1 내지 24 중 어느 한 항에 있어서, Y_2는 O인, 화합물.

청구항 27

청구항 1 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 Cl 또는 NH_2인, 화합물.

청구항 28

청구항 1 내지 26 중 어느 한 항에 있어서, R_1은 NH_2인, 화합물.

청구항 29

청구항 4 내지 6 또는 10 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 Cl 또는 Br인, 화합물.

청구항 30

청구항 4 내지 6 또는 10 내지 28 중 어느 한 항에 있어서, R_2는 Br인, 화합물.

청구항 31

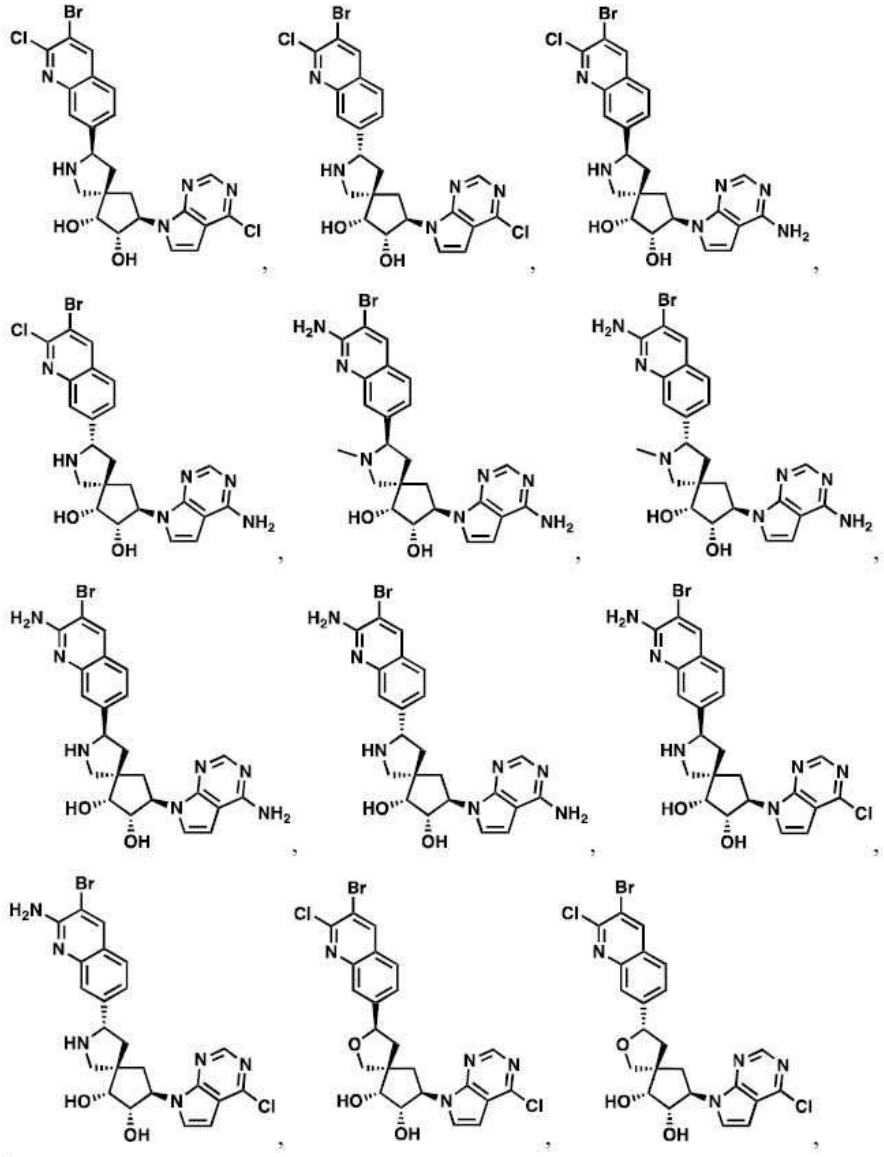
청구항 4 내지 7 중 어느 한 항에 있어서, X_1은 CH이고, X_2는 CH이고, V는 N이고, R_b는 NH_2이고, Z는 CH_2이고, Y_2는 N(H)이고, R_1은 Cl 또는 NH_2이고, 그리고 R_2는 Br인, 화합물.

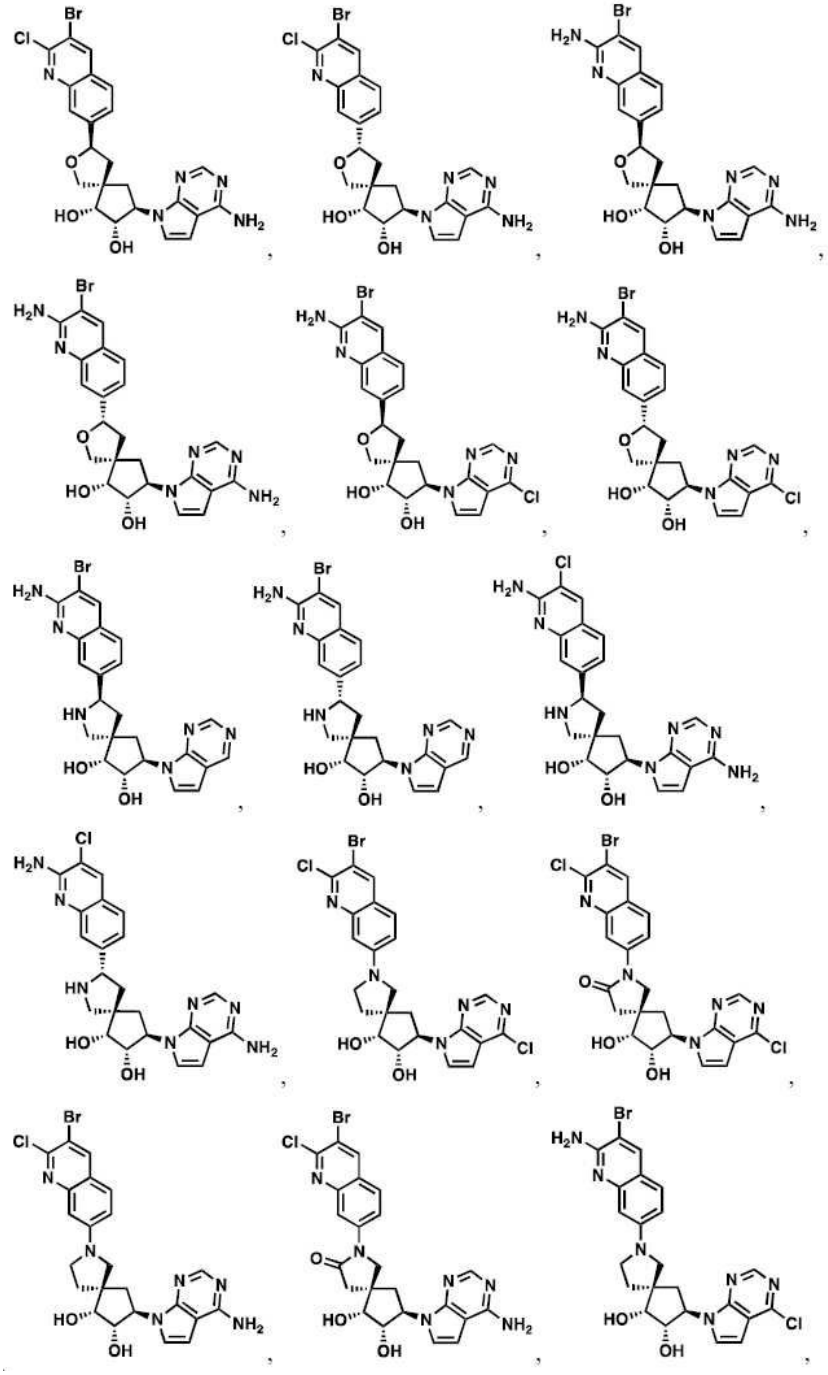
청구항 32

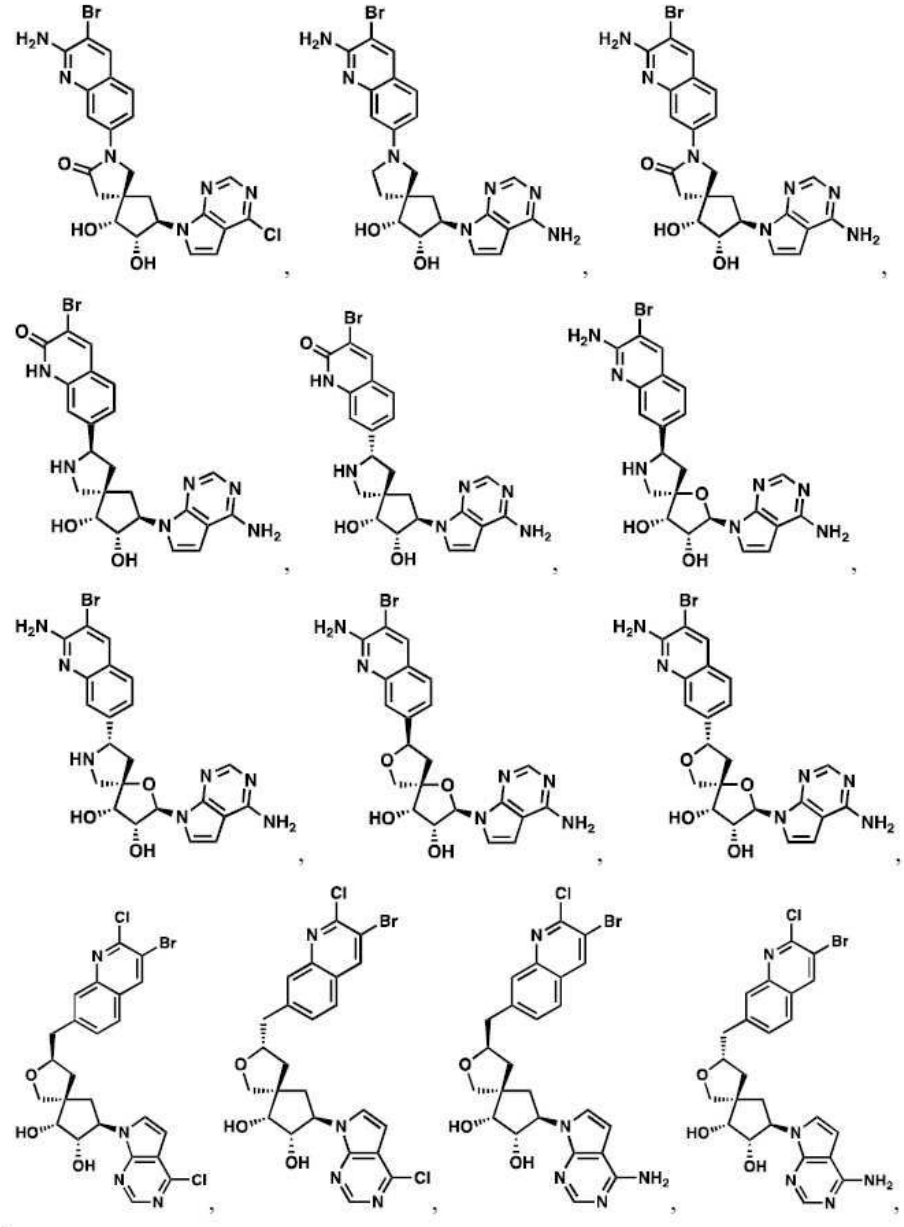
청구항 10에 있어서, X_1은 CH이고, X_2는 CH이고, V는 N이고, R_b는 NH_2이고, Z는 CH_2이고, Y_2는 N(H) 또는 O이고, R_1은 Cl 또는 NH_2이고, 그리고 R_2는 Br인, 화합물.

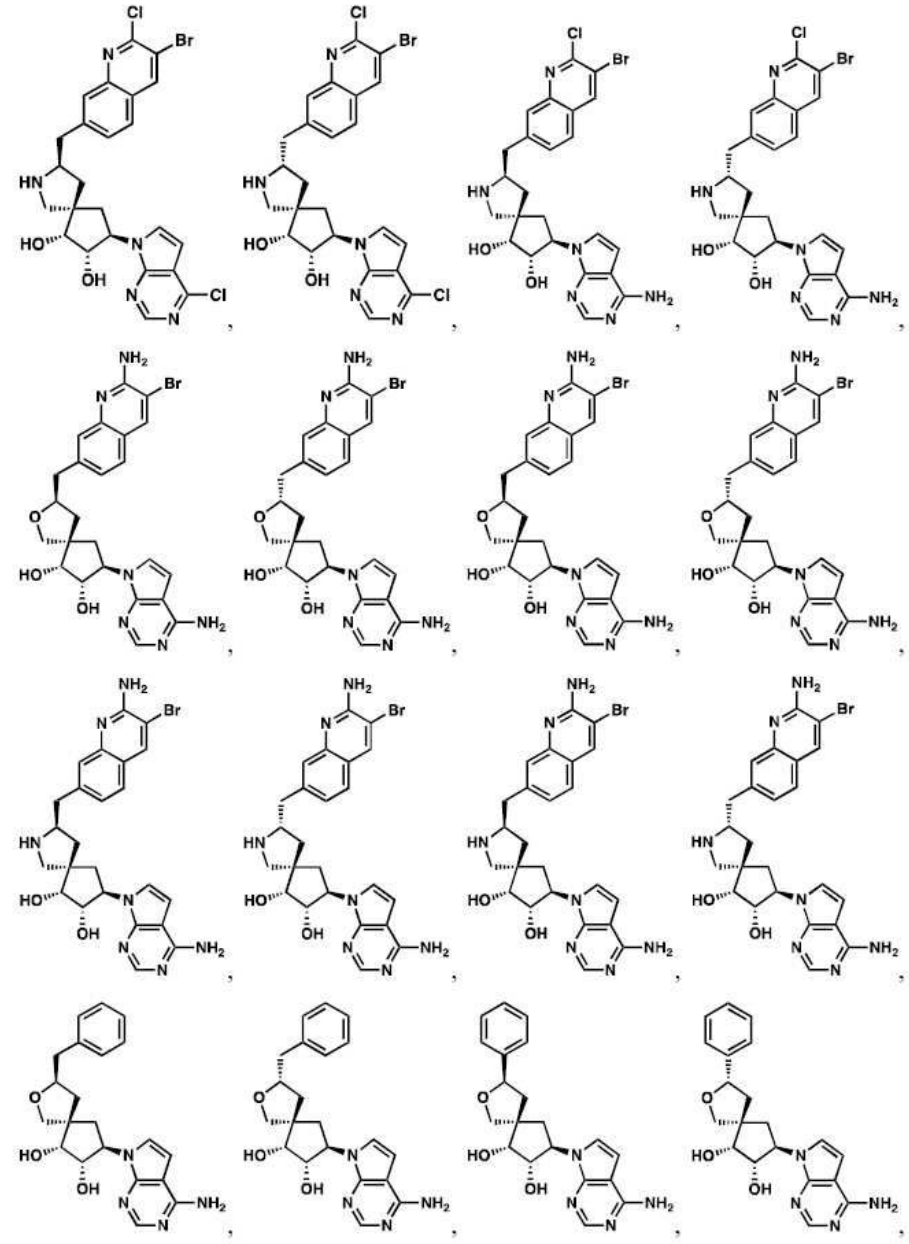
청구항 33

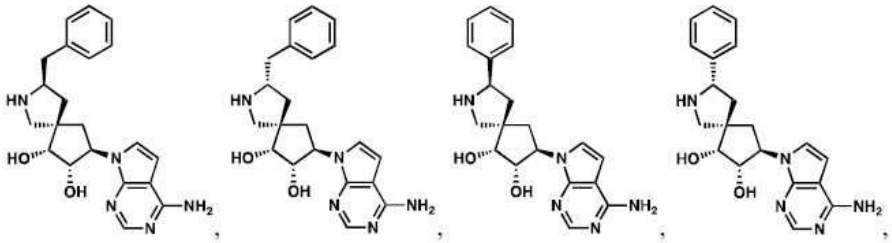
하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:

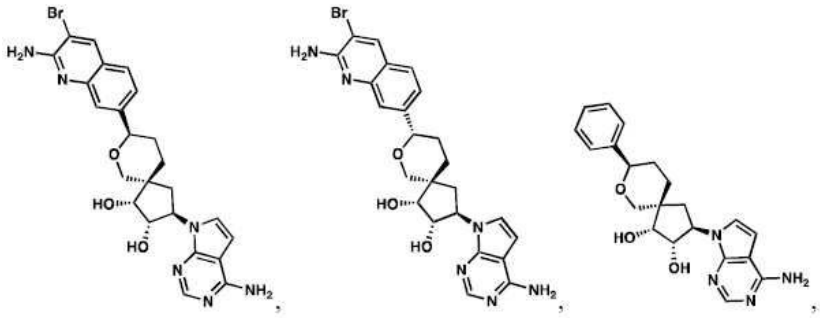


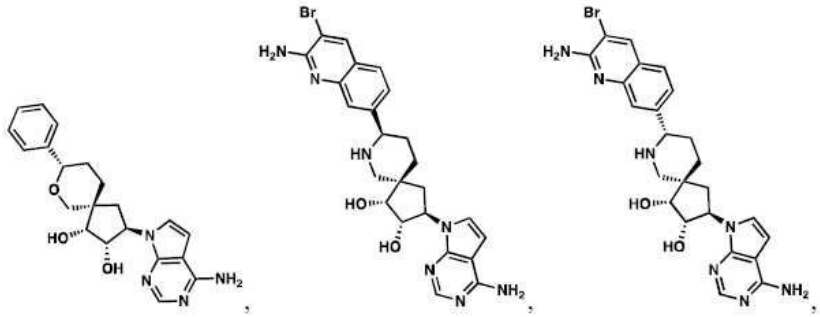


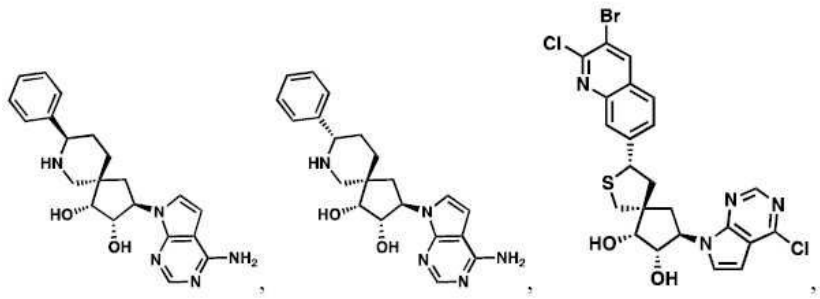


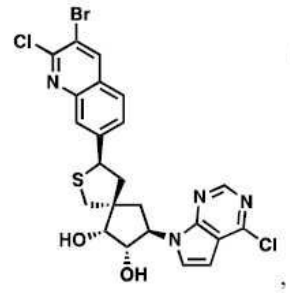
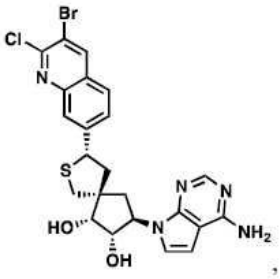
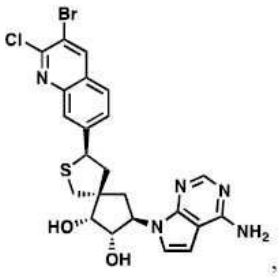
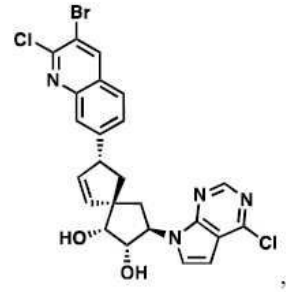
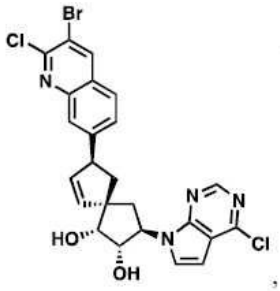
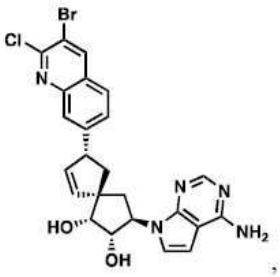
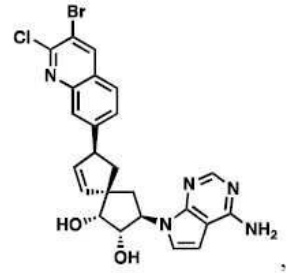


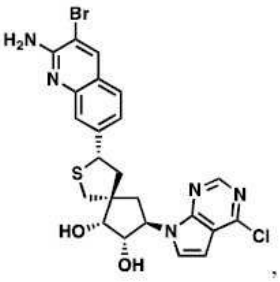
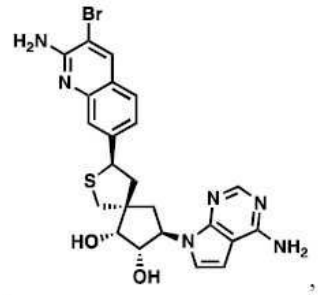
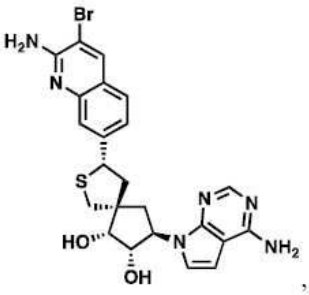
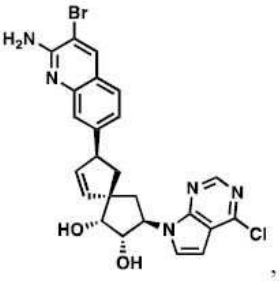


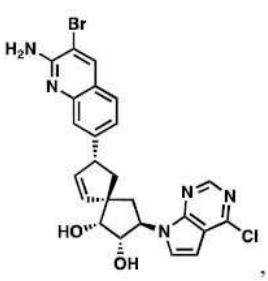
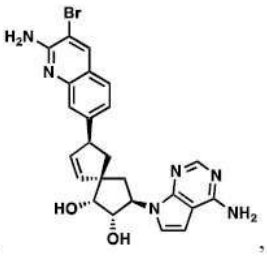
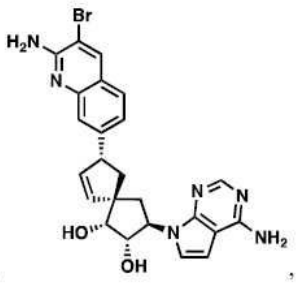
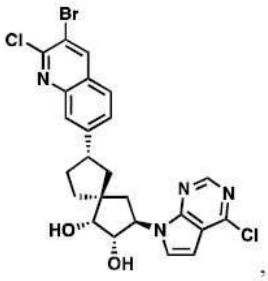
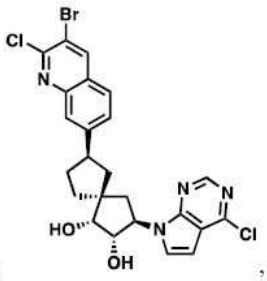
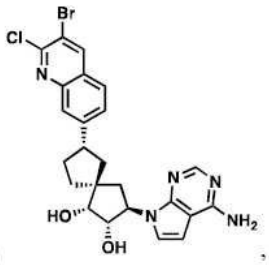
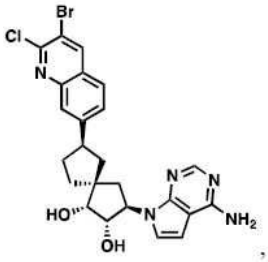
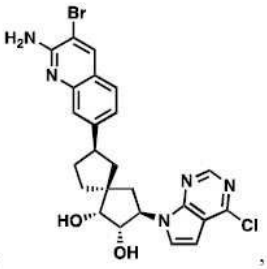
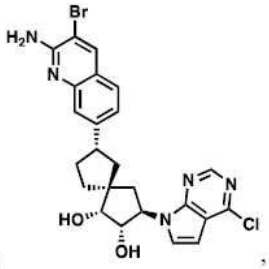
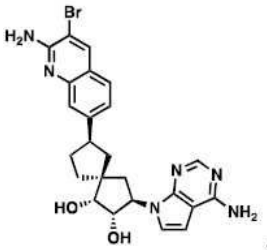
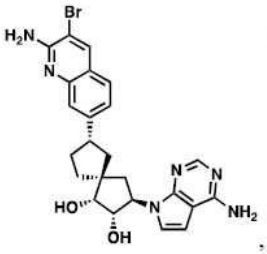


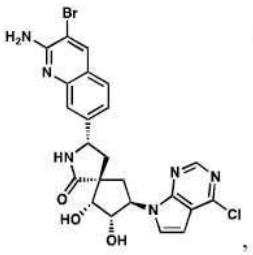
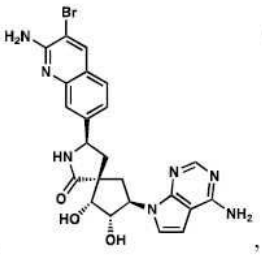
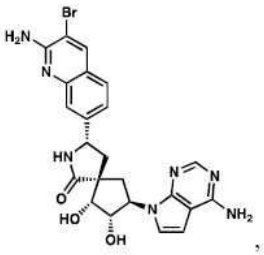
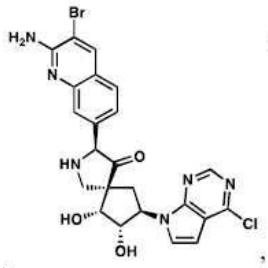
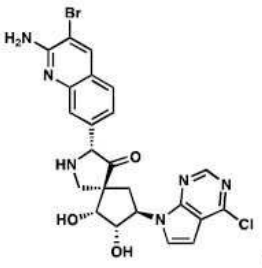
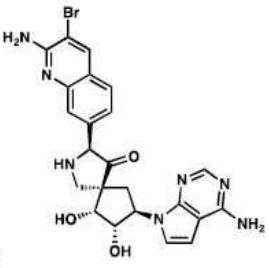


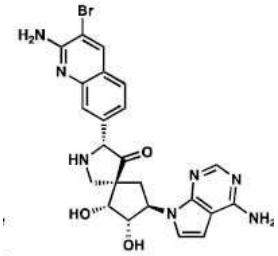



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

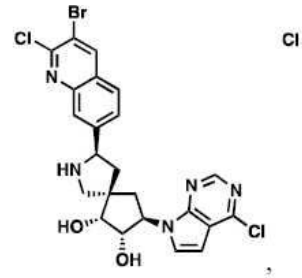
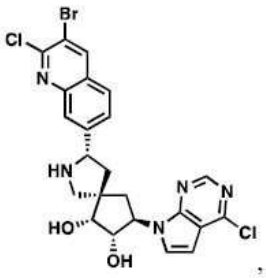
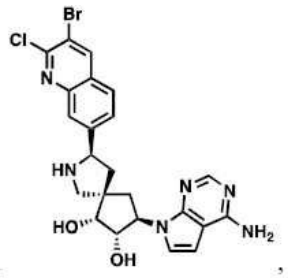
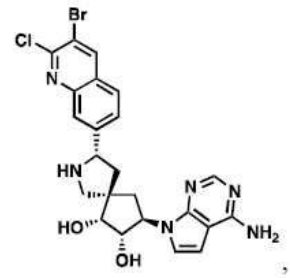
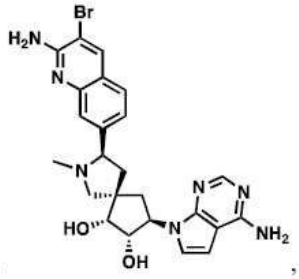
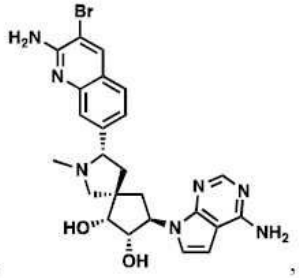
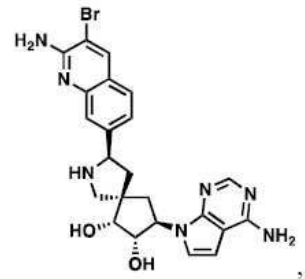
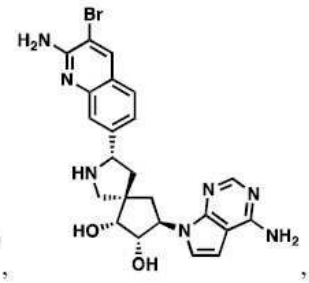
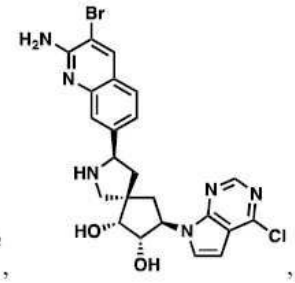
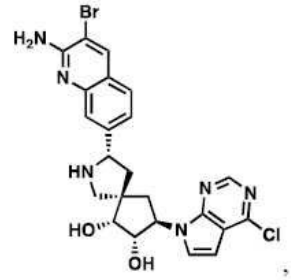
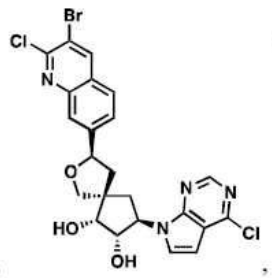

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

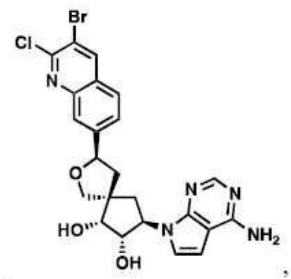
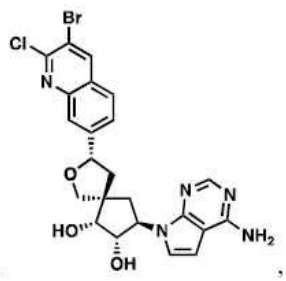
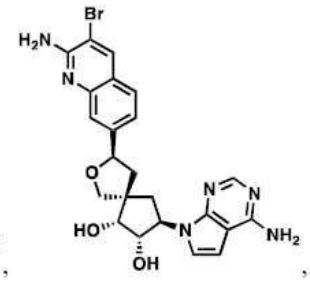
,

,

,

,

,

,

및

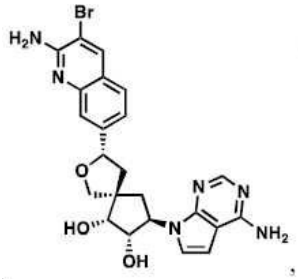
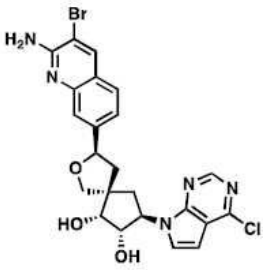
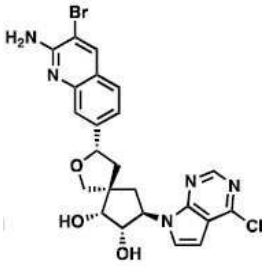


청구항 34

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:

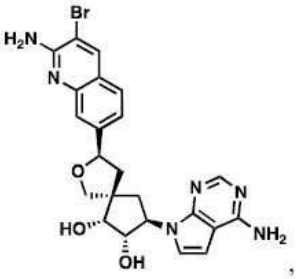
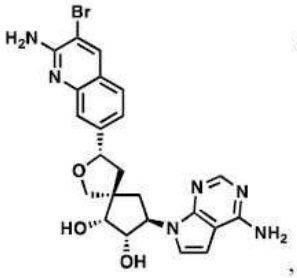












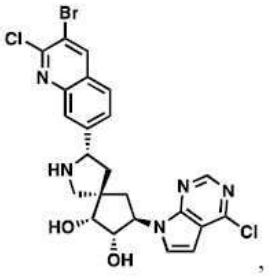
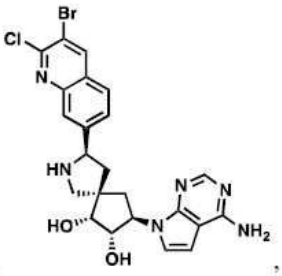
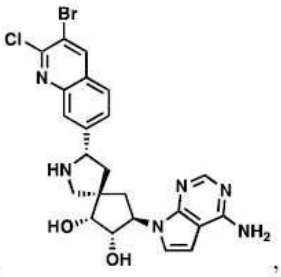
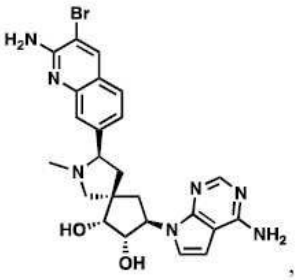
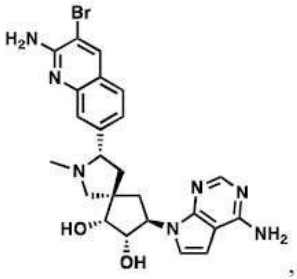
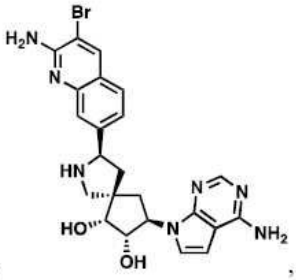
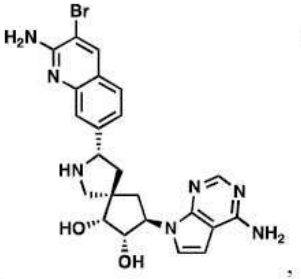
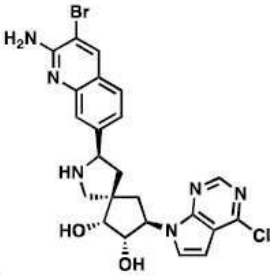
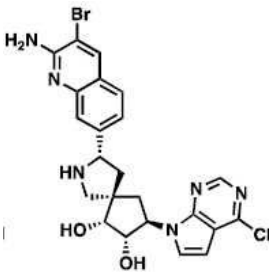





,

,

및 .

청구항 35

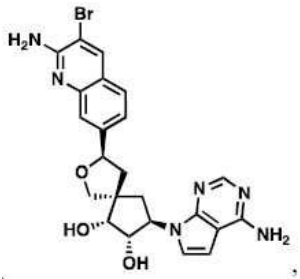
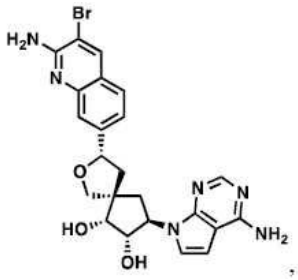
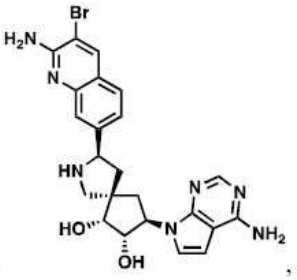
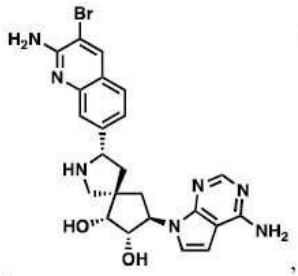
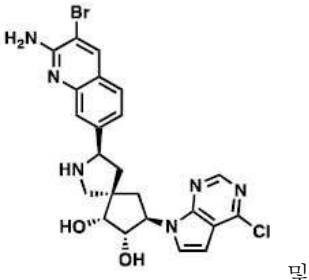
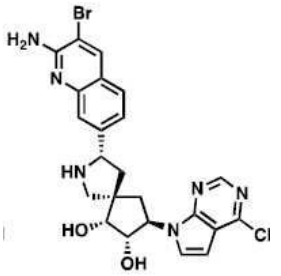
하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

및 .

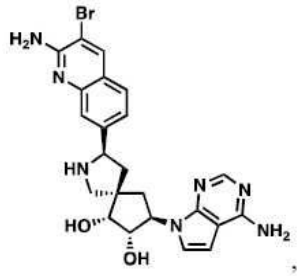
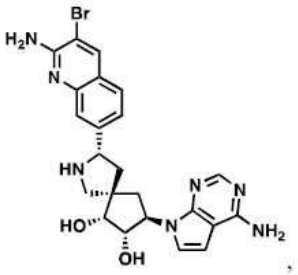
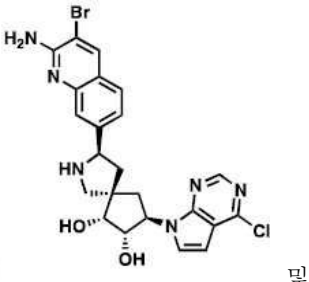
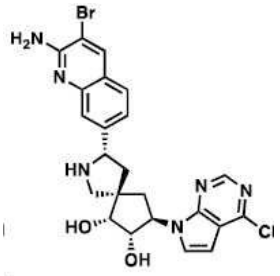
청구항 36

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:


,

,

,

,

,

및
.

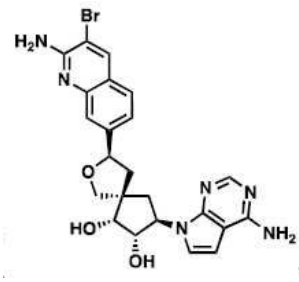
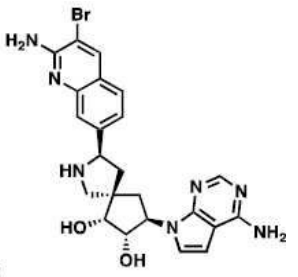
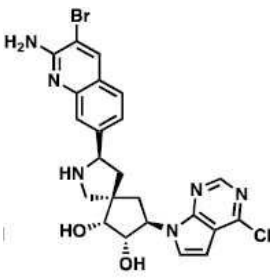
청구항 37

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:


,

,

및

.

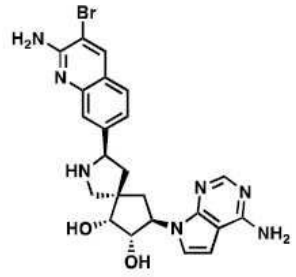
청구항 38

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:

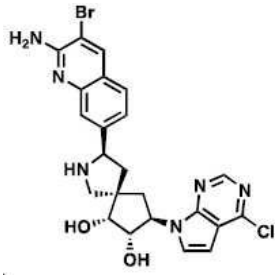

,

,

및
.

청구항 39

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



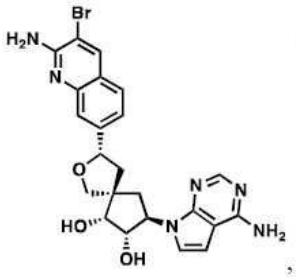
및



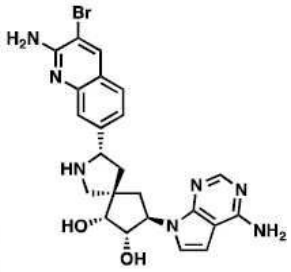
.

청구항 40

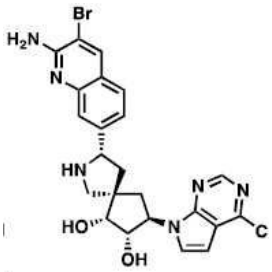
하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



,



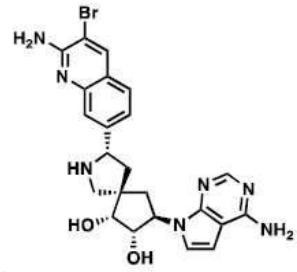
및



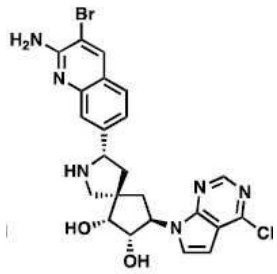
.

청구항 41

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



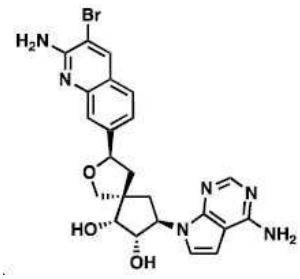
및



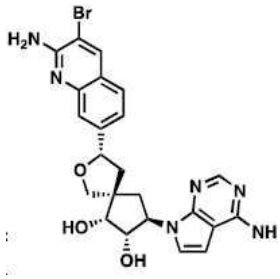
.

청구항 42

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



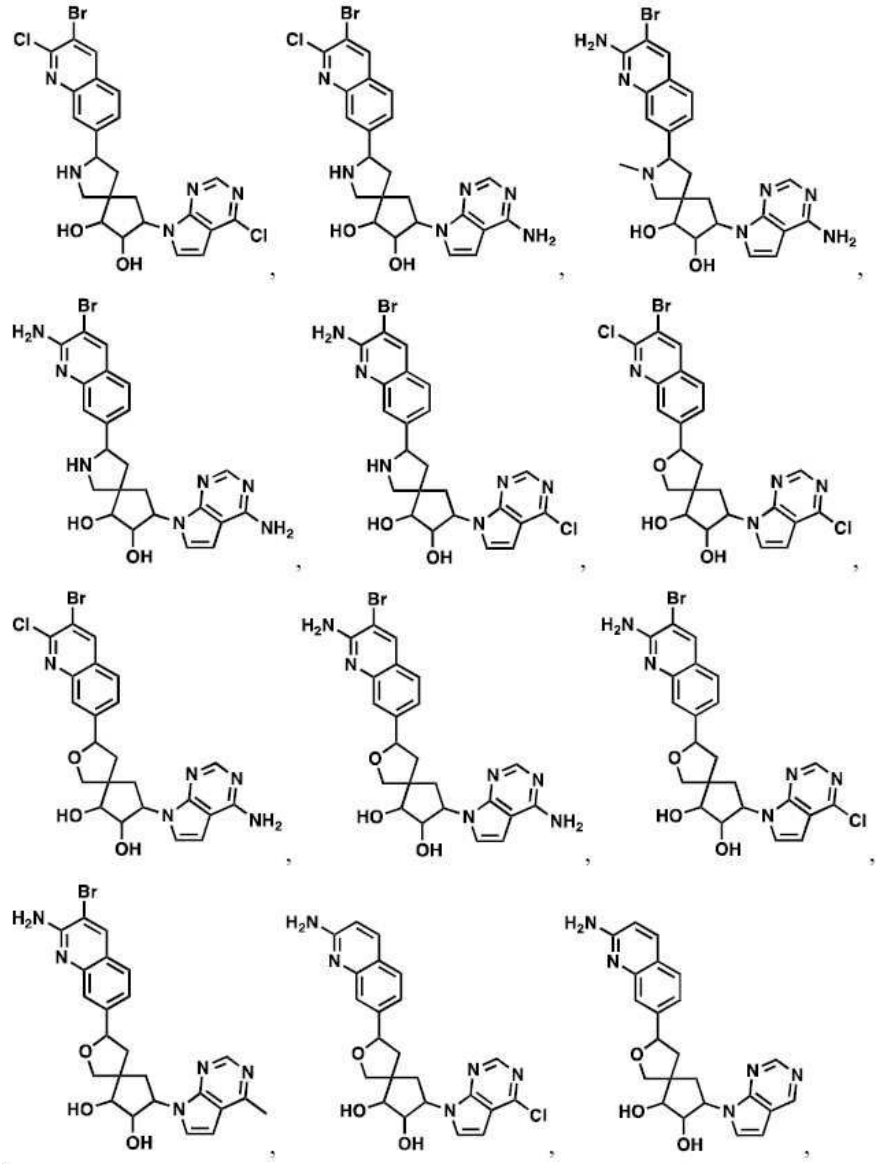
및

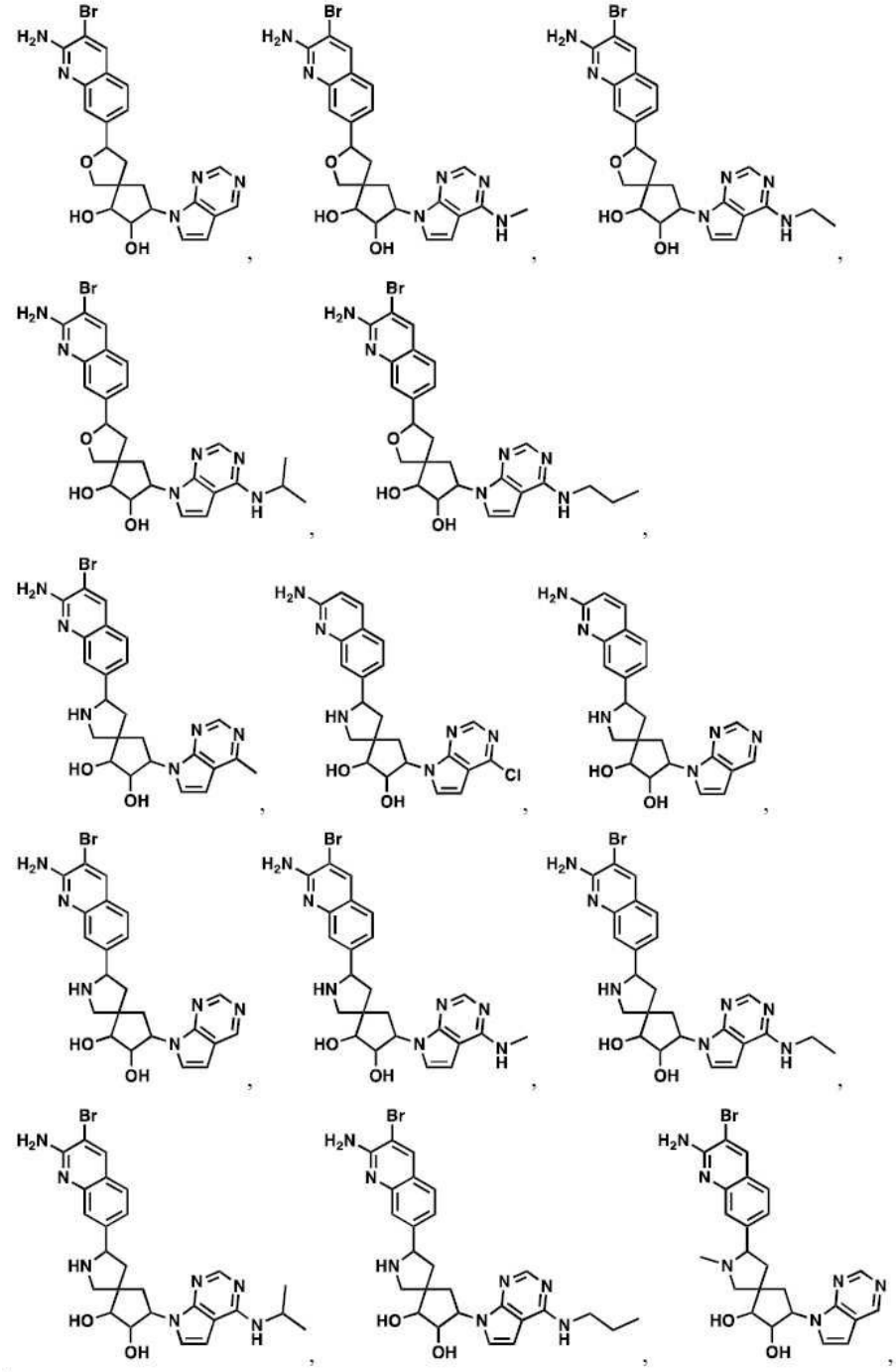


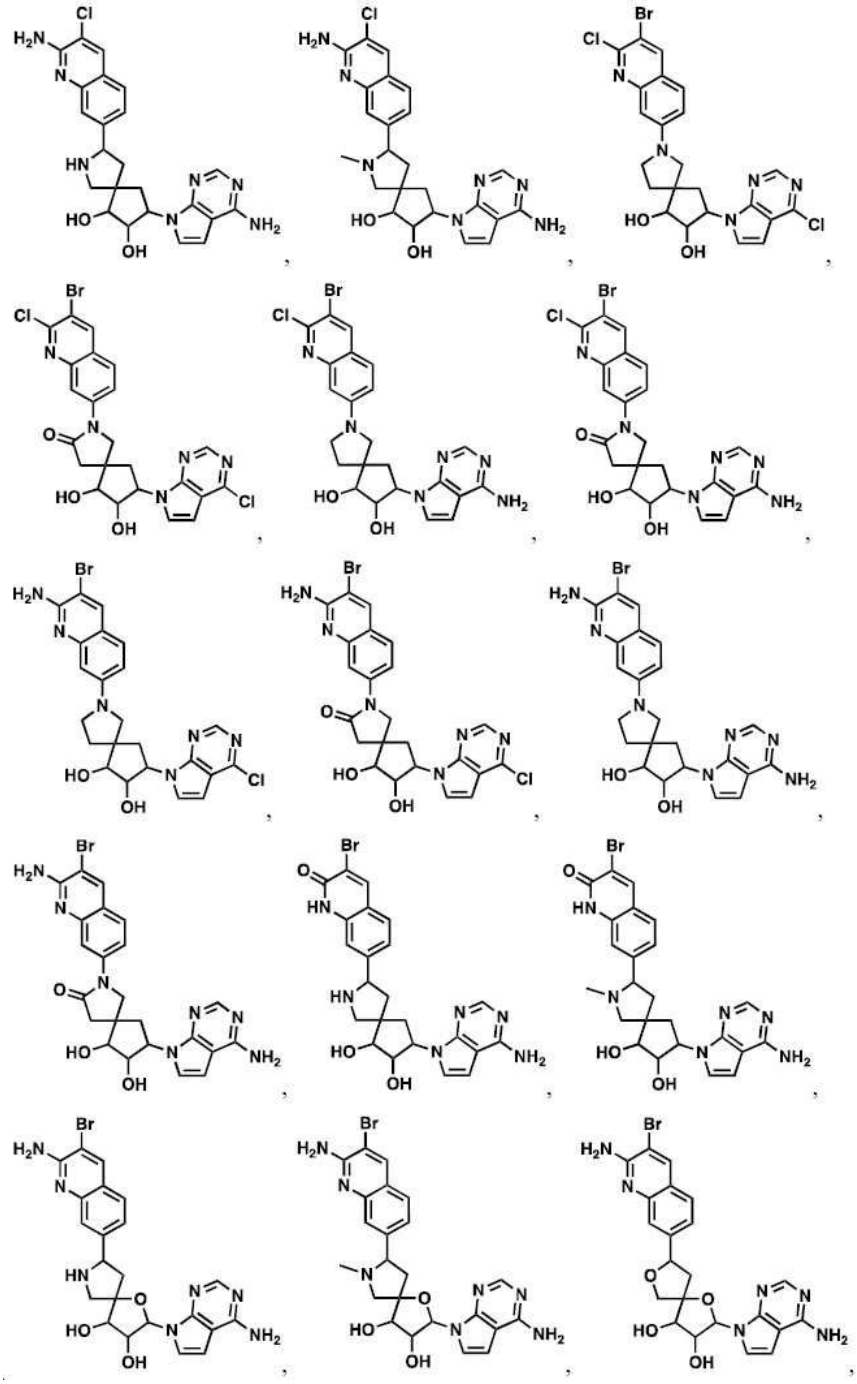
.

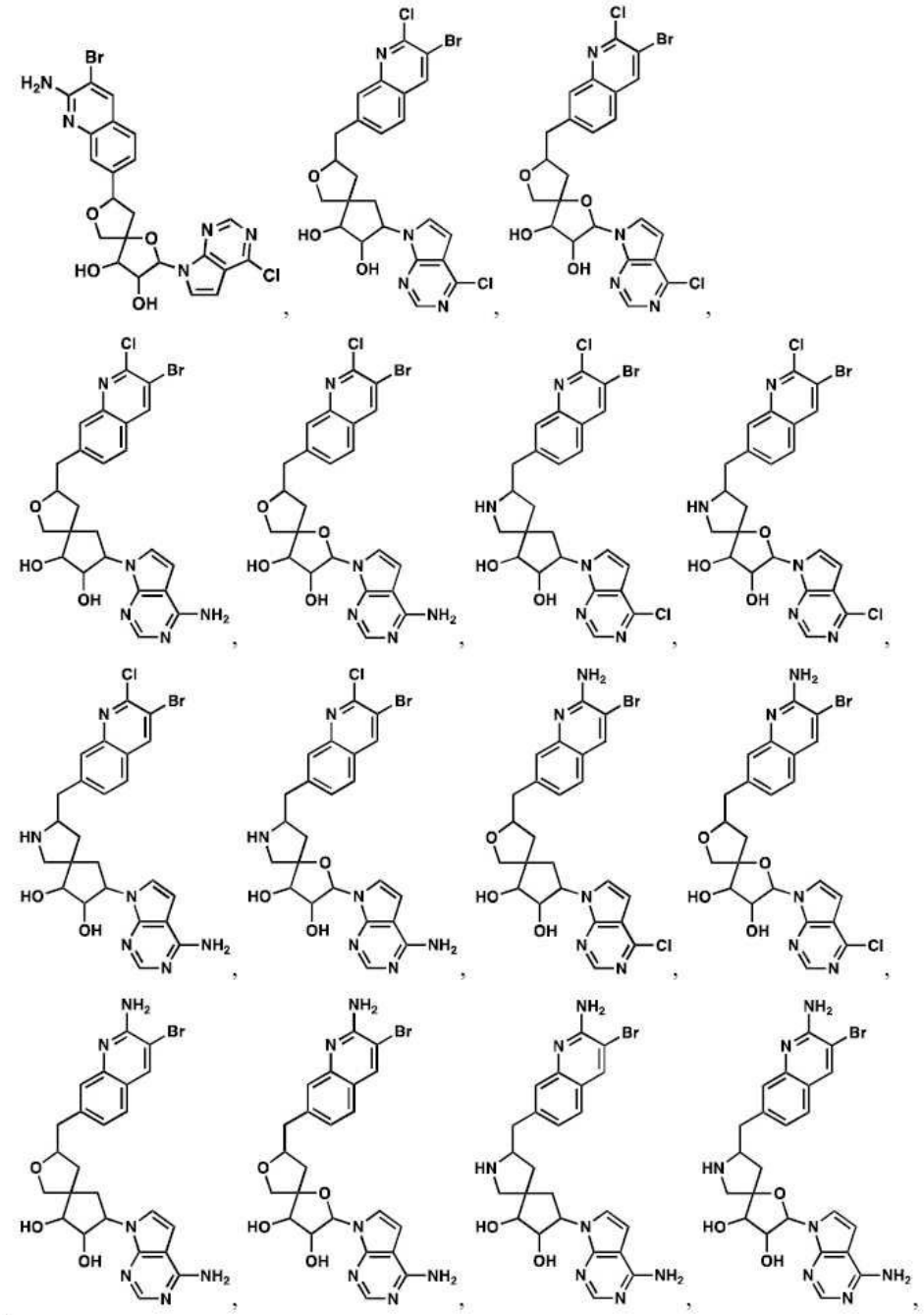
청구항 43

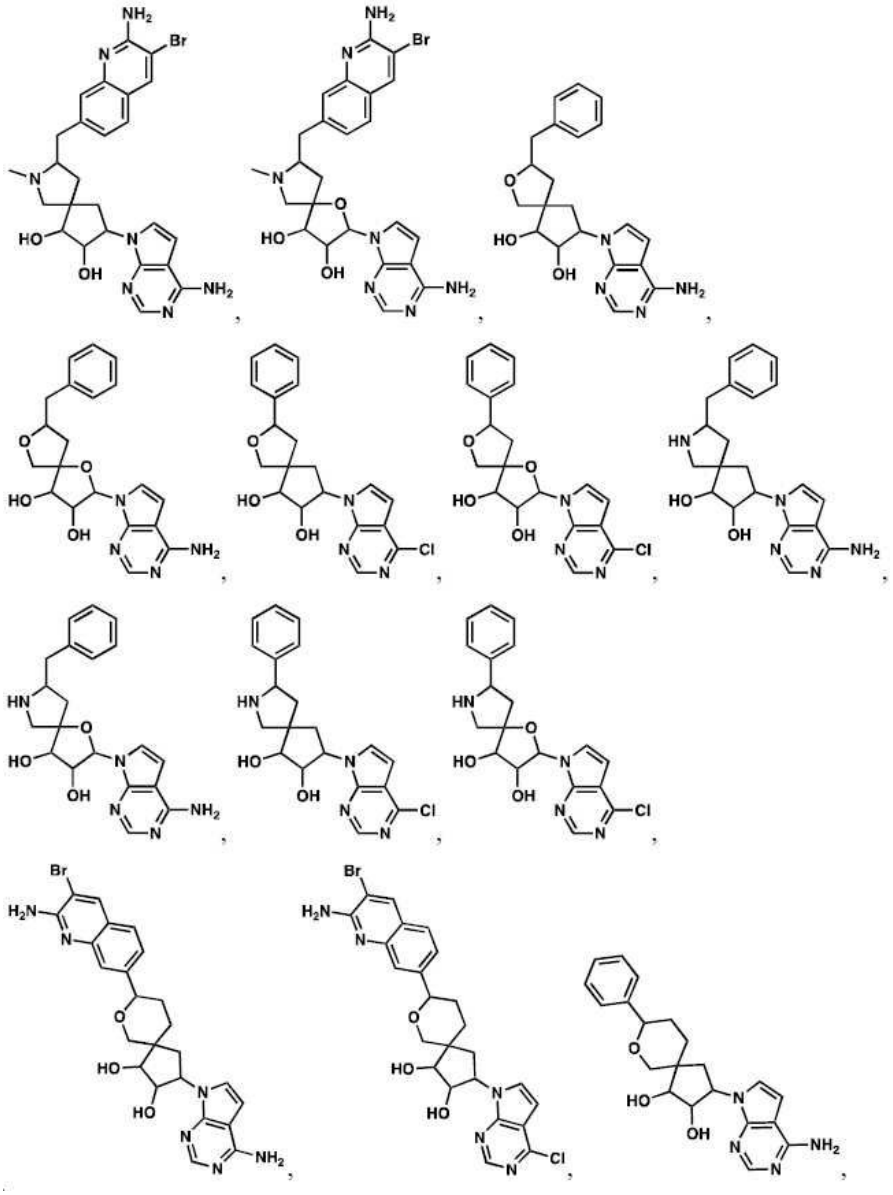
하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:

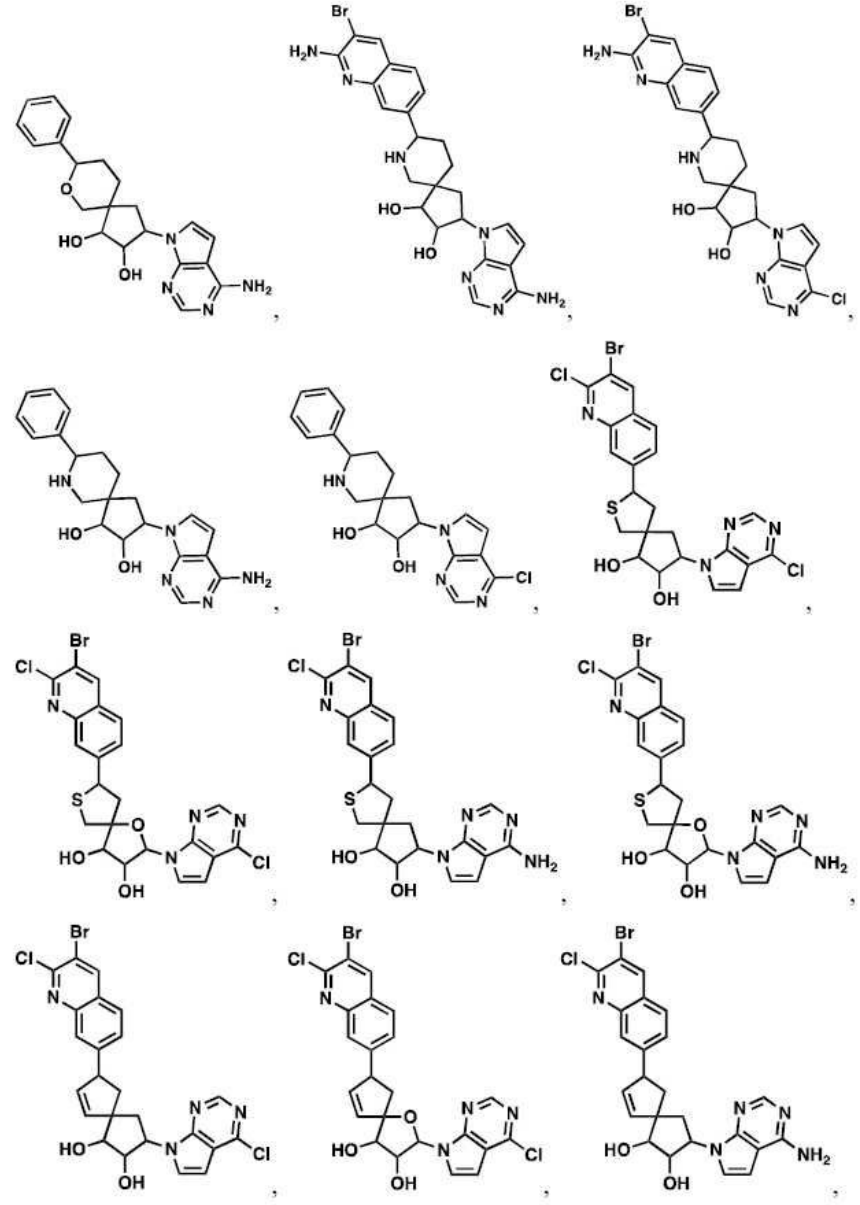


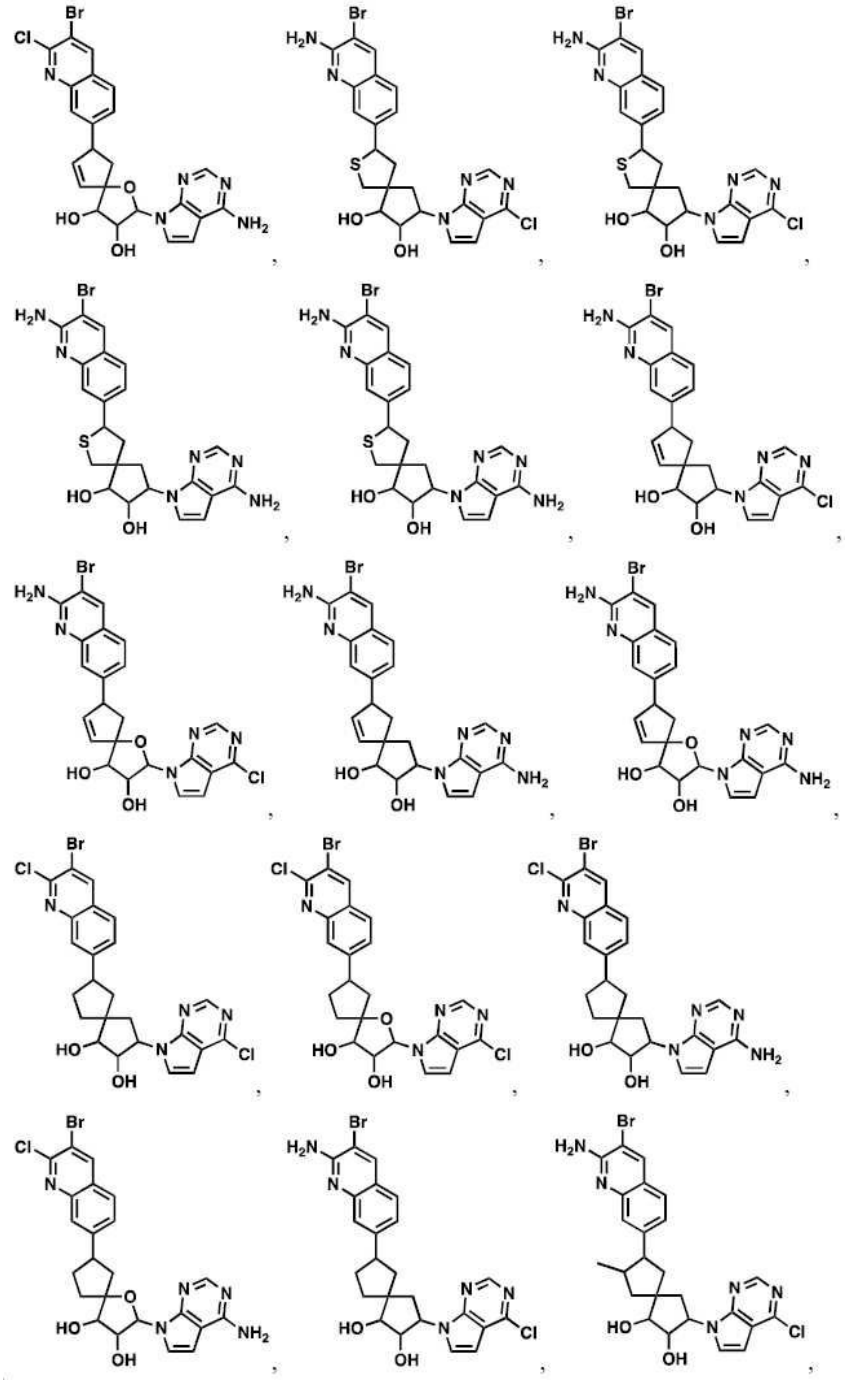


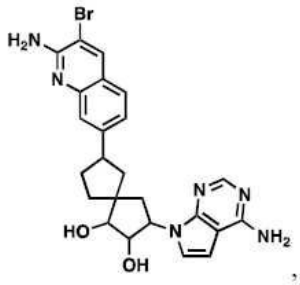
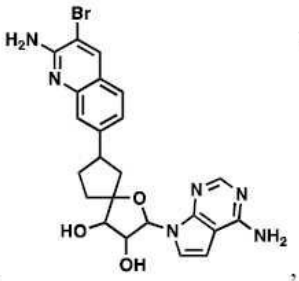
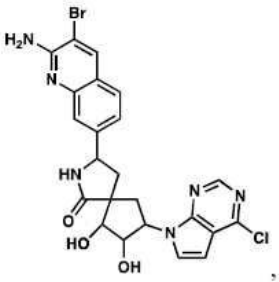
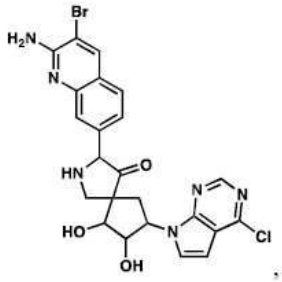
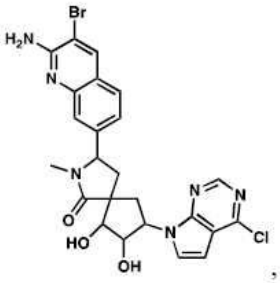
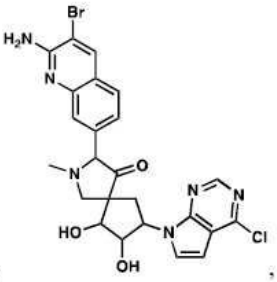
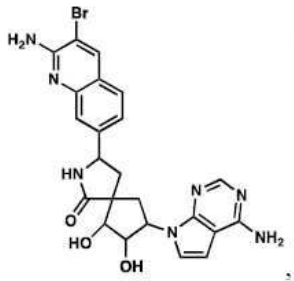
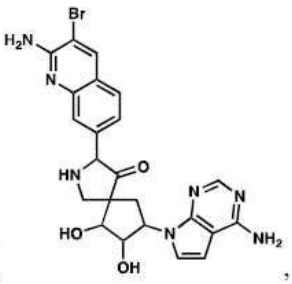
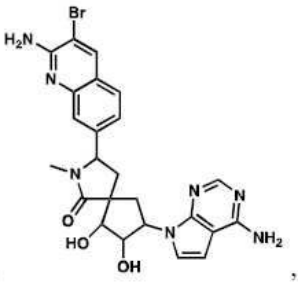
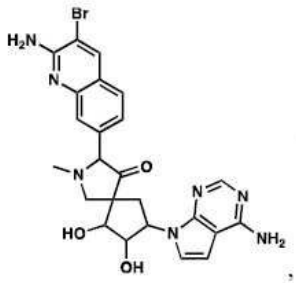
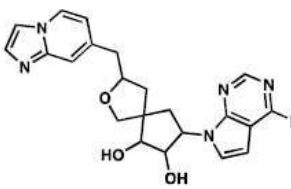




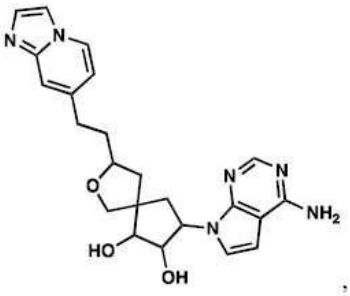
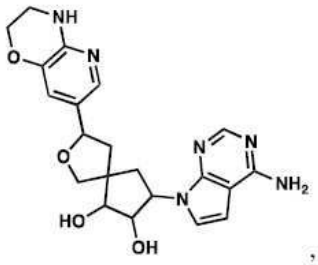
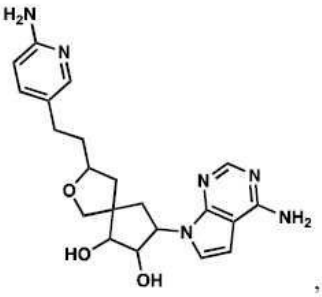
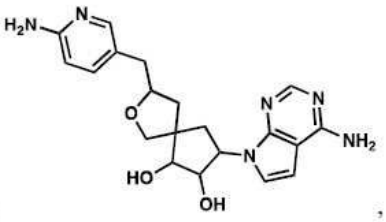
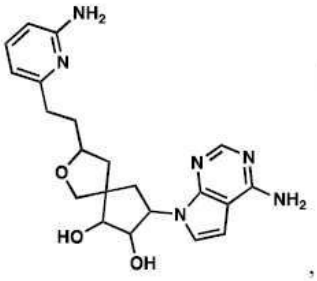
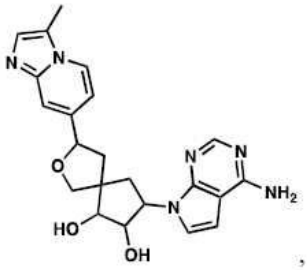
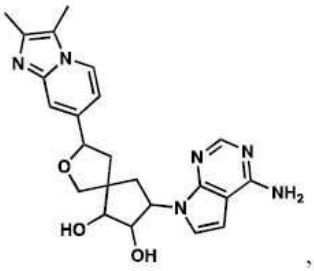
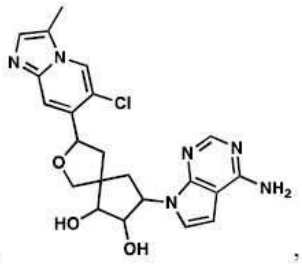
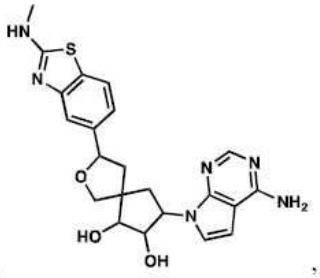


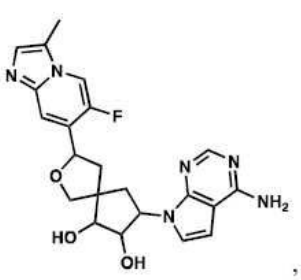
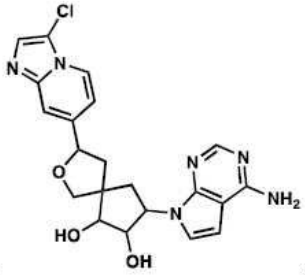
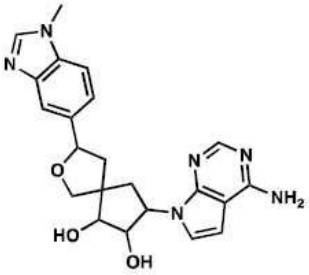
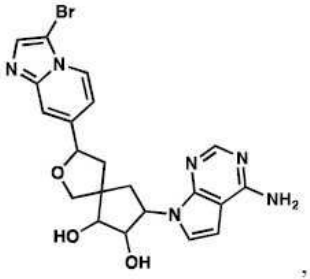
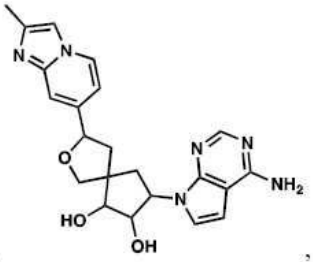
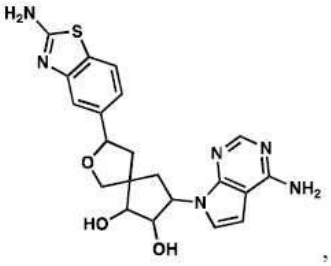
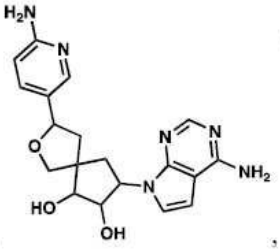
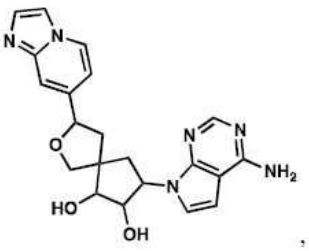
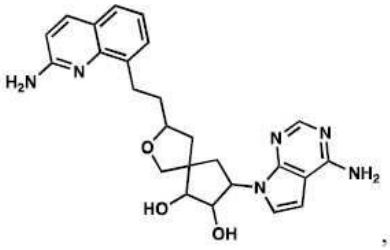
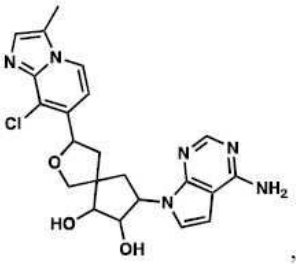
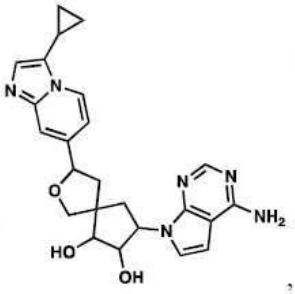
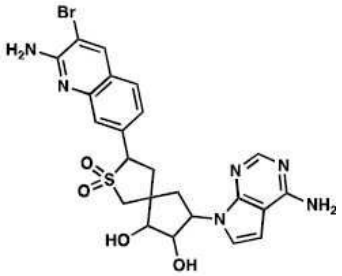
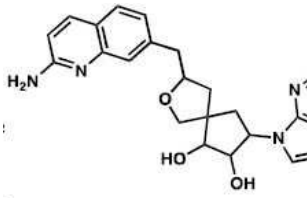





,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

.

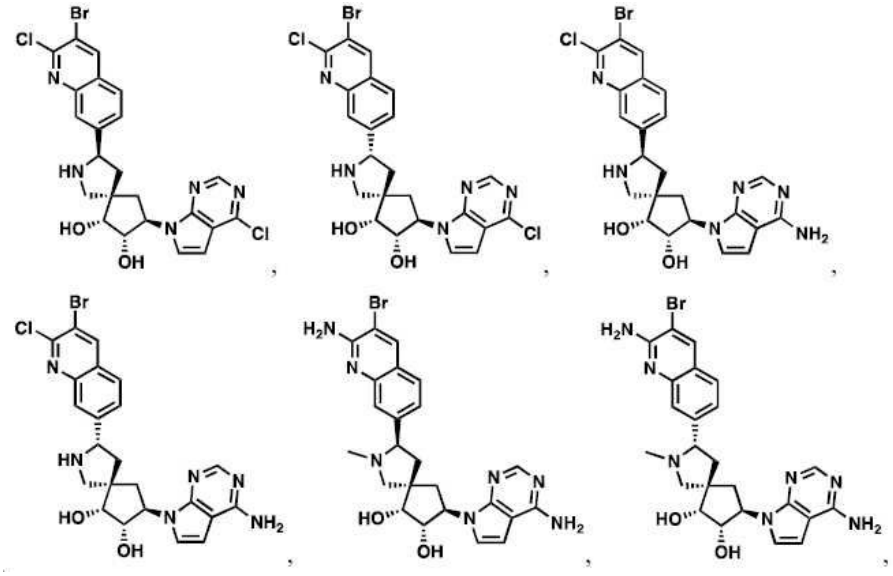

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

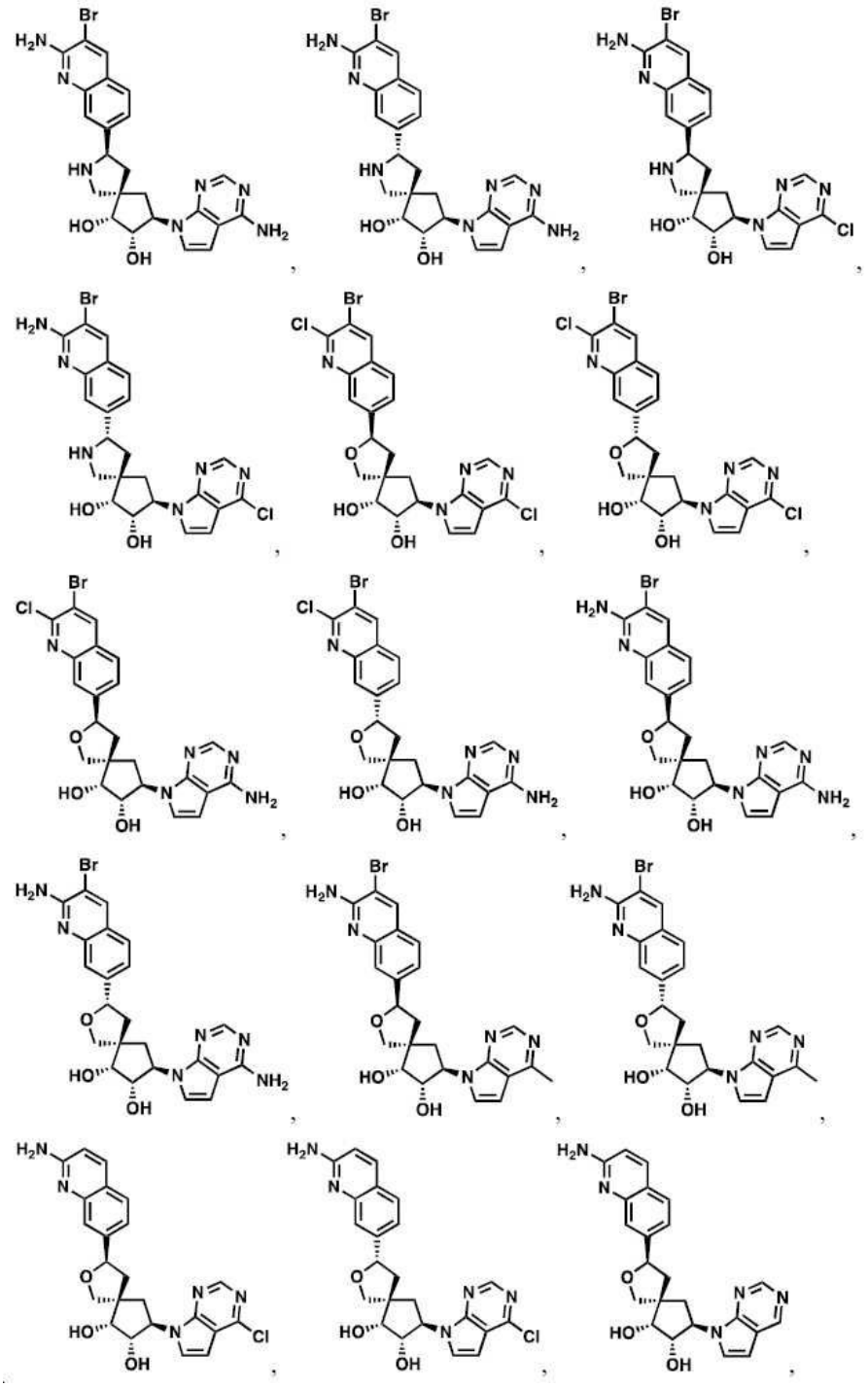
및

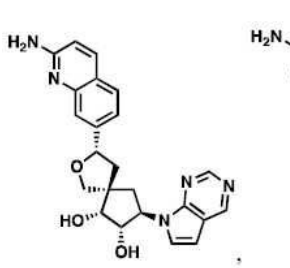
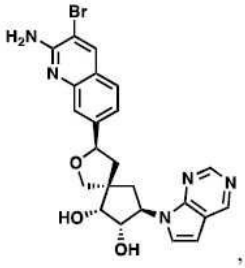
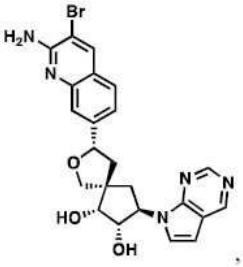
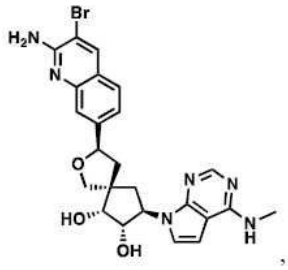
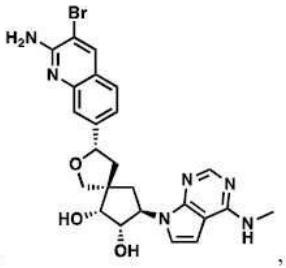
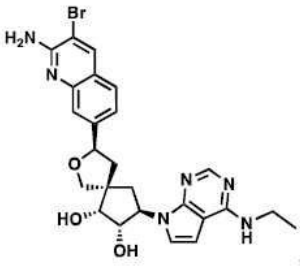
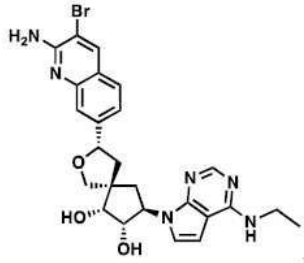
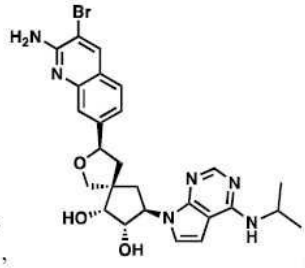
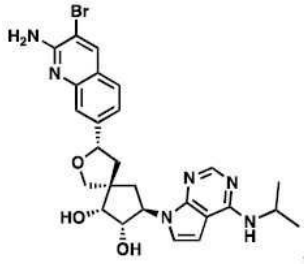
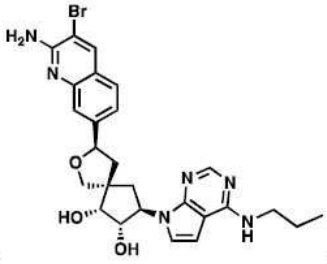
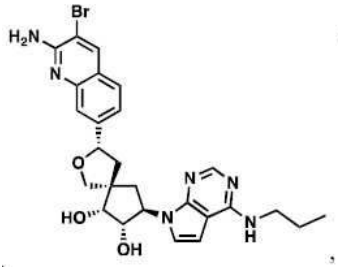
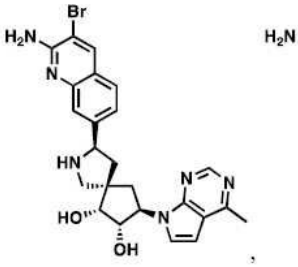
.

청구항 44

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



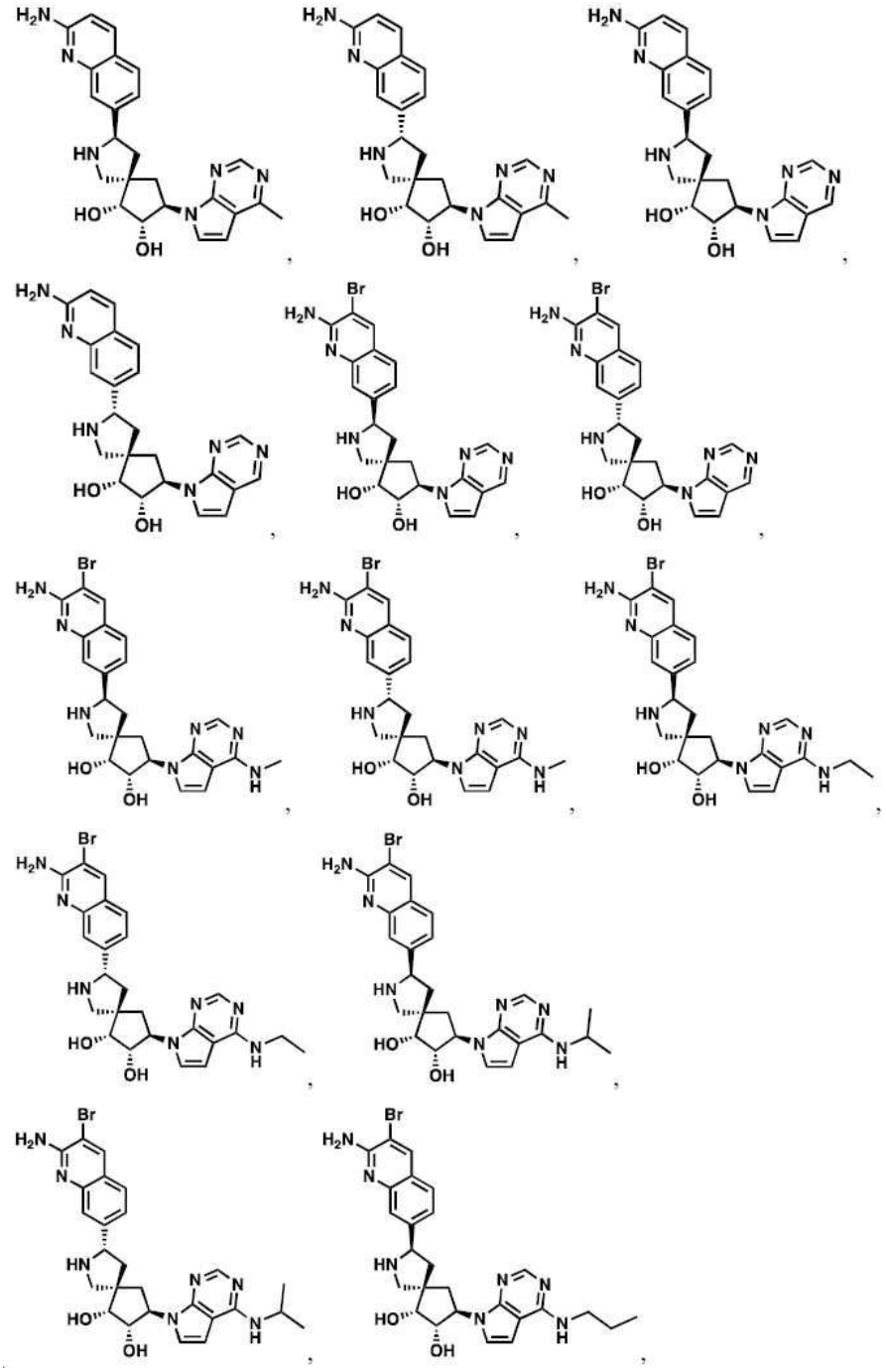


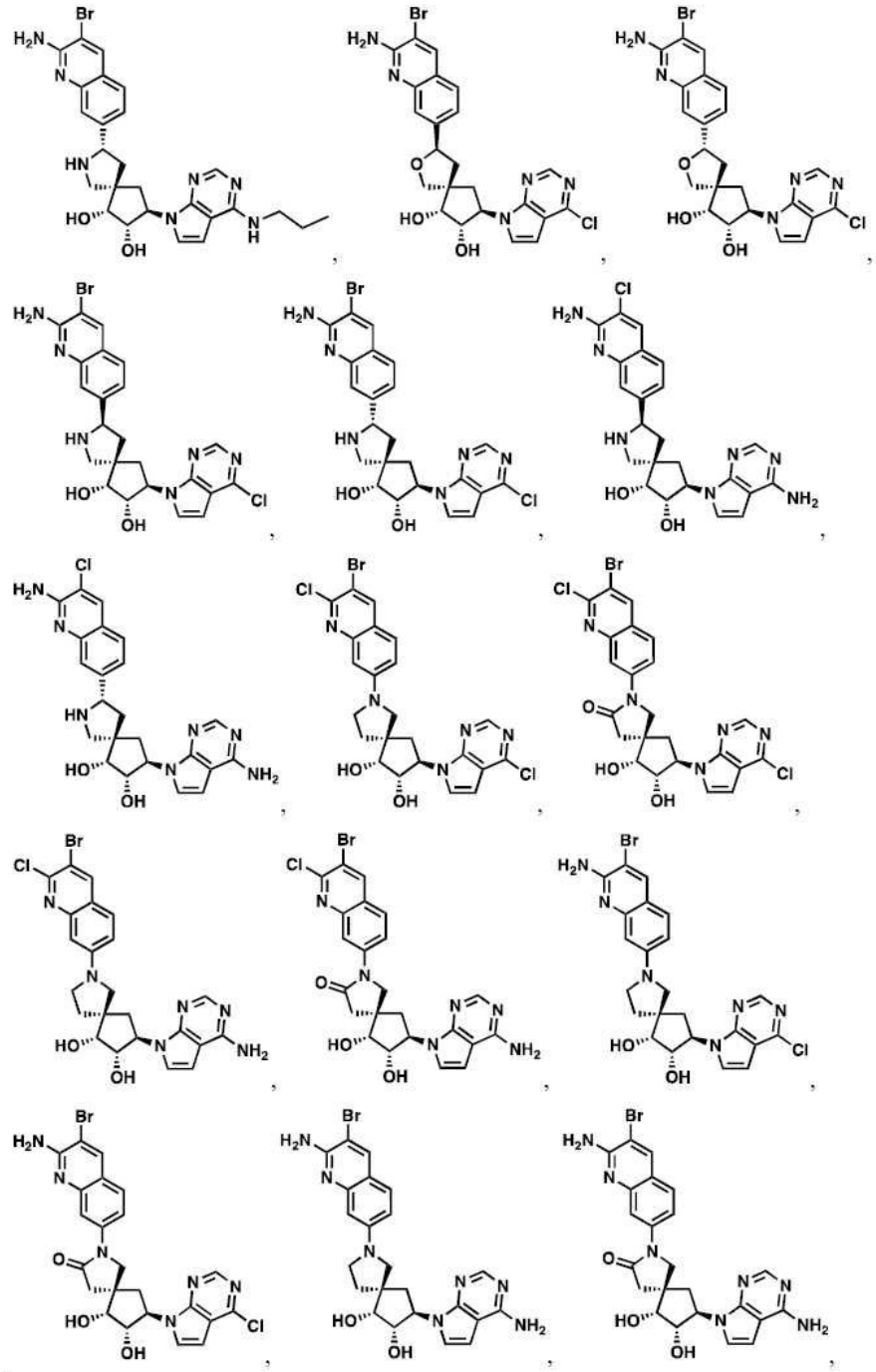

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

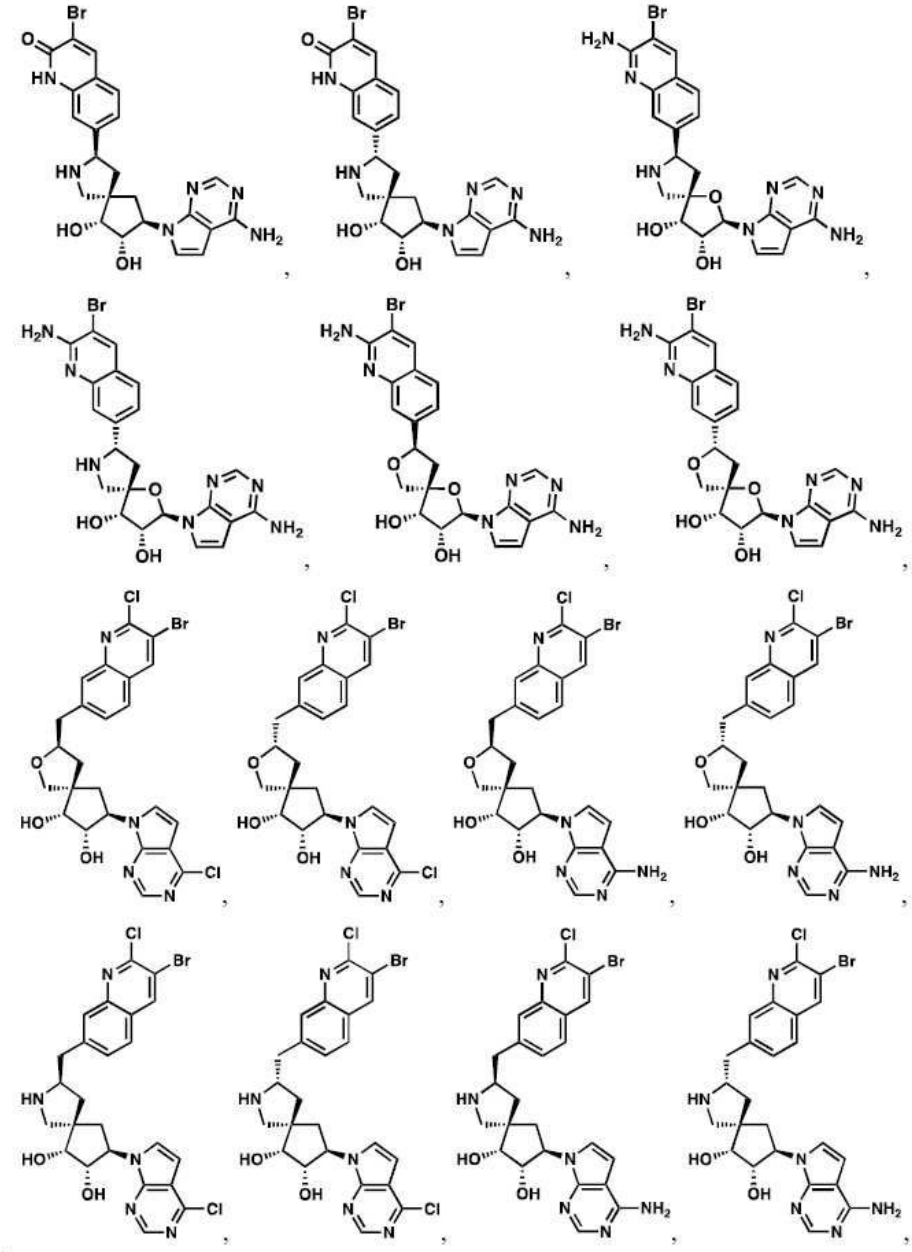
,

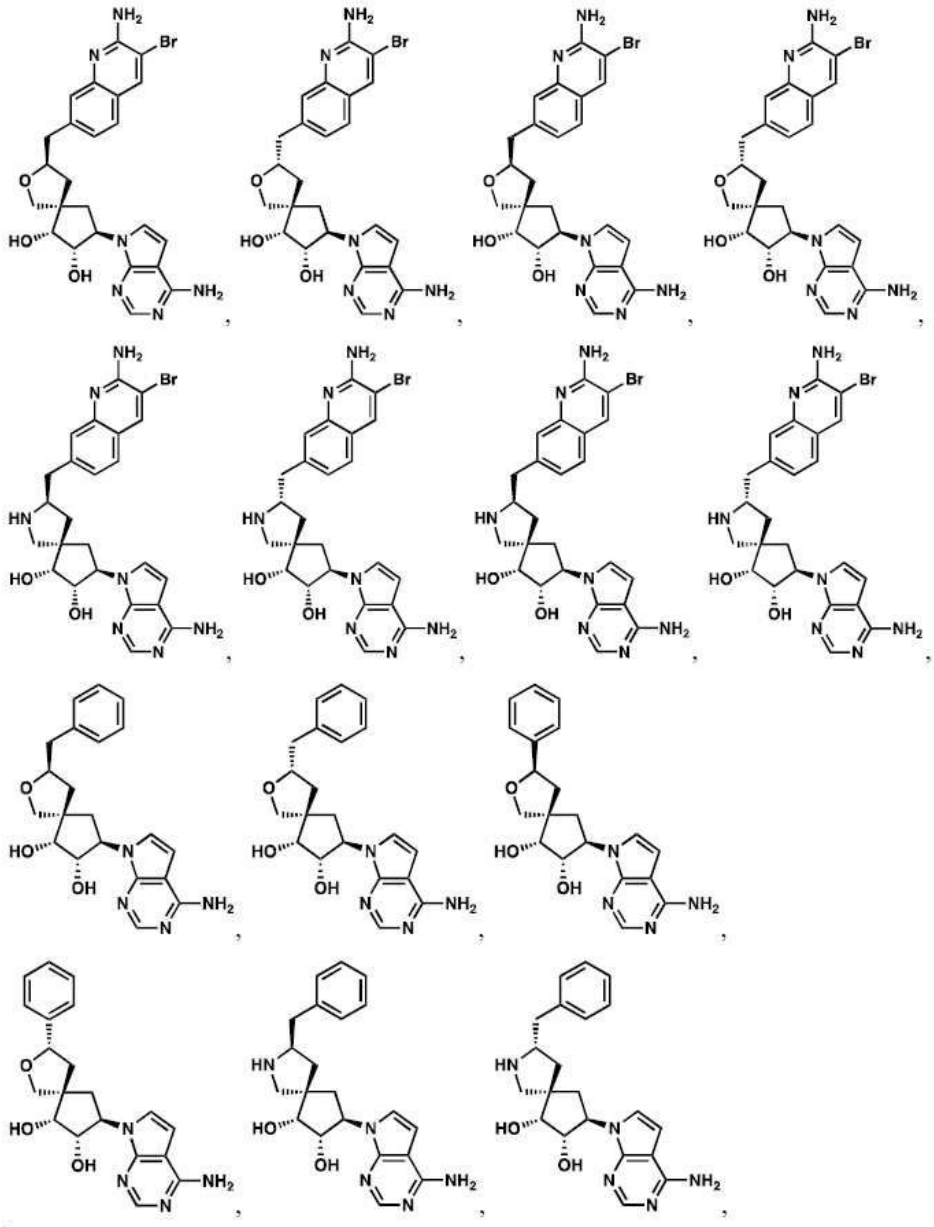
,

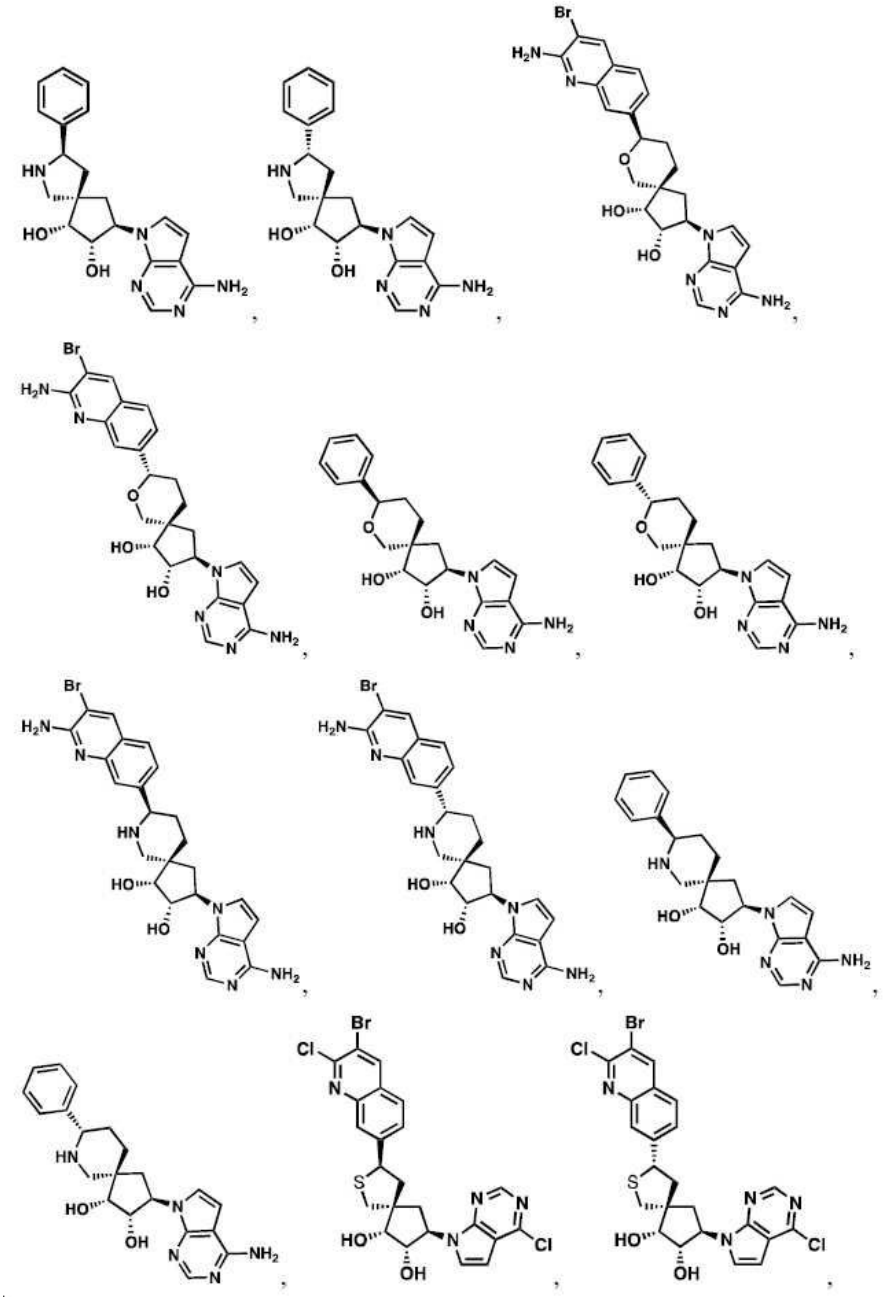
,

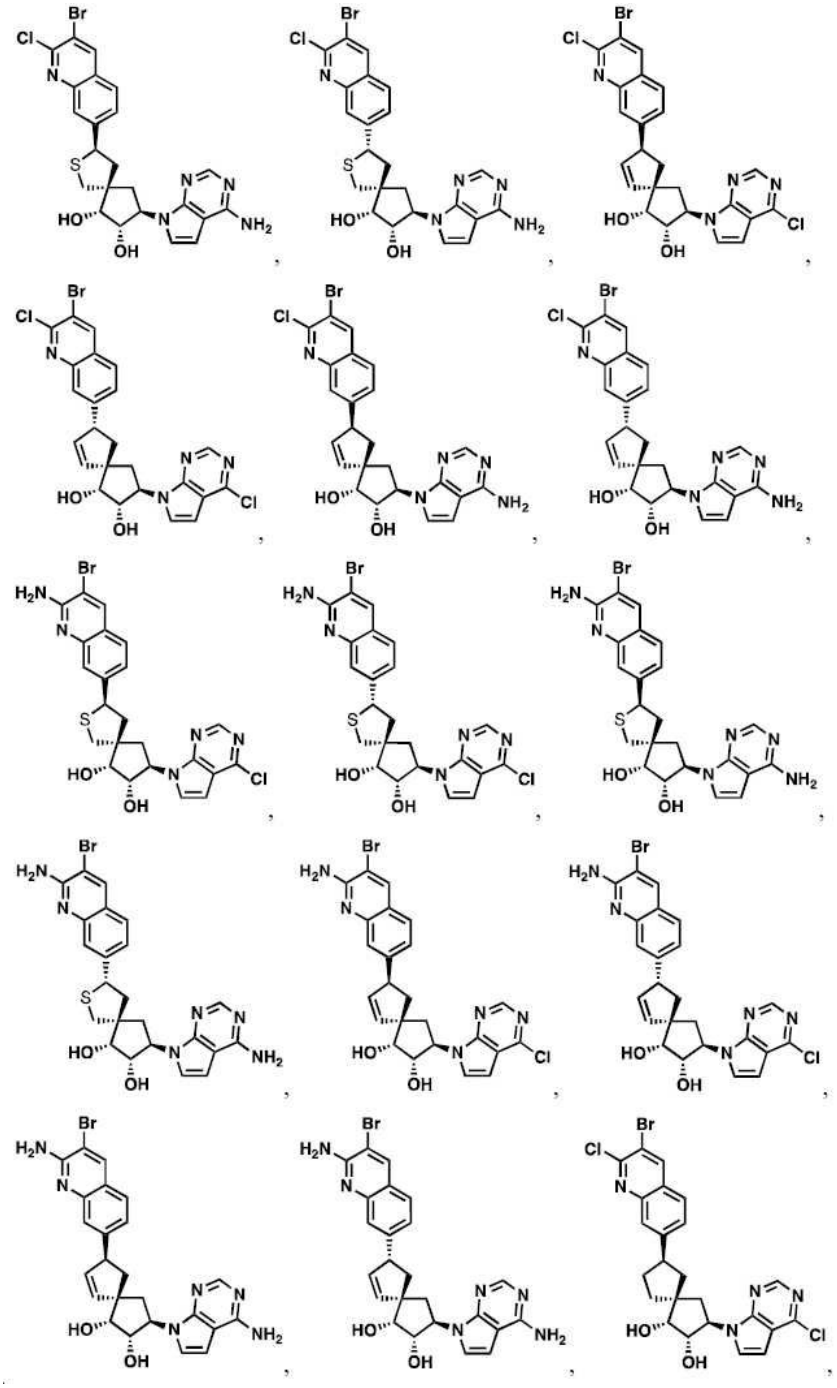


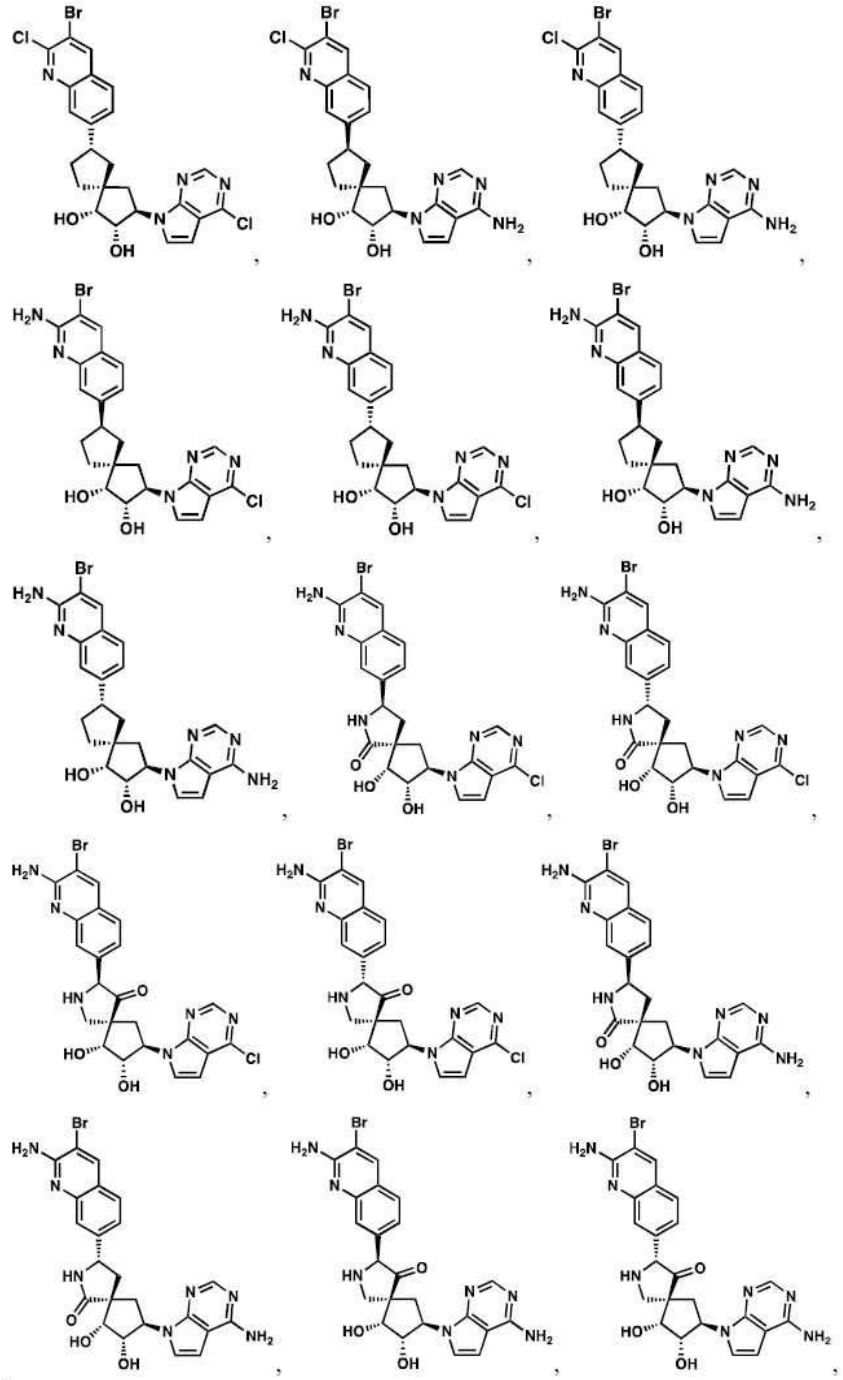


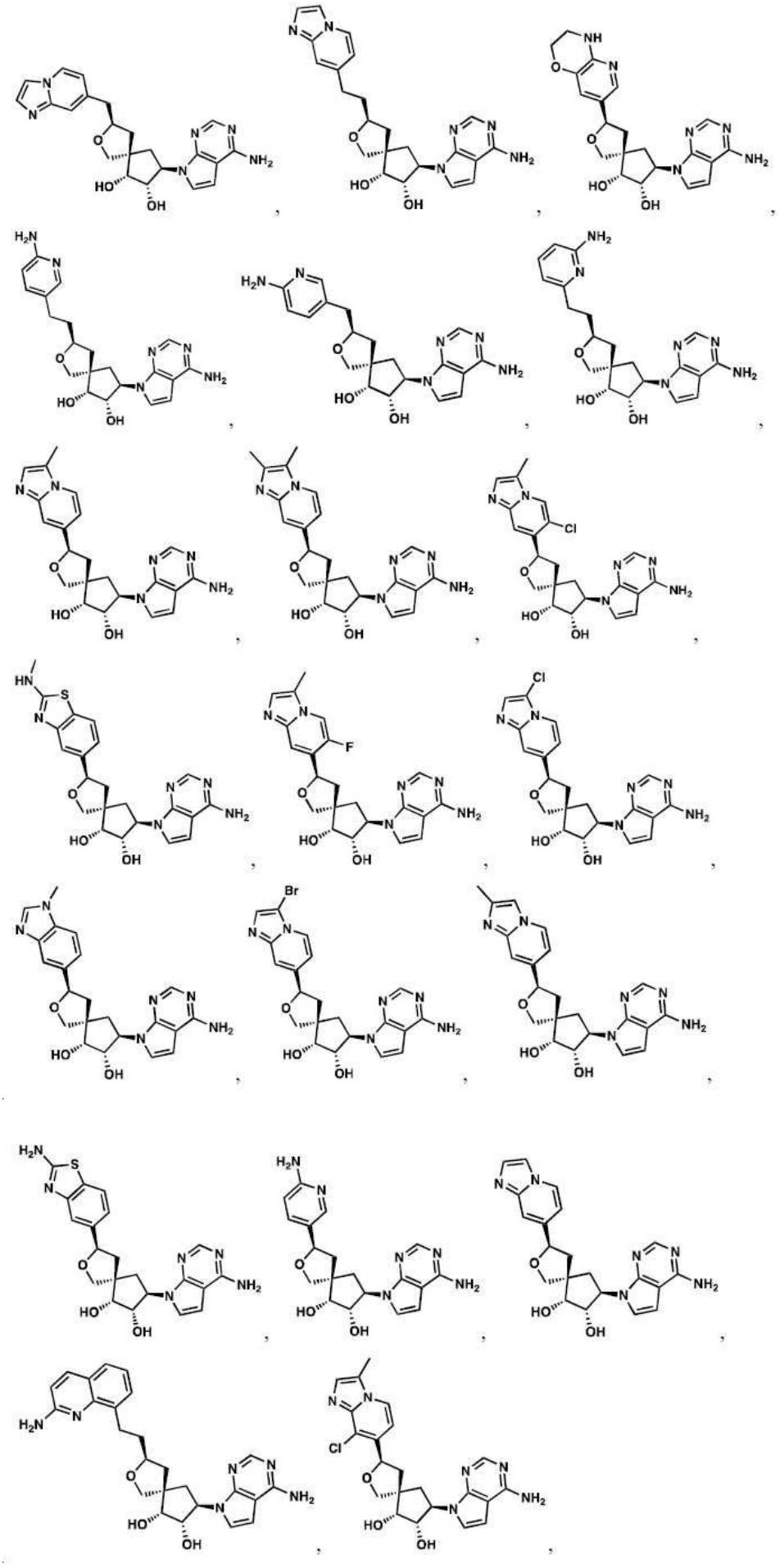


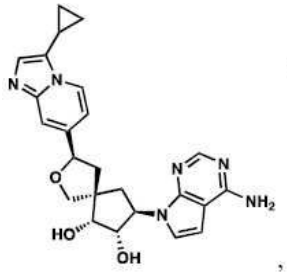
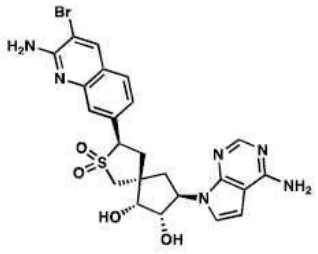
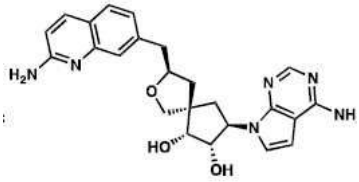






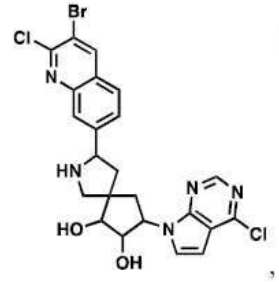
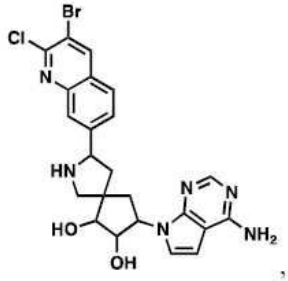
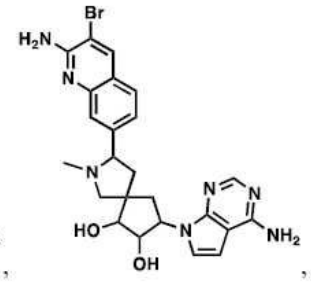
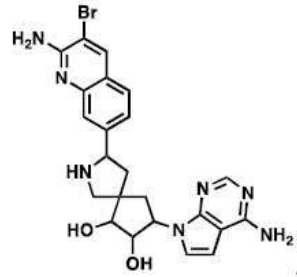
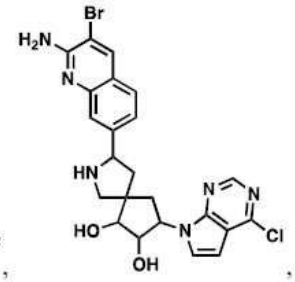
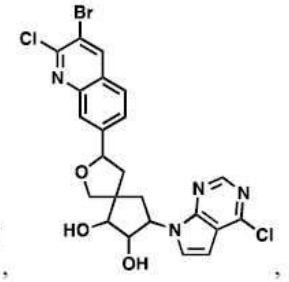
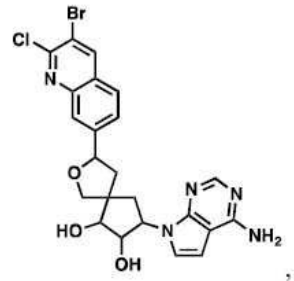


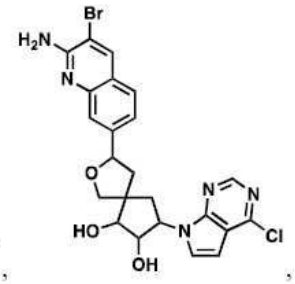
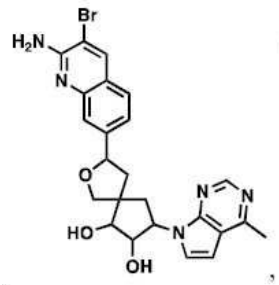
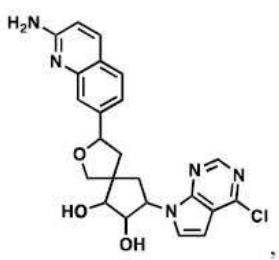
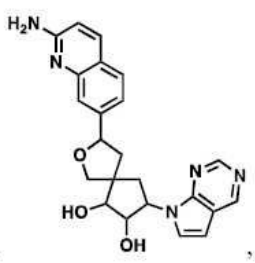


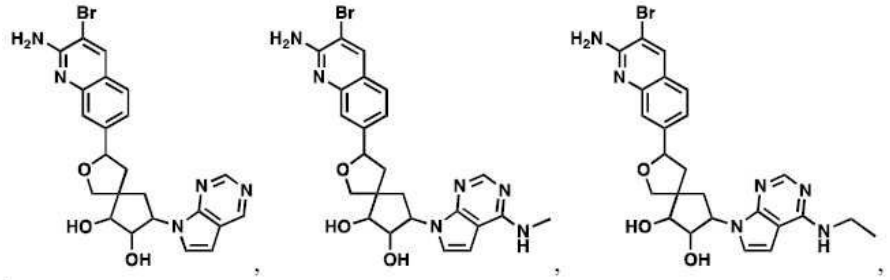

,

및

.

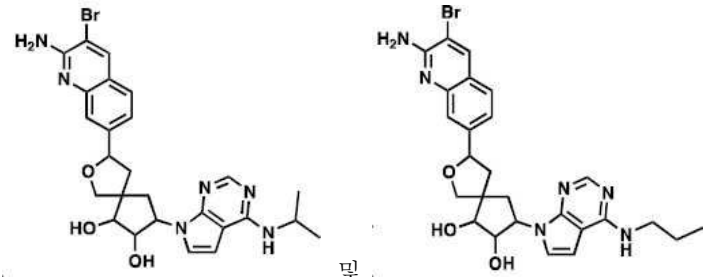
청구항 45

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

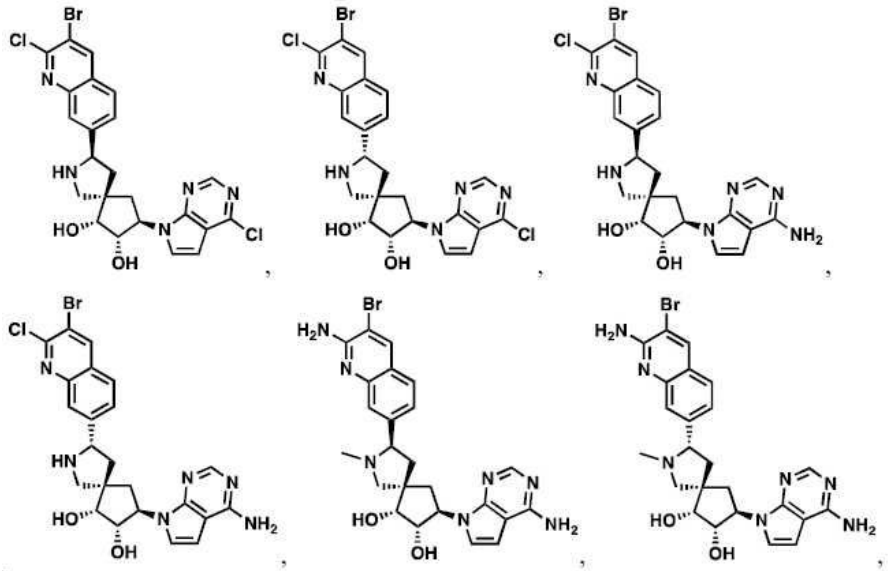


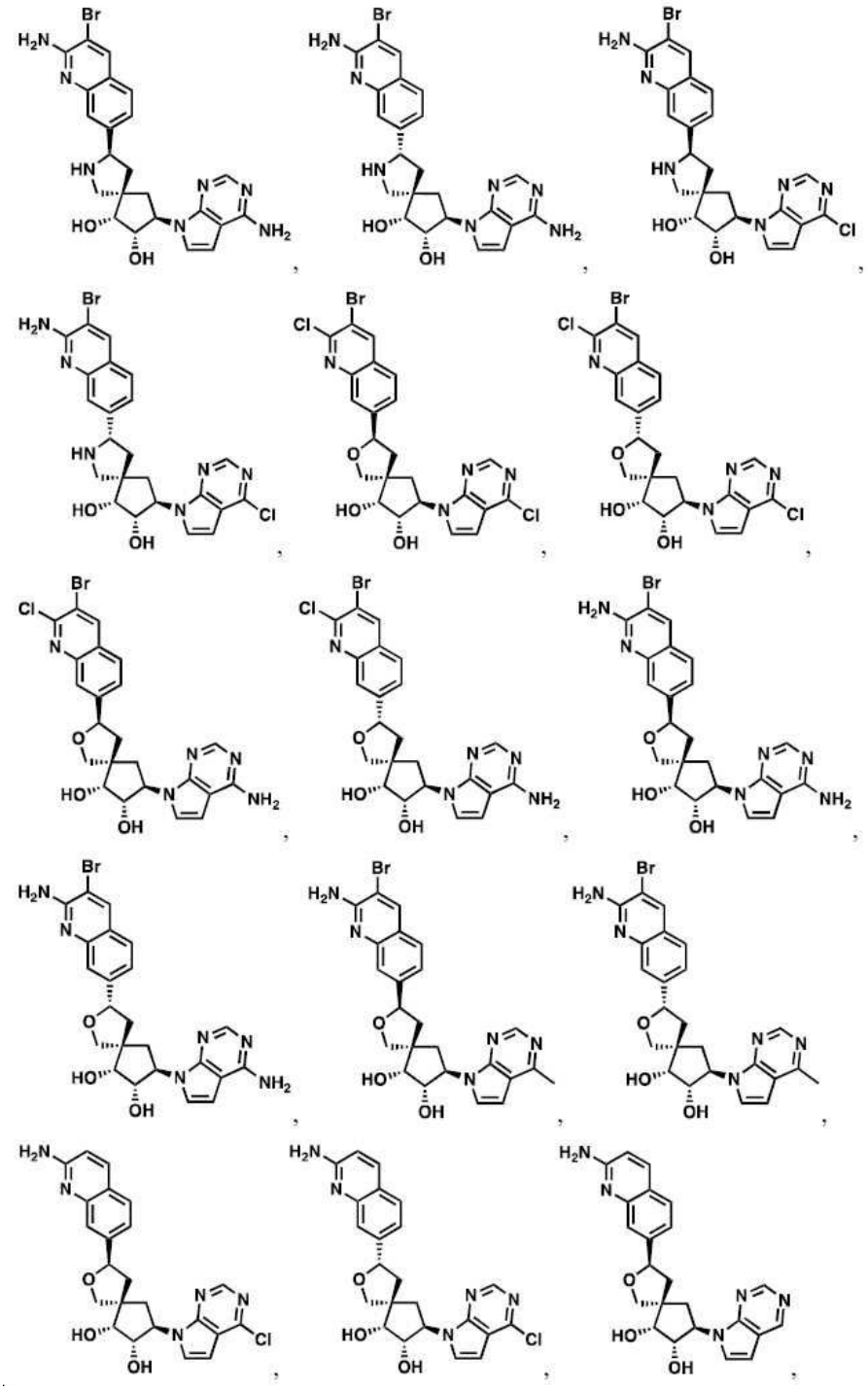


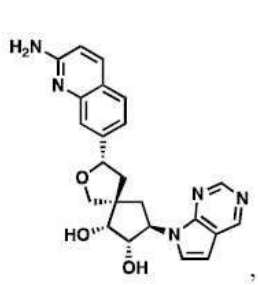
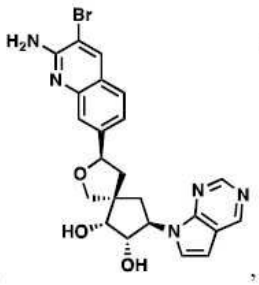
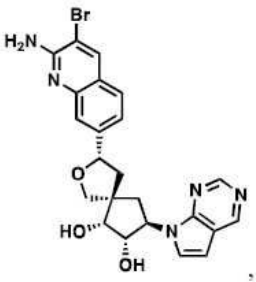
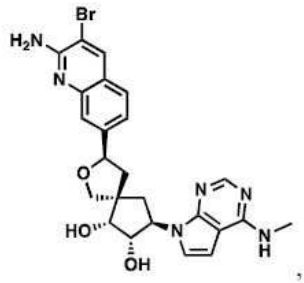
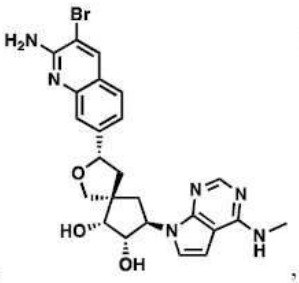
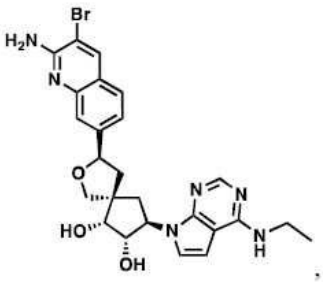
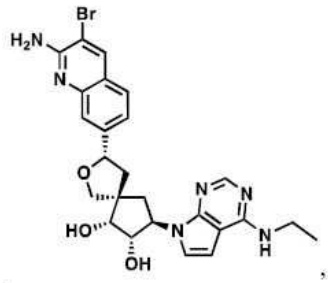
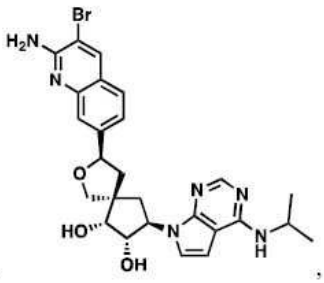
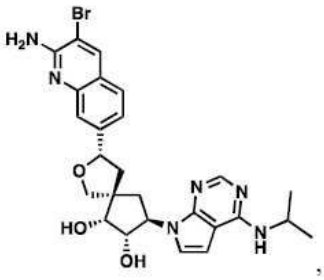
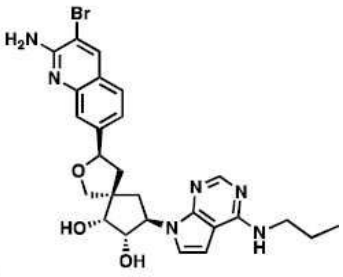
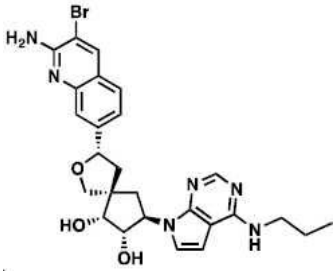
및

청구항 46

하기로부터 선택된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:






,

,

,

,

,

,

,

,

,

및

.

청구항 47

표 2로부터 선택된 화합물.

청구항 48

청구항 1 내지 47 중 어느 한 항의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 부형제를 약제학적 조성물.

청구항 49

대상체에서 PRMT5의 증가된 발현을 특징으로 하는 질환을 치료하는 방법으로서, 그러한 치료가 필요하다고 인정

된 대상체에게, 청구항 1 내지 47 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 50

청구항 49에 있어서, 상기 질환은 암, 대사 질환, 및 혈액 질환으로부터 선택되는, 방법.

청구항 51

청구항 49 또는 청구항 50에 있어서, 상기 질환은 암인, 방법.

청구항 52

청구항 51에 있어서, 상기 암은 암종 (예를 들어, 자궁내막, 방광, 유방, 결장의 암종 (예를 들어, 결장직장 암종 예컨대 결장 선암종 및 결장 샘종)); 육종 (예를 들어, 육종 예컨대 카포시 육종, 골육종, 간엽 기원의 종양, 예를 들어 섬유육종 또는 횡문근육종); 신장; 표피; 간; 폐 (예를 들어, 선암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐 암종); 식도; 담낭; 난소; 췌장 (예를 들어, 외분비 췌장 암종); 위; 자궁경부; 갑상선; 코; 두경부; 전립선; 및 피부 (예를 들어, 편평 세포 암종); 인간 유방암 (예를 들어, 일차 유방 종양, 음성 결정 유방암, 유방의 침습성 관상 선암종, 비-자궁내막모양 유방암); 가족성 흑색종; 흑색종; 림프양 계통의 조혈 종양 (예를 들어, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종 (예컨대 미만성 거대 B 세포 림프종), T-세포 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발 세포 림프종, 및 버킷 림프종); 및 골수 계통의 조혈 종양, 예를 들어 급성 및 만성 골수형성 백혈병, 골수이형성 증후군, 전골수구성 백혈병; 중추 또는 말초 신경계의 종양, 예를 들어 성상세포종, 신경교세포종, 신경교종 또는 신경집종; 정상피종; 기형암종; 색소성 건피증; 망막아세포종; 각화극세포종; 및 갑상선 여포성 암으로부터 선택되는, 방법.

청구항 53

청구항 51 또는 청구항 52에 있어서, 상기 암은 결장직장암, 두경부암, 췌장암, 육종, 흑색종, 골수종, 림프종, 폐암 (비-소세포 폐암 및 소세포 폐암 포함), 유방암, 난소암, 간암, 위암, 자궁내막 암, 신장암, 방광암, 및 급성 골수형성 백혈병으로부터 선택되는, 방법.

청구항 54

청구항 53에 있어서, 상기 암은 결장직장암, 두경부암, 췌장암, 육종, 흑색종, 골수종, 림프종, 비-소세포 폐암, 유방암, 난소암, 간암, 위암, 방광암, 및 급성 골수형성 백혈병으로부터 선택되는, 방법.

청구항 55

세포에서 PRMT5를 억제하는 방법으로서, PRMT5가 세포에서 억제되도록 세포를 청구항 1 내지 47 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 것을 포함하는, 방법.

청구항 56

청구항 55에 있어서, 상기 세포는 암 세포인, 방법.

청구항 57

청구항 55 또는 청구항 56에 있어서, 상기 세포의 증식은 억제되거나, 세포사는 유도되거나 또는 둘 모두가 일어나는, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2019년 3월 25일자로 출원된 미국 가출원 제62/823374호 및 2019년 7월 16일자로 출원된 미국 가출원 제62/874773호의 이익을 주장하며, 이들 각각은 전체가 여기에 참조로 포함된다

배 경 기 술

[0003] PRMT5의 증가된 단백질 발현은 주요 대칭형 아르기닌 메틸트랜스퍼라제 중 하나이고 다양한 세포 과정에 관여하기 때문에 종양형성에 연루된다. 상승된 PRMT5-MEP50 단백질 수준과 이 복합체의 세포질 축적은 모두 암 종양형성에 연루되고 불량한 임상 결과와 상관 관계가 있다. 광범위한 암 및 기타 질병을 치료하기 위해 PRMT5 활성을 억제하는 본원에 제공된 바와 같은 새로운 소분자(즉, 화합물)에 대한 필요성이 존재한다.

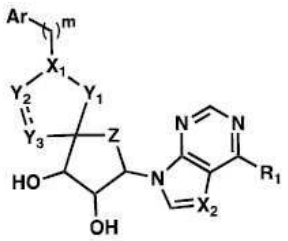
발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0004] 특정 구현예에서, 본 발명은 하기와 관련된다:

[0005] (a) 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[0006] (화학식 I)

[0007] 상기 식에서:

[0008] ≈ 는 이중 결합 또는 단일 결합이고;

[0009] Ar은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1, 2, 또는 3개의 선택적 치환기는 할로겐, 하이드록실, 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R_a)_2$, $-C(O)O(R_a)$, $-C(O)R_a$, $-N(R_a)_2$, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0010] R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 $N(R_a)_2$이고;

[0011] X_1 및 X_2 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0012] Y_1은 $(CH_2)_n$ 또는 C(O)이고, 단, Y_2 또는 Y_3이 C(O)인 경우, Y_1은 C(O)일 수 없고;

[0013] Y_2는 CH_2, C(O), S, SO_2, O 또는 NR_a이고, 단:

[0014] Y_1 또는 Y_3이 C(O)인 경우, Y_2는 C(O)일 수 없고; 그리고

[0015] ≈ 는 단일 결합이고;

[0016] Y_3는 CH_2 또는 C(O)이고, 단:

[0017] Y_1 또는 Y_2가 C(O)인 경우, Y_3은 C(O)일 수 없고; 그리고

[0018] ≈ 는 단일 결합이거나; 또는

[0019] Y_2 및 Y_3는 CH이고, 그리고 ≈ 는 이중 결합이고;

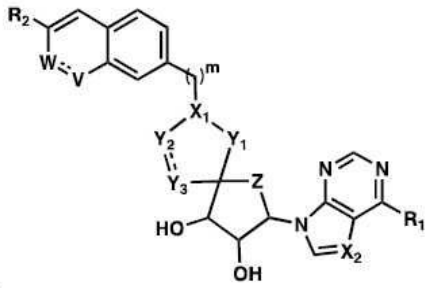
[0020] Z는 CH_2, O, S 또는 NH이고;

[0021] 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0022] m은 0, 1,2 또는 3이고; 그리고

[0023] n은 1 또는 2이거나; 또는

[0024] (b) 화학식 II의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[0025] (화학식 II)

[0026] 상기 식에서:

[0027] 각 경우에서의 ⋯ 는 독립적으로 이중 결합 또는 단일 결합이고;

[0028] R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 N(R_a)$_2$이고;

[0029] R_2는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, -C(O)NH_2, -C(O)N(R_a)$_2$, -C(O)O(R_a), -C(O)R_a, -N(R_a)$_2$, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이고;

[0030] W는 C(R_b) 또는 C(O)이고, 단, V는 NH이고, 그리고 W가 C(O)인 경우, W와 V 사이의 ⋯ 는 단일 결합이고;

[0031] V는 CH, NH 또는 N이고, 단, W는 C(R_b)이고, 그리고 V가 CH 또는 N인 경우, W와 V 사이의 ⋯ 는 이중 결합이고;

[0032] X_1 및 X_2 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0033] Y_1은 (CH_2)$_n$ 또는 C(O)이고, 단, Y_2 또는 Y_3이 C(O)인 경우, Y_1은 C(O)일 수 없고;

[0034] Y_2는 CH_2, C(O), S, SO_2, O 또는 NR_a이고, 단:

[0035] Y_1 또는 Y_3이 C(O)인 경우, Y_2는 C(O)일 수 없고; 그리고

[0036] Y_2와 Y_3 사이의 ⋯ 는 단일 결합이고;

[0037] Y_3는 CH_2 또는 C(O)이고, 단:

[0038] Y_1 또는 Y_2가 C(O)인 경우, Y_3은 C(O)일 수 없고; 그리고

[0039] Y_2와 Y_3 사이의 ⋯ 는 단일 결합이거나; 또는

[0040] Y_2 및 Y_3는 CH이고, 그리고 Y_2와 Y_3 사이의 ⋯ 는 이중 결합이고;

[0041] Z는 CH_2, O, S 또는 NH이고;

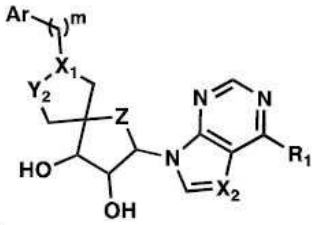
[0042] 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0043] R_b는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, -C(O)NH_2, -C(O)N(R_a)$_2$, -C(O)O(R_a), -C(O)R_a, -N(R_a)$_2$, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이고;

[0044] m은 0, 1, 2 또는 3이고; 그리고

[0045] n은 1 또는 2이거나; 또는

[0046] (c) 화학식 III의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[0047] (화학식 III)

[0048] 상기 식에서:

[0049] Ar은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1, 2, 또는 3개의 선택적 치환기는 할로겐, 하이드록실, 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R_a)_2$, $-C(O)O(R_a)$, $-C(O)R_a$, $-N(R_a)_2$, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0050] R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 $N(R_a)_2$이고;

[0051] X_1 및 X_2 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고;

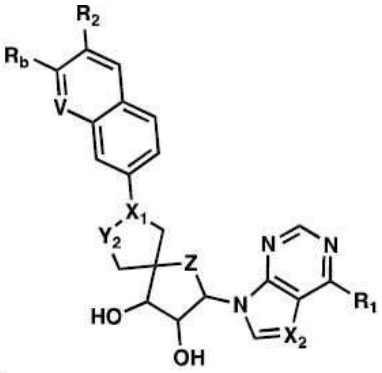
[0052] Y_2는 CH_2, S, O 또는 $N(R_a)$이고;

[0053] Z는 CH_2, O, S 또는 NH이고;

[0054] 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고; 그리고

[0055] m은 0, 1, 2 또는 3이거나; 또는

[0056] (d) 화학식 IV의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[0057] (화학식 IV)

[0058] 상기 식에서:

[0059] R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 $N(R_a)_2$이고;

[0060] R_2는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R_a)_2$, $-C(O)O(R_a)$, $-C(O)R_a$, $-N(R_a)_2$, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이고;

[0061] X_1 및 X_2 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0062] V는 CH 또는 N이고;

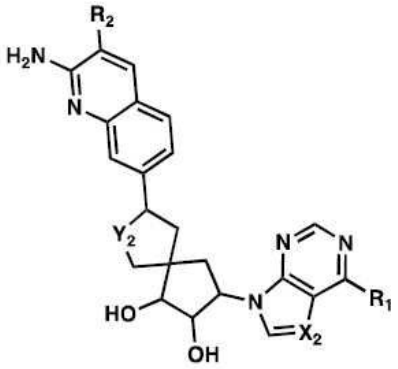
[0063] Y_2는 CH_2, S, O 또는 $N(R_a)$이고;

[0064] Z는 CH_2, O, S 또는 NH이고;

[0065] 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고; 그리고

[0066] R_b는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R_a)_2$, $-C(O)O(R_a)$, $-C(O)R_a$, $-N(R_a)_2$, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이거나; 또는

[0067] (e) 화학식 V의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염:



[0068] (화학식 V)

[0069] 상기 식에서:

[0070] R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 $N(R_a)_2$이고;

[0071] R_2는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R_a)_2$, $-C(O)O(R_a)$, $-C(O)R_a$, $-N(R_a)_2$, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이고;

[0072] X_2는 CH 또는 N이고;

[0073] Y_2는 CH_2, S, O 또는 $N(R_a)$이고; 그리고

[0074] 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0075] **정의**

[0076] 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 출원에서 사용되는 과학 및 기술 용어는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 가질 것이다. 일반적으로, 본원에 기재된 화학, 세포 및 조직 배양, 분자 생물학, 세포 및 암 생물학, 신경생물학, 신경화학, 바이러스학, 면역학, 미생물학, 약리학, 유전학 및 단백질 및 핵산 화학과 관련하여 사용된 명명법 및 그 기술은 당업계에 잘 알려져 있고 일반적으로 사용되는 것들이다.

[0077] 본 개시내용의 방법 및 기술은 달리 지시되지 않는 한, 본 명세서 전반에 걸쳐 인용 및 논의되는 다양한 일반적이고 보다 구체적인 참고문헌에 기재된 바와 같이 당업계에 널리 공지된 통상적인 방법에 따라 일반적으로 수행된다. 예를 들어, 문헌["Principles of Neural Science", McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell Biology, 4th ed.", W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); 및 Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)]을 참조한다.

[0078] 본 명세서에서 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 화학 용어는 문헌["The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985)]에 의해 예시된 바와 같이 당업계의 종래의 용법에 따라 사용된다.

[0079] 상기의 모든 것과 본원에서 언급된 모든 다른 간행물, 특허 및 공개된 특허 출원은 본원에 참조로 구체적으로 포함된다. 상충되는 경우, 구체적인 정의를 포함한 본 명세서가 우선할 것이다.

[0080] "환자", "대상체" 또는 "개체"는 상호교환적으로 사용되며 인간 또는 비인간 동물을 지칭한다. 이러한 용어는

인간, 영장류, 가축 동물(소, 돼지 등 포함), 반려 동물(예를 들어, 개, 고양이 등) 및 설치류(예를 들어, 마우스 및 랫트)와 같은 포유동물을 포함한다.

[0081] 병태 또는 환자를 "치료하는" 것은 임상 결과를 포함하여 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 조치를 취하는 것을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되고 당업계에서 잘 이해되는 바와 같이, "치료"는 임상 결과를 포함하여 유익하거나 원하는 결과를 얻기 위한 접근법이다. 유익하거나 원하는 임상 결과는 검출가능하든지 검출가능하지 않든지 간에 적어도 하나의 증상 또는 병태의 완화 또는 개선, 질환의 정도 약화, 질환의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환의 확산 방지, 질환 진행의 지연 또는 늦춤, 질환 상태의 개선 또는 경감, 및 차도(부분적이든 전체적이든)를 포함하지만 이에 국한되지는 않는다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 경우 예상되는 생존과 비교하여 생존을 연장하는 것을 의미할 수 있다.

[0082] "예방하는"이라는 용어는 당업계에서 인정하고 있으며, 병태, 예컨대 국소 재발 (예를 들어, 통증), 질환 예컨대 암, 복합 증후군 예컨대 심부전 또는 임의의 다른 의학적 상태와 관련하여 사용될 때, 당해 분야에서 잘 이해되고, 조성물을 투여받지 않은 대상체에 비해 대상체에서 의학적 상태의 증상의 빈도를 감소시키거나 발병을 지연시키는 조성물의 투여를 포함한다. 따라서, 암의 예방은 예를 들어 치료되지 않은 대조 집단에 비해 예방적 치료를 받는 환자의 집단에서 검출 가능한 암성 성장의 수를 감소시키는 것, 및/또는 예를 들어, 통계적으로 및/또는 임상적으로 유의미한 양에 의해 치료되지 않은 대조 집단에 비해 치료된 집단에서 검출 가능한 암성 성장의 출현을 지연시키는 것을 포함한다.

[0083] 물질, 화합물 또는 제제의 "투여하는" 또는 "투여"는 당업자에게 공지된 다양한 방법 중 하나를 사용하여 수행될 수 있다. 예를 들어, 화합물 또는 제제는 정맥내로, 동맥으로, 진피내로, 근육내로, 복강내로, 피하로, 안구로, 설하로, 경구로 (섭취에 의해), 비강내로 (흡입에 의해), 척수내로, 대뇌내로, 및 경피로 (예를 들어, 피부관을 통한 흡수에 의해) 투여될 수 있다. 화합물 또는 제제는 또한 재충전가능한 또는 생분해성 중합체 장치 또는 다른 장치, 예를 들어, 패치 및 펌프, 또는 화합물 또는 제제의 연장된, 느린 또는 제어된 방출을 제공하는 제형에 의해 적절하게 도입될 수 있다. 투여는 또한 예를 들어 한 번, 여러 번 및/또는 적어도 하나의 연장된 기간에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0084] 물질, 화합물 또는 제제를 대상에게 투여하는 적절한 방법은 또한 예를 들어 대상의 연령 및/또는 신체 상태, 화합물 또는 제제의 화학적 및 생물학적 특성(예를 들어, 용해도, 소화율, 생체이용률, 안정성 및 독성)에 좌우될 것이다. 일부 구현예에서, 화합물 또는 제제는 예를 들어 섭취에 의해 대상체에게 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 경구 투여된 화합물 또는 제제는 연장 방출 또는 서방성 제형으로 존재하거나, 이러한 서방 또는 연장 방출을 위한 장치를 사용하여 투여된다.

[0085] "알킬" 기 또는 "알칸"은 완전히 포화된 직쇄형 또는 분지형 비방향족 탄화수소이다. 전형적으로, 직쇄형 또는 분지형 알킬 기는 달리 정의되지 않는 한 1 내지 약 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 1 내지 약 10개, 또는 더욱 바람직하게는 1 내지 약 3개의 탄소 원자를 갖는다. 직쇄형 또는 분지형 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실, 펜틸 및 옥틸을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. C_1-C_6 직쇄형 또는 분지형 알킬기는 또한 "저급 알킬"기로 지칭된다.

[0086] 더욱이, 명세서, 실시예 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용된 용어 "알킬"(또는 "저급 알킬")은 "비치환된 알킬" 및 "치환된 알킬"을 모두 포함하도록 의도되며, 후자는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소에 있는 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알킬 모이어티를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 이러한 치환기는 예를 들어, 할로겐 (예를 들어, 플루오로), 하이드록실, 옥소, 카보닐 (예컨대 카복실, 알콕시카보닐, 포르밀, 또는 아실), 티오카보닐 (예컨대 티오에스테르, 티오아세테이트, 또는 티오포르메이트), 알콕시, 포스포릴, 포스페이트, 포스포네이트, 포스피네이트, 아미노, 아미도, 아미딘, 이민, 시아노, 니트로, 아지도, 설프하이드릴, 알킬티오, 설페이트, 설포네이트, 설파모일, 설폰아미도, 설포닐, 헤테로사이클릴, 아르알킬, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 치환된 알킬 상의 치환기는 C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 할로겐, 카보닐, 시아노, 또는 하이드록실로부터 선택된다. 보다 바람직한 구현예에서, 치환된 알킬 상의 치환기는 플루오로, 카보닐, 시아노 또는 하이드록실로부터 선택된다. 탄화수소 사슬 상에서 치환된 모이어티는 적절한 경우 그 자체로 치환될 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 예를 들어, 치환된 알킬의 치환기는 치환 및 비치환 형태의 아미노, 아지도, 이미노, 아미도, 포스포릴 (포스포네이트 및 포스피네이트 포함), 설포닐 (설페이트, 설폰아미도, 설파모일 및 설포네이트 포함), 및 실릴 기, 뿐만 아니라 에테르, 알킬티오, 카보닐 (케톤, 알데하이드, 카복실레이트, 및 에스테르 포함), $-CF_3$, -CN 등을 포함할 수 있다. 예시적인 치환된 알킬

이 하기에 기재되어 있다. 사이클로알킬은 알킬, 알킬, 알케닐, 알콕시, 알킬티오, 아미노알킬, 카보닐 치환된 알킬, $-CF_3$, -CN, 등으로 추가로 치환될 수 있다.

[0087] 또한, 명세서, 실시예 및 청구범위 전반에 걸쳐 사용된 용어 "알킬"은 원자가가 필요한 경우 용어 "알킬렌"(즉, 알킬 2가 라디칼 또는 2가 알킬 모이어티)과 상호교환 가능한 것으로 의도된다.

[0088] 본원에 사용된 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 함유하는 지방족 기를 지칭하고 "비치환된 알케닐" 및 "치환된 알케닐"을 모두 포함하는 것으로 의도되며, 후자는 알케닐 기의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알케닐 모이어티를 지칭한다. 이러한 치환기는 하나 이상의 이중 결합에 포함되거나 포함되지 않은 하나 이상의 탄소에서 발생할 수 있다. 더욱이, 이러한 치환기는 안정성이 금지되는 경우를 제외하고, 하기에 논의되는 바와 같이 알킬 기에 대해 고려되는 모든 것을 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴 기에 의한 알케닐 기의 치환이 고려된다.

[0089] 본원에 사용된 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 삼중 결합을 함유하는 지방족 기를 지칭하고 "비치환된 알키닐" 및 "치환된 알키닐"을 모두 포함하는 것으로 의도되며, 후자는 알키닐 기의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 알키닐 부분을 지칭한다. 이러한 치환기는 하나 이상의 삼중 결합에 포함되거나 포함되지 않은 하나 이상의 탄소에서 발생할 수 있다. 더욱이, 이러한 치환기는 안정성이 금지되는 경우를 제외하고, 상기에 논의되는 바와 같이 알킬 기에 대해 고려되는 모든 것을 포함한다. 예를 들어, 하나 이상의 알킬, 카보사이클릴, 아릴, 헤테로사이클릴, 또는 헤테로아릴 기에 의한 알키닐 기의 치환이 고려된다.

[0090] 용어 "C_x-C_y"는 아실, 아실옥시, 알킬, 알케닐, 알키닐 또는 알콕시와 같은 화학적 모이어티와 함께 사용될 때 사슬에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 기를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, 용어 "C_x-C_y 알킬"은 할로알킬 기를 포함하여 사슬에 x 내지 y개의 탄소를 함유하는 직쇄 알킬 및 분지쇄 알킬 기를 포함하는 치환 또는 비치환 포화 탄화수소 기를 지칭한다. 바람직한 할로알킬 기는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 및 펜타플루오로에틸을 포함한다. C0 알킬은 기가 말단 위치에 있는 수소를 나타내며, 내부의 경우 결합이다. 용어 "C_2-C_y 알케닐" 및 "C_2-C_y 알키닐"은 길이 및 전술한 알킬과 가능한 치환이 유사하지만 각각 적어도 하나의 이중 또는 삼중 결합을 함유하는 치환 또는 비치환된 불포화 지방족 기를 지칭한다.

[0091] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 고리의 각 원자가 탄소인 치환 또는 비치환된 단일 고리 방향족 기를 포함한다. 바람직하게는 고리는 6- 내지 10-원 고리, 보다 바람직하게는 6-원 고리이다. 용어 "아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환형 고리를 갖는 다환형 고리 시스템을 포함하며, 여기서 고리 중 적어도 하나는 방향족이고, 예를 들어 다른 환형 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 아릴 기는 벤젠, 나프탈렌, 페난트렌, 아닐린 등을 포함한다.

[0092] 용어 "카보사이클"은 고리의 각 원자가 탄소인 포화 또는 불포화 고리를 지칭한다. 카보사이클이라는 용어는 방향족 카보사이클과 비방향족 카보사이클을 모두 포함한다. 비방향족 카보사이클은 사이클로알킬 및 사이클로알케닐 고리를 모두 포함한다. "카보사이클"은 5-7원 단환형 및 8-12원 이환형 고리를 포함한다. 이환형 카보사이클의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 카보사이클은 1개, 2개 또는 3개 이상의 원자가 두 고리 사이에 공유되는 이환형 분자를 포함한다. 카보사이클은 1개, 2개 또는 3개 이상의 원자가 두 고리 사이에 공유되는 이환형 분자를 포함한다. 용어 "융합된 카보사이클"은 각각의 고리가 다른 고리와 2개의 인접한 원자를 공유하는 이환형 카보사이클을 지칭한다. 융합된 카보사이클의 각 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 예시적인 구현예에서, 방향족 고리, 예를 들어 페닐은 포화 또는 불포화 고리, 예를 들어 사이클로헥산, 사이클로펜탄 또는 사이클로헥센에 융합될 수 있다. 원자가가 허용하는 한 포화, 불포화 및 방향족 이환형 고리의 모든 조합은 탄소환형의 정의에 포함된다. 예시적인 "카보사이클"은 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 바이사이클로[2.2.1]헵탄, 1,5-사이클로옥타디엔, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥트-3-엔, 나프탈렌 및 아다만탄을 포함한다. 예시적인 융합된 카보사이클은 데칼린, 나프탈렌, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, 바이사이클로[4.2.0]옥탄, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-인덴 및 바이사이클로[4.1.0]헵트-3-엔을 포함한다. "카보사이클"은 수소 원자를 보유할 수 있는 임의의 적어도 하나의 위치에서 치환될 수 있다.

[0093] "사이클로알킬" 기는 완전히 포화된 환형 탄화수소이다. "사이클로알킬"은 단환형 및 이환형 고리를 포함한다. 전형적으로, 단환형 사이클로알킬 기는 달리 정의되지 않는 한 3 내지 약 10개의 탄소 원자, 3 내지 8개의 탄소 원자, 또는 보다 전형적으로 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는다. 이환형 사이클로알킬의 제2 고리는 포화, 불포

화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다. 사이클로알킬은 1개, 2개 또는 3개 이상의 원자가 2개의 고리 사이에 공유되는 이환형 분자를 포함한다(예를 들어, 융합된 이환형 화합물, 브릿징된 이환형 화합물, 및 스피로환형 화합물).

[0094] 용어 "융합된 이환형 화합물"은 2개의 고리가 2개의 인접한 원자를 공유하는 이환형 분자를 지칭한다. 바꾸어 말하면, 고리는 하나의 공유 결합을 공유하고, 즉, 소위 브릿지헤드(bridgehead) 원자가 직접 연결되어 있다(예를 들어, α-투젠 및 데칼린). 예를 들어, 융합된 사이클로알킬에서 각각의 고리는 다른 고리와 2개의 인접한 원자를 공유하고, 융합된 이환형 사이클로알킬의 제2 고리는 포화, 불포화 및 방향족 고리로부터 선택될 수 있다.

[0095] "스피로환형 화합물"이라는 용어는 2개의 고리가 단 하나의 단일 원자인 스피로 원자를 공통으로 갖는 이환형 분자를 지칭한다.

[0096] 용어 "헤테로아릴" 및 "헤트아릴"은 치환 또는 비치환된 방향족 단일 고리 구조, 바람직하게는 5- 내지 7-원 고리, 보다 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리를 포함하며, 그의 고리 구조는 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4 헤테로원자, 더 바람직하게는 1 또는 2 헤테로원자를 포함한다. 용어 "헤테로아릴" 및 "헤트아릴"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환형 고리를 갖는 다환형 고리 시스템을 포함하며, 여기서 고리 중 적어도 하나는 헤테로방향족이고, 예를 들어 다른 환형 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로아릴 기는 예를 들어, 피롤, 푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 및 피리미딘, 퀴놀린, 퀴녹살린, 나프티리딘, 등을 포함한다.

[0097] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로원자"는 탄소 또는 수소 이외의 임의의 원소의 원자를 의미한다. 바람직한 헤테로원자는 질소, 산소 및 황이다.

[0098] 용어들 "헤테로사이클릴", "헤테로사이클", 및 "헤테로사이클릭"은 치환된 또는 비치환된 비-방향족 고리 구조, 바람직하게는 3- 내지 10-원 고리, 바람직하게는 3- 내지 7-원 고리, 더 바람직하게는 5- 내지 6-원 고리, 일부 사례에서, 가장 바람직하게는 5-원 고리, 다른 사례에서, 가장 바람직하게는 6-원 고리를 지칭하고, 이러한 고리 구조는 적어도 하나의 헤테로원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자, 보다 바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자를 포함한다. 용어들 "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭"은 또한 2개 이상의 탄소가 2개의 인접한 고리에 공통인 2개 이상의 환형 고리를 갖는 다환형 고리 시스템을 포함하며, 여기서 고리 중 적어도 하나는 헤테로사이클이고, 예를 들어 다른 환형 고리는 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 아릴, 헤테로아릴, 및/또는 헤테로사이클릴일 수 있다. 헤테로시클릴 기는 예를 들어 파이롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 파이롤리딘, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로푸란, 모폴린, 락톤, 락탐, 옥사졸린, 이미다졸린 등을 포함한다.

[0099] 용어 "할로" 및 "할로겐"은 본원에서 상호교환가능하게 사용되며 할로겐을 의미하고 클로로, 플루오로, 브로모 및 아이오도를 포함한다.

[0100] 용어 "치환된"은 골격의 하나 이상의 탄소 상의 수소를 대체하는 치환기를 갖는 모이어티를 지칭한다. "치환" 또는 "로 치환된"은, 이러한 치환이 치환된 원자 및 치환기의 허용된 원자가에 따르고, 치환은 예를 들어 재배열, 고리화, 제거 등에 의한 것과 같은 변환을 자발적으로 겪지 않는 안정한 화합물을 생성하는 암시적 단서를 포함함이 이해될 것이다. 치환은 적절한 유기 화합물에 대해 하나 이상이고 동일하거나 상이할 수 있다.

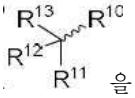
[0101] "약제학적으로 허용 가능한"이라는 문구는 당업계에 인정된다. 특정 구현예에서, 이 용어는 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 합리적인 이점/위험 비율에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 조성물, 부형제, 아쥬반트(adjuvant), 중합체 및 기타 물질 및/또는 투여 형태를 포함한다.

[0102] "약제학적으로 허용 가능한 염" 또는 "염"은 환자의 치료에 적합하거나 환자의 치료와 양립가능한 산 부가 염 또는 염기 부가 염을 지칭하기 위해 본원에서 사용된다.

[0103] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염"은 본원에 개시된 임의의 염기 화합물의 임의의 무독성 유기 또는 무기 염을 의미한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 무기 산은 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산뿐만 아니라 오르토인산나트륨 및 황산수소칼륨과 같은 금속염을 포함한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 유기 산은 모노-, 디- 및 트리카복실산 예컨대 글라이콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 벤조산, 페닐아세트산, 신남산 및 살리실산, 뿐만 아니라 설폰산 예컨대 p-톨루엔 설폰산 및 메탄설폰산을 포함한다. 일산 또는 이산 염이 형성될 수 있으며, 이

러한 염은 수화, 용매화 또는 실질적으로 무수 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 본 명세서에 개시된 화합물의 산 부가 염은 물 및 다양한 친수성 유기 용매에 더 잘 용해되고, 일반적으로 이들의 유리 염기 형태와 비교하여 더 높은 용융점을 나타낸다. 적절한 염의 선택은 당업자에게 알려져 있을 것이다. 다른 약제학적으로 허용되지 않는 염, 예를 들어 옥살산염은, 예를 들어, 실험실 사용을 위해 또는 약제학적으로 허용 가능한 산 부가 염으로의 후속 전환을 위해 본 발명의 화합물을 분리하는 데 사용될 수 있다.

[0104] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염기 부가 염"은 본 발명의 임의의 산 화합물, 또는 임의의 그의 중간체의 임의의 무독성 유기 또는 무기 염기 부가 염을 의미한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 무기 염기는 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 또는 바륨 하이드록사이드를 포함한다. 적합한 염을 형성하는 예시적인 유기 염기는 지방족, 지환족, 또는 방향족 유기 아민 예컨대 메틸아민, 트리메틸아민 및 피콜린 또는 암모니아를 포함한다. 적절한 염의 선택은 당업자에게 알려져 있을 것이다.

[0105] 본 개시내용의 방법 및 조성물에 유용한 많은 화합물은 그 구조에서 적어도 하나의 입체 중심을 갖는다. 이 입체 중심은 R 또는 S 배열로 존재할 수 있으며, 상기 R 및 S 표기법은 문헌[Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30]에 기재된 규칙에 따라 사용된다. 본 개시내용은 화합물, 염, 전구약물 또는 이들의 혼합물(입체이성질체의 모든 가능한 혼합물 포함)의 거울상이성질체 및 부분입체이성질체 형태와 같은 모든 입체이성질체 형태를 고려한다. 예를 들어 WO 01/062726 참조. 입체 중심의 절대 입체 화학이 결정되지 않은 경우, 입체 화학은 "〰"를 사용하여 표시된다 - 바꾸어 말하면, R^{10}, R^{11}, R^{12}, 및 R^{13}이 서로 다른 구조식  을 갖는 화합물은 R 배열 또는 S 배열을 갖는다. 입체 중심에서의 입체화학이 본 명세서에 도시된 바와 같은 구조에 표시되지 않은 경우, 도시된 구조는 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 형태의 라세미 또는 기타 혼합물, 뿐만 아니라 임의의 입체화학적 배열의 단리된 거울상 이성질체를 포함하도록 의도된다.

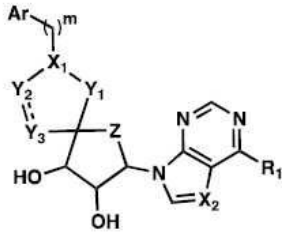
[0106] 또한, 알케닐 기를 포함하는 특정 화합물은 Z (주잠멘) 또는 E (엔트게겐) 이성질체로 존재할 수 있다. 각각의 경우에, 본 개시내용은 혼합물 및 별개의 개별 이성질체 둘 다를 포함한다.

[0107] 일부 화합물은 호변이성질체 형태로 존재할 수도 있다. 이러한 형태는 본 명세서에 기재된 식에 명시적으로 나타내지 않았지만, 본 개시내용의 범위 내에 포함되도록 의도된다.

[0108] "전구약물" 또는 "약제학적으로 허용 가능한 전구약물"은 투여 후 숙주에서 대사되어, 예를 들어 가수분해되거나 산화되어 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 본 발명의 화합물)을 형성하는 화합물을 지칭한다. 전구약물의 전형적인 예는 활성 화합물의 기능적 모이어티 상에 생물학적으로 불안정하거나 절단가능한 (보호) 기를 갖는 화합물을 포함한다. 전구약물은 활성 화합물을 생성하기 위해 산화, 환원, 아민화, 탈아민화, 하이드록실화, 탈하이드록실화, 가수분해, 탈가수분해, 알킬화, 탈알킬화, 아실화, 탈아실화, 인산화 또는 탈인산화될 수 있는 화합물을 포함한다. 에스테르 또는 포스포라미데이트를 생물학적으로 불안정하거나 절단 가능한(보호) 기로서 사용하는 전구약물의 예는 미국 특허 6,875,751, 7,585,851, 및 7,964,580에 개시되어 있고, 그 개시내용이 참조로 본원에 포함되어 있다. 본 개시내용의 전구약물은 대사되어 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 생성한다. 본 개시내용은 그의 범위 내에 본원에 기재된 화합물의 전구약물을 포함한다. 적합한 전구약물의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는 예를 들어 문헌["Design of Prodrugs" Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다.

[0109] **예시적인 화합물**

[0110] 특정 구현예에서, 본 발명은 화학식 I의 구조를 갖는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염과 관련된다:

[0111]  (화학식 I)

[0112] 상기 식에서:

[0113]  는 이중 결합 또는 단일 결합이고;

[0114] Ar은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1, 2, 또는 3개의 선택적 치환기는 할로겐, 하이드록실, 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R_a)_2$, $-C(O)O(R_a)$, $-C(O)R_a$, $-N(R_a)_2$, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0115] R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 $N(R_a)_2$이고;

[0116] X_1 및 X_2 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0117] Y_1은 $(CH_2)_n$ 또는 C(O)이고, 단, Y_2 또는 Y_3이 C(O)인 경우, Y_1은 C(O)일 수 없고;

[0118] Y_2는 CH_2, C(O), S, SO_2, O 또는 NR_a이고, 단:

[0119] Y_1 또는 Y_3이 C(O)인 경우, Y_2는 C(O)일 수 없고; 그리고

[0120]  는 단일 결합이고;

[0121] Y_3는 CH_2 또는 C(O)이고, 단:

[0122] Y_1 또는 Y_2가 C(O)인 경우, Y_3은 C(O)일 수 없고; 그리고

[0123]  는 단일 결합이거나; 또는

[0124] Y_2 및 Y_3는 CH이고, 그리고  는 이중 결합이고;

[0125] Z는 CH_2, O, S 또는 NH이고;

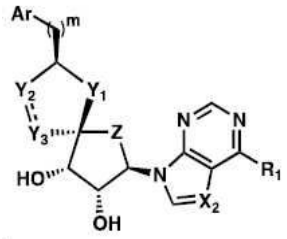
[0126] 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

[0127] m은 0, 1, 2 또는 3이고; 그리고

[0128] n은 1 또는 2이다.

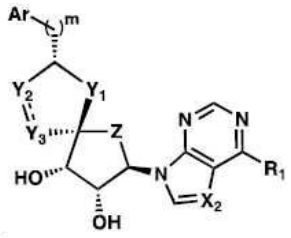
[0129] 다른 구현예에서, Ar은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1, 2, 또는 3개의 선택적 치환기는 F, Cl, Br, 메틸, $N(R_a)_2$ 및 $O(R_a)$로부터 독립적으로 선택되고; R_1은 H, F, Cl, Br 또는 $N(R_a)_2$이고; Z는 CH_2, O 또는 NH이고; 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H 또는 메틸이고; 그리고 m은 0 또는 1이다.

[0130] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ia의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:

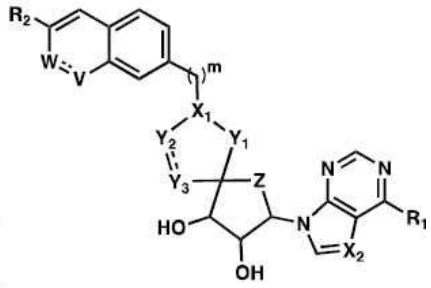
[0131] 

(화학식 Ia)

[0132] 대안적으로, 화학식 I의 화합물은 화학식 Ib의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:

[0133]  (화학식 Ib).

[0134] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 식 II의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:

[0135]  (화학식 II)

[0136] 상기 식에서:

[0137] 각 경우에서의 ⋯ 는 독립적으로 이중 결합 또는 단일 결합이고;

[0138] R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 N(R_a)$_2$이고;

[0139] R_2는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, -C(O)NH_2, -C(O)N(R_a)$_2$, -C(O)O(R_a), -C(O)R_a, -N(R_a)$_2$, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이고;

[0140] W는 C(R_b) 또는 C(O)이고, 단, V는 NH이고, 그리고 W가 C(O)인 경우, W와 V 사이의 ⋯ 는 단일 결합이고;

[0141] V는 CH, NH 또는 N이고, 단, W는 C(R_b)이고, 그리고 V가 CH 또는 N인 경우, W와 V 사이의 ⋯ 는 이중 결합이고;

[0142] X_1 및 X_2 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0143] Y_1은 (CH_2)$_n$ 또는 C(O)이고, 단, Y_2 또는 Y_3이 C(O)인 경우, Y_1은 C(O)일 수 없고;

[0144] Y_2는 CH_2, C(O), S, SO_2, O 또는 NR_a이고, 단:

[0145] Y_1 또는 Y_3이 C(O)인 경우, Y_2는 C(O)일 수 없고; 그리고

[0146] Y_2와 Y_3 사이의 ⋯ 는 단일 결합이고;

[0147] Y_3는 CH_2 또는 C(O)이고, 단:

[0148] Y_1 또는 Y_2가 C(O)인 경우, Y_3은 C(O)일 수 없고; 그리고

[0149] Y_2와 Y_3 사이의 ⋯ 는 단일 결합이거나; 또는

[0150] Y_2 및 Y_3는 CH이고, 그리고 Y_2와 Y_3 사이의 ⋯ 는 이중 결합이고;

[0151] Z는 CH_2, O, S 또는 NH이고;

[0152] 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고;

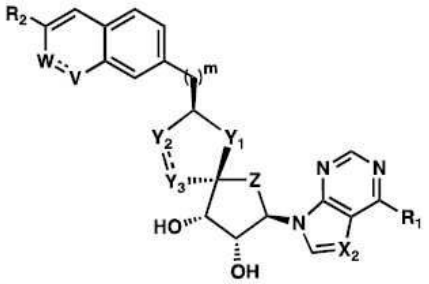
[0153] R_b는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R_a)_2$, $-C(O)O(R_a)$, $-C(O)R_a$, $-N(R_a)_2$, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이고;

[0154] m은 0, 1, 2 또는 3이고; 그리고

[0155] n은 1 또는 2이다.

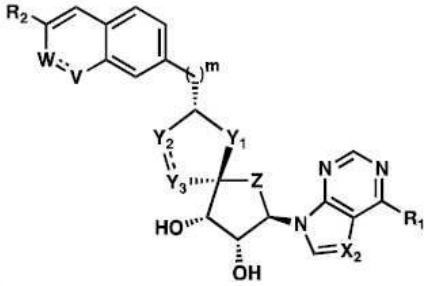
[0156] 다른 구현예에서, R_1 및 R_2 각각은 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 $N(R_a)_2$이고; Z는 CH_2, O 또는 NH이고; 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H 또는 메틸이고; R_b는 H, $N(R_a)_2$, F, Cl 또는 Br이고; 그리고 m은 0 또는 1이다.

[0157] 특정 구현예에서, 화학식 II의 화합물은 화학식 IIa의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



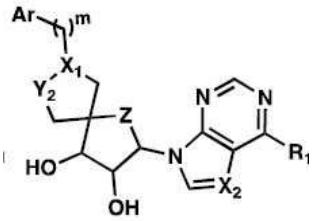
[0158] (화학식 IIa)

[0159] 대안적으로, 화학식 II의 화합물은 화학식 IIb의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0160] (화학식 IIb).

[0161] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 III의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0162] (화학식 III)

[0163] 상기 식에서:

[0164] Ar은 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1, 2, 또는 3개의 선택적 치환기는 할로겐, 하이드록실, 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R_a)_2$, $-C(O)O(R_a)$, $-C(O)R_a$, $-N(R_a)_2$, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 및 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐로부터 독립적으로 선택되고;

[0165] R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 $N(R_a)_2$이고;

[0166] X_1 및 X_2 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고;

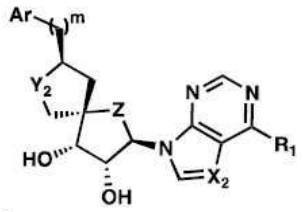
[0167] Y_2는 CH_2, S, O 또는 $N(R_a)$이고;

[0168] Z는 CH_2, O, S 또는 NH이고;

[0169] 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고; 그리고

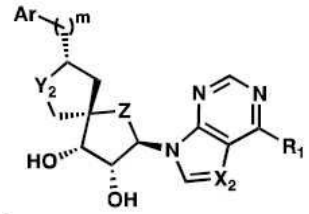
[0170] m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0171] 특정 구현예에서, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIa의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0172] (화학식 IIIa)

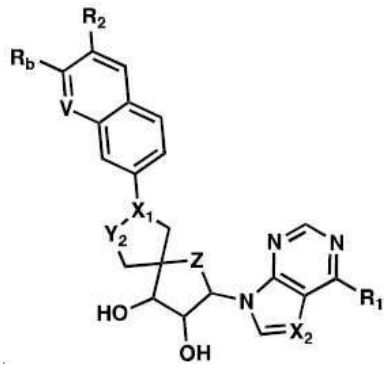
[0173] 화학식 IIIa의 화합물의 특정 구현예에서, m은 0이다. 대안적으로, 화학식 III의 화합물은 화학식 IIIb의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0174] (화학식 IIIb)

[0175] 화학식 IIIb의 화합물의 특정 구현예에서, m은 0이다.

[0176] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0177] (화학식 IV)

[0178] 상기 식에서:

[0179] R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 N(R_a)$_2$이고;

[0180] R_2는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, -C(O)NH_2, -C(O)N(R_a)$_2$, -C(O)O(R_a), -C(O)R_a, -N(R_a)$_2$, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이고;

[0181] X_1 및 X_2 각각은 독립적으로 CH 또는 N이고;

[0182] V는 CH 또는 N이고;

[0183] Y_2는 CH_2, S, O 또는 N(R_a)이고;

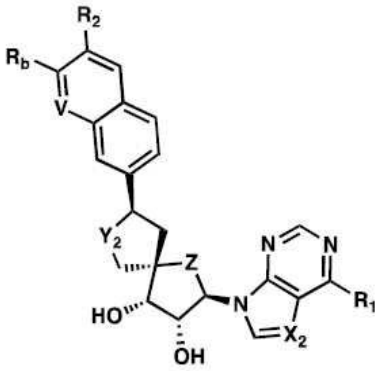
[0184] Z는 CH_2, O, S 또는 NH이고;

[0185] 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이고; 그리고

[0186] R_b는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, -C(O)NH_2, -C(O)N(R_a)$_2$, -C(O)O(R_a), -C(O)R_a, -N(R_a)$_2$, -O(R_a), C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이다.

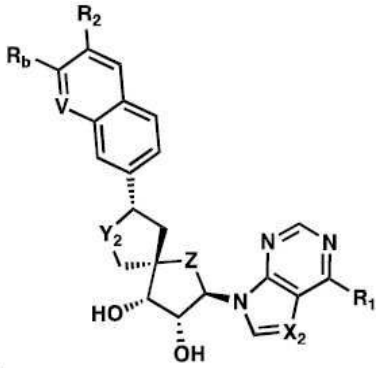
[0187] 다른 구현예에서, R_1 및 R_2 각각은 독립적으로 H, F, Cl, Br 또는 $N(R_a)_2$이고; Z는 CH_2, O 또는 NH이고; 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H 또는 메틸이고; 그리고 R_b는 H, $N(R_a)_2$, F, Cl 또는 Br이다.

[0188] 특정 구현예에서, 화학식 IV의 화합물은 화학식 IVa의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



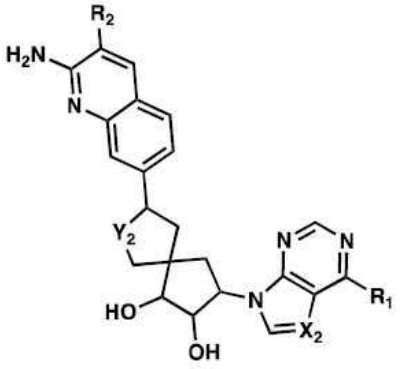
[0189] (화학식 IVa)

[0190] 대안적으로, 화학식 IV의 화합물은 화학식 IVb의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0191] (화학식 IVb)

[0192] 특정 구현예에서, 화학식 I의 화합물은 화학식 V의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0193] (화학식 V)

[0194] 상기 식에서:

[0195] R_1은 H, 할로겐, C_1-C_4 알킬, C_2-C_4 알케닐, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴 또는 $N(R_a)_2$이고;

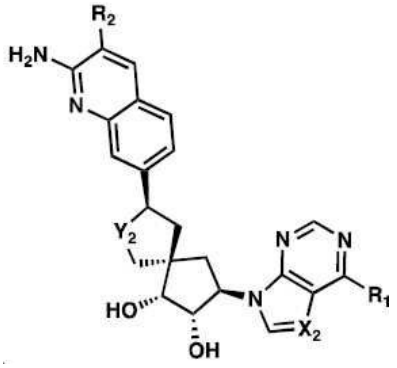
[0196] R_2는 H, 할로겐, 하이드록실, 시아노, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(R_a)_2$, $-C(O)O(R_a)$, $-C(O)R_a$, $-N(R_a)_2$, $-O(R_a)$, C_3-C_6 사이클로알킬, C_3-C_7 헤테로사이클릴, 선택적으로 치환된 C_1-C_4 알킬 또는 선택적으로 치환된 C_2-C_6 알케닐이고;

[0197] X_2는 CH 또는 N이고;

[0198] Y_2는 CH_2, S, O 또는 $N(R_a)$이고; 그리고

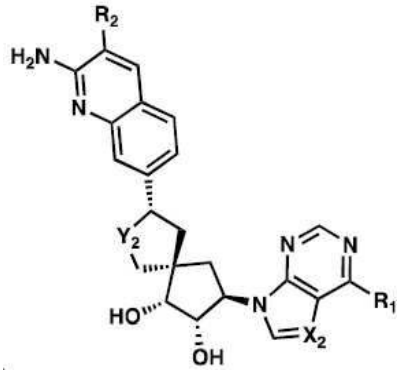
[0199] 각 경우에서의 R_a는 독립적으로 H, C_1-C_4 알킬 또는 C_3-C_6 사이클로알킬이다.

[0200] 특정 구현예에서, 화학식 V의 화합물은 화학식 Va의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0201] (화학식 Va)

[0202] 대안적으로, 화학식 V의 화합물은 화학식 Vb의 구조 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 갖는다:



[0203] (화학식 Vb)

[0204] 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 V, Va 또는 Vb의 구조를 갖는 화합물과 관련되고, 상기 화합물은 약 100 nM 이하의 PRMT5 IC_{50}을 갖는다.

[0205] 추가 구현예에서, 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물은 표 4의 약물 내성 세포주에 대해 약 60% 이하의 최대 효과의 평균 퍼센트를 갖는다.

[0206] 또 추가의 구현예에서, 화학식 V, Va 또는 Vb의 화합물은 표 4의 약물-감수성 세포주에 대해 약 60% 이상의 최대 효과의 평균 퍼센트를 갖는다.

[0207] 일부 구현예에서, 본 발명은, 각 경우에서의 C_1-C_4 알킬이 독립적으로 메틸, 에틸, *n*-프로필, *이*소-프로필, *n*-부틸, *sec*-부틸, *tert*-부틸, 펜틸 또는 헥실인 본원에 기재된 임의의 화합물과 관련된다. 바람직한 구현예에서, C_1-C_4 알킬은 메틸, 에틸, *n*-프로필 또는 *이*소-프로필이다.

[0208] 일부 구현예에서, 본 발명은, 각 경우에서의 C_3-C_6 사이클로알킬이 독립적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸 또는 사이클로펜틸인 본원에 기재된 임의의 화합물과 관련된다.

[0209] 일부 구현예에서, 본 발명은, 각 경우에서의 C_3-C_7 헤테로사이클릴이 독립적으로 아지리디닐, 아제티디닐, 디아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 모폴리닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐 또는 아자스피로[3.3]헵타닐인 본원에 기재된 임의의 화합물과 관련된다.

[0210] 일부 구현예에서, 본 발명은, X_1이 CH인 본원에 기재된 임의의 화합물과 관련된다.

[0211] 일부 구현예에서, 본 발명은, X_2가 CH인 본원에 기재된 임의의 화합물과 관련된다. 때때로, X_2는 N이다.

[0212] 일부 구현예에서, 본 발명은, V가 N인 본원에 기재된 임의의 화합물과 관련된다.

[0213] 일부 구현예에서, 본 발명은, R_b가 Cl 또는 NH_2인 본원에 기재된 임의의 화합물과 관련된다. 때때로, R_b는 NH_2이다.

[0214] 일부 구현예에서, 본 발명은, Z가 CH_2인 본원에 기재된 임의의 화합물과 관련된다.

[0215] 일부 구현예에서, 본 발명은, Y_2가 N(H)인 본원에 기재된 임의의 화합물과 관련된다. 때때로이고, Y_2는 O이다.

[0216] 일부 구현예에서, 본 발명은, R_1이 Cl 또는 NH_2인 본원에 기재된 임의의 화합물과 관련된다. 때때로, R_1은 Cl이다. 때때로, R_1은 NH_2이다.

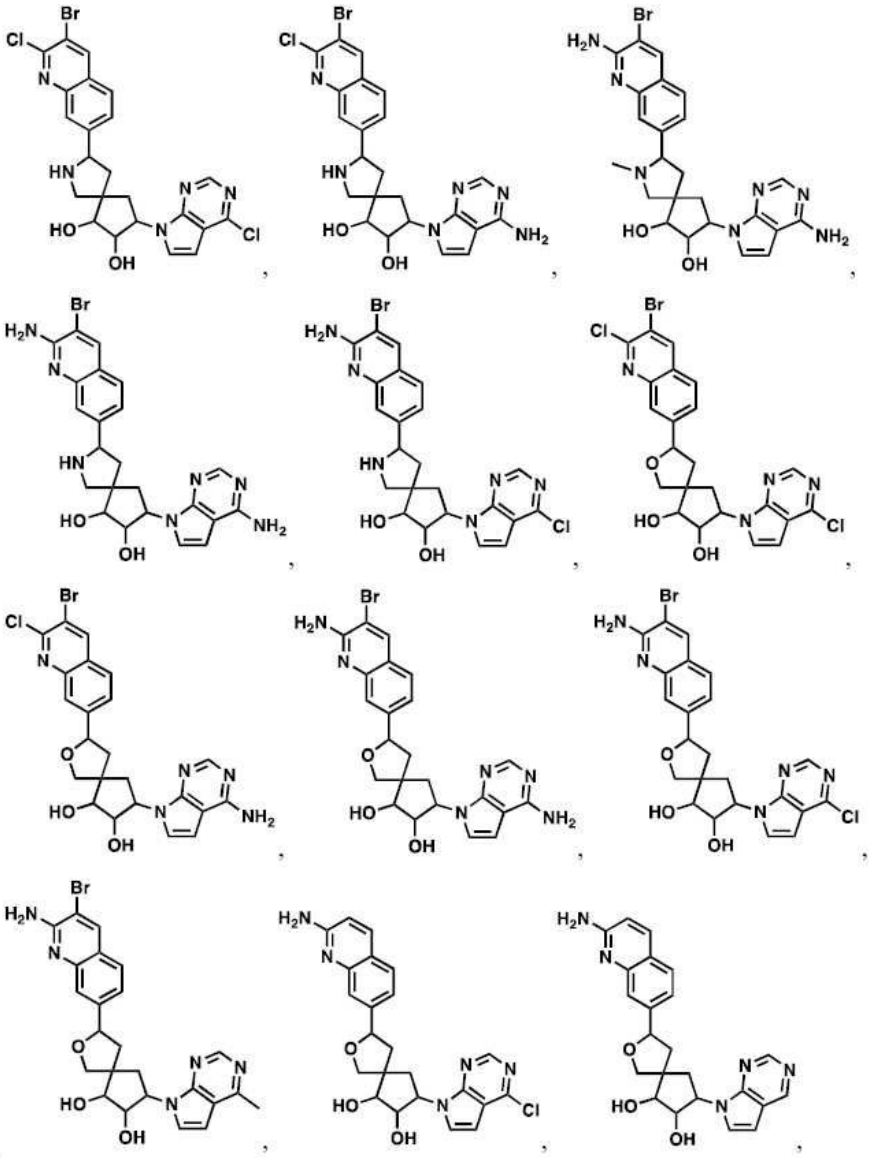
[0217] 일부 구현예에서, 본 발명은, R_2는 Cl 또는 Br인 본원에 기재된 임의의 화합물과 관련된다. 때때로, R_2는 Br이다.

[0218] 일부 구현예에서, 본 발명은, X_1은 CH이고, X_2는 CH이고, V는 N이고, R_b는 NH_2이고, Z는 CH_2이고, Y_2는 N(H)이고, R_1은 Cl 또는 NH_2이고, 그리고 R_2는 Br인 본원에 기재된 임의의 화합물과 관련된다.

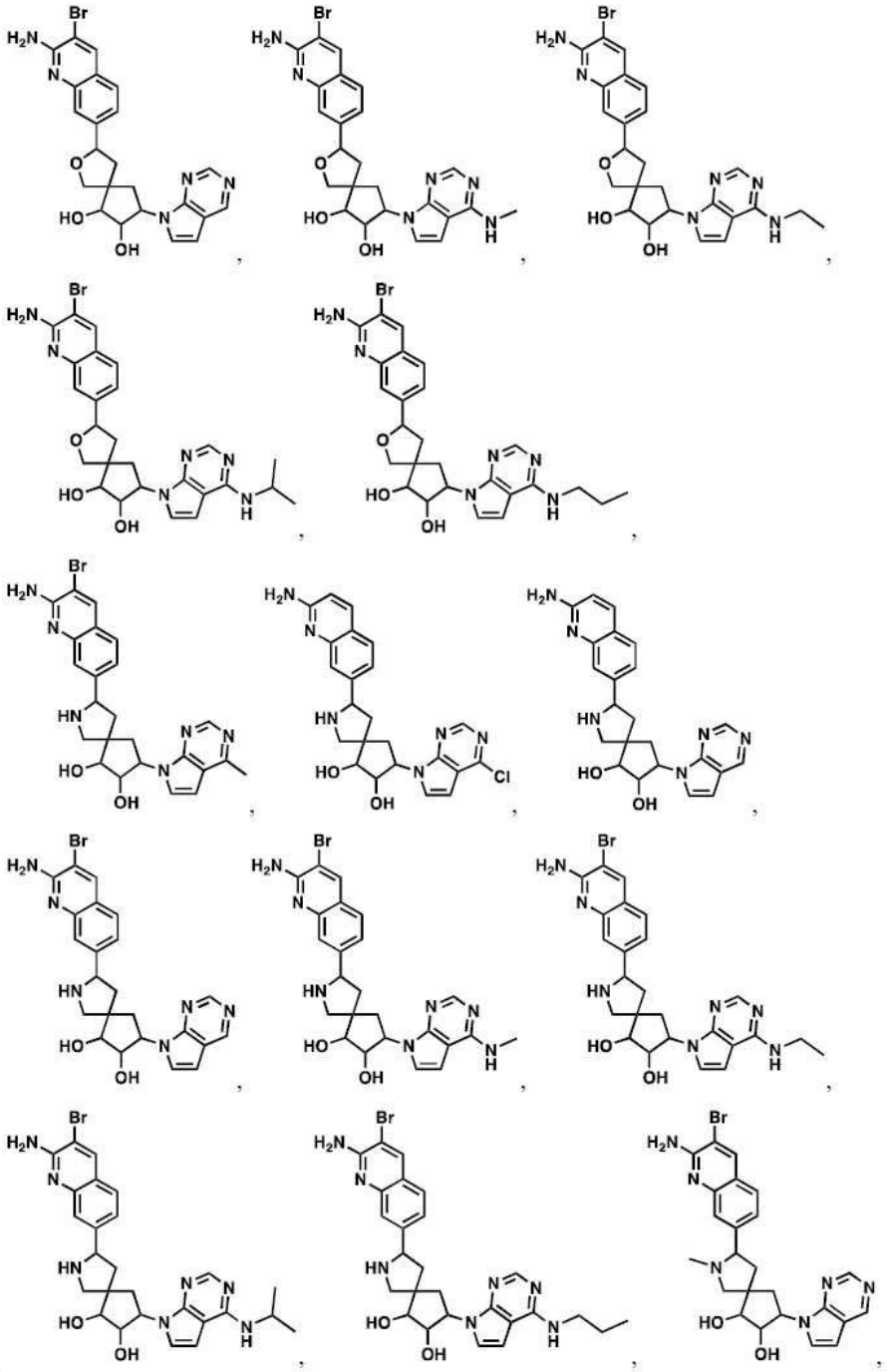
[0219] 일부 구현예에서, 본 발명은 화학식 I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa 또는 IIIb의 구조를 갖는 화합물과 관련되고, 상기 식에서, m은 0, 1 또는 2이고, 그리고 더 바람직하게는, m은 0 또는 1이다.

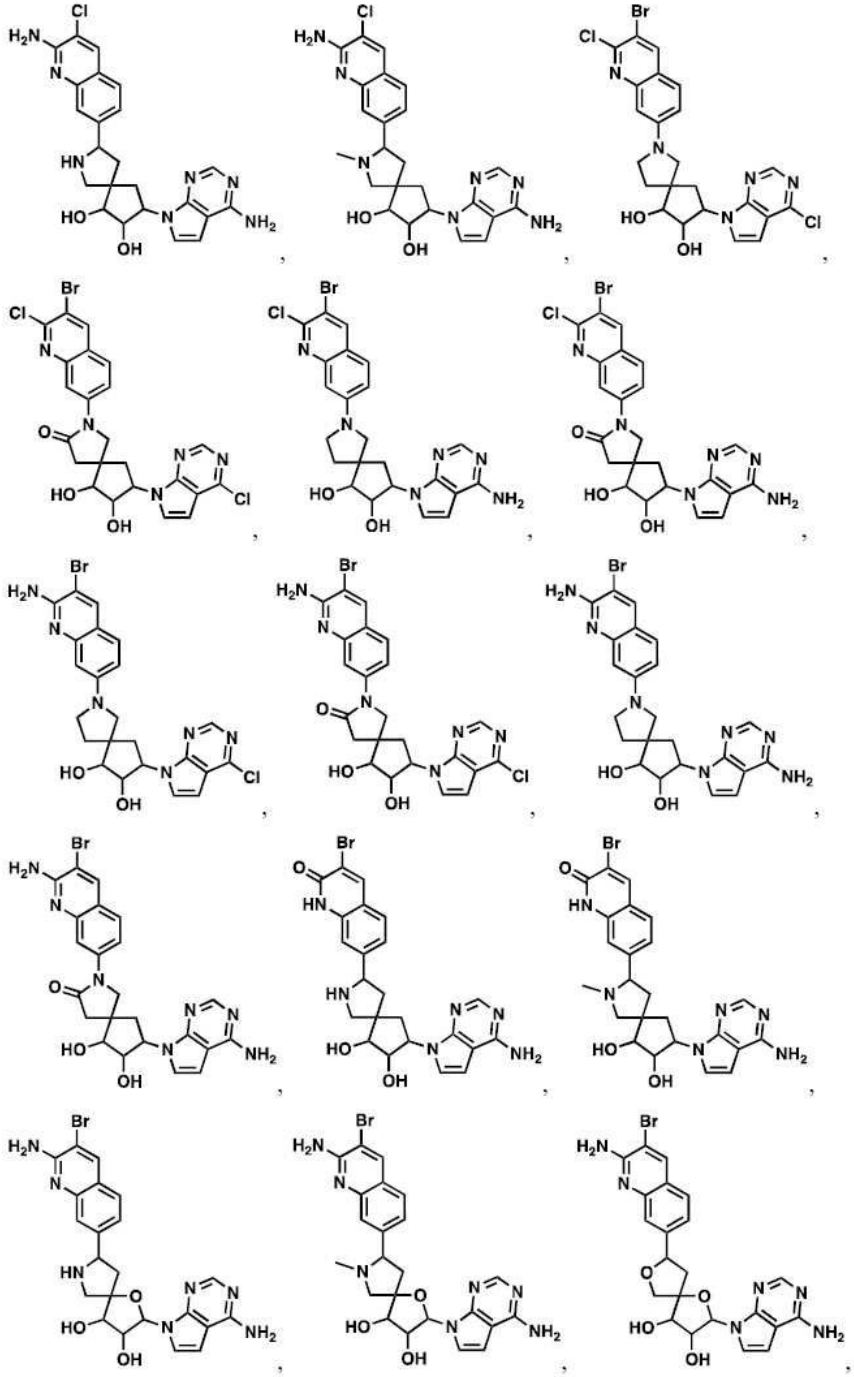
[0220] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 화학식 I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 구조를 갖는 화합물과 관련되고, 상기 식에서 R_1은 $N(R_a)_2$이고, R_a의 한 경우는 H이고, R_a의 다른 경우는 C_1-C_4 알킬, 바람직하게는 메틸이다.

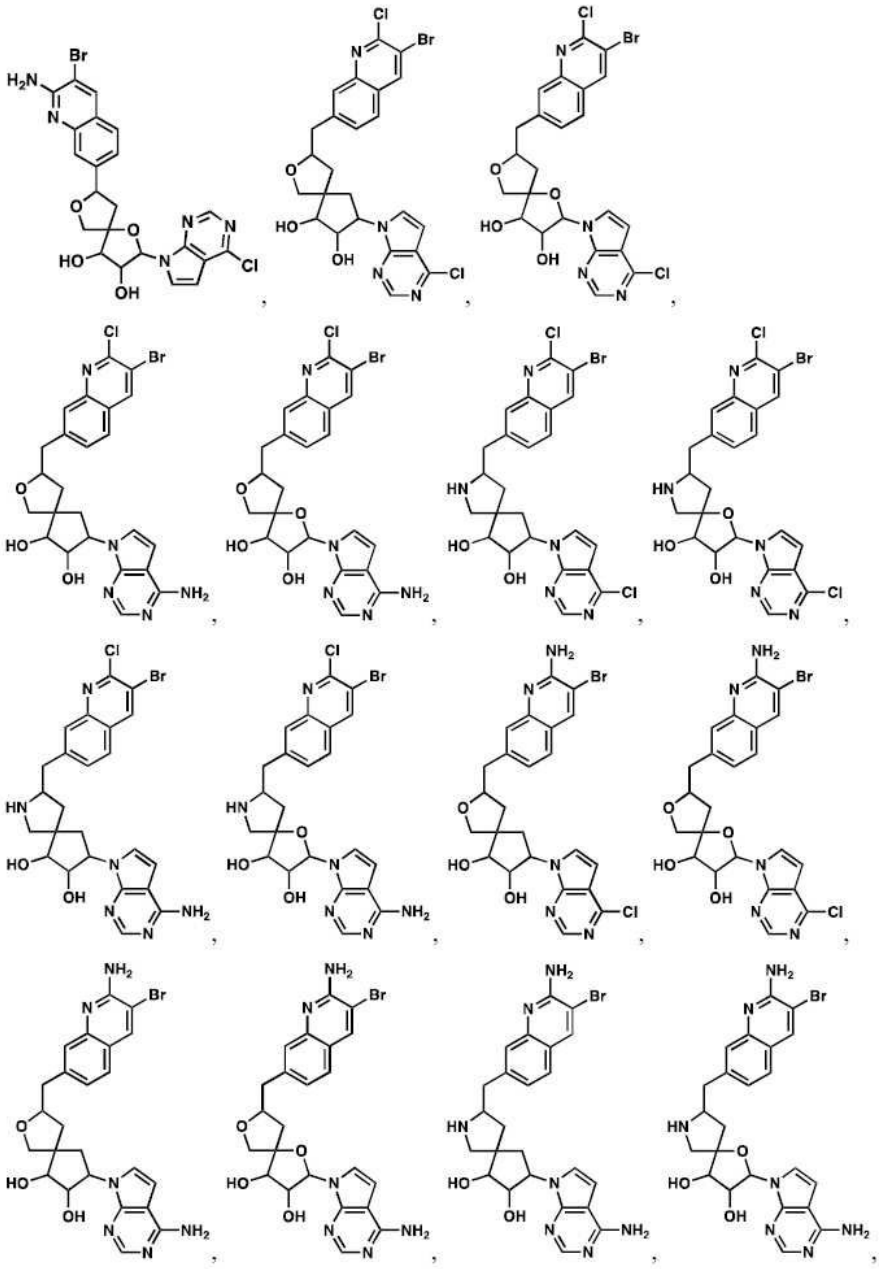
[0221] 일부 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염과 관련된다:

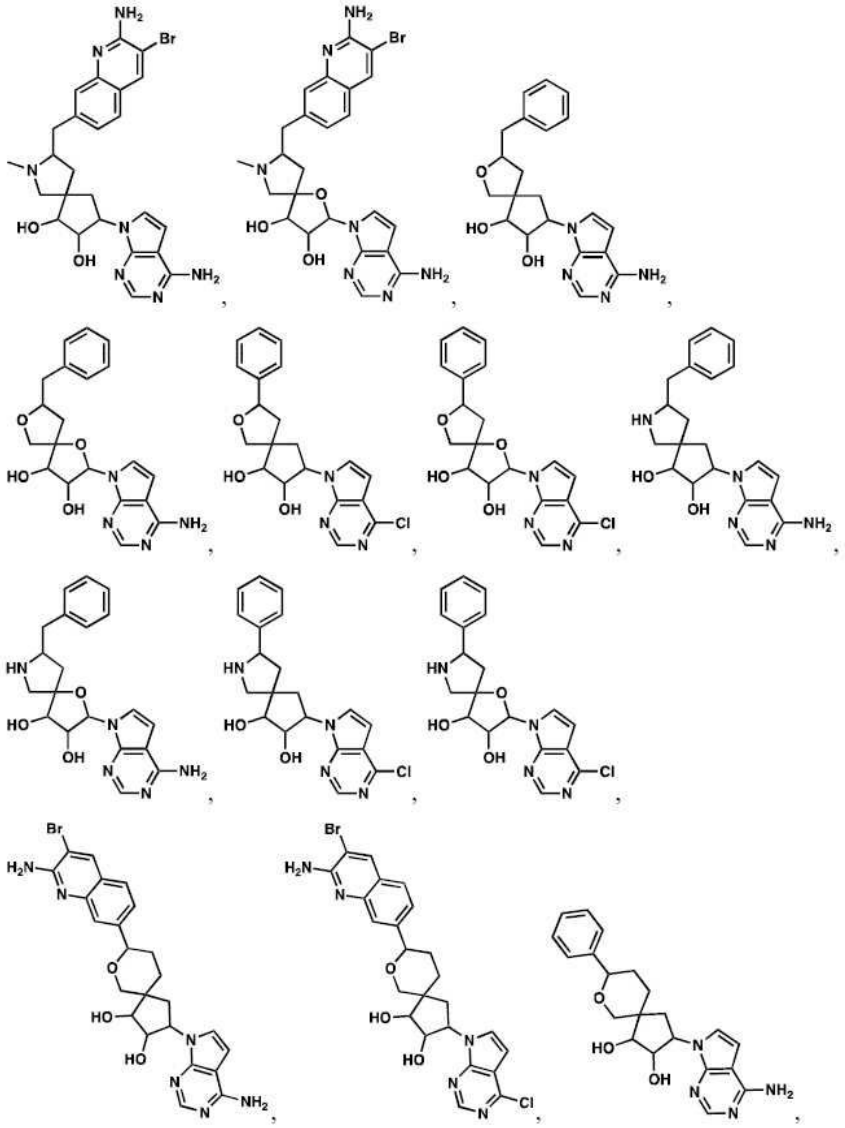


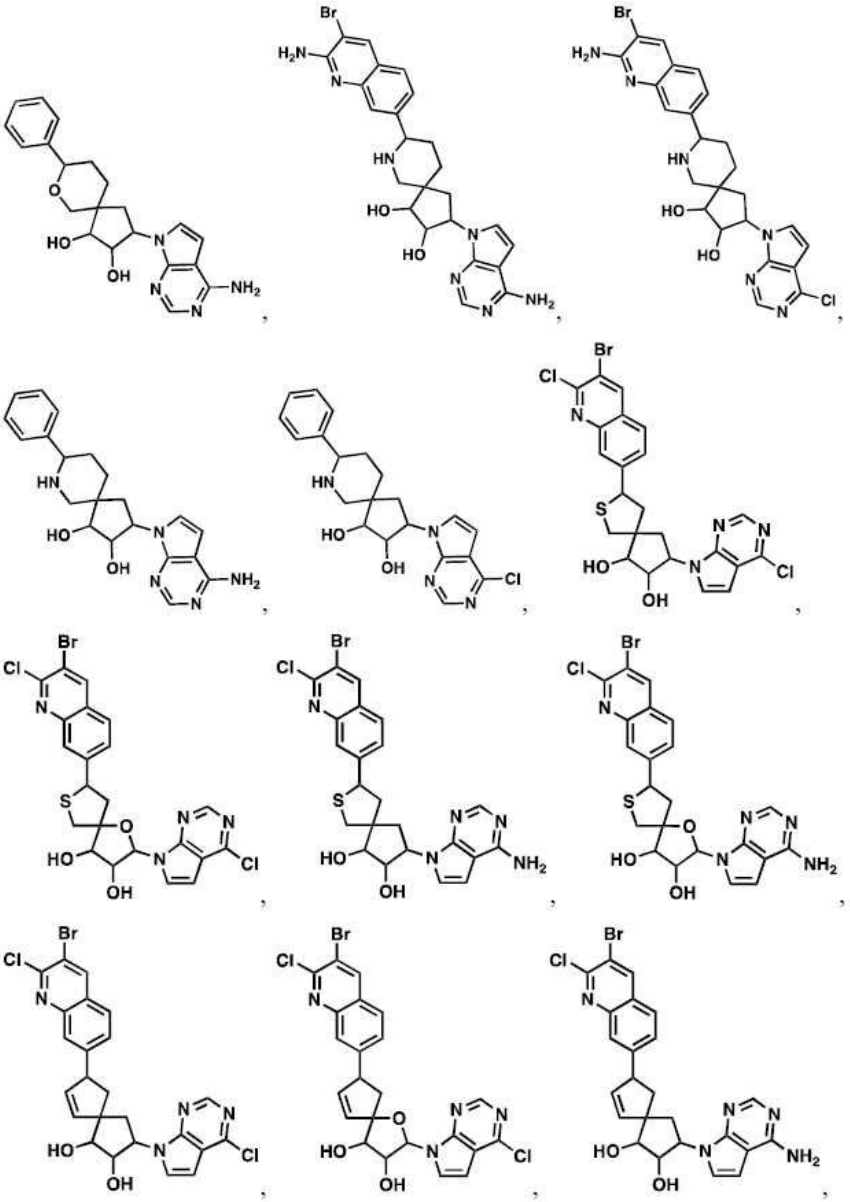
[0222]

[0223] 

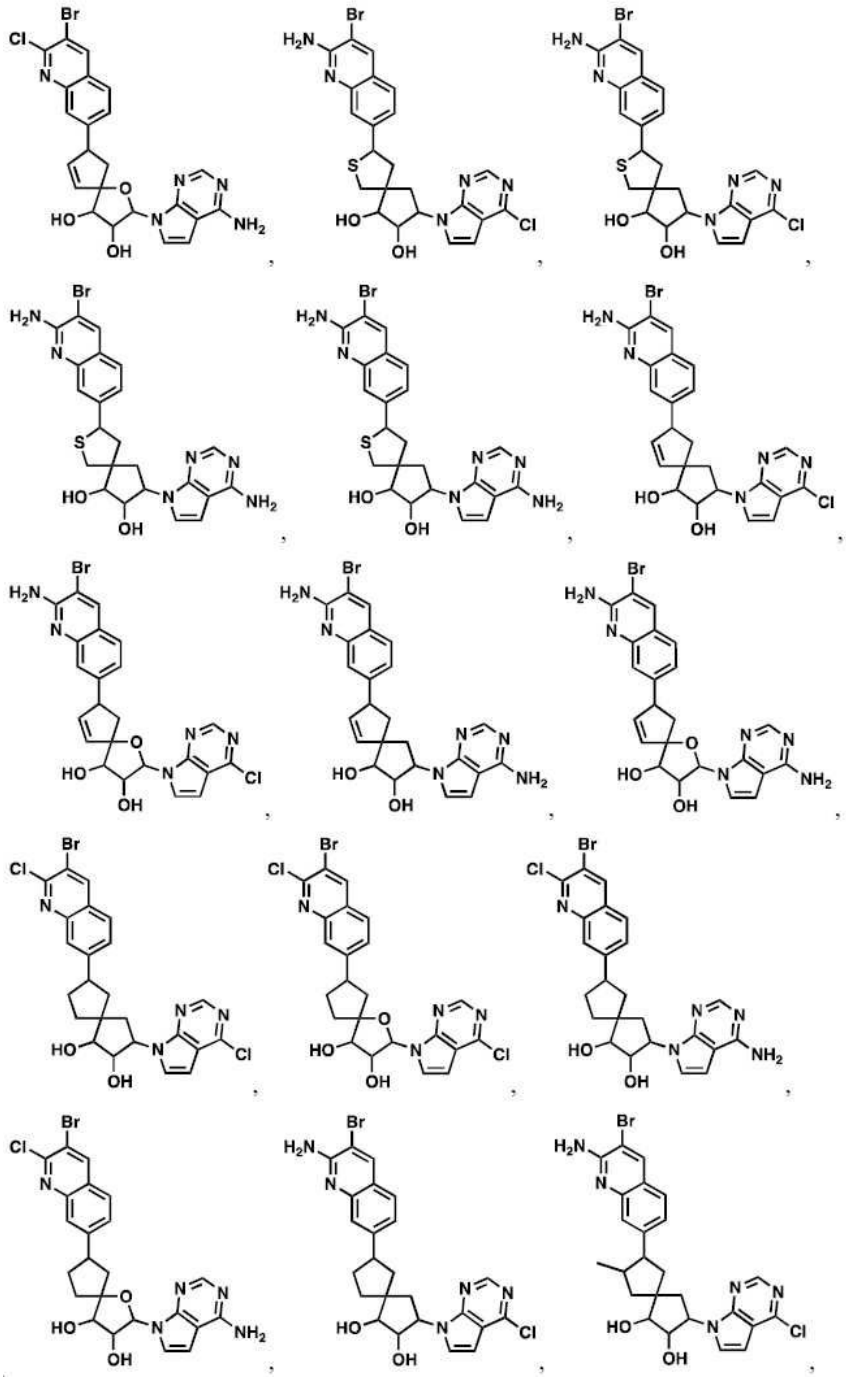
[0224] 

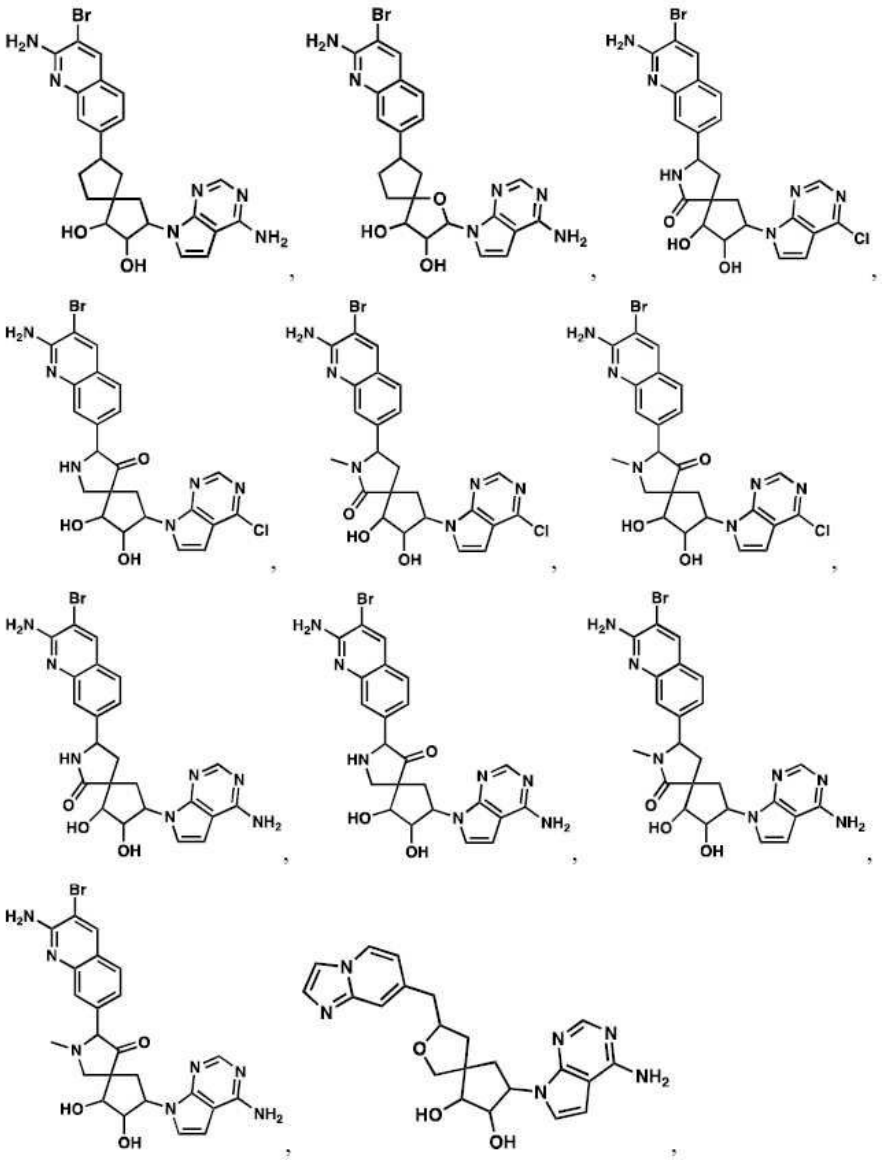
[0225] 

[0226] 

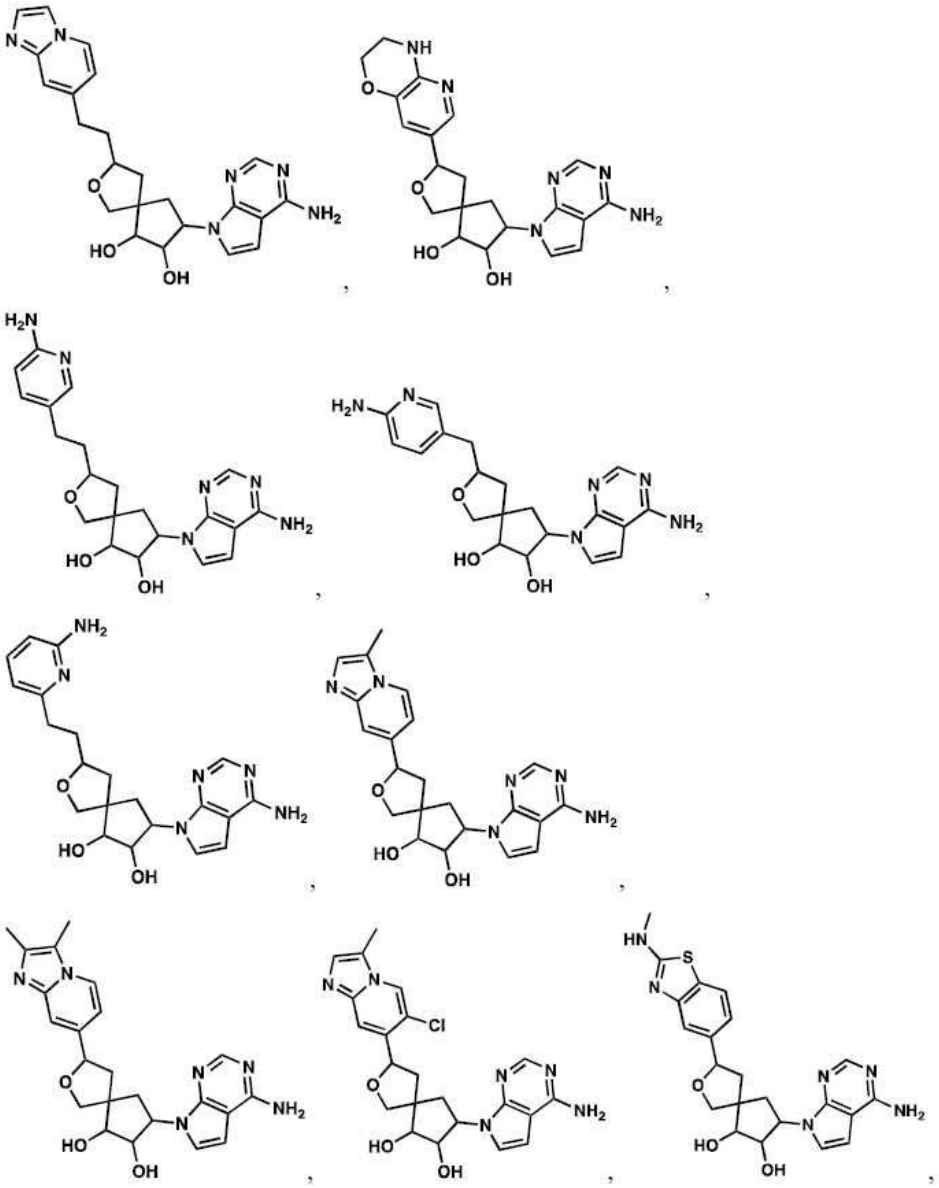


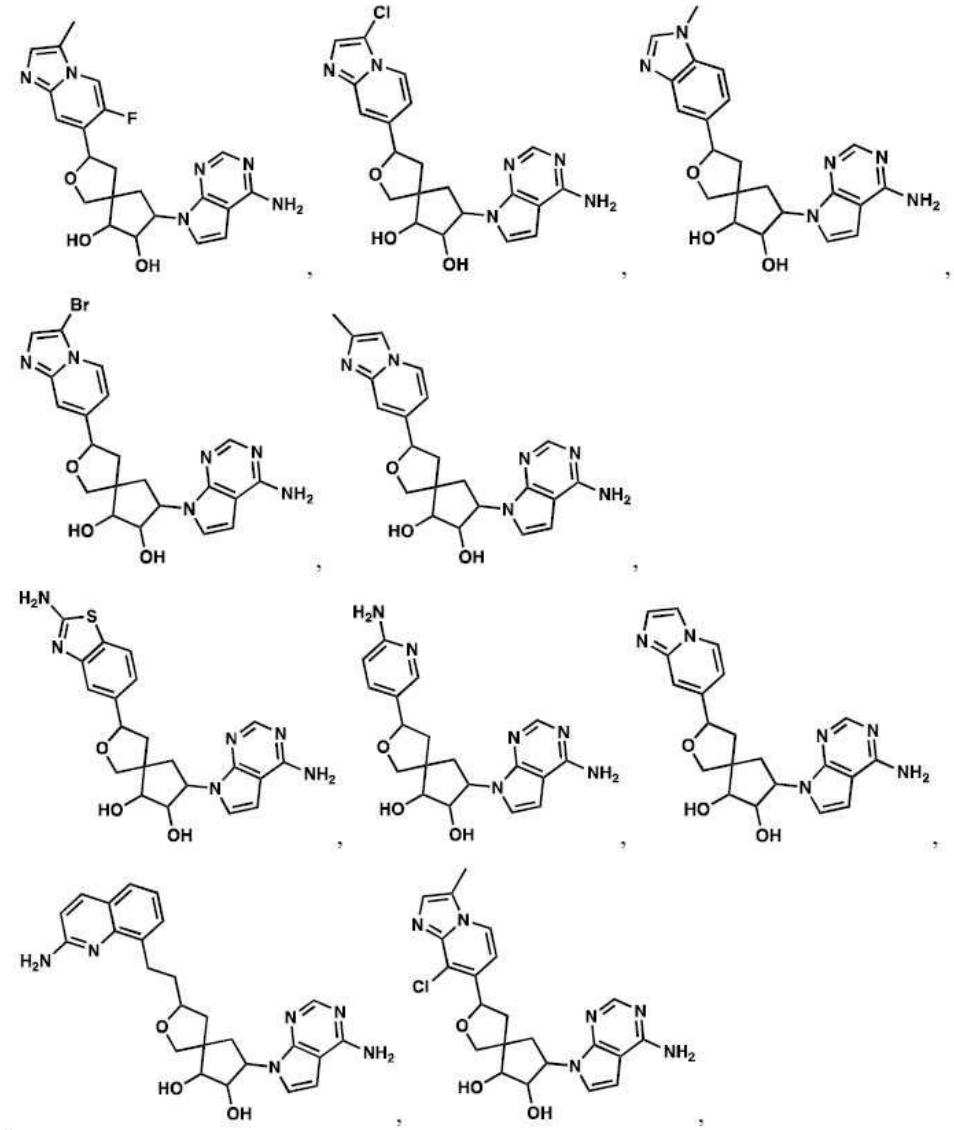
[0227]

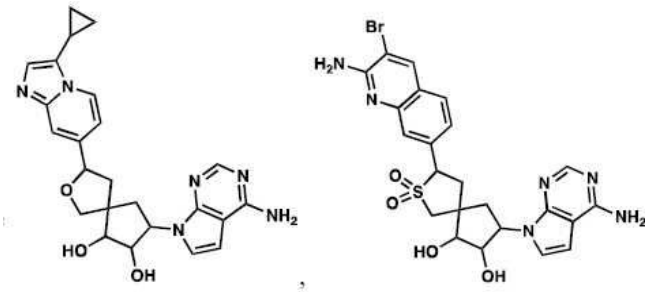
[0228] 

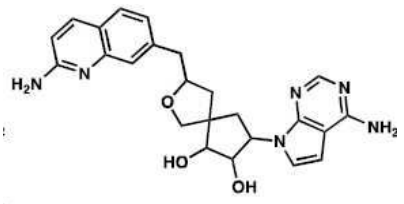


[0229]

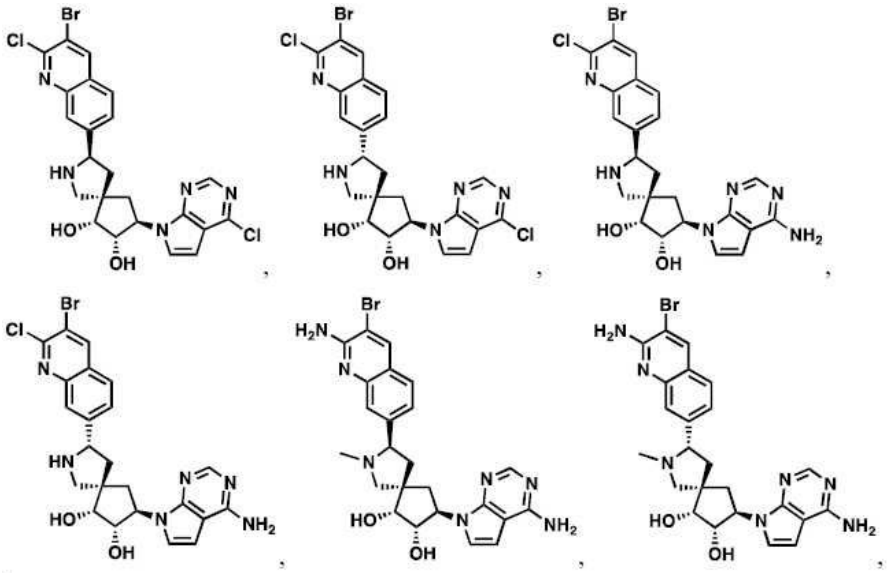
[0230] 

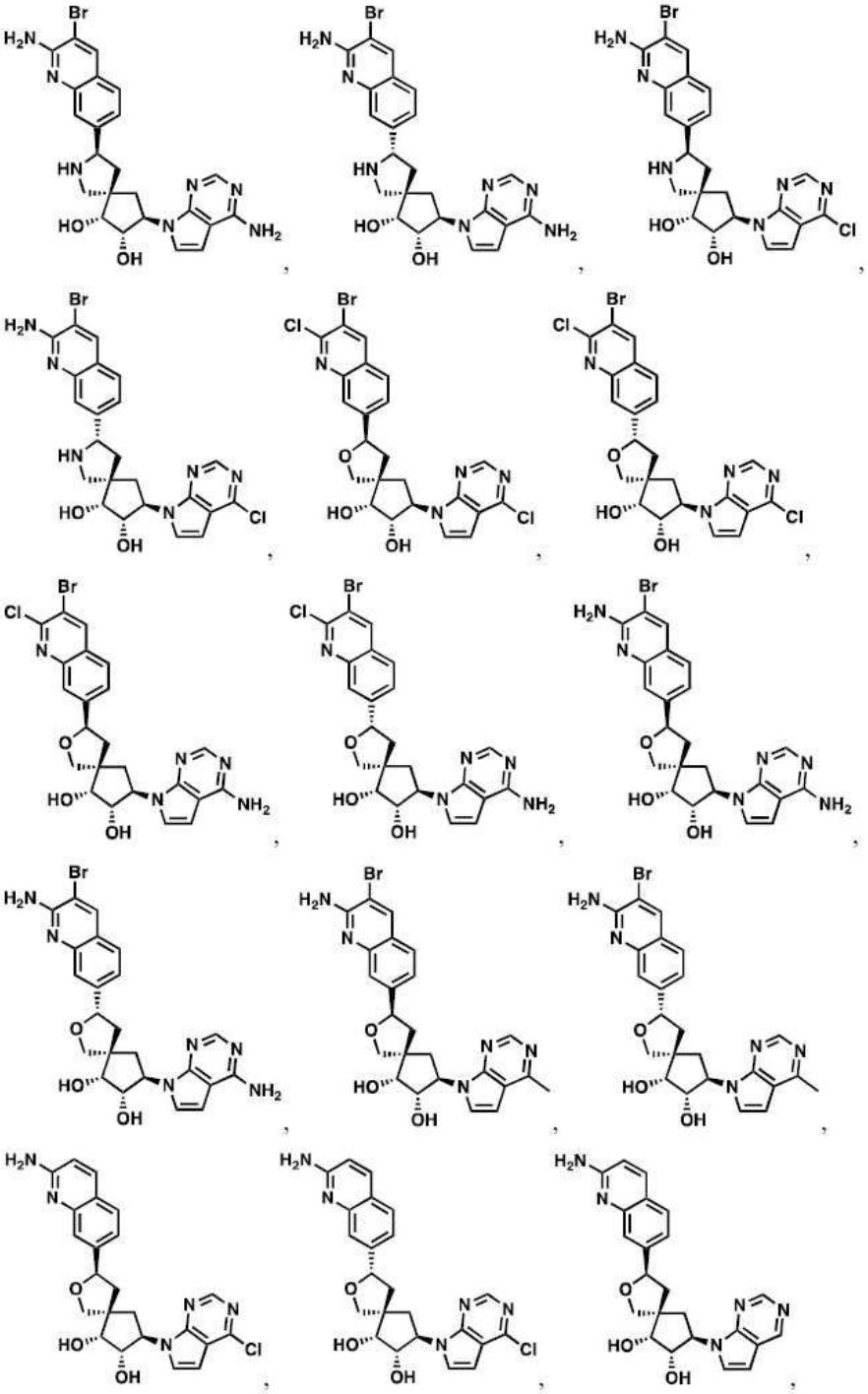
[0231] 

[0232]  및

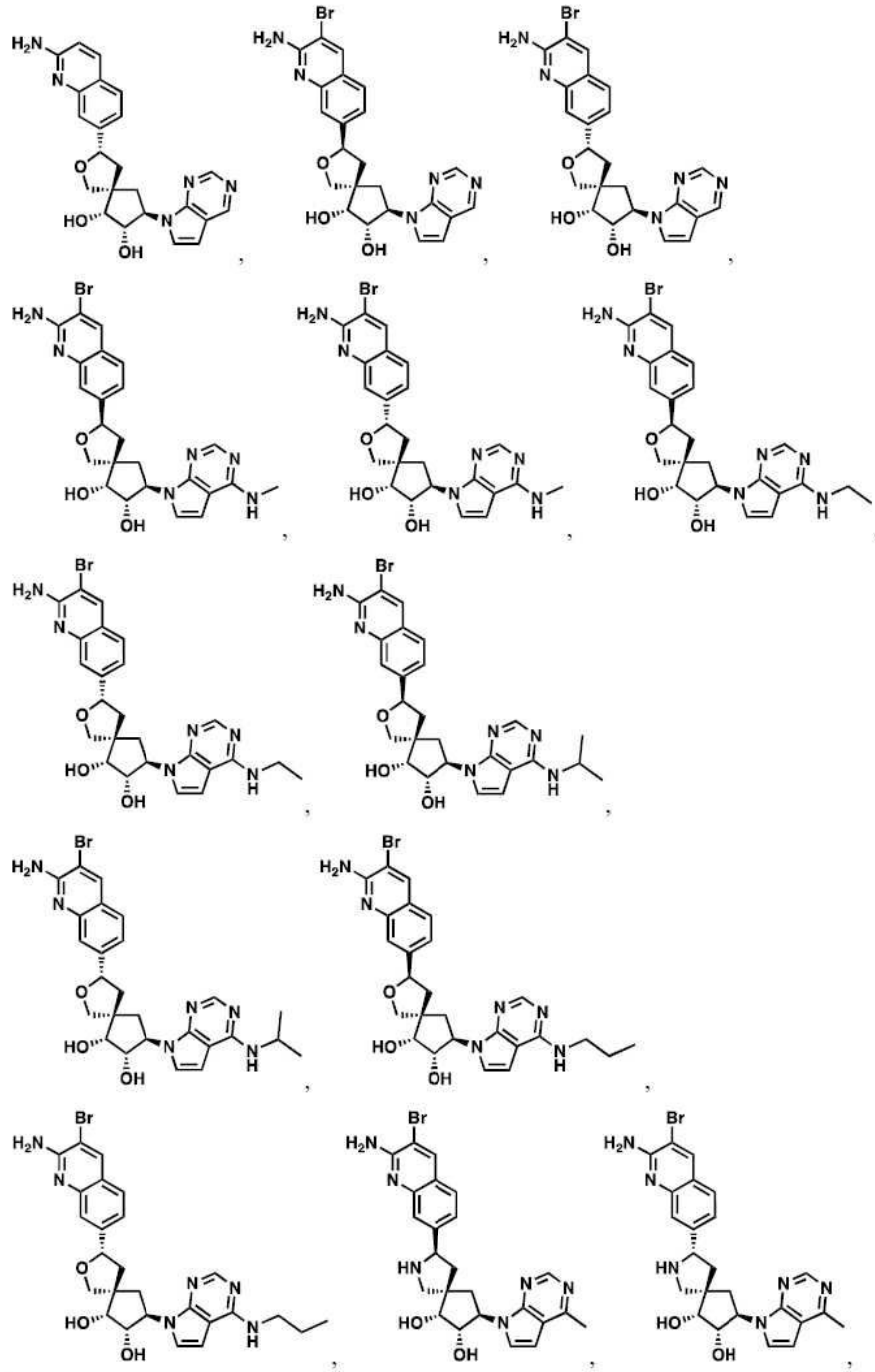
[0233] 

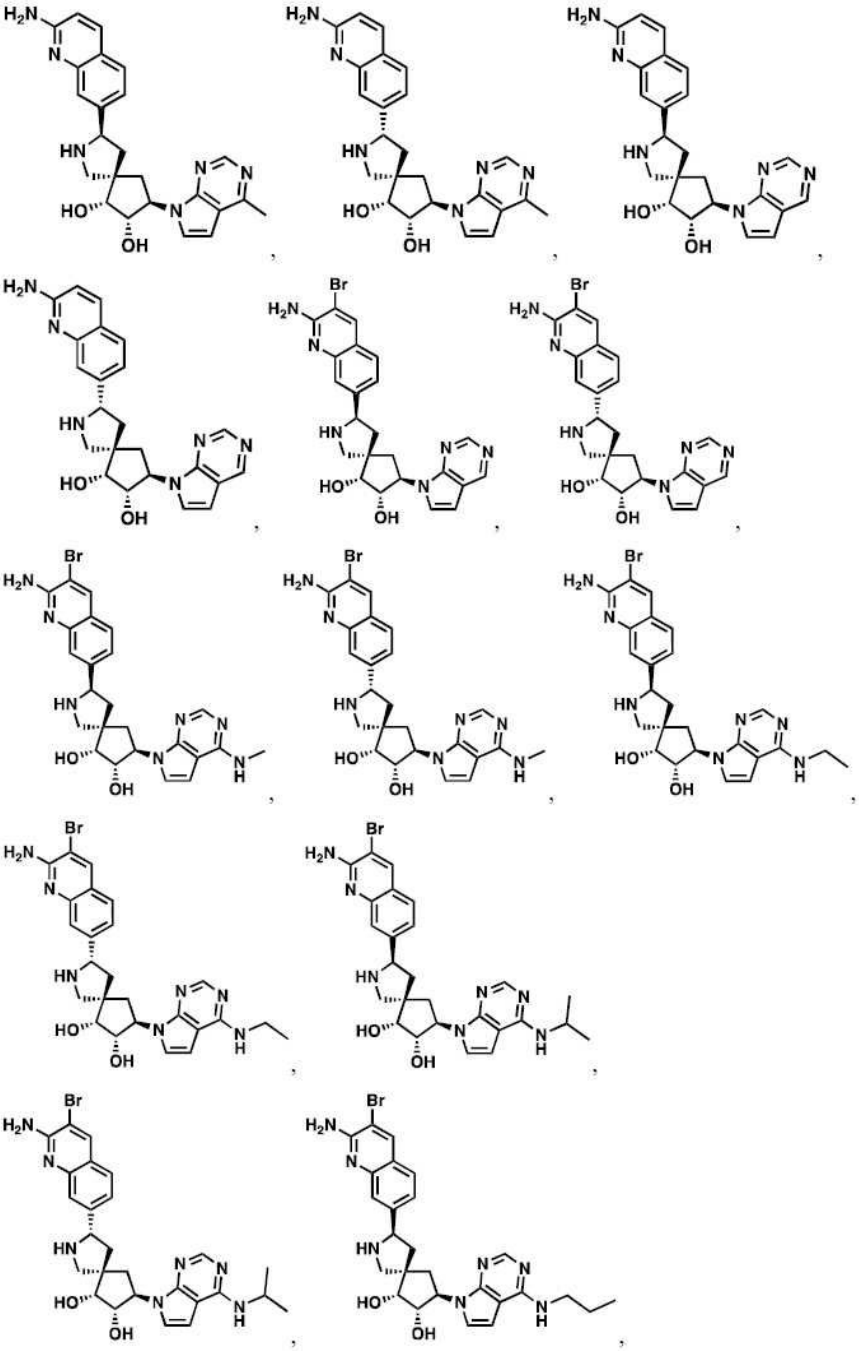
[0234] 일부 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염과 관련된다:

[0235] 

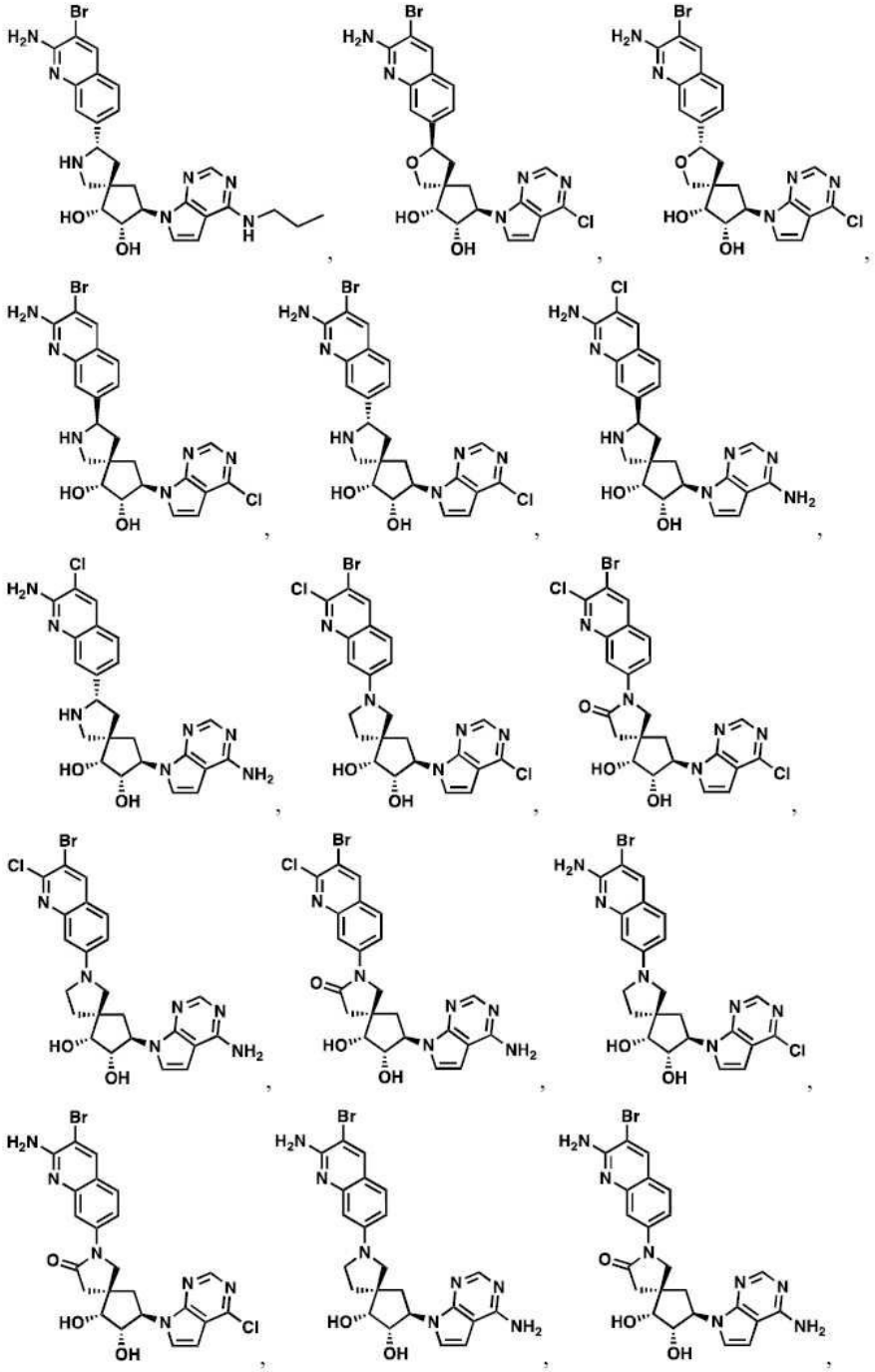


[0236]

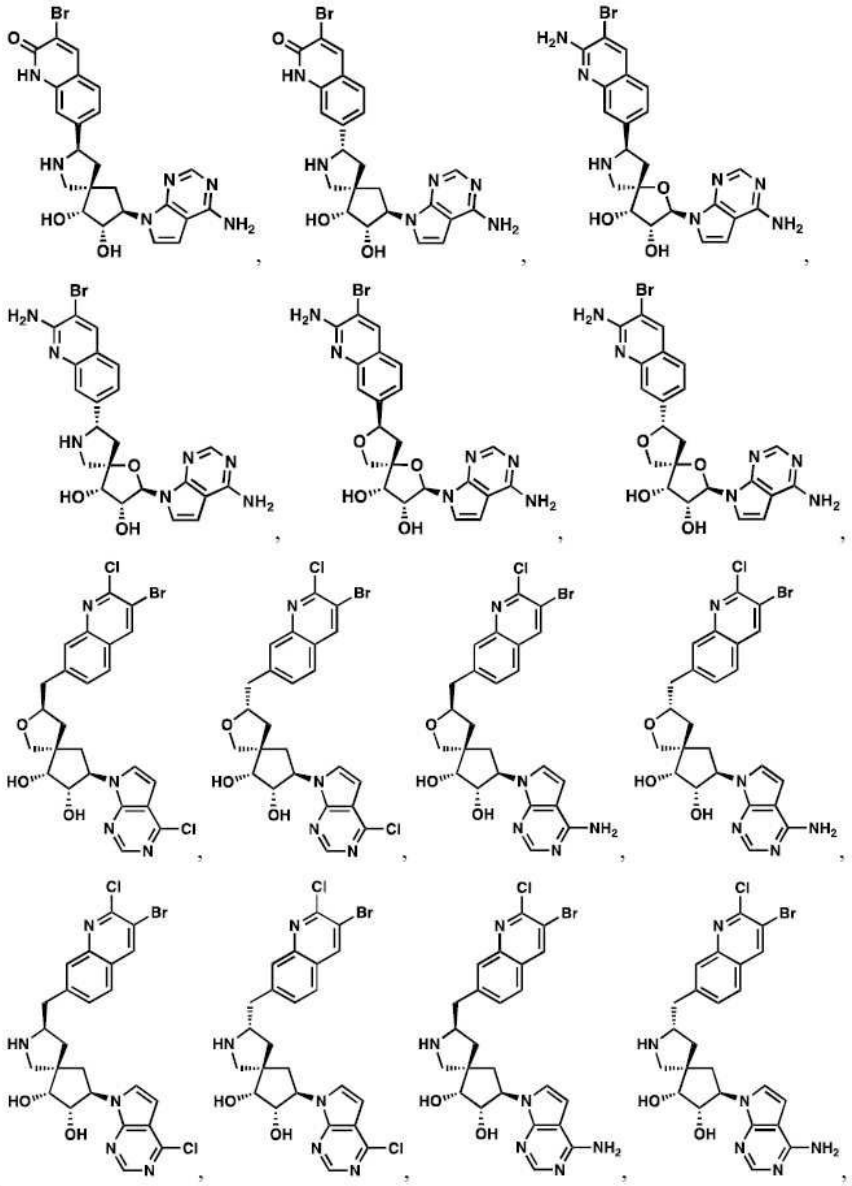
[0237] 

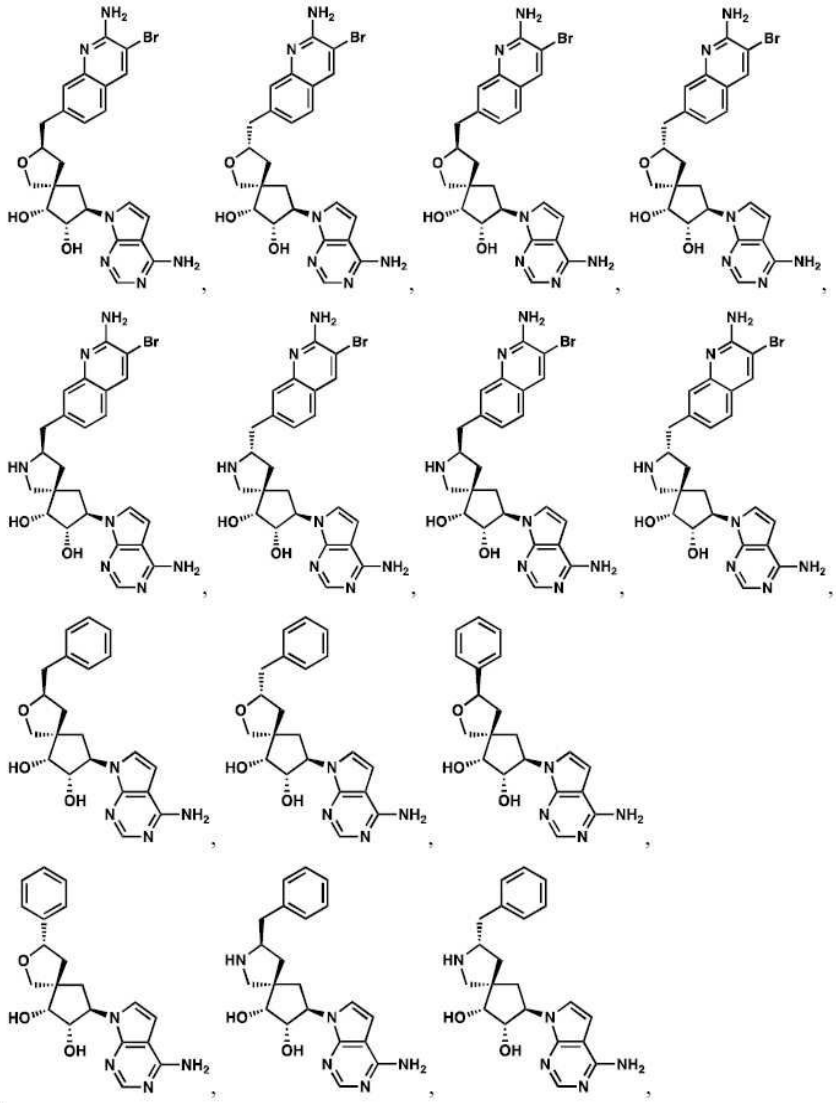


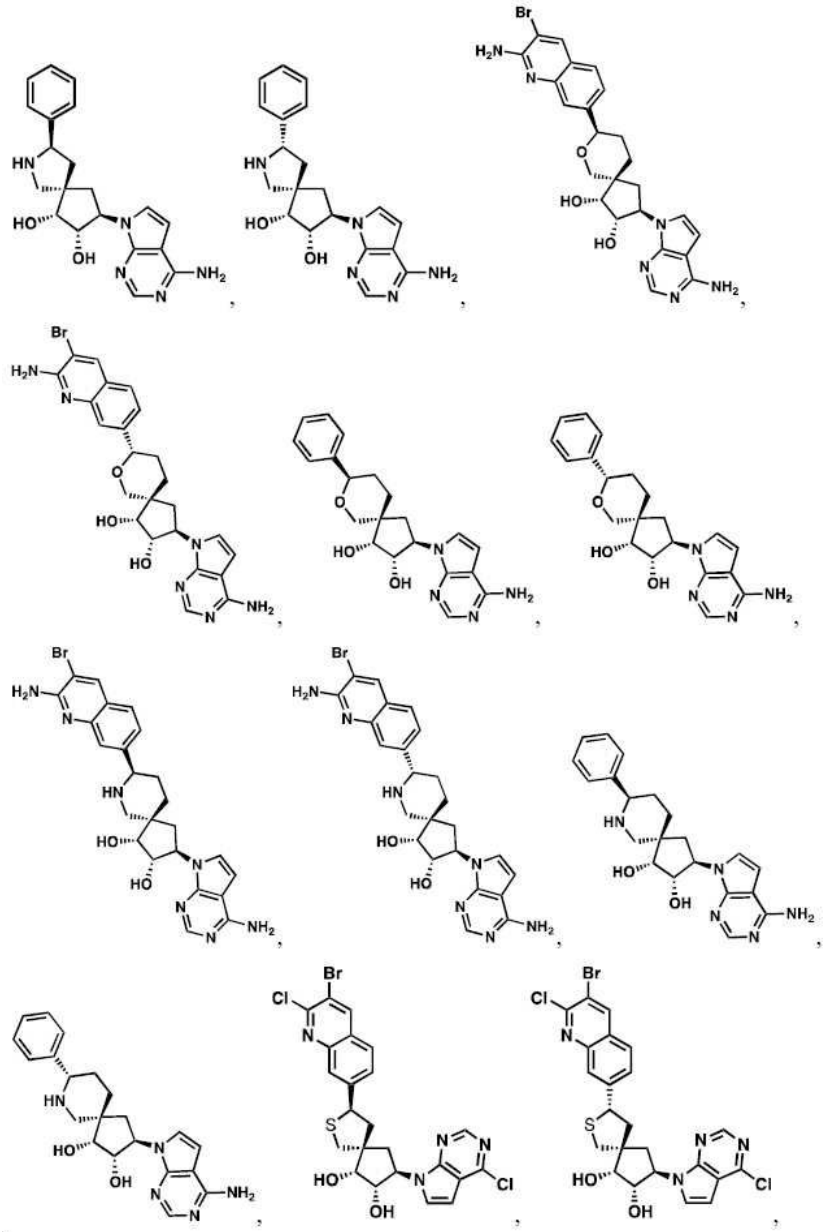
[0238]

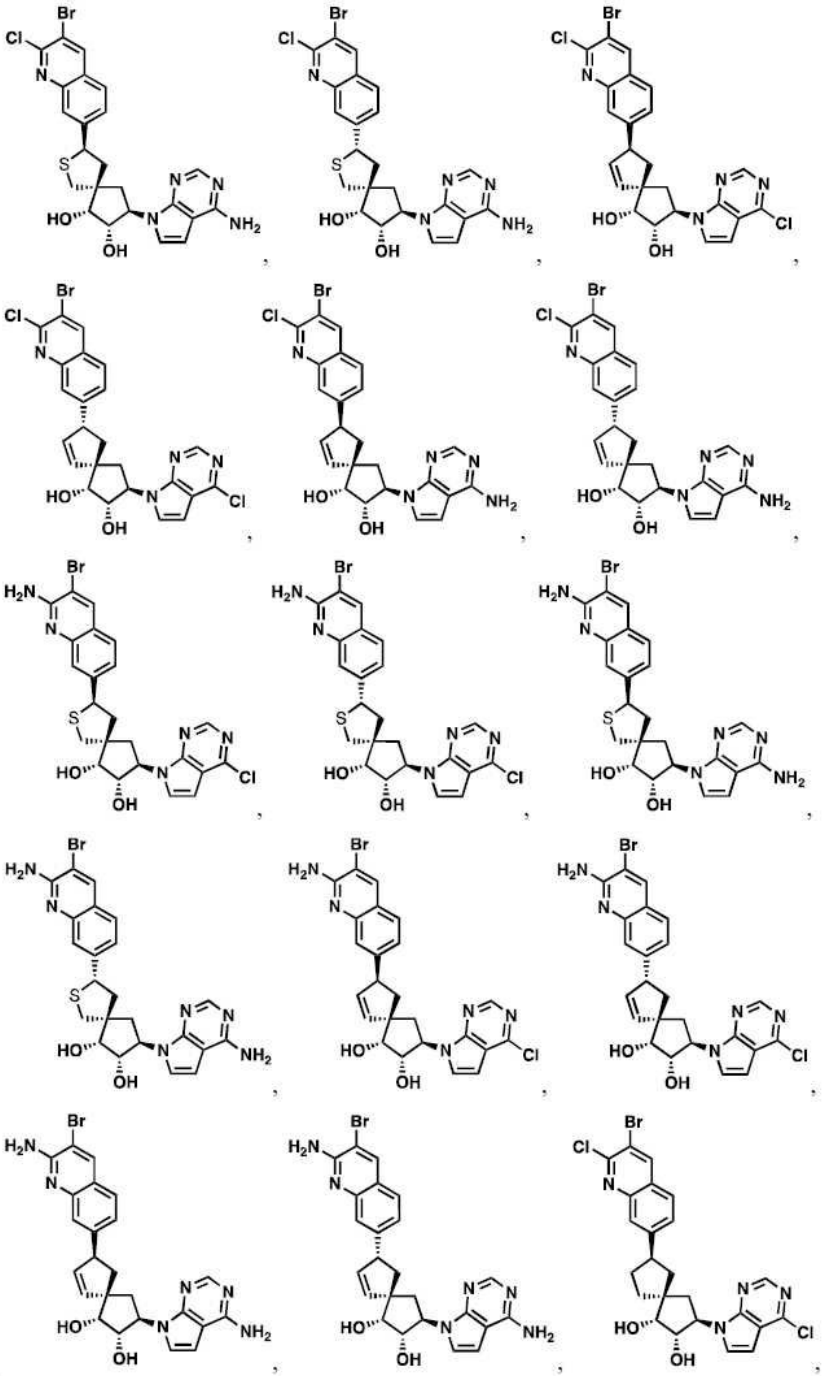


[0239]

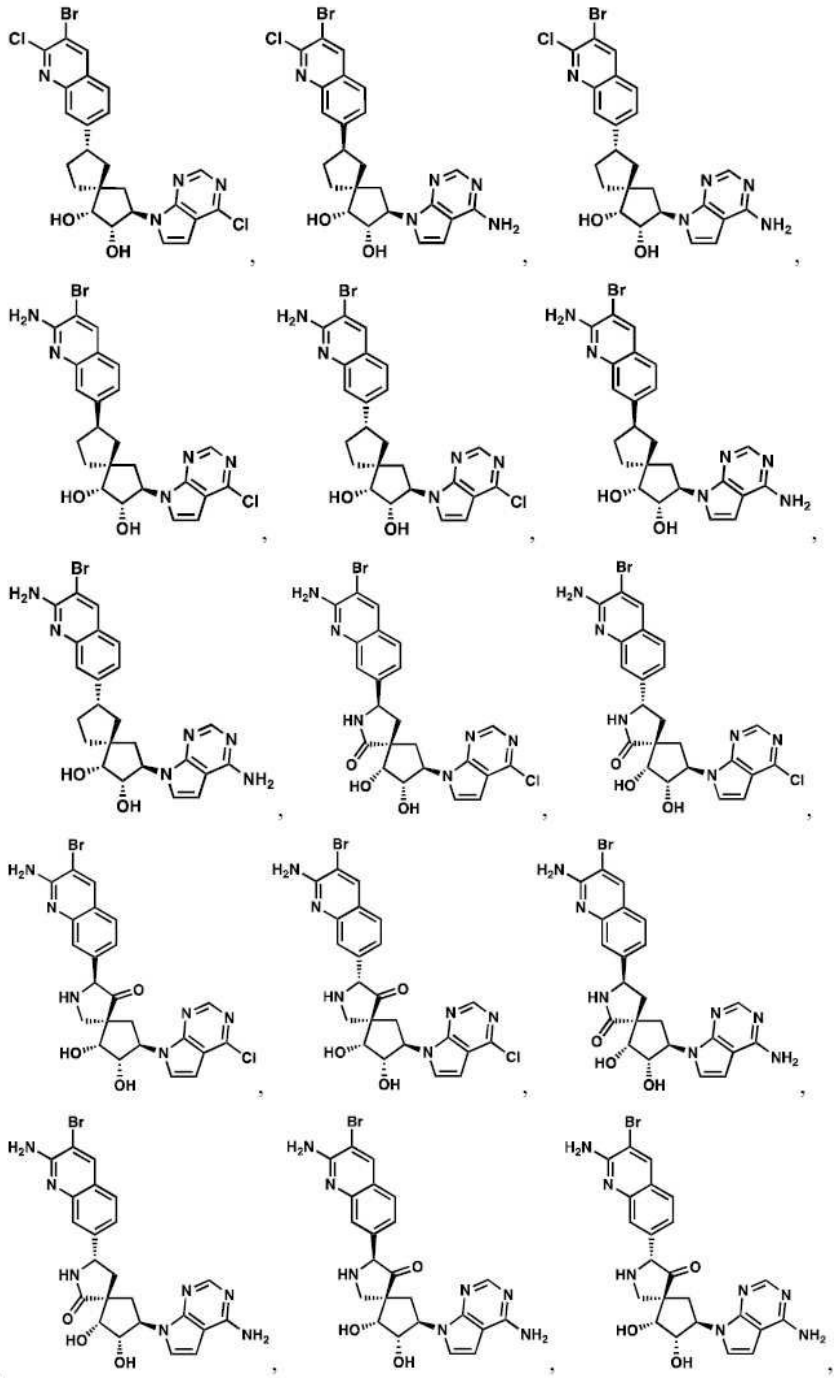
[0240] 

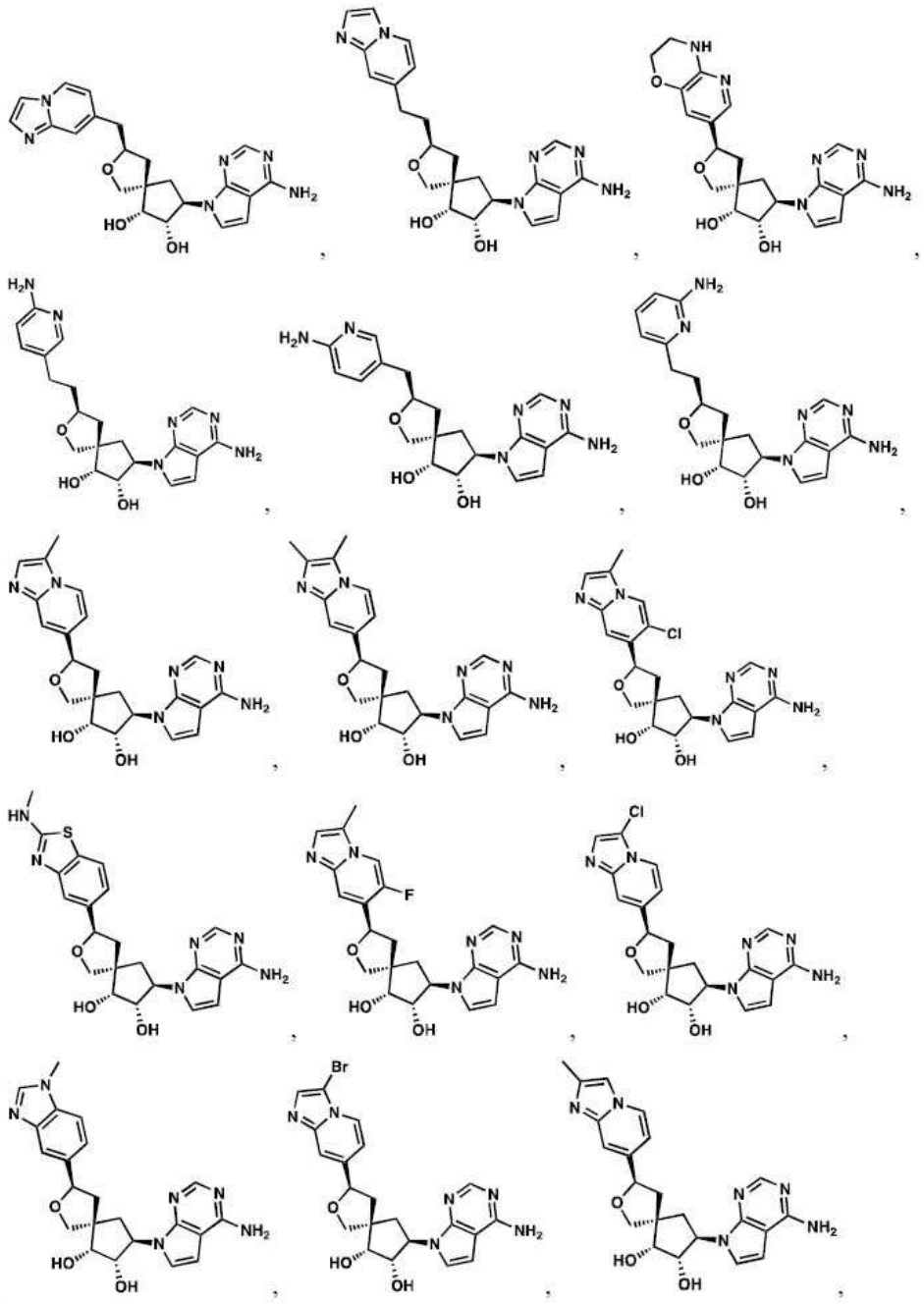
[0241] 

[0242] 

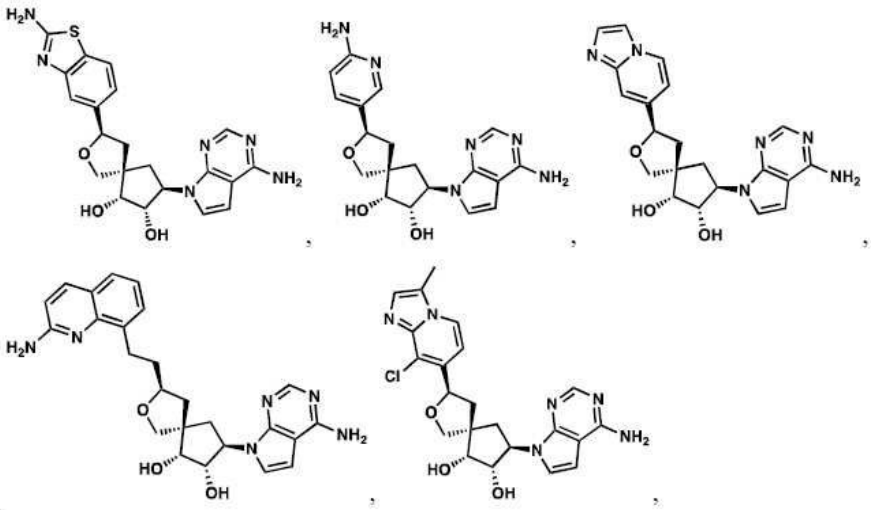


[0243]

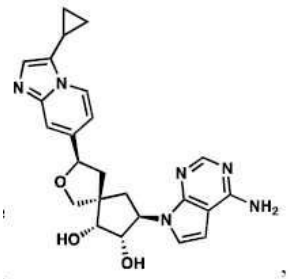
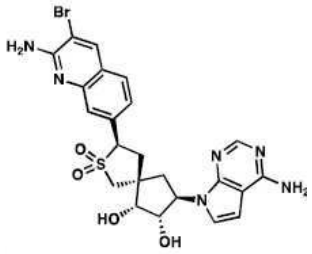
[0244] 

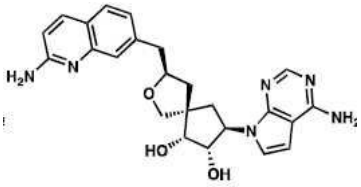


[0245]



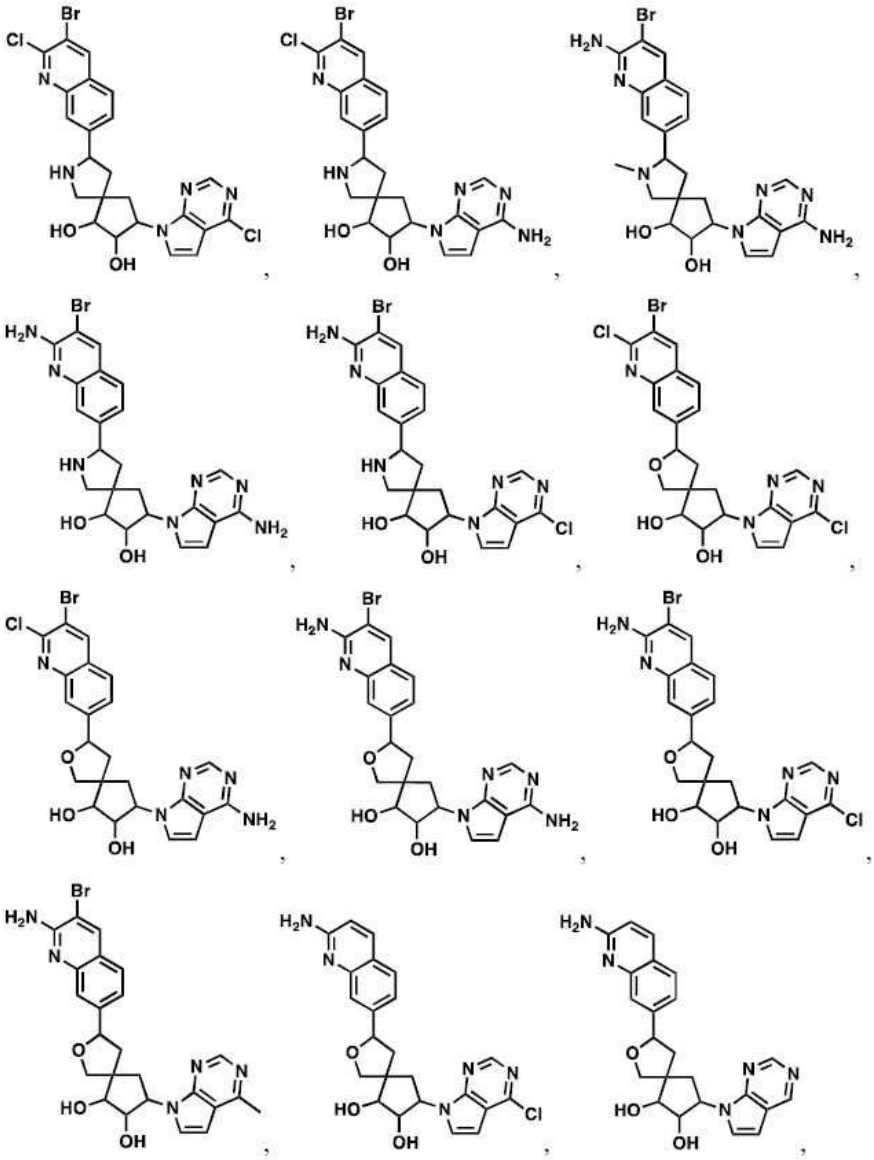
[0246]

[0247]   및

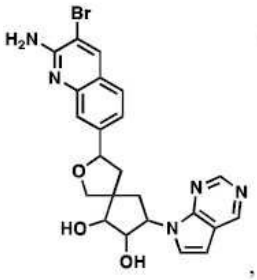
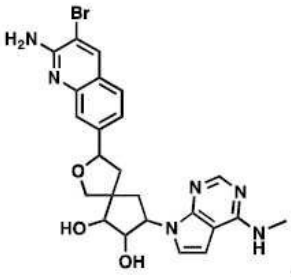
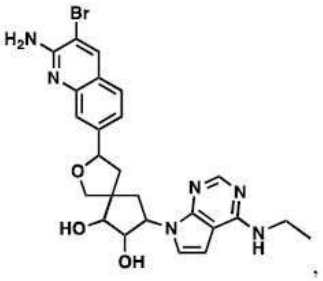


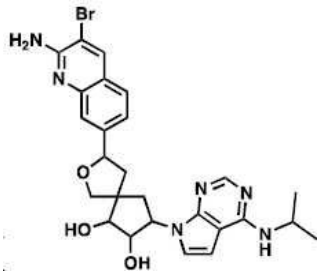
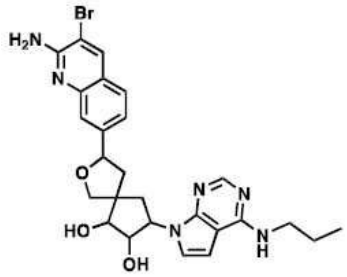
[0248] .

[0249] 일부 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염과 관련된다:

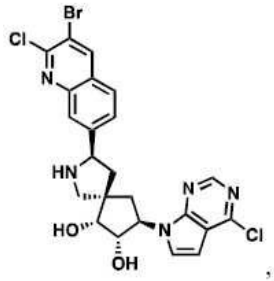
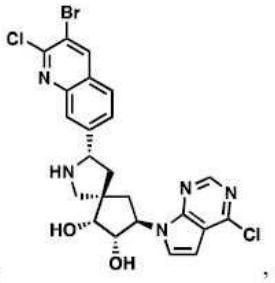
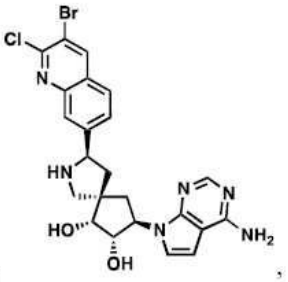
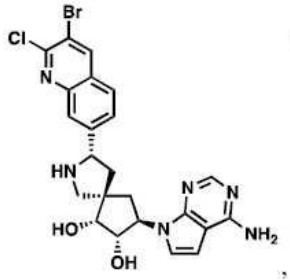
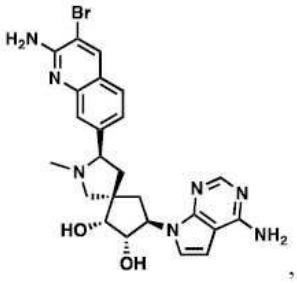
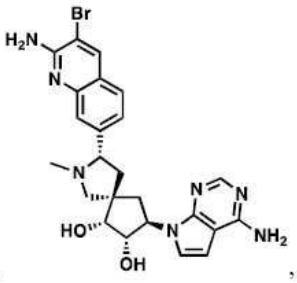


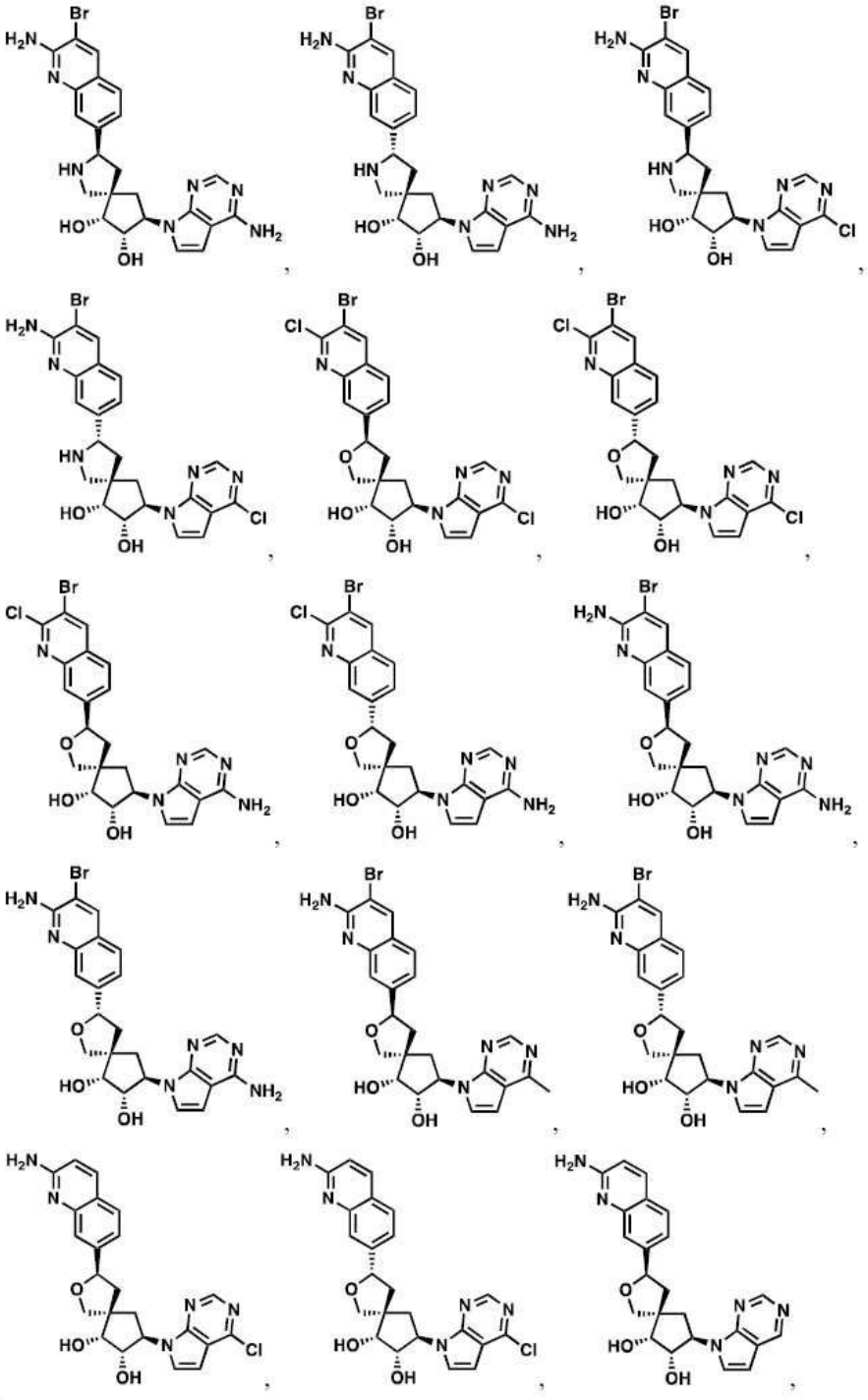
[0250] .

[0251]  ,  ,  ,

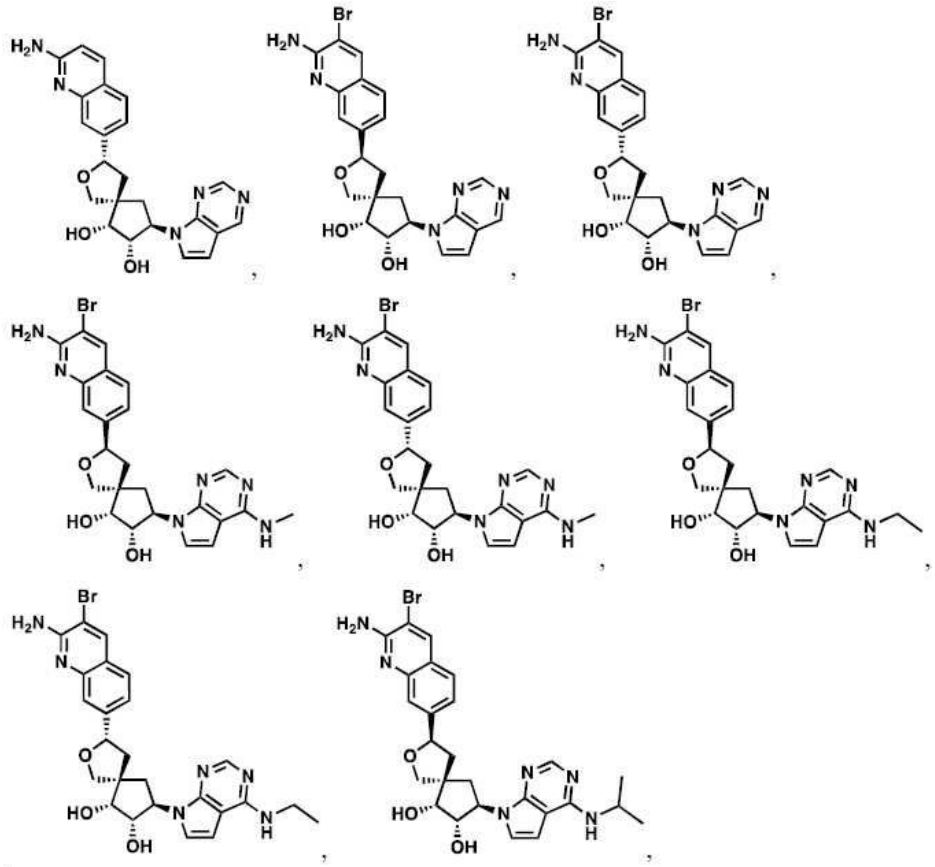
[0252]  및  .

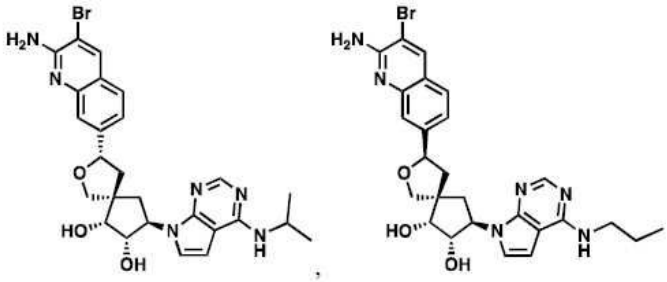
[0253] 일부 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염과 관련된다:

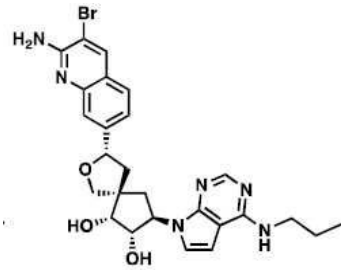
[0254]  ,  ,  ,  ,  ,  ,



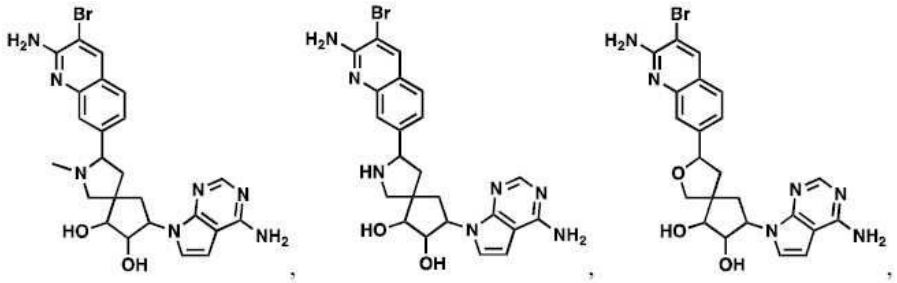
[0255]

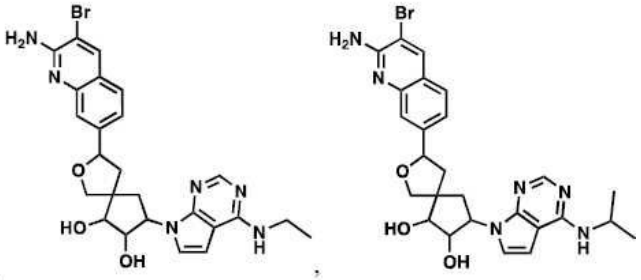
[0256] 

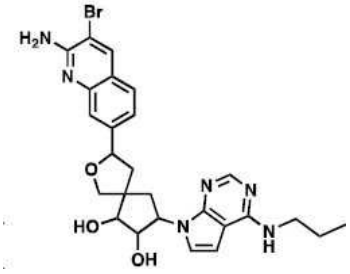
[0257]  및

[0258] 

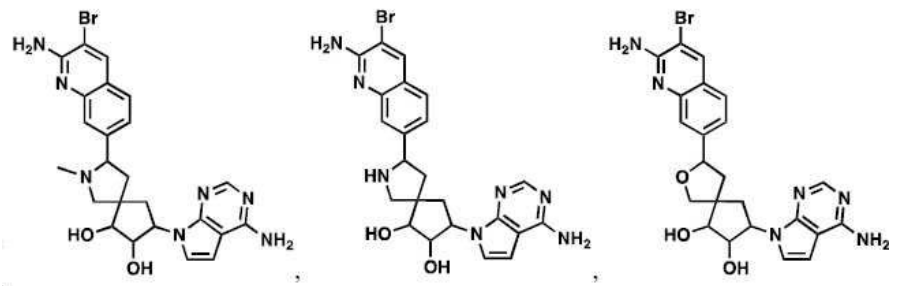
[0259] 일부 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 구조를 갖는 화학식 V의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염과 관련된다:

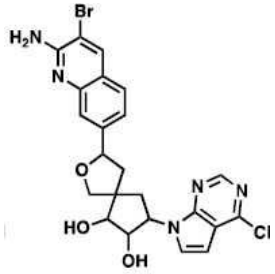
[0260] 

[0261]  및

[0262] 

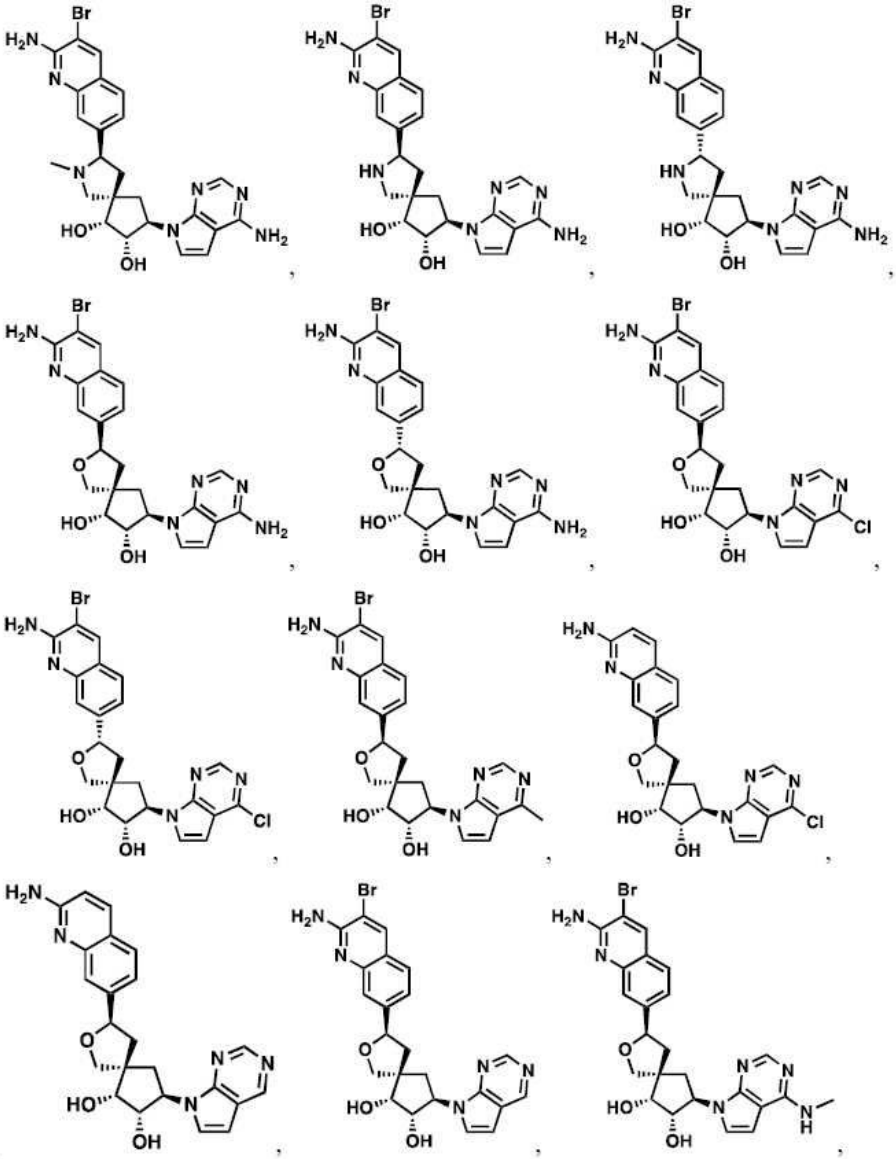
[0263] 일부 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 구조를 갖는 화학식 V의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염과 관련된다:

[0264] 

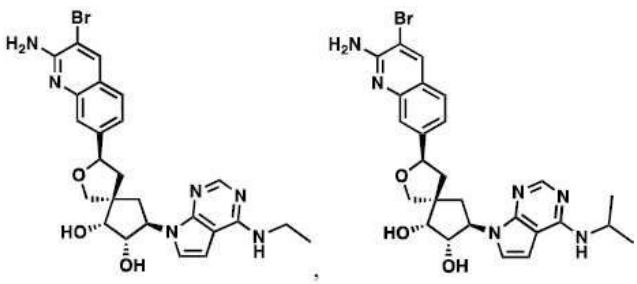


[0265] 및 .

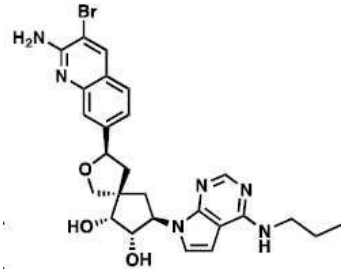
[0266] 추가 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 구조를 갖는 화학식 V의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염과 관련된다:



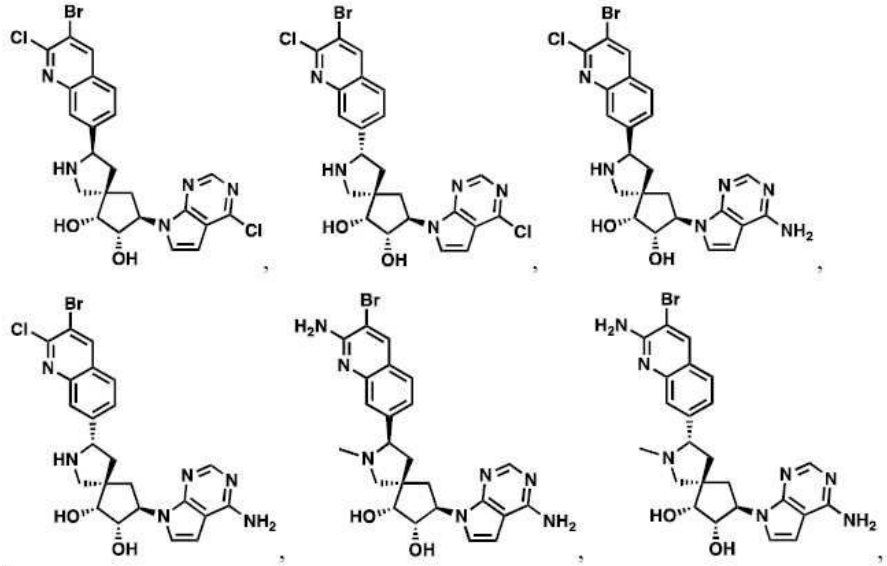
[0267] .

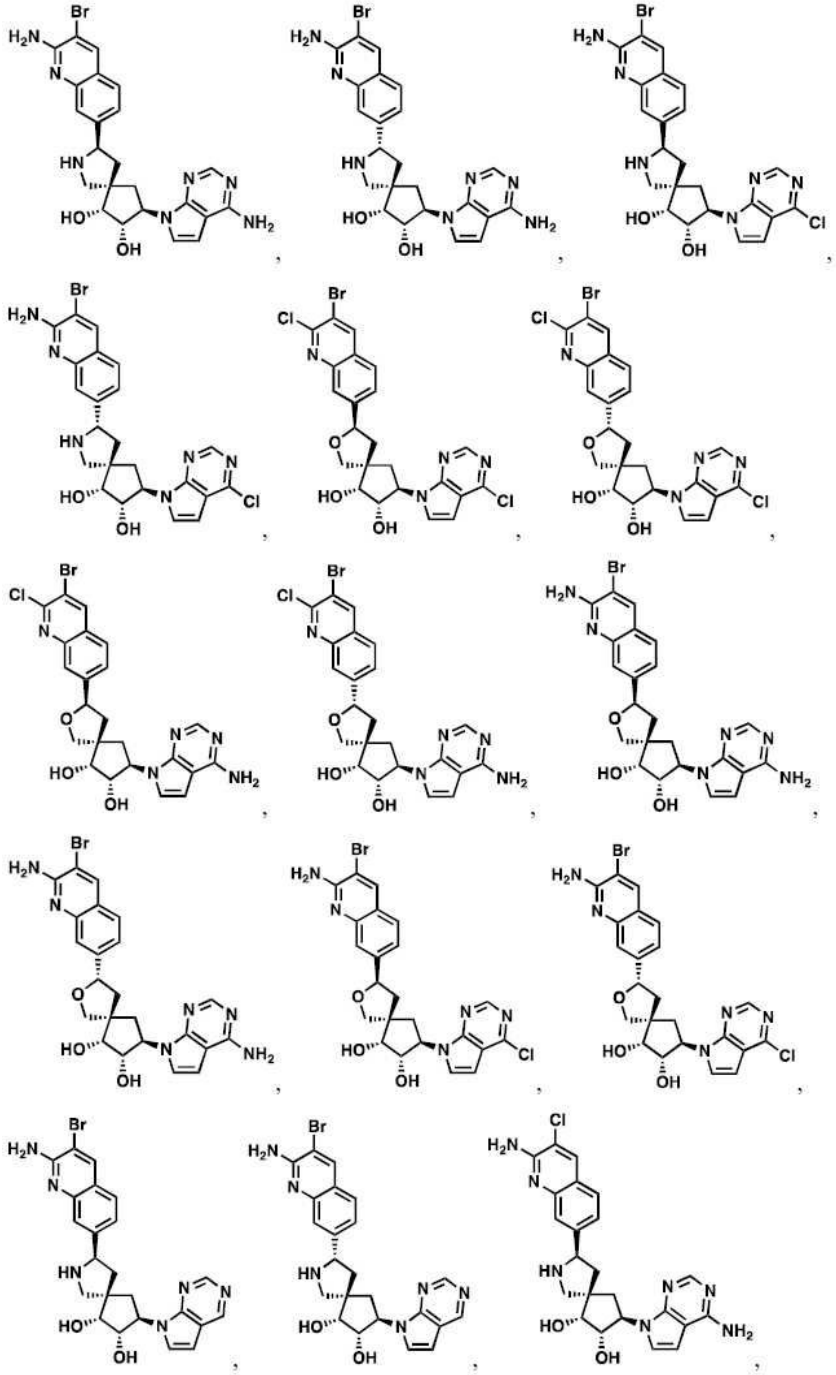


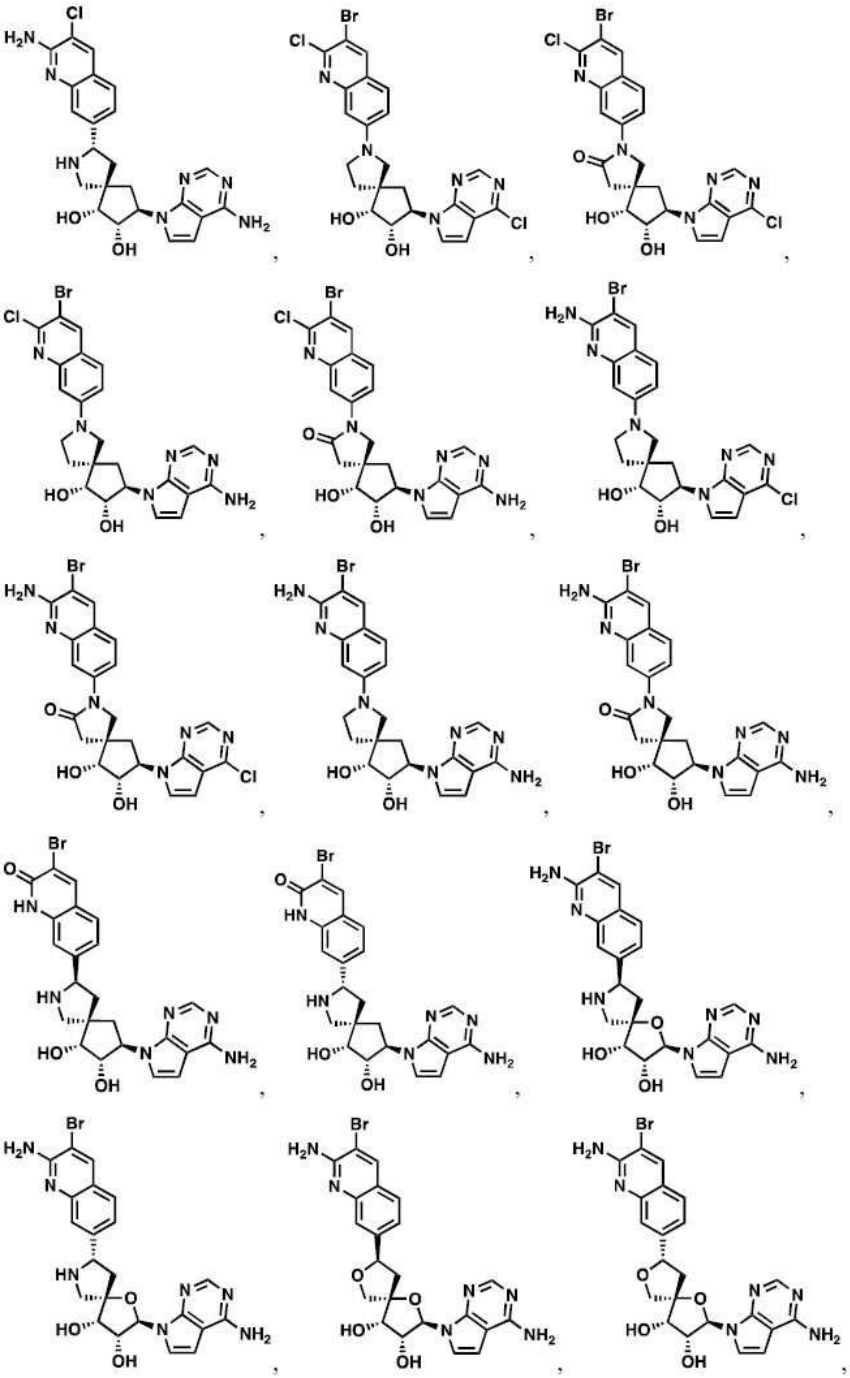
[0268] . 및

[0269] 

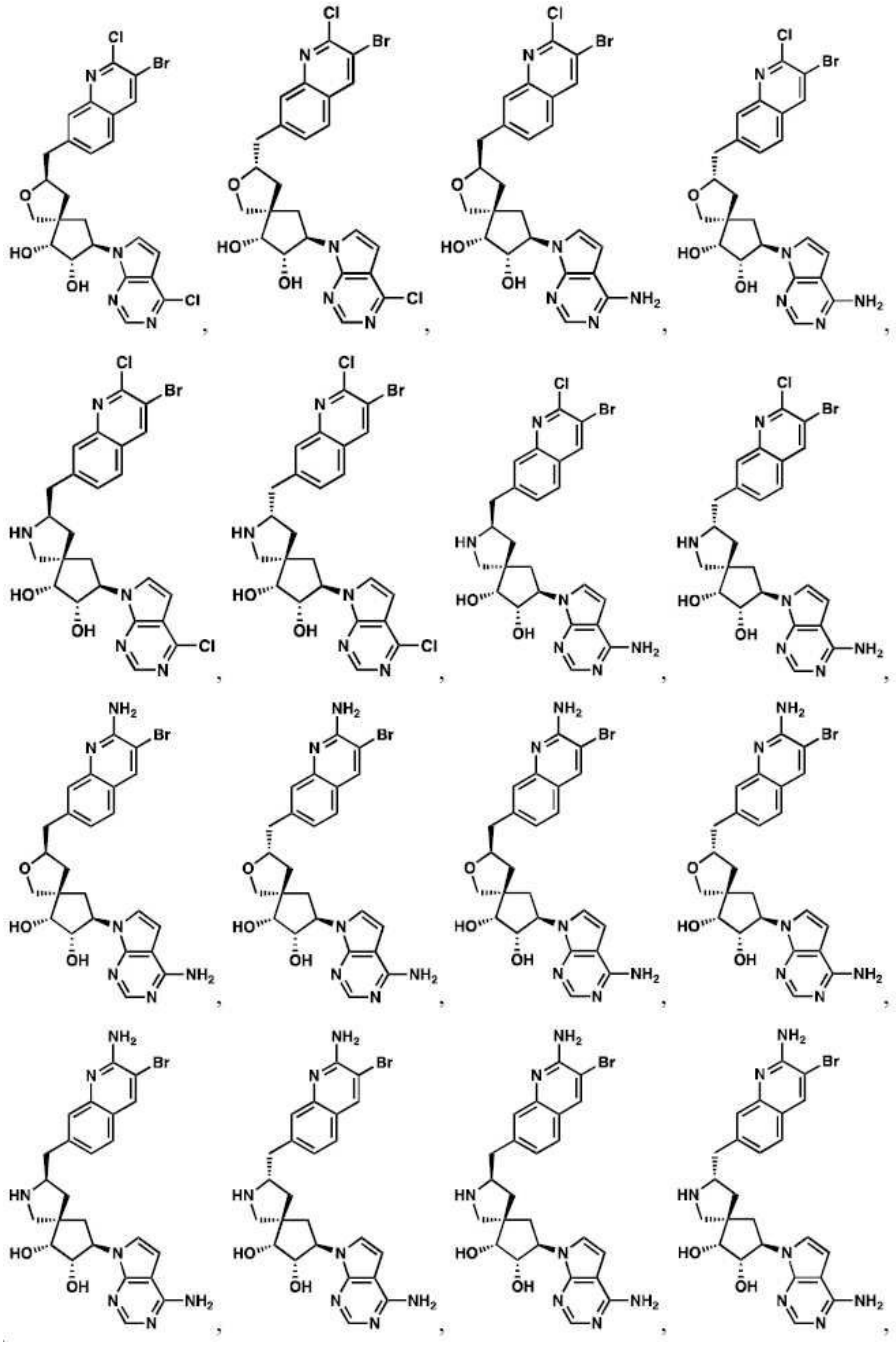
[0270] 일부 양태에서, 본 발명은 하기로부터 선택된 구조를 갖는 화학식 I의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염과 관련된다:

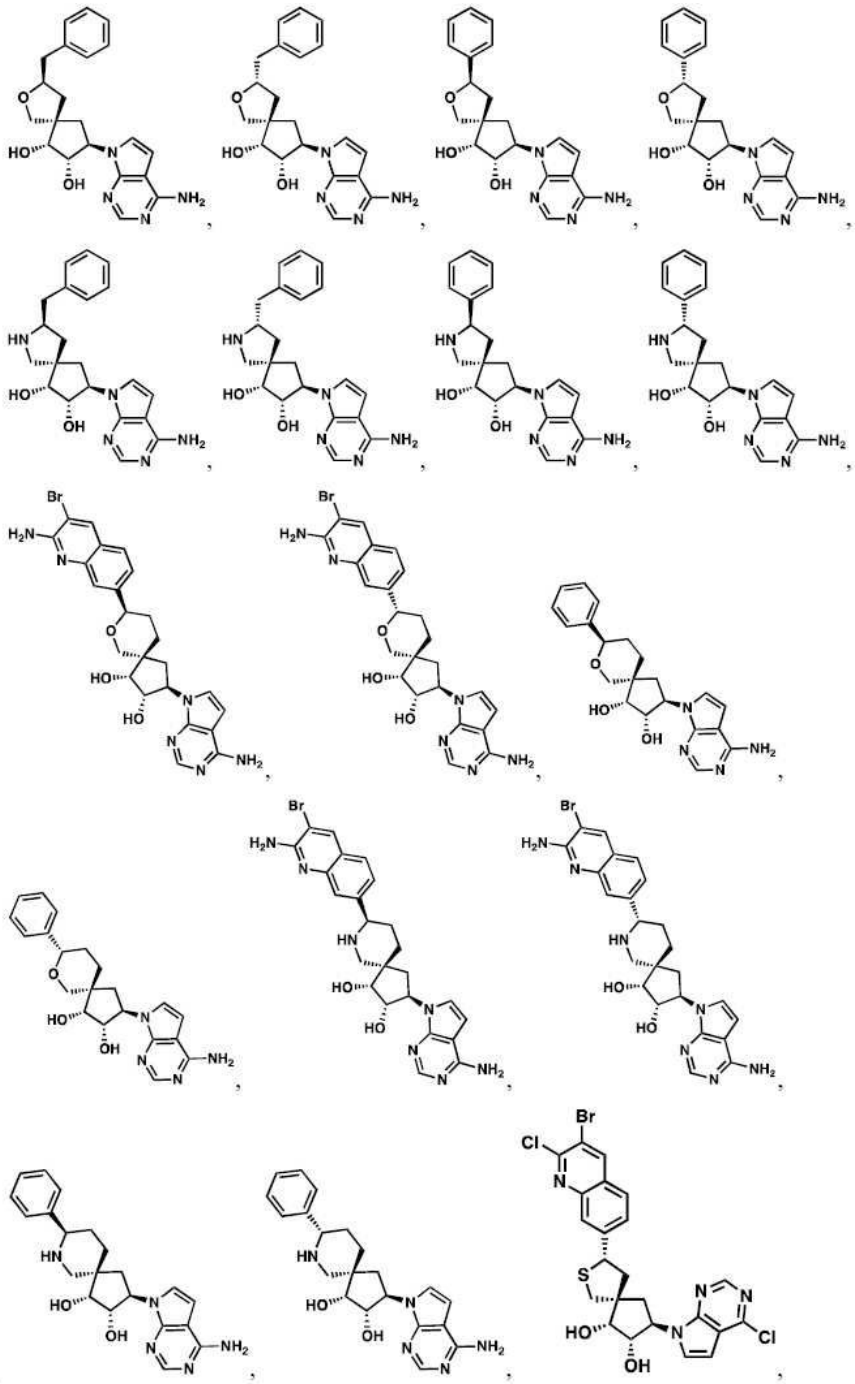
[0271] 

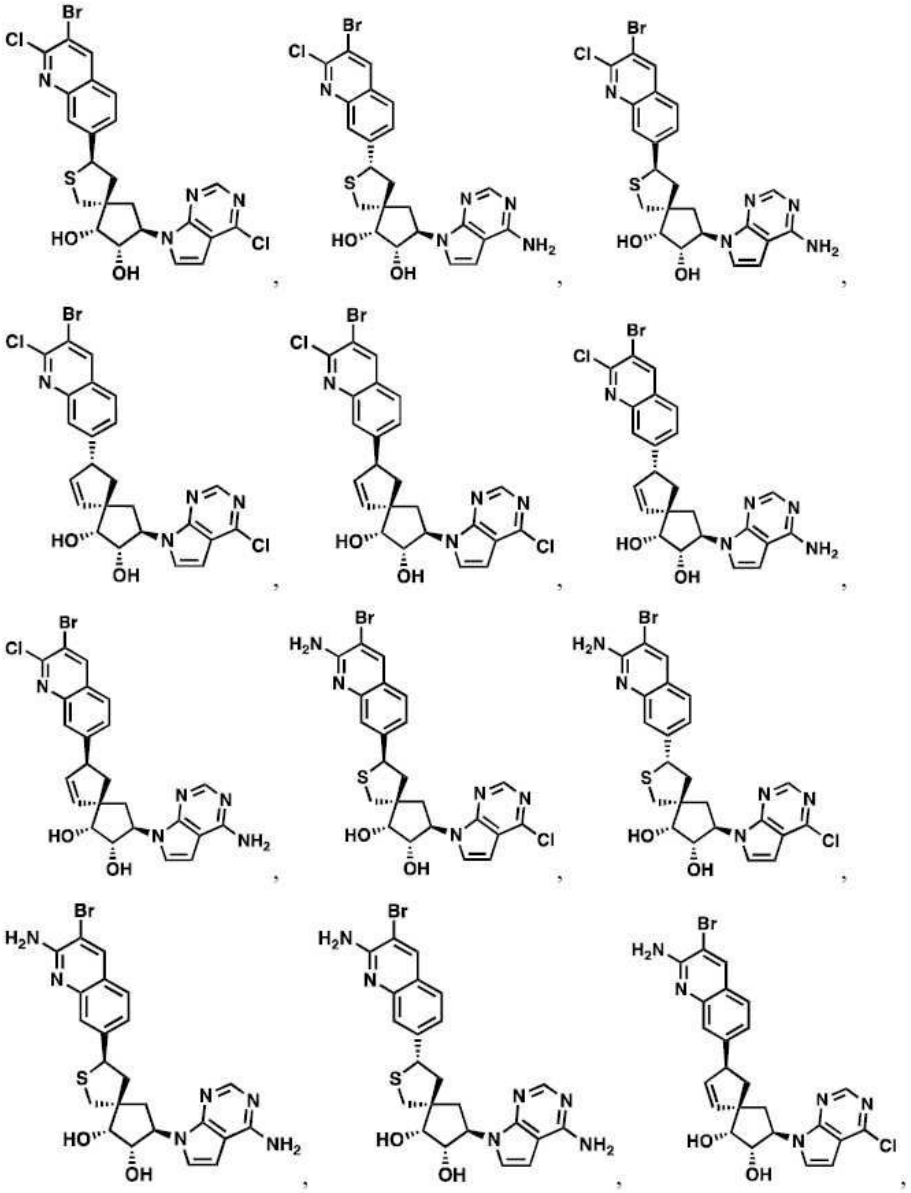
[0272] 

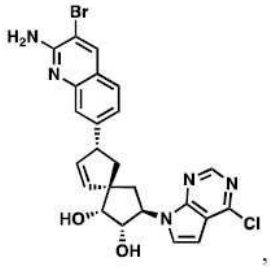
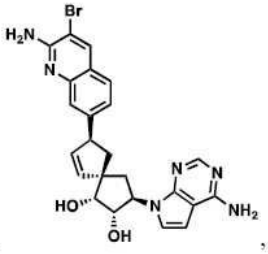
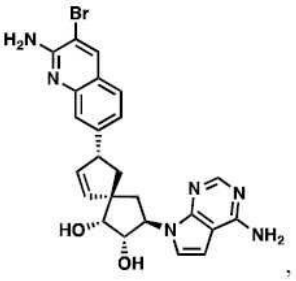
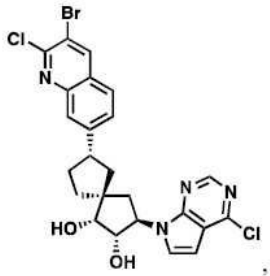
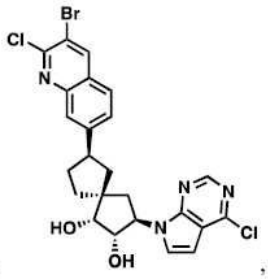
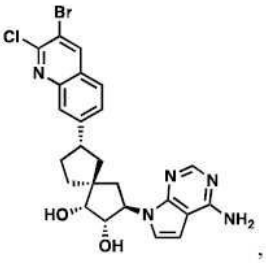
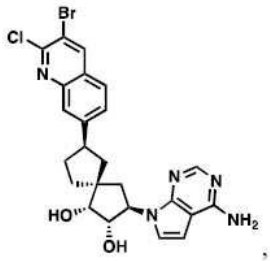


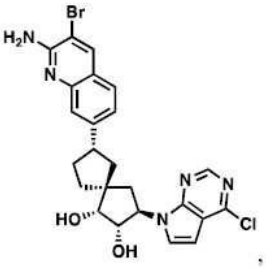
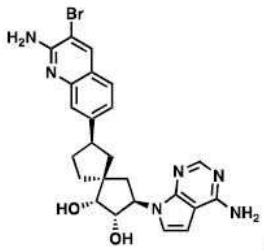
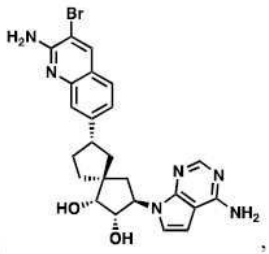
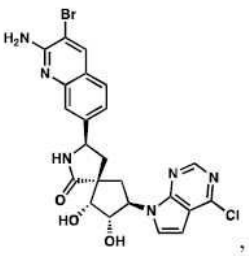
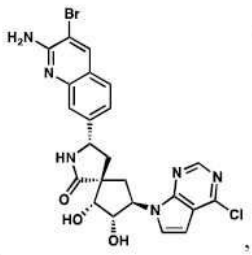
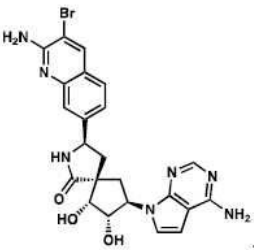
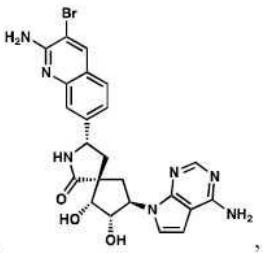
[0273]

[0274] 

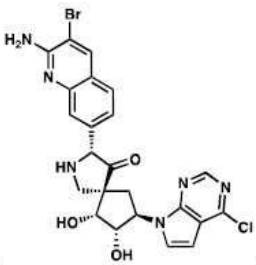
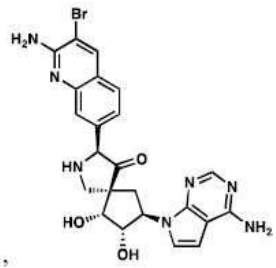
[0275] 

[0276] 


,

,

,

,

,

,

,

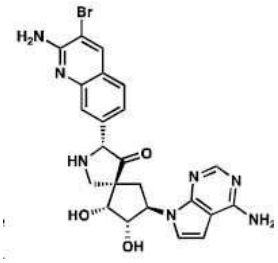
,

,

,

,

,

,

,

,

[0277]

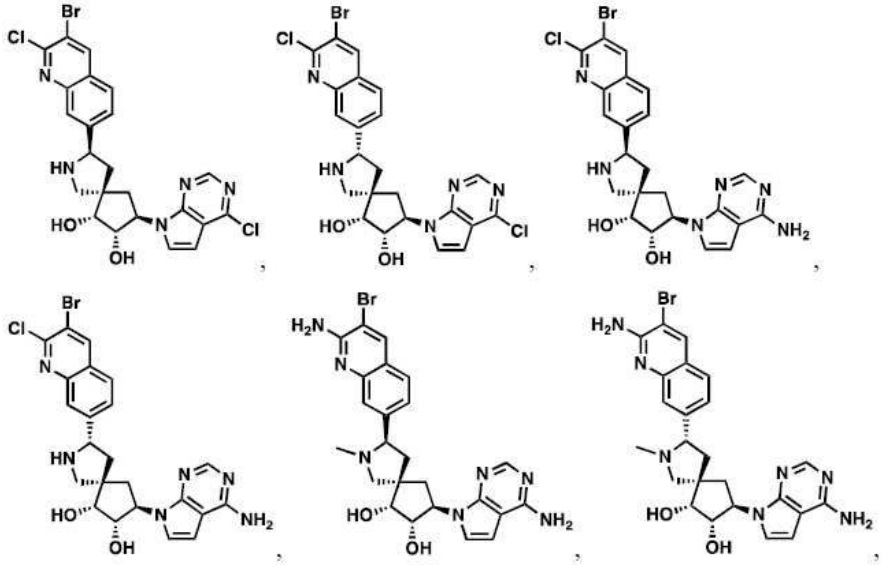

,

,

,

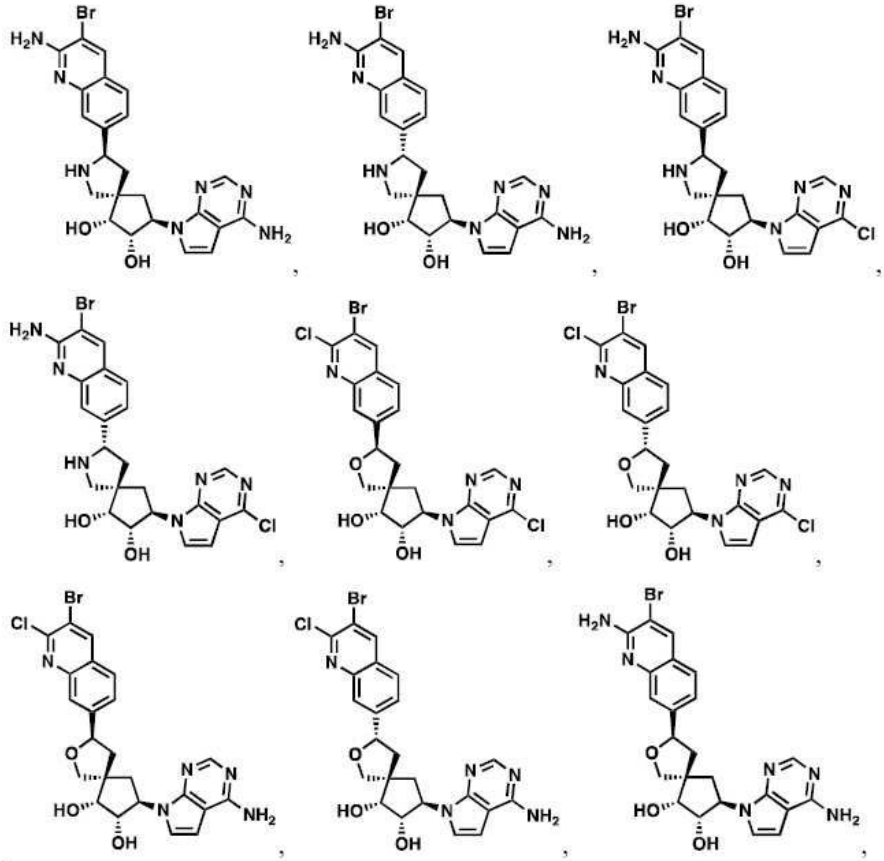
[0278]

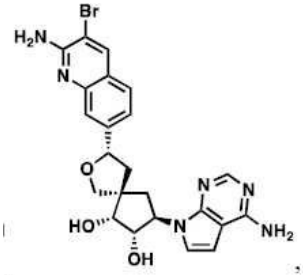
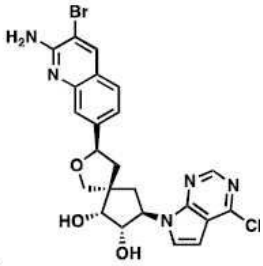
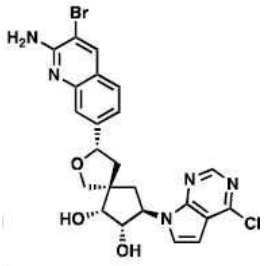
및

[0279] .

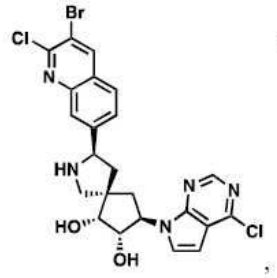
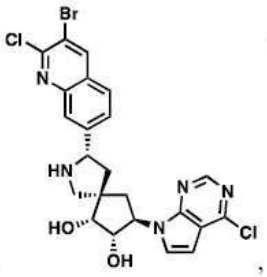
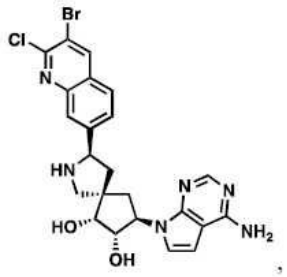
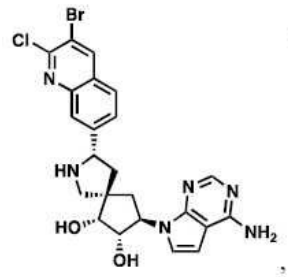
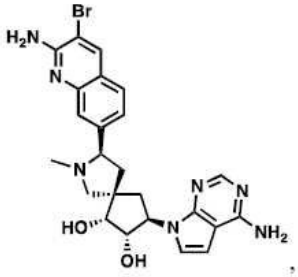
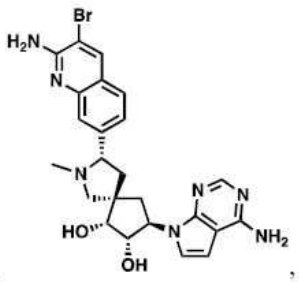
[0280] 특정 양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

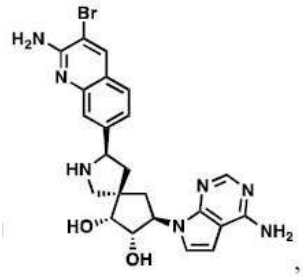
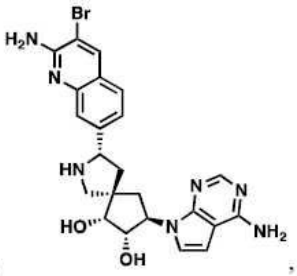
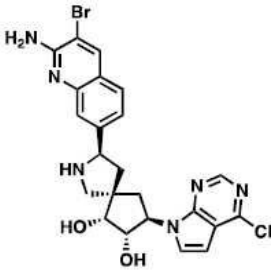
[0281] 

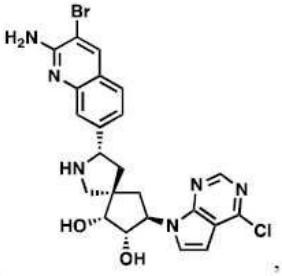
[0282] 

[0283] , , 및  또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

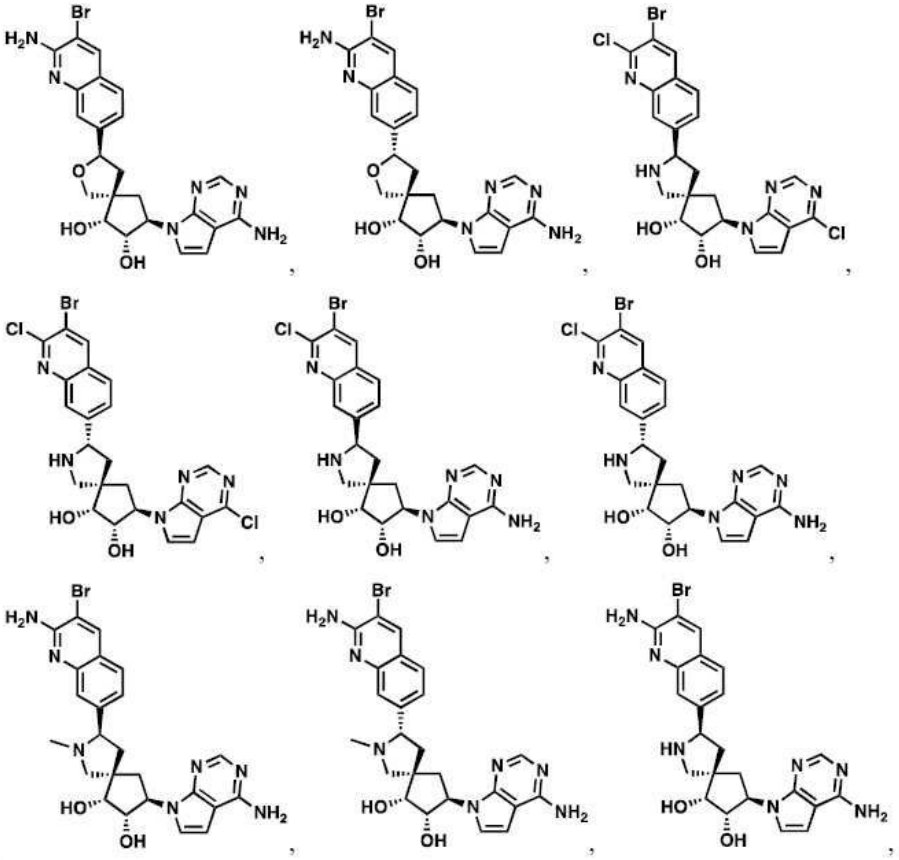
[0284] 다른 특정 양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

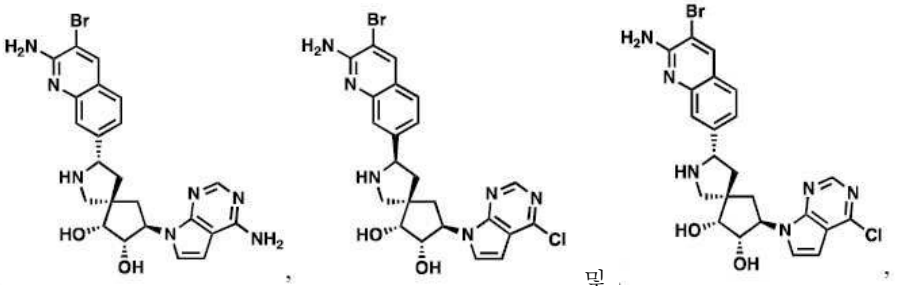
[0285] , , , , , ,

[0286] , ,  및

[0287] , 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

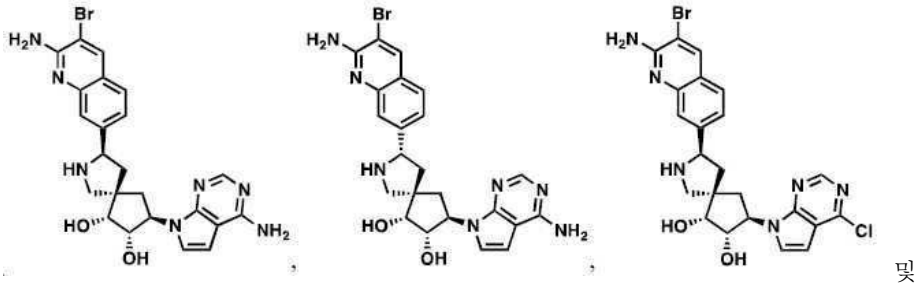
[0288] 다른 특정 양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

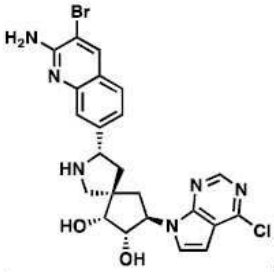
[0289] 

[0290]  및

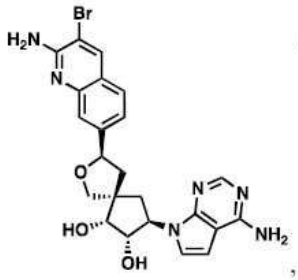
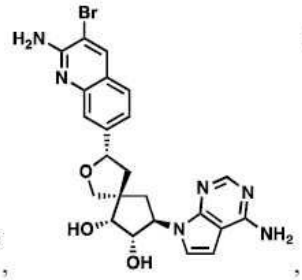
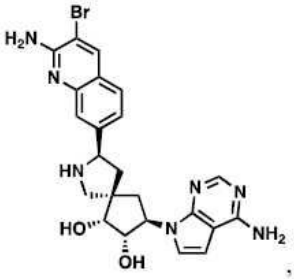
[0291] 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

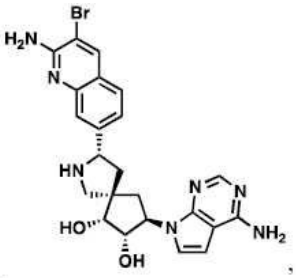
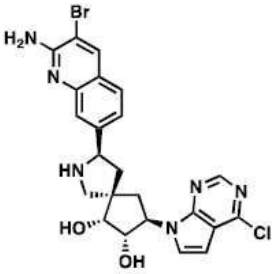
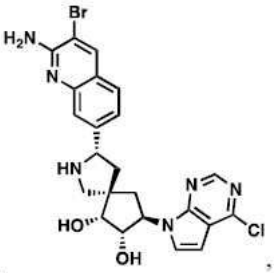
[0292] 또 다른 특정 양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0293]  및

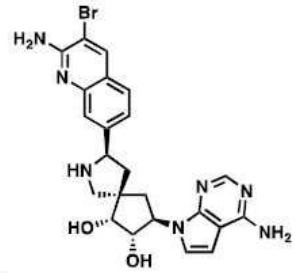
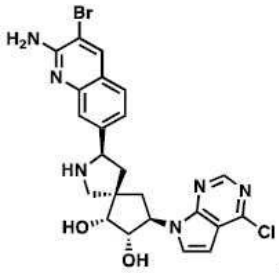
[0294] , 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0295] 또 다른 특정 양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

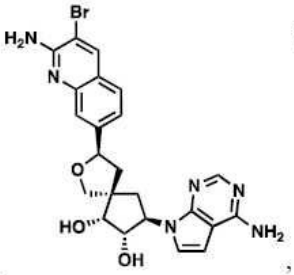
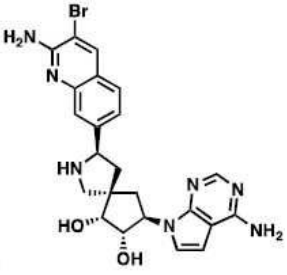
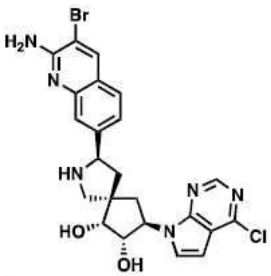
[0296] , , ,

[0297] ,  및 , 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

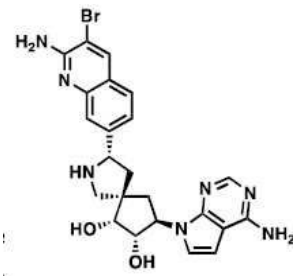
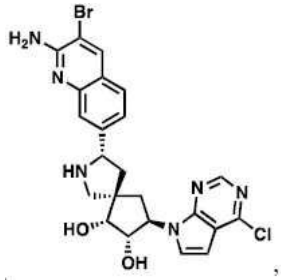
[0298] 또 다른 특정 양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0299]  및 , 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

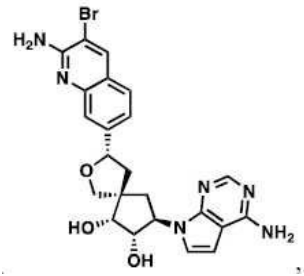
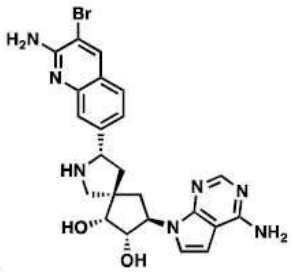
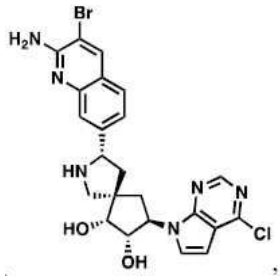
[0300] 또 다른 특정 양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0301] ,  및 , 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

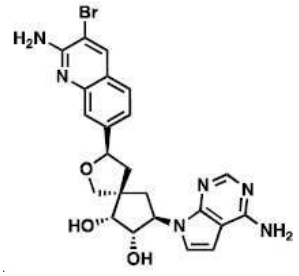
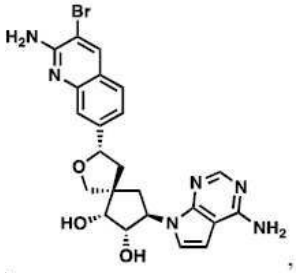
[0302] 또 다른 특정 양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0303]  및 , 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0304] 또 다른 특정 양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0305] ,  및 , 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0306] 또 특정 다른 양태에서, 화합물은 하기로부터 선택된다:

[0307]  및 , 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염.

[0308] 특정 양태에서, 화합물은 표 2로부터 선택된다.

[0309] 특정 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물과 관련된다.

[0310] **치료/사용 방법의 예**

[0311] 본원에 기재된 화합물은 PRMT5의 억제제이므로 기저 병리가 (적어도 부분적으로) PRMT5 또는 정상 활성의 조절 장애에 의해 매개되는 질환을 치료하는 데 유용할 수 있다. 이러한 질환은 암 및 전사, 세포 증식, 세포자멸사 또는 분화 장애가 있는 기타 질병을 포함한다.

[0312] 특정 구현예에서, 암의 치료가 필요한 대상체에서 암을 치료하는 방법은 본원에 기재된 임의의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 암은 암종 (예를 들어, 자궁내막, 방광, 유방, 결장의 암종 (예를 들어, 결장직장 암종 예컨대 결장 선암종 및 결장 샘종)), 육종 (예를 들어, 육종 예컨대 카포시 육종, 골육종, 간엽 기원의 종양, 예를 들어 섬유육종 또는 횡문근육종), 신장, 표피, 간, 폐 (예를 들어, 선암종, 소세포 폐암 및 비-소세포 폐 암종), 식도, 담낭, 난소, 췌장 (예를 들어, 외분비 췌장 암종), 위, 자궁경부, 갑상선, 코, 두경부, 전립선, 및 피부 (예를 들어, 편평 세포 암종), 인간 유방암 (예를 들어, 일차 유방 종양, 음성 결정 유방암, 유방의 침습성 관상 선암종, 비-자궁내막모양 유방암), 가족성 흑색종, 및 흑색종으로부터 선택될 수 있다. 본 발명의 화합물로 치료될 수 있는 암의 다른 예는 림프양 계통의 조혈 종양 (예를 들어, 백혈병, 급성 림프구성 백혈병, 외투 세포 림프종, 만성 림프구성 백혈병, B-세포 림프종 (예컨대 미만성 거대 B 세포 림프종), T-세포 림프종, 다발성 골수종, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 모발 세포 림프종, 및 버킷 림프종), 및 골수 계통의 조혈 종양, 예를 들어 급성 및 만성 골수형성 백혈병, 골수이형성 증후군, 및 전골수구성 백혈병을 포함한다. 다른 암은 중추 또는 말초 신경계의 종양, 예를 들어 성상세포종, 신경교세포종, 신경교종 또는 신경집종; 정상피종; 기형암종; 색소성 건피증; 망막

아세포종; 각화극세포종; 및 갑상선 여포성 암을 포함한다.

[0313] 특정 구현예에서, 치료된 암은 결장직장암, 두경부암, 췌장암, 육종, 흑색종, 골수종, 림프종, 폐암 (비-소세포 폐암 및 소세포 폐암 포함), 유방암, 난소암, 간암, 위암, 자궁내막 암, 신장암, 방광암, 및 급성 골수형성 백혈병으로부터 선택된다.

[0314] 보다 특정한 구현예에서, 치료된 암은 결장직장암, 두경부암, 췌장암, 육종, 흑색종, 골수종, 림프종, 비-소세포 폐암, 유방암, 난소암, 간암, 위암, 방광암, 및 급성 골수형성 백혈병으로부터 선택된다.

[0315] 일부 측면에서, 대상체는 포유동물, 예를 들어 인간이다.

[0316] 추가로 세포에서 PRMT5를 억제하는 방법이 본원에 개시되고, 상기 방법은 PRMT5 효소가 상기 세포에서 억제되도록 세포를 본원에 기재된 임의의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염과 접촉시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 세포는 암 세포이다. 바람직한 구현예에서, 세포의 증식이 억제되거나 세포사가 유도된다.

[0317] 또한 대상체에서 PRMT5의 억제에 의해 치료가능한 질환 (예를 들어, PRMT5의 증가된 발현을 특징으로 하는 질환)을 치료하는 방법이 본원에 개시되고, 상기 방법은 그러한 치료가 필요하다고 인정된 대상체에게, 본원에 기재된 화합물 중 임의의 것 및/또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. PRMT5의 억제에 의해 치료가능한 질환 (예를 들어, PRMT5의 증가된 발현을 특징으로 하는 질환)은 예를 들어, 암, 대사 질환, 및 혈액 질환을 포함한다. 추가의 예시적인 질병은 결장직장암, 두경부암, 췌장암, 육종, 흑색종, 골수종, 림프종, 폐암 (비-소세포 폐암 및 소세포 폐암 포함), 유방암, 난소암, 간암, 위암, 자궁내막 암, 신장암, 방광암, 및 급성 골수형성 백혈병을 포함한다.

[0318] 치료 방법은 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 개별 구현예는 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 치료가 필요한 대상체에게 투여함으로써 전술한 장애 또는 질환 중 임의의 것을 치료하는 방법을 포함한다.

[0319] 특정 구현예는 대상체에서 PRMT5 활성을 조절하는 방법을 포함하고, 상기 방법은 대상체에게 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 것을 포함한다. 추가 구현예는 치료가 필요한 대상체에서 pPRMT5에 의해 매개된 장애 또는 질환를 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 화학식 I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 다른 구현예는 치료가 필요한 대상체에서 PRMT5에 의해 매개된 장애 또는 질환을 치료하는 방법을 제공하고, 상기 방법은 본 발명의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 유효량을 투여하는 것을 포함하고, 상기 장애 또는 질환은 PRMT5 활동을 활성화하는 유전적 이상이 있는 암종에서 선택된다. 이들은 암을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0320] 본 방법은 또한 PRMT5에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료를 위한 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0321] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염은 PRMT5에 의해 매개되는 장애 또는 질환의 치료에 사용된다.

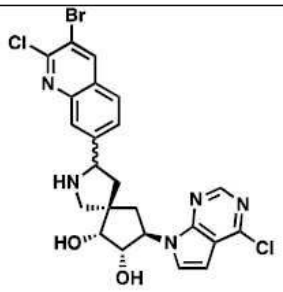
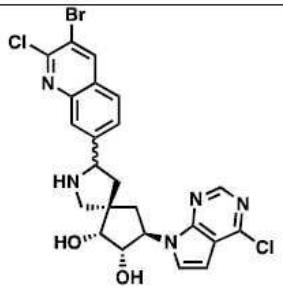
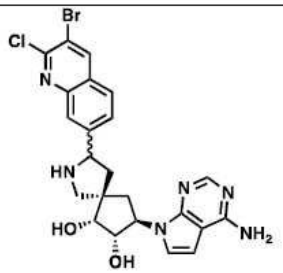
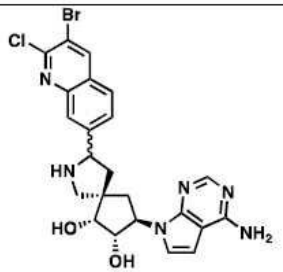
[0322] 본 방법의 또 다른 구현예는 약제로서 사용하기 위한 화학식 I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb에 따른 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0323] 본 방법의 또 다른 구현예는 PRMT5에 의해 매개된 장애 또는 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 화학식 I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va 또는 Vb의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 포괄한다.

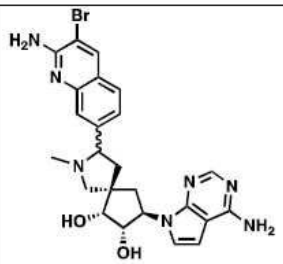
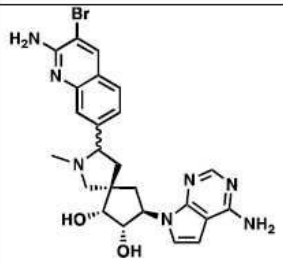
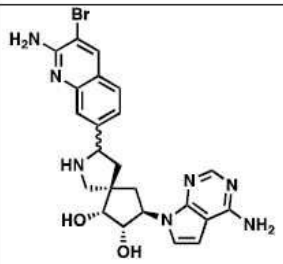
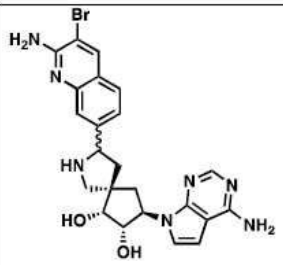
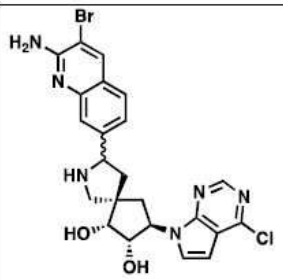
[0324] 본 발명의 특정 구현예는 표 1에 열거된 화합물을 포함한다. 식별 번호("Cmpd"), 화학 구조("구조"), 화합물을 합성하는 데 사용된 예시적인 방법("방법"), 및 측정 및 상기 화합물의 부분입체이성질체와 비교시, 크로마토그래피 분리 공정에서의 용출 순서, ("용출")은 각 화합물에 대해 표 1에 개시되어 있다.

[0325] 본 발명의 특정 구현예는 V, X_1, X_2, Y_2, Z, R_1, R_2, 및 R_b가 각 화합물에 대해 표 2에 열거된 바와 같이 정의된 것인 화학식 IV의 화합물을 포함한다.

표 1.

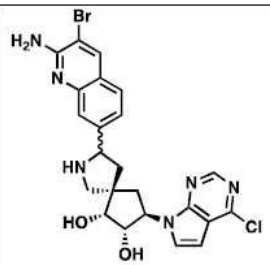
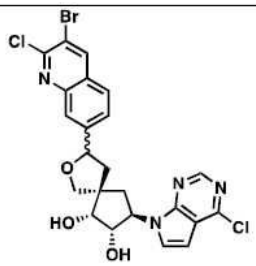
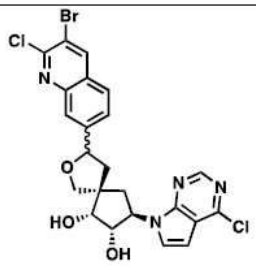
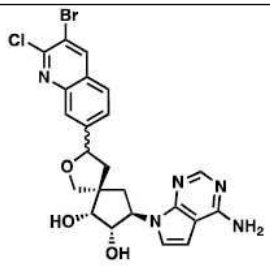
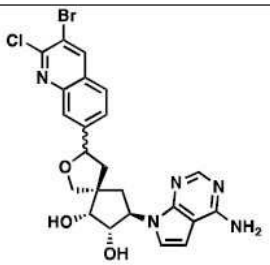
화합물	구조	방법	용출
1		1	2
2		1	1
3		1	2
4		1	1

[0326]

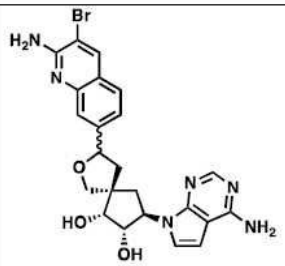
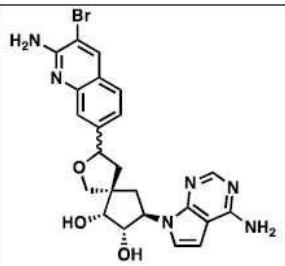
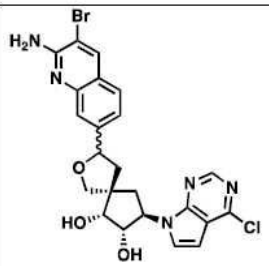
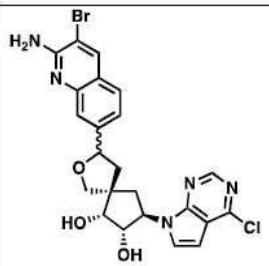
5		1	1
6		1	2
7		1	1
8		1	2
9		1	1

[0327]

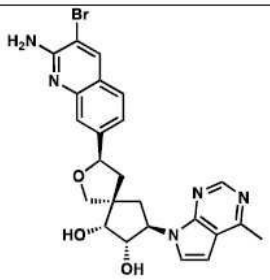
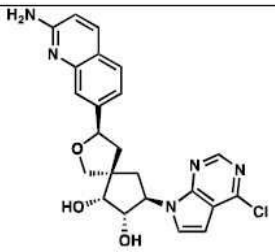
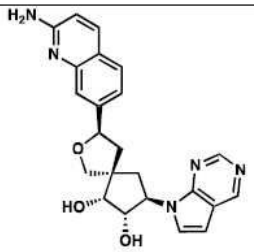
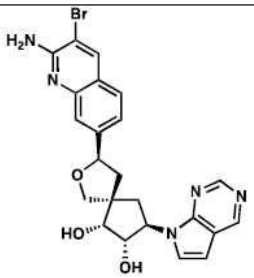
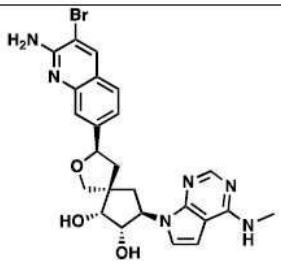
[0328]

10		1	2
11		2	
12	 화합물의 에피머	2	
13		2	
14	 화합물의 에피머	2	

[0329]

15		2	1
16		2	2
17		2	
18	 화합물의 에피머	2	

[0330]

19		2	
20		2	
21		2	
22		2	
23		2	

[0331]

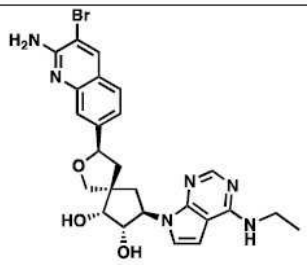
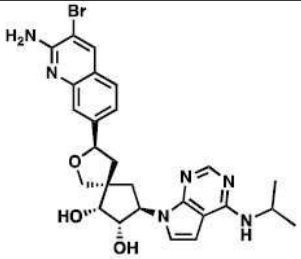
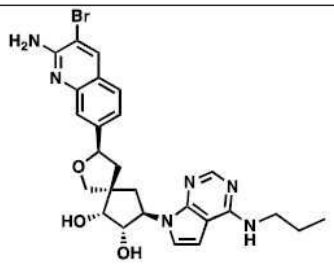
24		2	
25		2	
26		2	

표 2.

V | X_1 | X_2 | Y_2 | Z | R_1 | R_2 | R_b
CH | CH | CH | CH2 | CH2 | H | H | F
CH | CH | N | CH2 | CH2 | NH2 | Br | NH2
CH | CH | N | CH2 | O | Br | Cl | Cl
CH | N | CH | NH | N(H) | N(CH3)2 | NH2 | H
N | CH | CH | CH2 | CH2 | F | Cl | N(CH3)2
CH | CH | CH | O | O | H | H | NH2
CH | N | N | O | CH2 | NH2 | Cl | N(H)CH3
N | CH | N | O | O | NH2 | Cl | N(H)CH3
N | N | CH | S | N(H) | N(H)CH3 | H | F
N | CH | N | NH | CH2 | F | Br | F
N | N | N | CH2 | O | Br | F | N(CH3)2
CH | CH | N | NH | CH2 | Br | N(H)CH3 | N(CH3)2
N | N | N | S | CH2 | Cl | N(H)CH3 | N(H)CH3
N | N | CH | N(CH3) | O | N(H)CH3 | N(CH3)2 | N(H)CH3
CH | CH | CH | S | O | Cl | H | Cl
N | CH | N | CH2 | N(H) | F | F | N(CH3)2
CH | CH | CH | O | O | NH2 | NH2 | N(CH3)2
CH | CH | N | S | CH2 | H | NH2 | N(H)CH3
CH | CH | N | NH | O | F | N(H)CH3 | Br
CH | N | CH | S | CH2 | Br | H | H
CH | N | CH | NH | CH2 | H | NH2 | N(H)CH3
CH | CH | N | CH2 | N(H) | Cl | H | H
N | N | CH | O | N(H) | Cl | H | N(CH3)2
N | CH | N | CH2 | N(H) | H | NH2 | Cl
CH | N | N | O | O | Cl | NH2 | Br
N | CH | CH | O | O | NH2 | Br | NH2
N | CH | CH | O | CH2 | Br | H | Br
N | N | CH | CH2 | N(H) | NH2 | H | N(H)CH3
CH | N | CH | S | CH2 | NH2 | N(CH3)2 | Br
N | CH | N | S | N(H) | NH2 | NH2 | Cl
N | CH | N | N(CH3) | N(H) | H | H | N(H)CH3
N | N | CH | O | CH2 | Br | H | Br
CH | CH | N | N(CH3) | CH2 | F | NH2 | N(H)CH3
N | CH | N | S | O | H | F | F
CH | CH | CH | S | N(H) | H | H | F
CH | CH | N | N(CH3) | CH2 | NH2 | Cl | N(CH3)2
N | CH | CH | S | O | Br | NH2 | N(CH3)2
CH | CH | CH | O | N(H) | N(H)CH3 | Cl | NH2
N | N | N | S | CH2 | Br | Cl | Br

[0332]

CH | N | CH | N(CH3) | N(H) | Cl | N(H)CH3 | NH2
N | N | CH | NH | O | N(CH3)2 | H | Cl
N | N | CH | O | CH2 | N(CH3)2 | N(H)CH3 | N(H)CH3
CH | CH | N | N(CH3) | N(H) | H | N(H)CH3 | F
CH | N | N | NH | O | NH2 | Cl | NH2
N | CH | CH | O | N(H) | N(H)CH3 | N(H)CH3 | N(H)CH3
N | CH | N | N(CH3) | N(H) | NH2 | NH2 | Br
CH | CH | N | S | N(H) | H | N(CH3)2 | N(H)CH3
N | CH | N | S | CH2 | NH2 | Br | Cl
CH | CH | CH | S | N(H) | Br | N(H)CH3 | H
CH | N | N | S | O | NH2 | Br | NH2
N | CH | CH | O | CH2 | Br | NH2 | H
CH | N | N | NH | N(H) | N(CH3)2 | Br | H
CH | CH | CH | S | CH2 | N(H)CH3 | H | F
CH | N | CH | S | O | N(H)CH3 | NH2 | F
N | N | CH | S | O | N(CH3)2 | N(CH3)2 | NH2
CH | N | CH | O | O | Br | F | Cl
N | CH | CH | N(CH3) | O | N(CH3)2 | H | N(CH3)2
CH | CH | N | CH2 | O | N(H)CH3 | H | Br
CH | N | CH | NH | N(H) | Br | NH2 | Br
CH | N | N | N(CH3) | O | NH2 | Cl | H
N | N | N | CH2 | N(H) | N(H)CH3 | Br | N(H)CH3
CH | N | N | N(CH3) | N(H) | H | Br | NH2
N | CH | CH | CH2 | CH2 | H | N(CH3)2 | NH2
N | CH | N | S | N(H) | F | Br | H
N | CH | CH | O | CH2 | NH2 | H | Br
CH | CH | CH | NH | N(H) | H | NH2 | Br
CH | CH | N | S | CH2 | H | Cl | F
CH | CH | N | CH2 | N(H) | H | NH2 | N(H)CH3
CH | CH | CH | O | N(H) | Br | H | Cl
CH | CH | CH | O | N(H) | NH2 | H | N(CH3)2
CH | N | CH | CH2 | N(H) | F | N(H)CH3 | N(CH3)2
CH | CH | N | O | N(H) | Cl | F | F
N | N | N | O | N(H) | F | N(CH3)2 | F
CH | CH | CH | S | N(H) | H | N(H)CH3 | F
CH | CH | N | NH | N(H) | NH2 | N(CH3)2 | N(H)CH3
N | N | CH | NH | O | F | N(CH3)2 | N(H)CH3
N | N | N | NH | CH2 | NH2 | N(CH3)2 | N(H)CH3
CH | N | N | S | N(H) | F | Cl | F
CH | N | CH | S | O | Br | N(CH3)2 | N(H)CH3
CH | CH | N | O | O | N(CH3)2 | Br | N(CH3)2
N | N | CH | S | N(H) | Cl | N(CH3)2 | N(H)CH3

[0333]

N | N | CH | O | N(H) | Br | Cl | N(H)CH3
N | CH | N | NH | CH2 | Cl | Br | Cl
N | CH | N | N(CH3) | O | F | F | F
CH | CH | N | NH | N(H) | Cl | NH2 | Cl
CH | CH | CH | S | CH2 | H | NH2 | F
N | CH | CH | NH | N(H) | N(CH3)2 | F | Br
N | CH | N | NH | O | N(CH3)2 | Br | N(H)CH3
CH | CH | N | NH | O | Cl | NH2 | N(H)CH3
CH | CH | CH | N(CH3) | CH2 | NH2 | Cl | F
CH | N | N | CH2 | O | H | Cl | NH2
CH | N | N | O | CH2 | H | F | N(CH3)2
CH | CH | N | NH | O | Cl | Br | Cl
CH | N | CH | N(CH3) | N(H) | NH2 | N(CH3)2 | H
CH | N | N | CH2 | CH2 | F | N(H)CH3 | F
CH | N | CH | CH2 | O | Br | H | H
N | N | CH | O | O | NH2 | Br | H
N | CH | N | NH | N(H) | Br | F | Br
CH | CH | CH | N(CH3) | CH2 | N(H)CH3 | Cl | N(CH3)2
N | N | N | CH2 | O | Cl | N(H)CH3 | NH2
CH | CH | CH | NH | CH2 | N(H)CH3 | Cl | H
CH | N | N | N(CH3) | CH2 | N(H)CH3 | H | NH2
CH | N | CH | CH2 | O | N(H)CH3 | F | H
N | N | CH | S | O | N(H)CH3 | NH2 | F
N | CH | CH | NH | O | Cl | N(CH3)2 | NH2
CH | CH | N | S | O | H | NH2 | N(CH3)2
CH | N | N | S | O | H | F | Br
N | N | N | CH2 | N(H) | NH2 | H | Cl
CH | N | CH | CH2 | N(H) | H | N(CH3)2 | Cl
N | CH | N | S | O | Cl | F | H
N | CH | N | CH2 | N(H) | Br | NH2 | N(CH3)2
N | CH | N | NH | O | NH2 | Br | N(CH3)2
N | CH | CH | CH2 | O | N(CH3)2 | F | N(H)CH3
N | N | N | O | N(H) | Br | F | Br
CH | CH | CH | S | CH2 | NH2 | NH2 | N(CH3)2
CH | CH | N | NH | O | N(H)CH3 | N(CH3)2 | Cl
N | N | N | N(CH3) | N(H) | H | NH2 | Br
CH | CH | CH | S | CH2 | H | NH2 | N(CH3)2
CH | N | CH | S | CH2 | Br | Cl | N(H)CH3
N | N | CH | O | O | H | F | Br
N | N | N | NH | O | Br | H | N(H)CH3
CH | CH | CH | S | CH2 | N(H)CH3 | Br | NH2
CH | CH | N | N(CH3) | N(H) | Cl | N(CH3)2 | N(H)CH3

[0334]

N | CH | CH | O | CH2 | H | Br | NH2
N | N | CH | NH | CH2 | NH2 | F | N(H)CH3
N | N | N | NH | N(H) | F | F | N(H)CH3
N | N | N | NH | CH2 | N(CH3)2 | F | F
CH | CH | CH | NH | O | H | N(H)CH3 | N(CH3)2
CH | CH | N | N(CH3) | CH2 | Br | NH2 | F
N | N | CH | S | CH2 | F | Br | N(CH3)2
CH | CH | N | NH | N(H) | F | N(CH3)2 | N(H)CH3
CH | CH | CH | N(CH3) | CH2 | N(H)CH3 | F | NH2
N | CH | N | N(CH3) | O | F | H | H
CH | CH | CH | S | N(H) | N(CH3)2 | N(CH3)2 | N(H)CH3
CH | N | CH | S | O | Br | F | Cl
N | CH | CH | S | N(H) | N(CH3)2 | H | H
N | N | CH | O | CH2 | Br | N(CH3)2 | NH2
N | N | N | S | N(H) | H | Cl | Cl
N | N | CH | S | N(H) | H | NH2 | NH2
N | N | N | S | O | NH2 | N(H)CH3 | N(H)CH3
CH | N | CH | S | N(H) | N(H)CH3 | Cl | N(H)CH3
N | CH | N | NH | N(H) | Cl | Cl | Br
N | CH | CH | CH2 | O | Cl | F | H
N | N | N | CH2 | N(H) | NH2 | F | NH2
CH | CH | CH | S | CH2 | H | Cl | N(CH3)2
N | N | N | S | CH2 | Br | N(H)CH3 | N(CH3)2
CH | CH | N | CH2 | N(H) | Cl | Cl | N(H)CH3
N | N | N | O | N(H) | NH2 | NH2 | Cl
CH | N | CH | NH | O | H | Cl | N(CH3)2
N | CH | CH | N(CH3) | CH2 | F | Cl | N(H)CH3
N | N | CH | S | CH2 | Cl | F | N(H)CH3
CH | N | CH | N(CH3) | O | Br | F | NH2
CH | CH | N | O | CH2 | Br | N(H)CH3 | NH2
N | N | N | O | O | N(H)CH3 | Br | F
CH | CH | CH | N(CH3) | O | Cl | Br | N(CH3)2
CH | CH | N | O | N(H) | H | N(CH3)2 | H
CH | CH | N | NH | N(H) | Cl | Br | N(H)CH3
CH | N | CH | O | O | H | N(H)CH3 | N(H)CH3
CH | N | CH | O | O | N(H)CH3 | F | N(CH3)2
CH | N | N | N(CH3) | O | Br | H | Cl
N | CH | CH | NH | O | NH2 | Cl | NH2
N | CH | N | N(CH3) | O | H | N(CH3)2 | F
N | N | N | CH2 | O | N(CH3)2 | NH2 | N(CH3)2
CH | CH | CH | N(CH3) | O | NH2 | NH2 | Br
CH | CH | N | NH | CH2 | Br | F | N(CH3)2

[0335]

N | CH | CH | NH | O | Br | Br | H
N | CH | N | NH | N(H) | F | Br | H
N | N | N | N(CH3) | N(H) | F | Cl | N(H)CH3
N | N | CH | S | CH2 | F | Cl | NH2
N | N | N | NH | O | Br | N(CH3)2 | N(CH3)2
N | N | CH | CH2 | O | N(CH3)2 | H | H
CH | CH | CH | NH | N(H) | N(CH3)2 | NH2 | N(CH3)2
N | N | CH | S | N(H) | Cl | F | Cl
N | N | CH | CH2 | O | H | F | NH2
N | N | N | S | O | N(H)CH3 | N(H)CH3 | N(H)CH3
N | CH | N | NH | O | N(H)CH3 | Br | F
CH | N | N | S | N(H) | N(H)CH3 | NH2 | H
N | CH | N | O | O | Cl | H | H
CH | N | CH | N(CH3) | O | N(H)CH3 | F | Br
N | N | CH | O | O | N(CH3)2 | F | N(CH3)2
N | N | CH | N(CH3) | O | NH2 | F | N(CH3)2
CH | N | CH | S | N(H) | H | N(CH3)2 | H
N | CH | CH | S | O | H | H | NH2
N | N | CH | O | O | Br | Cl | F
CH | CH | CH | S | O | Br | N(CH3)2 | H
N | CH | CH | N(CH3) | N(H) | N(CH3)2 | N(H)CH3 | Br
N | N | CH | S | O | H | N(CH3)2 | N(CH3)2
N | N | N | S | CH2 | F | N(CH3)2 | N(H)CH3
N | CH | N | NH | CH2 | Br | NH2 | N(H)CH3
CH | N | N | N(CH3) | N(H) | Br | F | Cl
CH | CH | N | S | N(H) | NH2 | N(H)CH3 | NH2
CH | CH | CH | O | CH2 | NH2 | H | Br
CH | CH | CH | NH | CH2 | N(H)CH3 | H | Cl
CH | N | CH | S | O | Br | N(CH3)2 | NH2
CH | N | N | S | CH2 | Cl | N(H)CH3 | N(H)CH3
CH | CH | CH | NH | CH2 | Cl | H | NH2
CH | CH | N | NH | N(H) | Cl | F | Cl
CH | N | N | CH2 | CH2 | N(CH3)2 | H | Br
CH | CH | CH | NH | O | N(H)CH3 | NH2 | NH2
CH | CH | N | O | N(H) | Br | N(CH3)2 | Br
CH | CH | N | CH2 | CH2 | Cl | NH2 | H
CH | N | CH | N(CH3) | CH2 | NH2 | Cl | Br
N | CH | CH | CH2 | O | F | N(H)CH3 | Br
N | CH | CH | S | N(H) | F | N(H)CH3 | F
N | CH | CH | O | CH2 | N(CH3)2 | F | Cl
N | N | CH | N(CH3) | N(H) | N(CH3)2 | Cl | H
N | CH | N | S | CH2 | F | N(CH3)2 | F

[0336]

CH | N | CH | N(CH3) | CH2 | NH2 | Cl | F
CH | N | CH | CH2 | CH2 | F | NH2 | NH2
N | CH | N | CH2 | N(H) | Cl | N(H)CH3 | NH2
N | CH | CH | N(CH3) | CH2 | Br | N(CH3)2 | N(CH3)2
CH | CH | N | O | CH2 | F | F | N(CH3)2
CH | N | CH | S | N(H) | Cl | Br | Cl
N | N | N | CH2 | CH2 | H | F | N(CH3)2
N | CH | N | NH | O | Br | H | NH2
CH | N | N | S | CH2 | H | Br | H
CH | CH | N | O | N(H) | NH2 | Cl | F
N | N | CH | N(CH3) | O | Br | H | F
N | N | N | S | N(H) | N(CH3)2 | H | N(CH3)2
N | CH | CH | NH | CH2 | N(H)CH3 | F | Cl
N | CH | N | O | N(H) | N(H)CH3 | NH2 | NH2
N | CH | N | O | N(H) | N(H)CH3 | Br | N(H)CH3
N | N | CH | S | N(H) | N(CH3)2 | N(CH3)2 | Cl
CH | N | N | O | O | N(CH3)2 | H | F
N | N | CH | NH | N(H) | Cl | NH2 | N(H)CH3
CH | N | CH | O | O | N(CH3)2 | Br | Br
N | CH | CH | N(CH3) | CH2 | Cl | H | NH2
CH | N | CH | NH | CH2 | Br | N(H)CH3 | Br
N | N | CH | CH2 | O | Cl | F | H
CH | CH | CH | S | O | Br | N(H)CH3 | NH2
N | N | CH | S | O | NH2 | Br | Cl
N | N | N | S | O | NH2 | H | Cl
CH | N | CH | CH2 | N(H) | Cl | NH2 | N(H)CH3
CH | N | CH | N(CH3) | CH2 | NH2 | N(CH3)2 | N(H)CH3
CH | CH | N | NH | N(H) | NH2 | Br | NH2
CH | CH | N | CH2 | N(H) | Cl | NH2 | Br
N | CH | N | S | CH2 | N(H)CH3 | Cl | F
N | CH | N | NH | CH2 | NH2 | N(CH3)2 | NH2
N | CH | N | NH | CH2 | N(CH3)2 | NH2 | N(CH3)2
N | CH | CH | CH2 | CH2 | Br | N(H)CH3 | H
CH | CH | N | N(CH3) | N(H) | N(H)CH3 | H | H
CH | N | CH | CH2 | O | N(CH3)2 | Br | Br
N | CH | CH | O | CH2 | Cl | H | N(CH3)2
N | CH | CH | CH2 | CH2 | F | Cl | Cl
CH | N | N | S | CH2 | H | Br | NH2
N | N | CH | O | N(H) | H | Cl | Cl
CH | CH | N | O | O | Br | N(CH3)2 | N(CH3)2
N | N | CH | N(CH3) | CH2 | H | Cl | N(H)CH3
N | CH | CH | N(CH3) | CH2 | F | N(H)CH3 | NH2

[0337]

CH | N | CH | N(CH3) | O | N(CH3)2 | N(CH3)2 | Br
N | CH | CH | N(CH3) | N(H) | F | Cl | N(H)CH3
CH | N | CH | CH2 | CH2 | H | NH2 | Cl
N | CH | CH | NH | CH2 | Br | NH2 | Br
CH | CH | N | O | N(H) | N(CH3)2 | N(H)CH3 | Br
N | N | CH | NH | N(H) | Br | N(H)CH3 | N(H)CH3
N | CH | N | CH2 | N(H) | N(H)CH3 | N(H)CH3 | Cl
N | CH | N | O | N(H) | N(H)CH3 | N(CH3)2 | F
N | N | CH | CH2 | N(H) | F | N(H)CH3 | N(H)CH3
N | CH | CH | N(CH3) | N(H) | F | N(CH3)2 | H
N | CH | CH | N(CH3) | O | NH2 | N(CH3)2 | F
N | N | CH | NH | N(H) | Br | N(H)CH3 | F
CH | N | N | CH2 | CH2 | N(CH3)2 | H | F
N | N | N | S | N(H) | H | N(CH3)2 | N(CH3)2
CH | CH | CH | S | O | H | H | H
N | CH | CH | O | N(H) | H | N(CH3)2 | F
CH | CH | CH | S | CH2 | NH2 | H | Cl
N | N | N | CH2 | CH2 | N(H)CH3 | H | H
N | CH | CH | O | O | NH2 | N(H)CH3 | NH2
N | N | CH | O | N(H) | N(CH3)2 | H | Cl
CH | N | N | S | CH2 | F | F | N(CH3)2
CH | CH | CH | O | N(H) | Br | F | F
CH | N | N | NH | O | N(H)CH3 | F | Cl
N | CH | N | CH2 | N(H) | Br | Cl | F
CH | N | CH | NH | CH2 | H | H | Br
CH | CH | N | CH2 | CH2 | N(H)CH3 | N(H)CH3 | F
N | N | CH | NH | O | Br | Br | Br
CH | N | CH | N(CH3) | CH2 | H | N(H)CH3 | NH2
CH | CH | CH | CH2 | CH2 | F | N(H)CH3 | Br
CH | N | CH | NH | CH2 | N(H)CH3 | F | N(CH3)2
N | CH | N | CH2 | N(H) | N(H)CH3 | Br | H
CH | CH | CH | CH2 | N(H) | N(CH3)2 | F | N(H)CH3
CH | N | N | O | CH2 | N(CH3)2 | NH2 | H
N | CH | N | S | N(H) | N(CH3)2 | F | Cl
N | N | N | O | O | Cl | NH2 | N(H)CH3
CH | CH | CH | N(CH3) | CH2 | N(CH3)2 | H | N(CH3)2
CH | CH | N | S | N(H) | H | NH2 | N(H)CH3
N | N | CH | N(CH3) | O | Br | Cl | NH2
N | N | N | CH2 | CH2 | N(CH3)2 | N(H)CH3 | N(H)CH3
CH | N | CH | CH2 | CH2 | N(H)CH3 | N(H)CH3 | N(H)CH3
N | CH | N | N(CH3) | N(H) | NH2 | Cl | F
N | CH | N | S | O | N(H)CH3 | H | Br

[0338]

N | N | N | CH2 | N(H) | Br | N(H)CH3 | N(CH3)2
CH | N | N | S | O | N(CH3)2 | Cl | H
CH | CH | N | NH | N(H) | Br | H | Br
CH | CH | N | N(CH3) | N(H) | Cl | F | N(CH3)2
N | CH | CH | O | CH2 | N(H)CH3 | H | N(H)CH3
N | N | N | CH2 | CH2 | Br | Br | F
N | N | N | CH2 | N(H) | H | F | H
N | CH | CH | CH2 | O | Br | Cl | NH2
N | N | CH | N(CH3) | O | N(CH3)2 | F | Cl
N | N | CH | S | N(H) | H | Cl | N(CH3)2
CH | N | N | NH | CH2 | N(H)CH3 | N(CH3)2 | N(H)CH3
N | CH | N | S | N(H) | N(H)CH3 | NH2 | N(CH3)2
CH | CH | N | N(CH3) | CH2 | NH2 | Cl | H
CH | CH | CH | NH | CH2 | F | Cl | N(H)CH3
CH | CH | N | O | O | NH2 | H | N(CH3)2
CH | CH | N | NH | CH2 | N(H)CH3 | H | Cl
CH | CH | N | S | CH2 | Cl | N(CH3)2 | Br
N | CH | CH | S | CH2 | NH2 | F | Cl
N | N | N | S | CH2 | Br | N(CH3)2 | N(H)CH3
N | N | CH | S | N(H) | Br | Cl | F
N | N | N | N(CH3) | CH2 | N(CH3)2 | H | F
CH | N | CH | S | N(H) | F | F | H
CH | N | CH | N(CH3) | N(H) | N(CH3)2 | Br | Br
CH | N | CH | CH2 | O | NH2 | H | Br
CH | N | N | NH | CH2 | N(CH3)2 | NH2 | F
N | N | CH | S | CH2 | F | H | F
N | CH | CH | O | CH2 | NH2 | NH2 | NH2
N | N | N | N(CH3) | O | NH2 | N(H)CH3 | N(CH3)2
N | CH | CH | N(CH3) | O | Br | H | Br
N | N | CH | CH2 | N(H) | N(H)CH3 | N(CH3)2 | N(H)CH3
CH | N | N | N(CH3) | N(H) | Br | N(CH3)2 | N(H)CH3
N | CH | CH | CH2 | O | N(CH3)2 | H | NH2
N | CH | N | N(CH3) | O | N(H)CH3 | N(H)CH3 | F
N | N | CH | NH | O | Cl | N(H)CH3 | N(CH3)2
CH | CH | N | S | O | N(H)CH3 | N(CH3)2 | N(H)CH3
N | CH | N | CH2 | N(H) | N(H)CH3 | H | Cl
N | N | N | S | O | Br | F | F
N | CH | N | NH | N(H) | Cl | N(CH3)2 | H
N | N | CH | S | O | Br | N(H)CH3 | H
CH | N | CH | S | N(H) | NH2 | NH2 | N(CH3)2
CH | N | N | CH2 | CH2 | H | Cl | H
N | N | N | NH | O | Cl | NH2 | Br

[0339]

N | N | N | N(CH3) | O | Br | N(CH3)2 | F
CH | CH | N | NH | N(H) | Br | F | F
CH | N | N | CH2 | O | Cl | N(H)CH3 | NH2
N | CH | N | S | CH2 | Br | Br | Br
CH | CH | CH | NH | N(H) | Br | N(CH3)2 | H
CH | CH | N | S | CH2 | NH2 | H | NH2
CH | N | CH | CH2 | N(H) | Cl | Br | Br
N | N | CH | CH2 | O | NH2 | Cl | N(CH3)2
CH | CH | N | NH | N(H) | H | Br | F
N | N | CH | N(CH3) | CH2 | N(H)CH3 | NH2 | Cl
CH | CH | N | O | N(H) | N(CH3)2 | N(H)CH3 | Cl
CH | CH | CH | NH | O | NH2 | N(H)CH3 | F
CH | CH | CH | O | N(H) | N(CH3)2 | NH2 | Cl
N | CH | CH | S | CH2 | Br | Br | Cl
N | N | CH | CH2 | N(H) | NH2 | N(CH3)2 | Cl
CH | CH | CH | NH | O | H | H | N(H)CH3
CH | N | N | CH2 | N(H) | F | N(CH3)2 | N(H)CH3
CH | CH | N | S | N(H) | F | N(H)CH3 | H
CH | CH | N | O | CH2 | N(H)CH3 | N(H)CH3 | N(H)CH3
CH | N | N | S | CH2 | N(H)CH3 | F | NH2
N | N | CH | CH2 | N(H) | Br | F | Cl
N | N | N | O | N(H) | Cl | NH2 | F
N | CH | N | NH | O | N(H)CH3 | Br | NH2
CH | N | N | N(CH3) | N(H) | N(H)CH3 | N(H)CH3 | N(CH3)2
CH | N | N | N(CH3) | O | Br | Br | Br
CH | N | N | S | N(H) | NH2 | NH2 | Br
CH | N | CH | NH | O | N(H)CH3 | H | H
CH | CH | CH | NH | N(H) | H | F | N(H)CH3
CH | CH | N | S | O | NH2 | H | Br
CH | N | N | N(CH3) | O | N(CH3)2 | Cl | NH2
N | N | N | N(CH3) | CH2 | N(H)CH3 | H | H
CH | N | N | NH | CH2 | Cl | F | H
N | N | CH | NH | N(H) | H | Br | NH2
N | N | N | NH | CH2 | H | N(CH3)2 | F
CH | CH | N | N(CH3) | O | Cl | Br | F
CH | CH | CH | N(CH3) | O | Cl | H | N(CH3)2
CH | CH | N | CH2 | CH2 | Cl | H | N(CH3)2
CH | CH | N | S | CH2 | N(H)CH3 | H | N(CH3)2
N | N | N | N(CH3) | N(H) | N(CH3)2 | N(H)CH3 | Cl
N | N | N | S | CH2 | F | Br | Cl
CH | CH | N | NH | O | Cl | Cl | F
CH | N | N | N(CH3) | N(H) | N(H)CH3 | N(CH3)2 | NH2

[0340]

CH | N | N | S | N(H) | Cl | H | Br
CH | N | CH | N(CH3) | N(H) | H | Cl | F
N | N | CH | O | CH2 | NH2 | F | Br
CH | N | CH | CH2 | O | F | F | F
N | CH | N | CH2 | O | NH2 | N(H)CH3 | Br
CH | N | CH | NH | CH2 | Cl | NH2 | N(CH3)2
N | CH | CH | CH2 | CH2 | N(CH3)2 | Cl | H
N | N | CH | O | CH2 | F | Cl | H
CH | CH | N | S | CH2 | Cl | H | Cl
CH | CH | N | O | O | N(CH3)2 | F | Br
N | CH | CH | NH | CH2 | H | F | Br
CH | CH | N | O | CH2 | H | Cl | NH2
CH | CH | N | NH | O | N(H)CH3 | F | N(CH3)2
N | CH | N | CH2 | N(H) | NH2 | Br | Br
N | N | N | O | N(H) | Cl | Cl | N(CH3)2
N | N | N | NH | N(H) | N(CH3)2 | F | N(CH3)2
CH | CH | CH | CH2 | N(H) | Br | N(H)CH3 | Cl
CH | N | N | N(CH3) | N(H) | Br | N(H)CH3 | H
N | N | N | CH2 | O | Cl | F | NH2
CH | N | CH | N(CH3) | O | H | Cl | F
N | CH | CH | NH | CH2 | N(CH3)2 | Cl | H
CH | CH | N | O | N(H) | NH2 | F | F
N | CH | CH | N(CH3) | O | N(CH3)2 | Br | Br
CH | CH | CH | S | N(H) | H | F | F
CH | CH | CH | CH2 | N(H) | Br | Cl | Cl
CH | CH | N | CH2 | CH2 | N(H)CH3 | Cl | N(H)CH3
CH | CH | N | NH | N(H) | Br | Cl | N(H)CH3
N | N | CH | NH | CH2 | Br | Br | F
CH | N | N | O | N(H) | N(CH3)2 | NH2 | Cl
N | N | N | NH | N(H) | F | F | Br
CH | CH | CH | S | O | N(H)CH3 | Br | Br
CH | N | CH | CH2 | CH2 | Cl | Br | N(CH3)2
N | N | N | O | O | F | F | N(H)CH3
CH | N | CH | N(CH3) | CH2 | N(CH3)2 | N(CH3)2 | NH2
CH | N | N | S | O | H | Cl | N(H)CH3
CH | N | N | NH | O | N(CH3)2 | Br | Cl
CH | N | CH | O | CH2 | Br | Cl | NH2
N | N | CH | NH | CH2 | N(CH3)2 | H | NH2
N | CH | CH | N(CH3) | N(H) | Cl | Cl | Cl
N | N | N | N(CH3) | O | NH2 | N(H)CH3 | F
N | CH | CH | S | O | H | H | H
N | CH | N | NH | CH2 | Br | Cl | NH2

[0341]

N | CH | N | NH | CH2 | NH2 | H | Cl
N | CH | CH | N(CH3) | CH2 | Br | H | H
CH | N | CH | NH | N(H) | H | Cl | H
CH | CH | N | N(CH3) | N(H) | N(CH3)2 | F | NH2
N | CH | CH | NH | O | H | H | Br
N | N | N | O | N(H) | NH2 | N(H)CH3 | Br
N | N | N | N(CH3) | CH2 | F | Cl | Cl
CH | CH | CH | O | O | N(CH3)2 | F | F
CH | N | CH | N(CH3) | N(H) | Cl | N(H)CH3 | Br
CH | CH | N | N(CH3) | N(H) | NH2 | H | NH2
N | CH | CH | CH2 | CH2 | NH2 | Cl | Br
N | CH | N | S | N(H) | NH2 | N(H)CH3 | N(CH3)2
N | N | N | CH2 | N(H) | NH2 | N(CH3)2 | N(H)CH3
CH | N | CH | NH | N(H) | Cl | N(H)CH3 | Cl
CH | CH | N | NH | O | Cl | H | NH2
N | CH | CH | S | O | H | Cl | Cl
N | CH | CH | N(CH3) | CH2 | H | NH2 | N(H)CH3
N | CH | CH | S | N(H) | F | N(CH3)2 | F
CH | CH | CH | CH2 | O | NH2 | N(H)CH3 | F
CH | N | N | N(CH3) | N(H) | F | NH2 | N(CH3)2
N | N | CH | NH | N(H) | Cl | Cl | Cl
N | CH | N | CH2 | O | Cl | Cl | N(CH3)2
N | CH | CH | N(CH3) | N(H) | N(CH3)2 | H | Br
CH | CH | CH | NH | O | N(CH3)2 | H | N(H)CH3
CH | CH | CH | CH2 | O | N(H)CH3 | F | N(H)CH3
CH | N | CH | CH2 | O | F | NH2 | NH2
N | N | N | O | O | Cl | F | H
CH | N | CH | CH2 | CH2 | F | N(H)CH3 | NH2
N | N | N | S | N(H) | H | F | Cl
N | CH | CH | N(CH3) | O | F | F | N(H)CH3
N | CH | CH | S | CH2 | NH2 | Cl | Br
CH | CH | CH | O | N(H) | Br | F | N(H)CH3
N | CH | N | O | O | Cl | NH2 | Cl
N | N | N | CH2 | O | F | H | Cl
N | CH | N | N(CH3) | O | N(H)CH3 | N(CH3)2 | Br
N | N | N | O | CH2 | NH2 | Br | F
CH | N | N | S | CH2 | N(CH3)2 | N(H)CH3 | N(H)CH3
CH | CH | N | S | O | N(H)CH3 | NH2 | N(CH3)2
N | N | N | O | CH2 | Cl | N(H)CH3 | NH2
CH | CH | N | O | CH2 | N(CH3)2 | Cl | H
CH | CH | N | NH | O | Cl | N(H)CH3 | H
N | CH | CH | S | N(H) | F | Cl | Br

[0342]

N	N	CH	O	CH2	Br	Br	N(H)CH3
CH	CH	N	NH	CH2	Br	Br	F
N	N	N	NH	N(H)	N(CH3)2	N(CH3)2	N(CH3)2
CH	CH	CH	CH2	O	F	NH2	N(H)CH3
CH	N	N	CH2	N(H)	F	H	Cl
N	N	N	O	N(H)	Cl	F	Cl
N	CH	N	N(CH3)	O	Br	N(CH3)2	N(CH3)2
CH	CH	N	N(CH3)	O	N(CH3)2	NH2	Cl
N	N	N	N(CH3)	CH2	H	F	H
CH	CH	N	S	CH2	NH2	F	N(CH3)2
CH	N	CH	CH2	CH2	N(CH3)2	F	N(CH3)2
N	CH	CH	NH	O	Cl	N(CH3)2	N(H)CH3
N	N	CH	O	O	N(H)CH3	NH2	Br
CH	N	CH	O	N(H)	Cl	Cl	Br
N	CH	CH	CH2	CH2	F	N(CH3)2	N(CH3)2
N	N	CH	CH2	CH2	NH2	N(H)CH3	Br
CH	CH	CH	CH2	N(H)	H	F	F
CH	CH	N	CH2	O	Br	N(CH3)2	N(CH3)2
N	N	N	S	N(H)	Cl	F	N(H)CH3
N	N	N	NH	N(H)	N(CH3)2	NH2	Cl
CH	N	CH	O	CH2	Br	F	F
CH	CH	CH	NH	O	F	Br	Cl
N	N	N	O	N(H)	Cl	H	H
CH	N	CH	CH2	N(H)	N(CH3)2	NH2	Cl
CH	CH	CH	CH2	O	F	N(CH3)2	Cl
N	CH	CH	S	O	NH2	Br	Cl
N	CH	N	S	O	H	H	F
N	N	N	CH2	N(H)	N(H)CH3	H	H
N	CH	CH	NH	CH2	Cl	N(CH3)2	N(CH3)2
CH	CH	N	S	O	H	F	H
CH	N	CH	CH2	CH2	Br	F	Br
N	CH	N	NH	N(H)	Br	NH2	H
CH	N	CH	CH2	O	NH2	Cl	F
CH	N	N	CH2	CH2	F	Br	Cl
CH	N	N	O	O	N(H)CH3	N(CH3)2	H
CH	CH	CH	O	CH2	N(CH3)2	N(CH3)2	Cl
CH	CH	CH	CH2	O	N(H)CH3	NH2	F
N	CH	CH	N(CH3)	CH2	H	N(H)CH3	H
N	N	N	CH2	O	Cl	Cl	NH2
CH	N	CH	N(CH3)	CH2	Br	N(H)CH3	N(H)CH3
N	N	CH	CH2	O	N(H)CH3	H	Br

[0343]

[0344] **등가물**

[0345] 본 발명의 특정 구현예가 논의되었지만, 상기 명세서는 예시적이며 제한적이지 않다. 본 명세서 및 하기 청구범위를 검토하면 본 발명의 많은 변형이 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명의 전체 범주는 그의 전체 등가물 범주와 함께 청구범위, 및 이러한 변형들과 함께 명세서를 참조하여 결정되어야 한다.

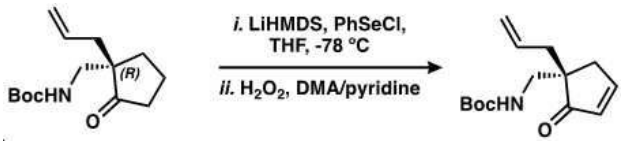
[0346] **예시**

[0347] **합성 프로토콜**

[0348] 본원에 개시된 바와 같은 화합물은 다수의 특정 방법을 통해 합성될 수 있다. 특정 합성 경로를 설명하는 예와 아래의 일반적인 반응식은 일반적으로 숙련된 합성 화학자에게 지침을 제공하기 위한 것이며, 이들은 용매, 농도, 시약, 보호기, 합성 단계의 순서, 시간, 온도 등은 당업자의 기술과 판단 내에서 필요에 따라 수정될 수 있다.

[0349] 실시예 1: 화합물 1 내지 10의 합성

[0350] *중간체 1-1의 제조*



[0351]

[0352] **중간체 1-1**

[0353] 출발 물질 *tert*-부틸 (*R*)-((1-알릴-2-옥소사이클로펜틸)메틸)카바메이트를 문헌[Y. Numajiri, B. P. Pritchett, K. Chiyoda, 및 B. M. Stoltz published in *J. Am. Chem. Soc.* 2015, 볼륨 137, 1040-1043 페이지]에 기재된 절차에 따라 제조하였다. 테트라하이드로푸란 (25 mL) 내의 *tert*-부틸 (*R*)-((1-알릴-2-옥소사이클로펜틸)메틸)카바메이트 (16.19 g, 64.01 mmol)의 용액을 리튬 헥사메틸디실라자이드의 차가운 (-78℃) 용액 (280 mL, 테트라하이드로푸란 내의 0.5 M 용액, 140 mmol)에 캐뉼라를 통해 적가하였다. 15분 후, 테트라하이드로푸란 (25 mL) 내의 페닐 셀레늄 클로라이드 (14.61 g, 76.30 mmol)의 용액을 캐뉼라를 통해 급속하게 첨가하였다.

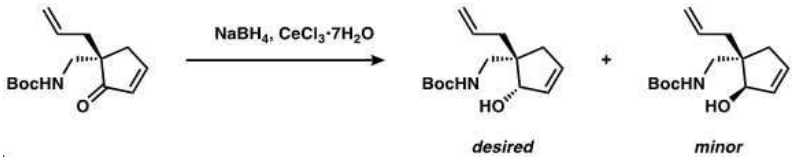
[0354] 일정한 온도에서 30분 후, 반응을 포화 수성 염화암모늄 (250 mL)의 첨가로 켄칭하고 디에틸 에테르 (500 mL)로 희석하였다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮겼다. 수성상을 분리하고 유기상을 0.5 N HCl, 물 및 3:1 염수/포화 중탄산나트륨 용액 (400 mL 부분)로 추가 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 오렌지색 오일 (35.49 g, 조물질)를 수득하였다. 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0355] 이전 단계로부터의 조 생성물을 디메틸아세트아미드 (200 mL)에 용해시키고 8개의 반응을 순차적으로 수행하였다 (각각 25 mL). 블라스트 쉴드(blast shield) 뒤의 각각의 용액에 피리딘 (1.93 mL, 24.0 mmol), (0℃로 냉각한 후), 그 다음 35% 수성 과산화수소 (2.69 mL, 32.0 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온으로 가온되도록 한 후, 강한 발열이 일어나고, 반응의 온도는 실온에서 85 내지 90℃로 증가되었다. 반응 온도가 실온으로 복귀한 후, 각 반응을 디에틸 에테르 (150 mL) 및 포화 아황산나트륨 (37.5 mL)에 부었고 물 (37.5mL)을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 혼합물을 분별 깔때기로 옮겼다. 수성상을 분리하고 유기상을 물 및 포화 중탄산나트륨 (75 mL 부분)로 추가 세척하였다. 8개 반응 모두로부터의 유기 세척물을 조합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켰다.

[0356] 실리카겔 크로마토그래피 (10-80% EtOAc/헥산)을 굴절률 검출로 수생하였다. 생성물은 또한 TLC 상에서 과망간산칼륨 염색에 의해 검출될 수 있었다. 생성물 분획을 모으고 농축하여 *tert*-부틸 (*S*)-((1-알릴-2-옥소사이클로펜트-3-엔-1-일)메틸)카바메이트 (중간체 1-1)를 황색 오일로서 얻었다 (6.870 g, 43% 수율, 2 단계에 걸쳐).

[0357] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.71 (dt, *J* = 5.6, 2.7 Hz, 1H), 6.15 (dt, *J* = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 5.60 (dddd, *J* = 16.8, 10.1, 8.1, 6.7 Hz, 1H), 5.18 - 4.98 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.45 - 3.05 (m, 2H), 2.61 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.44 - 2.12 (m, 2H), 1.41 (s, 9H) ppm. LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 252.2 amu.

[0358] *중간체 1-2의 제조*



[0359]

[0360] **중간체 1-2**

[0361] 메탄올 (150 mL) 내의 중간체 1-1 (6.870 g, 27.37 mmol)의 차가운 (-78℃) 용액에 세륨 삼염화물 6수화물 (15.30 g, 41.06 mmol)를 첨가하였다. 반응을 15분 동안 교반하고 나트륨 보로하이드라이드 (1.040 g, 27.37 mmol)를 첨가하였다. 반응을 2시간 동안 냉각욕에서 유지하고, 그 다음 주위 온도로 점진적으로 상승하도록 하였다. 반응이 TLC 분석에 의해 완료되면, 포화 염화암모늄 (200 mL) 및 물 (200 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 수성상을 디클로로메탄 (200 mL 부분)로 3회 세척하였다. 조합된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 황색 오일을 수득하였다.

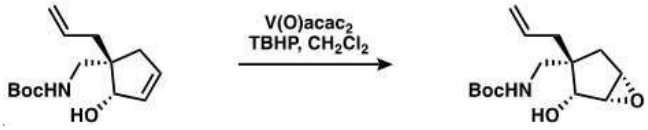
[0362] 실리카겔 크로마토그래피 (10-30% 헥산/아세톤)을 굴절률 검출로 수생하였다. 생성물은 또한 TLC 상에서 과망간

산칼륨 염색에 의해 검출될 수 있었다. 주요 원하는 이성질체인 중간체 1-2를 먼저 용출하고 (3.10 g, 45% 수율), 이어서 소수 이성질체 (2.05 g, 30% 수율)를 용출하였다. 소수 이성질체는 피리디늄 클로로크로메이트 (PCC) 산화 (2 Eq. PCC, CH_2Cl_2, 정량적)와 함께 재순환될 수 있었고 루체(Luche) 환원으로 추가의 *tert*-부틸 (((1*S*,2*S*)-1-알릴-2-하이드록시사이클로펜트-3-엔-1-일)메틸)카바메이트 (중간체 1-2) (1.34 g, 19%, 총: 4.44 g, 64% 수율)를 수득하였다.

[0363] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.97 - 5.68 (m, 3H), 5.20 - 4.90 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 3.45 - 3.09 (m, 2H), 2.30 - 2.00 (m, 4H), 1.44 (s, 9H) ppm.

[0364] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 254.2 amu.

[0365] *중간체 1-3의 제조*

[0366] 

[0367] **중간체 1-3**

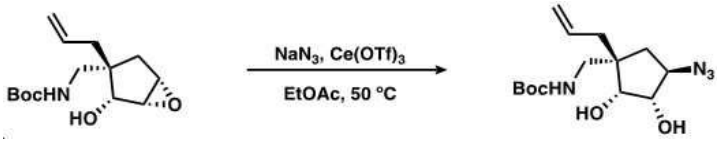
[0368] 디클로로메탄 (120 mL) 내의 중간체 1-2 (3.10 g, 12.25 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고 *tert*-부틸 과산화수소 (데칸 중 5.5 M, 3.34 mL, 18.37 mmol)로 처리하였다. 반응을 5분 동안 교반하고 반다딜 아세틸아세토네이트 (390 mg, 1.47 mmol)을 고체로서 한번에 첨가하였다. 반응을 냉각욕으로부터 제거하고 주위 온도에서 8시간 동안 교반하고, 이때 TLC 분석은 원하는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다.

[0369] 반응을 실리카겔 상에서 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피를 굴절률 검출 (10-50% 헥산/아세톤)로 수행하였다. 생성물 분획을 모으고 농축하여 중간체 1-3을 황색 오일로서 얻었다 (2.093 g, 65% 수율).

[0370] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.80 (ddt, *J* = 16.6, 10.5, 7.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.17 - 5.05 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.59 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.23 - 3.06 (m, 2H), 2.25 (ddt, *J* = 13.7, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.93 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.80 (dd, *J* = 15.2, 2.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H) ppm.

[0371] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 270.2 amu.

[0372] *중간체 1-4의 제조*

[0373] 

[0374] **중간체 1-4**

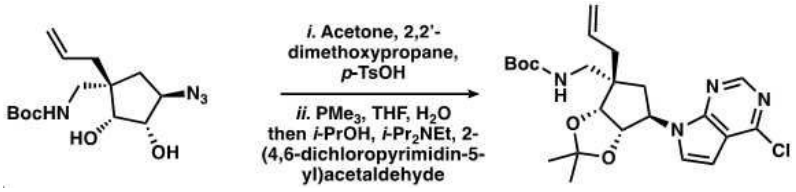
[0375] 둥근바닥 플라스크에 중간체 1-3 (1.857 g, 6.90 mmol)을 충전하고, 에틸 아세테이트 (70 mL)을 첨가하여 맑은 황색 용액을 수득하였다. 반응을 질소 하에 격렬하게 교반하고 아지드화나트륨(1.65 g, 20.7 mmol)을 첨가한 다음, 5분 후 세륨(III)트리플레이트 (2.35 g, 4.18 mmol)를 첨가하였다. 반응을 2시간 동안 50℃로 가온시켰다. TLC 분석은 에폭사이드가 소비되었음을 나타내었다

[0376] 반응을 실리카겔 상에서 농축하고 건조 로딩하였다. 실리카겔 크로마토그래피를 굴절률 검출 (10-30% 헥산/아세톤)로 수행하였다. 생성물 분획을 모으고 농축하여 *tert*-부틸 (((1*S*,2*R*,3*S*,4*R*)-1-알릴-4-아지도-2,3-디하이드록시사이클로펜틸)메틸)카바메이트 (중간체 1-4)을 맑은 오일로서 얻었다 (1.254 g, 58% 수율).

[0377] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 5.80 (ddt, *J* = 16.6, 10.5, 7.3 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 5.19 - 5.05 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.59 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.47 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.19 (dd, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 14.2, 5.2 Hz, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.93 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.80 (dd, *J* = 15.2, 2.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H) ppm.

[0378] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 313.2 amu.

[0379] *중간체 1-5의 제조*

[0380] 

[0381] **중간체 1-5**

[0382] 중간체 1-4 (1.254 g, 4.005 mmol)를 수용하는 플라스크에 아세톤 (20 mL) 및 2,2'-디메톡시프로판 (20 mL), 이어서 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (38.1 mg, 0.20 mmol)를 충전하였다. 반응을 실온에서 2시간 동안 교반하고 피리딘 (0.020 mL)의 첨가로 켄칭하였다.

[0383] 실리카겔을 용액에 첨가하고 휘발성물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 건조 로딩하고 굴절률 검출 (0-15% 헥산/디에틸 에테르)을 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 분획을 모으고 농축하여 맑은 오일 (1.253 g, 89% 수율)을 수득하였다.

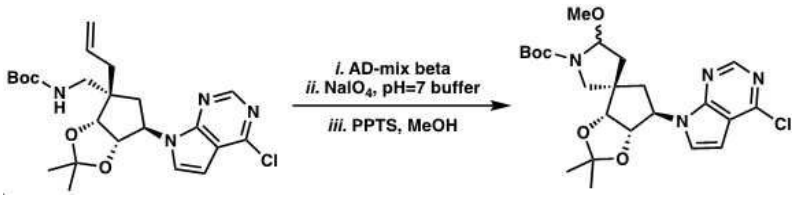
[0384] 이전 단계의 맑은 오일 생성물 (1.253 g, 3.53 mmol)을 둥근바닥 플라스크로 옮기고 질소의 분위기 하에 테트라하이드로푸란 (9 mL)에 용해시켰다. 물 (0.64 mL, 35.3 mmol)을 주입하고 그 다음 트리메틸포스핀 (8.8 mL, 테트라하이드로푸란 중 1 M 용액, 8.8 mmol)를 주입하였다. 반응을 2시간 동안 교반하고 휘발성물질을 먼저 질소의 스트림 하에 제거하고 그 다음 진공에서 제거하였다. 생성된 조 아민에 질소의 분위기 하에 휘니그 염기 (3.08 mL, 17.65 mmol) 및 *이*소-프로필 알코올 (15 mL)의 혼합물을 첨가하였다. 생성된 용액에 2-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)아세트알데하이드 (1.011 g, 5.295 mmol)를 첨가하였다. 반응을 밀봉하고 20시간 동안 75℃로 가온시켰다. 이때, TLC 분석에 의해 반응이 완료되었고, 에틸 아세테이트 (150 mL)로 희석하고 분별 깔때기로 옮겼다. 이 유기상을 물 및 포화 수성 염화암모늄 (50 mL 부분)로 순차적으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 실리카겔 상에서 농축하였다.

[0385] 잔류물을 건조 로딩하고 굴절률 검출 (0-100% 헥산/EtOAc)을 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 분획을 모으고 농축하여 *tert*-부틸 (((3a*R*,4*S*,6*R*,6a*S*)-4-알릴-6-(4-클로로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-2,2-디메틸테트라하이드로-4*H*-사이클로펜타[*d*][1,3]디옥솔-4-일)메틸)카바메이트 (중간체 1-5)을 맑은 오일로서 얻었다 (841 mg, 52% 수율).

[0386] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.64 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.08 - 5.76 (m, 1H), 5.22 - 5.02 (m, 4H), 4.57 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 14.0, 8.6 Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 14.1, 4.4 Hz, 1H), 2.51 - 2.33 (m, 2H), 2.27 (dd, *J* = 14.0, 8.0 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 13.8, 7.1 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (s, 3H) ppm.

[0387] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 463.2 amu.

[0388] *중간체 1-6* R 및 S*의 제조*

[0389] 

[0390] **중간체 1-6 *R* 및 *S***

[0391] 중간체 1-5 (841 mg, 1.81 mmol)를 수용하는 플라스크에 *tert*-부탄올 및 물을 충전하여 2상 용액 (1:1; 20 mL)을 수득하였다. AD-mix-β (2.54 g, 1.4g/mmol의 기재)을 첨가하고, 그 다음 하이드로퀴니딘 1,4-프탈라진디일 디에테르 ($DHQD_2PHAL$) (42.3 mg, 0.0543 mmol) 및 오스뮴 테트록사이드 (0.345 mL, 물 중 4% w/w 용액, 0.0543 mmol)를 첨가하였다. 반응을 1시간 동안 교반하고 1 N 수성 아황산나트륨 (50 mL) 및 에틸 아세테이트

(100 mL)를 수용하는 분별 깔때기에 부었다. 수성상을 분리하고 유기물을 0.2 N HCl, 0.2 N NaOH 및 염수 (50 mL 부분)로 추가 세척하였다. 유기상을 진공에서 농축시키고 추가 정제없이 사용하였다.

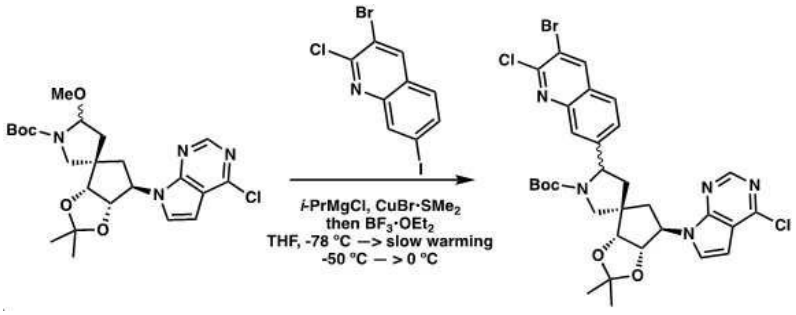
[0392] 생성된 조(crude) 디올을 *tert*-부탄올 (30 mL) 및 pH 7 인산염 완충액 (20 mL)에 용해시켰다. 과요오드산나트륨 (675 mg, 1.81 mmol)을 한번에 첨가하고 TLC 분석에 의한 판단 시, 30분 내에 반응이 완료되었다. 반응을 에틸 아세테이트 (100 mL) 및 포화 중탄산나트륨 (50 mL)를 수용하는 분별 깔때기에 부었다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다.

[0393] 생성된 오일에 메탄올 (20 mL) 및 피리디늄 p-톨루엔설포네이트 (PPTS) (45 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응을 3시간 동안 교반하고 TLC는 출발 물질이 소비되었음을 나타내었다. 실리카겔을 용액에 첨가하고 휘발성물질을 진공에서 제거하였다. 잔류물을 건조 로딩하고 굴절률 검출 (0-50% 헥산/EtOAc)을 갖는 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 분획을 모으고 농축하여 중간체 1-6 *R* 및 *S*를 입체이성질체의 황색 오일 혼합물로서 얻었다 (345 mg, 40% 수율, 3개의 단계에 걸쳐).

[0394] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.63 - 8.53 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 5.52 - 4.93 (m, 2H), 4.93 - 4.38 (m, 1H), 4.03 - 3.59 (m, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.36 - 3.02 (m, 1H), 2.75 - 2.38 (m, 2H), 2.40 - 1.80 (m, 2H), 1.44 (m, 9H), 1.24 - 1.19 (m, 6H) ppm.

[0395] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 479.2 amu.

[0396] *화합물 1 및 2: 단계 1의 제조*



[0397]

[0398] **중간체 1-7 *R* 및 *S***

[0399] 열 건조된 바이알에 3-브로모-2-클로로-7-아이오도퀴놀린 (129.2 mg, 0.351mmol) 및 건조 테트라하이드로푸란을 주입하고 (1 mL)을 질소의 분위기 하에 충전하였다. 냉각(-78℃)한 후, *이*소-프로필 마그네슘 클로라이드의 용액 (0.18 mL, 테트라하이드로푸란 중 2 M, 0.36 mmol)을 주입하였다. 10분 후, 생성된 용액을 테트라하이드로푸란 (1 mL) 중 구리(I)브로마이드 디메틸 설파이드의 차가운 (-78℃) 슬러리로 주사기로 옮겼다. 15분 후, 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트(43 μL, 0.35 mmol)를 주입하고, 추가 15분 후 디에틸 에테르 (6 mL) 중 중간체 1-6 *R* 및 *S* (42 mg, 0.087 mmol)의 용액을 주입하였다.

[0400] 반응을 천천히 2시간에 걸쳐 천천히 가온시키고, 이때 LC/MS 분석은 출발 물질의 완전한 소비를 나타내었다. 반응을 포화 수성 염화암모늄 및 수산화암모늄 (2 mL 부분)로 켄칭하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)를 수용하는 분별 깔때기에 부었고 유기상을 물 및 염수 (50 mL 부분)로 세척하였다. 유기상을 실리카겔 상에서 농축하고 잔류물을 크로마토그래피 (5-20% 헥산/아세톤)로 정제하였다. 먼저 용출된 소수 부분입체이성질체 (12 mg, 15% 수율), 이어서 주요 부분입체이성질체 (36 mg, 45% 수율)을 갖는 2개의 분획을 수집하였다.

[0401] 중간체 1-7 *R* 및 *S*의 분획 1(소수 부분입체이성질체): ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.21 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.91 (dt, *J* = 11.7, 6.6 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.68 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.47 (m, 2H), 1.27 (m, 6H), 1.06 (s, 9H) ppm.

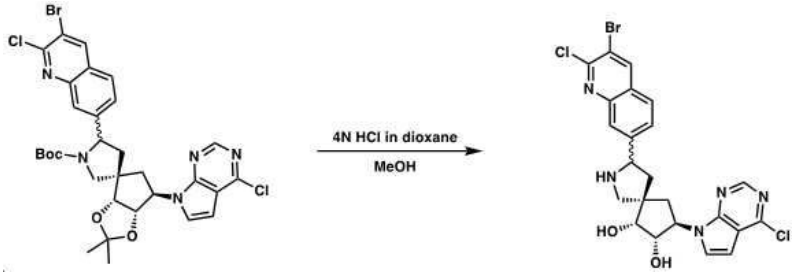
[0402] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 688.1 amu.

[0403] 중간체 1-7 *R* 및 *S*의 분획 2(주요 부분입체이성질체): ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.53 (s, 1H), 8.31

(d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 13.7, 8.1 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.18 - 4.70 (m, 3H), 4.59 (dd, *J* = 16.7, 7.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.17 (m, 1H), 3.33 (dd, *J* = 10.8, 3.0 Hz, 1H), 2.71 - 1.82 (m, 2H). 1.40 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.05 (s, 9H) ppm.

[0404] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 688.1 amu.

[0405] *화합물 1 및 2의 제조: 단계 2*

[0406] 

[0407] 단계 1에서 제조된 부분입체이성질체 둘 다를 다음의 일반적인 절차에 적용하였다. 중간체 1-7 *R* 및 *S*의 제1 분획을 함유하는 바이알(10.6 mg, 0.015 mmol)을 메탄올 (1 mL)에 용해시켜 맑은 용액을 수득하였다. 이어서 디옥산 중 4 N 염산 (50 μL, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응을 실온에서 90분 동안 교반하고, 농축 건조시키고 잔류물을 DMSO에 용해시켰다.

[0408] 여과 후, 역상 HPLC (5-50% 아세토니트릴/물 + 0.25% 아세트산, 20 mm x 250 mm C18 칼럼, 40 mL/min 구배, 15분에 걸쳐, 242 nM 검출 파장, 총 3회 주입)를 수행하였다. 생성물 분획을 모으고, 동결시키고 동결건조기 상에서 농축하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (3.0 mg, 38% 수율).

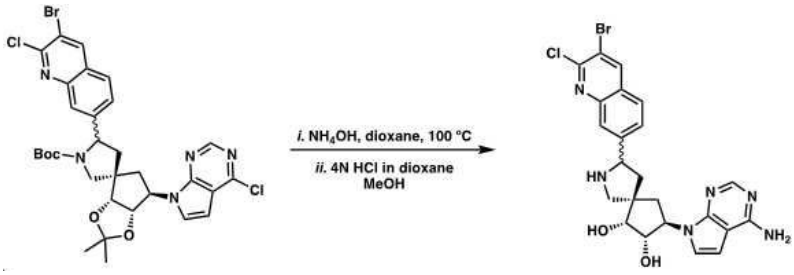
[0409] 분획 1 (화합물 2): ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.52 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.11 - 4.91 (m, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 2H), 3.83 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.80 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.33 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H) ppm.

[0410] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 548.2 amu.

[0411] 분획 2 (화합물 1): ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.61 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.91 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 2H), 3.46 - 3.21 (m, 1H), 2.70 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H), 2.55 - 2.38 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H) ppm.

[0412] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 548.2 amu.

[0413] *화합물 3 및 4의 제조*

[0414] 

[0415] 화합물 1 및 2의 제조의 단계 1에서 제조된 부분입체이성질체 둘 다를 다음의 일반적인 절차에 적용하였다. 중간체 1-7 *R* 및 *S*의 제1 분획을 함유하는 바이알(3.9 mg, 0.0056 mmol)을 디옥산 (100 μL)으로 처리하여 맑은 용액을 수득하였다. 이어서 수산화암모늄 (100 μL)로 처리하였다. 반응을 100℃에서 18 시간 동안 교반하고, 냉각되도록 하고 용매를 진공에서 농축시켰다.

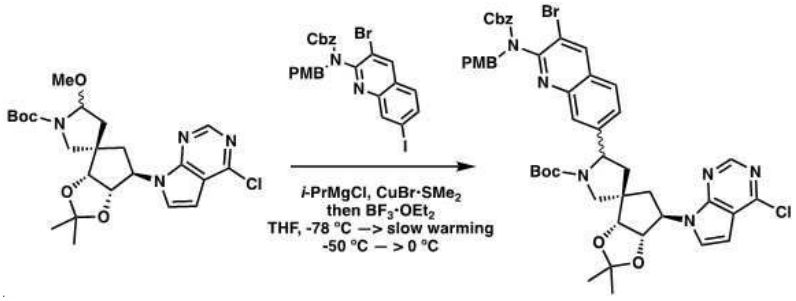
[0416] 잔류물을 벤젠 (2 mL)에 용해시키고 다시 농축하였다. 원유에 메탄올 (0.9 mL) 및 디옥산 중 4 N 하이드로클로라이드 산 (0.1 mL)을 첨가하였다. 45분 후, 황색 용액을 농축하고, DMSO (1 mL)에 용해시키고 역상 HPLC (5-25% 아세토니트릴/물 + 0.25% 아세트산, 20 mm x 250 mm C18 칼럼, 40 mL/min 구배, 15 분에 걸쳐, 242 nM 검출 파장, 총 5회 주입)로 정제하였다. 생성물 분획을 모으고, 동결시키고 동결건조기 상에서 농축하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (1.1 mg, 37% 수율).

[0417] 분획 1 (화합물 4): ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.51 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.96 - 4.75 (m, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.31 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 13.7, 8.6, 4.8 Hz, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H) ppm. LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 529.1 amu.

[0418] 분획 2 (화합물 3): ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.51 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.75 (q, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 8.0, 5.1 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.86 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 12.8, 7.5 Hz, 1H), 2.32 (dd, *J* = 13.6, 9.6 Hz, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H) ppm.

[0419] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 529.1 amu.

[0420] *화합물 5 및 6의 제조: 단계 1*

[0421] 

[0422] **중간체 1-8 *R* 및 *S***

[0423] 열 건조된 바이알에 벤질 (3-브로모-7-아이오도퀴놀린-2-일)(4-메톡시벤질)카바메이트 (425.0 mg, 0.737 mmol)을 충전하고 건조 테트라하이드로푸란 (4 mL)을 아르곤의 분위기 하에 주입하였다. 냉각(-78℃)한 후, *이*소-프로필 마그네슘 클로라이드의 용액 (0.37 mL, 테트라하이드로푸란 중 2 M, 0.74 mmol)를 첨가하였다. 60분 후, 생성된 용액을 캐뉼라를 통해 테트라하이드로푸란 (2 mL) 중 구리(I)브로마이드 디메틸 설파이드의 차가운 (-78 ℃) 슬러리에 옮겼다. 20분 후, 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테레이트을 주입하고 (91 μL, 0.74 mmol) 및 추가 15분 후, 테트라하이드로푸란 (4 mL) 중 중간체 1-6 *R* 및 *S* (139 mg, 0.29 mmol)의 용액을 캐뉼라를 통해 옮겼다.

[0424] 반응을 -45℃에서 2시간 동안 유지하고 그 다음 추가 2시간에 걸쳐 0℃로 가온되도록 하고, 이때 LC/MS 분석은 출발 물질의 완전한 소비를 나타내었다. 반응을 포화 수성 염화암모늄 및 수산화암모늄 (10 mL 부분)로 켄칭하였다. 수득한 혼합물을 에틸 아세테이트 (150 mL)를 수용하는 분별 깔때기에 부었고 유기상을 물 및 염수 (50 mL 부분)로 세척하였다. 유기상을 실리카겔 상에서 농축하고 잔류물을 크로마토그래피 (15-45% 헥산/EtOAc)로 정제하였다. 먼저 용출된 소수 부분입체이성질체 (67.2 mg, 25%), 이어서 주요 부분입체이성질체 (158.1 mg, 59% 수율)를 갖는 2개의 분획을 수집하였다.

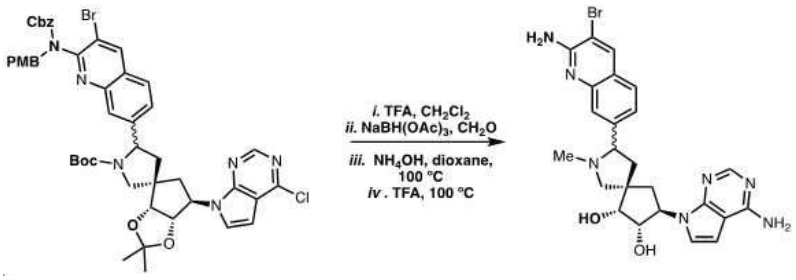
[0425] 중간체 1-8 *R* 및 *S*의 분획 1 - 로토머 (소수 부분입체이성질체)를 함유함: ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.30 - 4.87 (m, 4H), 4.86 - 4.67 (m, 1H), 3.98 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.72 (m, 4H), 2.77 - 2.20 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 6H), 1.27 (m, 9H), 1.06 (s, 6H), 0.95 - 0.78 (m, 2H) ppm.

[0426] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 923.2 amu.

[0427] 중간체 1-8 *R* 및 *S*의 분획 2 -로토머 (주요 부분입체이성질체)를 함유함: ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.65 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.29 (m, 8H), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.33 - 4.85 (m, 5H), 4.71 (dd, J = 22.2, 7.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 - 3.36 (m, 1H), 2.82 - 2.46 (m, 1H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 9H), 1.18 (s, 3H) ppm.

[0428] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 923.2 amu.

[0429] *화합물 5 및 6의 제조: 단계 2*

[0430] 

[0431] **중간체 1-8 *R* 및 *S***

[0432] 상기 단계 1에서 제조된 부분입체이성질체 둘 다를 하기 일반적 절차에 적용하였다. 중간체 1-8 *R* 및 *S* (8.0 mg, 0.0087 mmol)의 주요 부분입체이성질체를 수용하고 있는 바이알을 디클로로메탄 (2 mL)에 용해시키고 트리플루오로아세트산을 주입하고 (1 mL). 반응을 90분 동안 교반하고 포화 중탄산나트륨을 수용하는 분별 깔때기에 부었다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄의 2개의 추가 부분으로 세척하였다. 조합된 유기 추출물을 농축 건조시키고 클로로포름 및 메탄올 (1:1, 2 mL)에 용해시켰다. 트리아세톡시보로하이드라이드 (7.0 mg, 0.03 mmol) 및 37% 포름알데하이드 (20 μL, 0.021 mmol)을 첨가하고 반응을 60분 동안 교반하였다. 용액을 1 N 수산화나트륨 (10 mL)을 수용하는 분별 깔때기에 부었고 수성상을 디클로로메탄으로 3회 세척하였다.

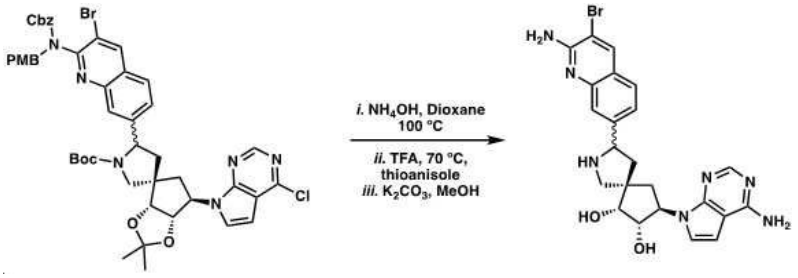
[0433] 농축 후, 조 물질을 디옥산 (300 μL)에 용해시키고 수산화암모늄 (300 μL)로 처리하였다. 반응 바이알을 밀봉하고 40 시간 동안 120℃로 가열하였다. 용매를 질소의 스트림 하에 제거하고 그 다음 진공에서 제거하였다. 조 고체를 트리플루오로아세트산 (500 μL)에 용해시키고 40분 동안 100℃로 가열하였다. 농축 후, 생성된 유성 고체를 DMSO에 용해시키고 역상 HPLC (2.5-25% 아세토니트릴/물 + 0.25% 아세트산, 20 mm x 250 mm C18 칼럼, 40 mL/min 구배, 15 분에 걸쳐, 242 nM 검출 파장, 총 3회 주입)로 정제하였다. 생성물 분획을 모으고, 동결시키고 동결건조기 상에서 농축하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (2.5mg, 55% 수율).

[0434] 분획 1 (화합물 5): ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.88 (dt, *J* = 10.0, 7.7 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 4H), 1.96 (s, 3H) ppm. LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 524.1 amu.

[0435] 분획 2 (화합물 6): ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.29 - 8.17 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.92 (dt, *J* = 10.0, 8.4 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 7.4, 4.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.67 (dd, *J* = 13.5, 10.0 Hz, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm.

[0436] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 524.1 amu.

[0437] *화합물 7 및 8의 제조*

[0438] 

[0439] **중간체 1-8 *R* 및 *S***

[0440] 화합물 5 및 6의 제조의 단계 1에서 제조된 부분입체이성질체 둘 다를 다음의 일반적인 절차에 적용하였다. 중간체 1-8 *R* 및 *S*의 분획 1을 함유하는 바이알을 디옥산 (630 μL)에 용해시키고 수산화암모늄 (630 μL)을 주입하였다. 반응 바이알을 밀봉하고 27시간 동안 100℃로 가열하였다. 용매를 질소의 스트림 하에 제거하고 그 다음 진공에서 제거하였다. 조 고체를 트리플루오로아세트산 (910 μL)에 용해시키고, 티오아니솔 (36 μL, 0.30 mmol)로 처리하고 60분 동안 70℃로 가열하였다.

[0441] 진공에서 농축한 후, 생성된 유성 고체를 메탄올 (2 mL)에 용해시키고 탄산칼륨 (20.8 mg, 0.15 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 농축하고, DMSO에 용해시키고 역상 HPLC (3-15% 아세토니트릴/물 + 0.25% 아세트산, 20 mm x 250 mm C18 칼럼, 25 mL/min 구배, 15 분에 걸쳐, 242 nM 검출 파장, 총 5회 주입)로 정제하였다. 생성물 분획을 모으고, 동결시키고 동결건조기 상에서 농축하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (10.5 mg, 60% 수율, 3개의 단계에 걸쳐).

[0442] 분획 1 (화합물 7): ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.23 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 - 7.49 (m, 2H), 7.34 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.92 (dt, *J* = 9.7, 8.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.83 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 2H). ppm.

[0443] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 510.1 amu.

[0444] 분획 2 (화합물 8): ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 5.56 (s, 2H), 4.85 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz, 2H), 3.93 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.90 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.53 - 2.34 (m, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 2H) ppm.

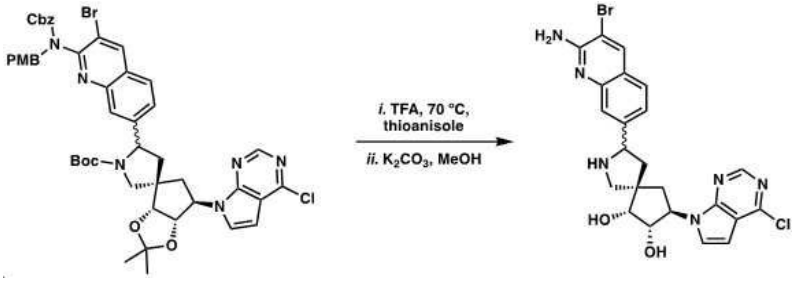
[0445] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 510.1 amu.

[0446] 물 (4 mL) 중 화합물 7 (10.5 mg, 0.021 mmol)의 현탁액에 메탄설폰산의 0.1 N 용액 (21 μL, 1.02 eq, 0.021 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 60분 동안 초음파처리하고 맑고 균질하게 되었고, 이를 동결시키고 동결건조기 상에서 농축하여 염을 백색 솜털 같은 분말로서 얻었다 (11.5 mg).

[0447] ^{1}H NMR (400 MHz, 중수소 옥사이드) δ 8.51 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.11 (q, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.94 (dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.18 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (dd, *J* = 14.2, 10.3 Hz, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.22 (dd, *J* = 14.2, 8.5 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H) ppm.

[0448] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 510.1 amu.

[0449] *화합물 9 및 10의 제조*

[0450] 

[0451] **중간체 1-8 *R* 및 *S***

[0452] 화합물 5 및 6의 제조를 위해 단계 1에서 제조된 부분입체이성질체 둘 다를 하기 일반적 절차에 적용하였다. 중간체 1-8 *R* 및 *S* (67.2 mg, 0.072 mmol)의 분획 1을 수용하는 바이알을 트리플루오로아세트산 (3.0 mL)에 용해시키고, 티오아니솔 (86 μL, 0.72 mmol)로 처리하고 60분 동안 70℃로 가열하였다.

[0453] 진공에서 농축 후 생성된 유성 고체를 메탄올 (3 mL)에 용해시키고 탄산칼륨 (49.8 mg, 0.36 mmol)로 처리하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 농축하고, DMSO에 용해시키고 역상 HPLC (5-25% 아세토니트릴/물 + 0.25% 아세트산, 20 mm x 250 mm C18 칼럼, 25 mL/min 구배, 15 분에 걸쳐, 242 nM 검출 파장, 총 5회 주입)로 정제하였다. 생성물 분획을 모으고, 동결시키고 동결건조기 상에서 농축하여 생성물을 백색 고체로서 수득하였다 (19.5 mg, 51% 수율, 2 단계에 걸쳐).

[0454] 분획 1 (화합물 9): ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.65 - 7.51 (m, 3H), 7.35 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 5.19 - 5.03 (m, 1H), 4.49 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.37 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 2H) ppm.

[0455] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 529.1 amu.

[0456] 분획 2 (화합물 10): ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.44 (m, 3H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 5.05 (dt, *J* = 10.0, 8.8 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 8.5, 4.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.46 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.56 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.54 - 2.42 (m, 2H), 2.14 - 1.99 (m, 2H) ppm.

[0457] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 529.1 amu.

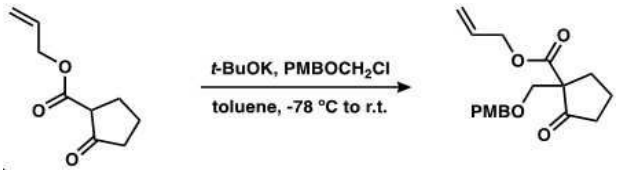
[0458] 물 (4 mL) 중의 화합물 9 (9.5 mg, 0.017 mmol)의 현탁액에 메탄설폰산의 0.1 N 용액 (18 μL, 1.02 eq, 0.018mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60분 동안 초음파처리하고 맑고 균질하게 되었고, 이를 동결시키고 동결건조기 상에서 농축하여 염을 백색 솜털 같은 분말로서 얻었다 (10.5 mg).

[0459] ^{1}H NMR (400 MHz, 중수소 옥사이드) δ 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.53 (m, 3H), 6.83 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.23 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 4.92 - 4.86 (m, 1H), 4.74 (s, 3H), 4.29 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 13.4, 6.3 Hz, 1H), 2.70 (dd, *J* = 14.2, 10.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.33 (dd, *J* = 14.2, 8.5 Hz, 1H) ppm.

[0460] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 529.1 amu.

[0461] 실시예 2: 화합물 11 내지 26의 합성

[0462] *중간체 2-1의 제조*



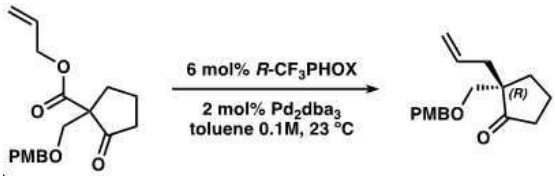
[0463]

[0464] **중간체 2-1**

[0465] 톨루엔 (4.00 L) 내의 *t*-BuOK (139.4 g, 1.24 mol, 1.10 *eq*)의 혼합물에 *rac*-알릴 2-옥소사이클로펜탄-1-카복실레이트 (190.0 g, 1.13 mol, 1.00 *eq*)를 대략 0 내지 10℃에서 첨가하고, 혼합물을 대략 0 내지 10℃에서 30분 동안 교반하였다. 1-((클로로메톡시)메틸)-4-메톡시벤젠 (221.4 g, 1.19 mol, 1.05 *eq*)을 대략 0 내지 10℃에서 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1)는 출발 물질이 소비되고 하나의 주요 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 혼합물을 포화 염수 (3.00 L)로 희석하고 에틸 아세테이트 (5.00 L X2)로 추출하였다. 수득된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (석유 에테르:에틸 아세테이트 = 50:1 내지 20:1, 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 10:1, 생성물 R_f = 0.22)로 정제하여 알릴 1-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-2-옥소사이클로펜탄-1-카복실레이트 (중간체 2-1; 235.82 g, 711.10 mmol, 32% 수율, 96.0% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다. 이는 HPLC 및 양성자 NMR에 의해 확인되었다.

[0466] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 7.26 - 7.12 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 5.96 - 5.72 (m, 1H), 5.36 - 5.16 (m, 2H), 4.59 (qd, *J* = 1.2, 5.6 Hz, 2H), 4.51 - 4.36 (m, 2H), 3.84 - 3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76 - 3.71 (m, 1H), 2.51 - 2.23 (m, 4H), 2.11 - 1.95 (m, 2H) ppm. LCMS: $[M+Na]^+$ *m/z* = 341.1 amu.

[0467] *중간체 2-2의 제조*



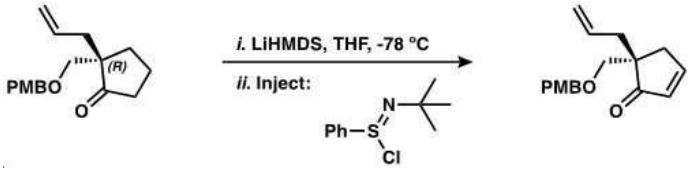
[0468]

[0469] **중간체 2-2**

[0470] 아르곤 기체 하에 오븐 건조 플라스크에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (575 mg, 0.630 mmol) 및 (*R*)-*p*-(CF3)3-*t*-BuPHOX (1.11g, 1.88mmol)을 첨가하였다. 순차적인 진공 아르곤 사이클 (3x)을 수행하고, 탈가스된 톨루엔 (450 mL)을 주입하여 흑색 촉매 용액를 수득하고, 이를 45분 동안 교반하였다. 맑은 중간체 2-1 (13.15 g, 41.31mmol)을 적가 주입하고 반응을 아르곤 분위기 하에 17시간 동안 교반하였다. TLC 분석은 완전한 전환을 나타내었고, 반응을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 농축하여 오일을 수득하였다. 오일을 DCM/헥산 (1:1)에 용해시키고 실리카겔 크로마토그래피로 정제하고, 여기서 DCM/헥산 (1:1)을 DCM로 교환하고, 마침내 5% EtOAc/DCM로 교환하였다. 생성물 분획을 모으고 농축 건조시켜서 (*R*)-2-알릴-2-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)사이클로펜탄-1-온 (중간체 2-2; 10.45g, 92% 수율)을 맑은 황색 오일로서 수득하였다. 키랄 SFC 측정(IC-Daicell; 100bar; 40℃, 5% IPA/CO2, 12 분에 걸쳐)에 의한 추가 분석은 중간체 2-2가 80% *ee*인 것으로 나타내었고, 피크의 통합은 210 nM에서 라세미 샘플을 확인하였다. 양성자 NMR 및 LC/MS은 예상된 생성물과 일치하였다.

[0471] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 - 7.16 (m, 2H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 5.77 - 5.52 (m, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 2H), 4.47 - 4.30 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.06 (m, 5H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.87 - 1.75 (m, 1H) ppm. LCMS: $[M+Na]^+$ m/z = 297.2 amu.

[0472] *중간체 2-3의 제조*



[0473]

[0474] **중간체 2-3**

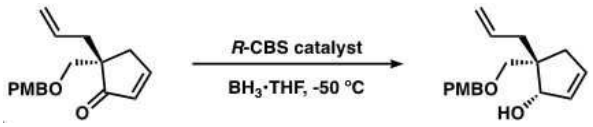
[0475] 건조 테트라하이드로푸란 중의 중간체 2-2 (1.89 g, 1.0 eq., 6.89 mmol)의 용액을 캐뉼라로 리튬 헥사메틸디실라자이드 (8.6 mL, 1.25 eq., 8.6 mmol)의 차가운 (-78℃) 용액으로 적가 처리하였다. 15분 후, 테트라하이드로푸란 중 설푸릴 클로라이드-*tert*-부틸 이민 (1.78 g, 1.20 eq., 8.26 mmol)의 용액을 캐뉼라를 통해 급속하게 첨가하였다.

[0476] 일정한 온도에서 30분 후, 반응을 포화 수성 염화암모늄으로 켄칭하고 디에틸 에테르로 희석하였다. 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고, 여기서 수성상을 분리하고 유기상을 0.5 N HCl, 물 및 3:1 염수/포화 중탄산나트륨 용액으로 추가 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조 오일성 생성물을 수득하였다. 및 그 다음 실리카겔 크로마토그래피 (굴절률 검출을 갖는 0-100% EtOAc/헥산)를 통해 정제하여 (*S*)-5-알릴-5-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)사이클로펜트-2-엔-1-온 (중간체 2-3)를 수득하였다. 중간체 2-3은 또한 TLC 상에서 과망간산칼륨으로 염색하였다. 양성자 NMR 및 LC/MS는 예상된 생성물과 일치하였다.

[0477] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (dt, *J* = 5.6, 2.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.93 - 6.78 (m, 2H), 6.16 (dt, *J* = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 5.56 (dddd, *J* = 16.7, 10.0, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 5.12 - 4.93 (m, 2H), 4.47 - 4.27 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.81 (dt, *J* = 19.2, 2.5 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J* = 19.2, 2.8, 2.1 Hz, 1H), 2.26 (ddt, *J* = 13.6, 6.5, 1.3 Hz, 1H), 2.18 (ddt, *J* = 13.5, 8.2, 1.0 Hz, 1H) ppm.

[0478] LCMS: $[M+Na]^+$ m/z = 295.2 amu.

[0479] *중간체 2-4의 제조*



[0480]

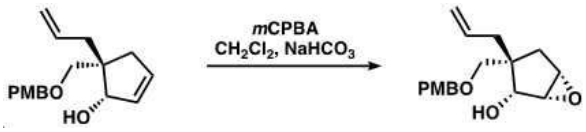
[0481] **중간체 2-4**

[0482] THF (0.1 M) 중 중간체 2-3 (1.89 g, 1.0 eq., 6.93 mmol)의 실온 용액에 *R*-CBS 촉매 (2.40 g, Sigma-Aldrich, 1.25 eq., 8.67 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 30분 동안 격렬하게 교반하고, -45℃로 냉각시킨 후, THF 중 보란의 용액 (8.0 mL, 1 M, 1.15 eq., 8.0 mmol)로 처리하였다. 2시간 후, TLC 분석 표시된 반응이 완료되었다 (15% 아세톤/헥산) 및 반응을 가온 없이 포화 중탄산나트륨으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 분별 깔때기로 옮기고 유기상을 추가 중탄산나트륨 및 물로 추가 세척하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시키고 실리카겔 크로마토그래피 (0-20% 아세톤/헥산) 전에 습식 로딩 (10% 아세톤/헥산)하여 (1*S*,5*S*)-5-알릴-5-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)사이클로펜트-2-엔-1-올 (중간체 2-4; 1.361 g, 72% 수율)을 수득하였다. 이는 NMR 및 LC/MS 분석에 의해 확인되었다.

[0483] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 - 7.17 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 5.83 (dtd, *J* = 5.8, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 2H), 5.11 - 5.00 (m, 2H), 4.47 (dtd, *J* = 5.8, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H) ppm.

[0484] LCMS: $[M+Na]^+$ m/z = 297.1 amu.

[0485] *중간체 2-5의 제조*

[0486] 

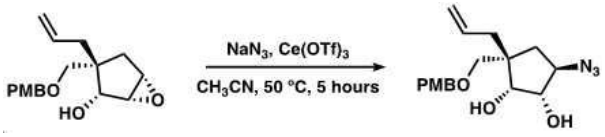
[0487] **중간체 2-5**

[0488] 플라스크에 중간체 2-4 (4.875 g, 1.00 eq., 17.76 mmol)을 첨가된 디클로로메탄 (180 mL, 0.1 M)를 충전하고, 0℃로 냉각시키고 그 다음 *m*-CPBA (75% w/w, 6.13 g, 1.50 eq., 26.65 mmol) 및 중탄산나트륨 (3.73 g, 2.50 eq., 44.4 mmol)를 첨가하였다. 2시간 후, TLC는 반응이 완료되지 않았음을 나타내고, 반응을 교반 (14 시간) 하면서 -15℃ 순환 냉수욕로 밤새 옮겼다. 밤새 교반한 후, TLC는 반응이 완료된 것으로 확인하였다. 혼합물을 아황산나트륨 (250 mL, 포화)에 부었고 분별 깔때기로 옮기기 전에 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 디에틸 에테르 (500 mL)로 희석하고 수성층을 분리하였다. 에테르 층을 절반의 포화 및 완전 포화 중탄산나트륨 (200 mL 부분)로 추가 세척하였다. 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축 건조시켜서 (1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-알릴-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)-6-옥사바이사이클로[3.1.0]헥산-2-올 (중간체 2-5; 5.50 g, 조 정량적)를 황색 오일로서 수득하였다. 이는 LC/MS 및 양성자 NMR 분석에 의해 순수하였다.

[0489] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 5.70 (ddt, *J* = 16.8, 10.3, 7.4 Hz, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 2H), 4.47 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 5H), 3.61 (dd, *J* = 2.9, 1.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 2.9, 1.8 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.12 (ddt, *J* = 13.6, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.69 (dd, *J* = 15.1, 1.9 Hz, 1H) ppm.

[0490] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 291.2 amu.

[0491] *중간체 2-6의 제조*

[0492] 

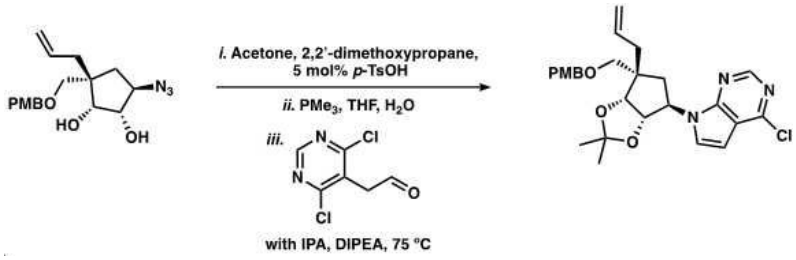
[0493] **중간체 2-6**

[0494] 둥근바닥 플라스크에 중간체 2-5 (139.4 mg, 1.0 eq, 0.48 mmol) 및 건조 아세토니트릴 (0.1 M)을 충전하여 투명한 황색 용액을 수득하였다다. 반응을 질소 기체 하에 격렬하게 교반하고 아지드화나트륨을 첨가된 (150 mg, 5.0 eq., 2.3 mmol)를 첨가하였다. 5분 후, 세륨(III)트리플레이트 (305 mg, 1.1 eq., 0.52 mmol)을 첨가하였다. NMR 분석이 에폭사이드가 소비되었음을 나타낼 때까지 반응을 5 시간 동안 50℃로 가온시켰다. 반응을 30 mL의 에틸 아세테이트 및 50% 농축된 염화암모늄 (1:1)에 부었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 필터 케이크를 에틸 아세테이트 및 물로 세척하였다. 2상 혼합물을 분리하고 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과하고, 여액을 실리카겔 상에서 농축하고 플래시 크로마토그래피 (10-60% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-알릴-5-아지도-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)사이클로펜탄-1,2-디올 (중간체 2-6; 70.0 mg, 45% 수율)을 수득하였다. 이는 NMR 및 LC/MS 분석에 의해 확인되었다.

[0495] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.73 (ddt, *J* = 16.7, 10.4, 7.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 3H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 4H), 3.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.28 (ddt, *J* = 13.8, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.11 (ddt, *J* = 13.8, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H) ppm.

[0496] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 334.2 amu.

[0497] *중간체 2-7의 제조*



[0498]

[0499] **중간체 2-7**

[0500] 중간체 2-6 (70.0 mg, 1.0 eq., 0.21 mmol)를 수용하고 있는 플라스크에 아세톤 : 2,2'-디메톡시프로판 (0.2 M 총, 10:1 혼합물), 및 *p*-톨루엔설폰산 일수화물 (2.0 mg, 0.01 mmol, 5 mol%)을 충전하였다. TLC에 의해 완료된 것으로 결정될 때까지 반응을 실온에서 90분 동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트 (15 mL)로 희석하고, 분별 깔때기로 옮기고 중탄산나트륨 (10 mL)로 세척하였다. 유기 부분을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 조 아세토나이드를 수득하였다. 이는 추가 정제가 필요하지 않았다 (80.0 mg, 조 quant.).

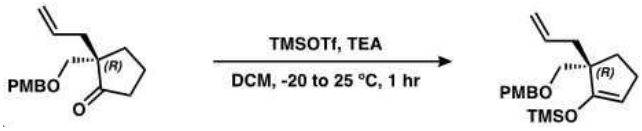
[0501] 조 아세토나이드 (185 mg, 1.0 eq., 0.495 mmol) 및 물 (0.09 mL, 10.0 eq., 4.95 mmol)의 혼합물을 THF 중 트리메틸포스핀 (1.3 mL, 1 M, 2.5 eq., 1.23 mmol)로 처리하였다. 반응을 2시간 동안 교반하고 휘발성물질을 질소 기체의 흐름 하에 스트립핑하였다. 고진공에서 1시간 후, 잔류물을 이소프로필 알코올 (2mL, 0.25 M)에 용해시키고 휘니그 염기 (0.65 mL, 5 eq., 3.72 mmol)을 첨가하고, 이어서 2-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)아세트알데하이드 (142 mg, 1.5 eq., 0.74 mmol)를 첨가하였다. 반응을 밀봉하고 12시간 동안 75℃로 가열하였다. LC/MS 분석은 아민 출발 물질이 남아 있음을 나타내었다. 추가 및 동등 부분의 휘니그 염기 및 알데하이드를 첨가하고, 반응을 재밀봉하고 5시간 동안 85℃로 가열하였다.

[0502] 반응을 농축 중탄산나트륨 및 에틸 아세테이트에 부었다. 유기상을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 오일을 수득하였다. 이를 플래시 크로마토그래피 (0-100% 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하였다. 생성물 분획을 농축 건조시켜서 (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-알릴-5-(4-클로로-7*H*-피롤로[2,3-*d*]피리미딘-7-일)-3-(((4-메톡시벤질)옥시)메틸)사이클로펜탄-1,2-디올 (중간체 2-7; 137 mg, 58% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0503] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.87 (dddd, *J* = 16.2, 10.8, 7.8, 6.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 2H), 5.01 (ddt, *J* = 17.1, 7.7, 5.7 Hz, 2H), 4.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.48 (ddd, *J* = 19.3, 13.8, 7.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.32 - 1.15 (m, 3H) ppm.

[0504] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 484.2 amu.

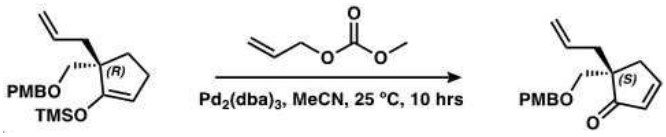
[0505] *중간체 2-3의 대안적인 제조*



[0506]

[0507] **중간체 2-2** **중간체 2-2a**

[0508] 3개의 반응을 동시에 수행하였다. 디클로로메탄 (300 mL) 중의 중간체 2-2 (32.0 g, 117 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 TEA (38.8 g, 383 mmol, 53.3 mL, 3.29 eq.) 및 TMSOTf (28.4 g, 128 mmol, 23.1 mL, 1.10 eq.)을 -20℃에서 첨가하였다. 그 다음 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/아세톤 = 6/1, 물질 R_f = 0.5, 생성물 R_f = 0.9)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 0℃에서 포화 수성 $NaHCO_3$ (500 mL)로 켄칭하고, 그 다음 디클로로메탄 (200 mL)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 중간체 2-2a (123 g, 조물질)를 황색 오일로서 수득하였다. 조 중간체 2-2a를 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0509] 

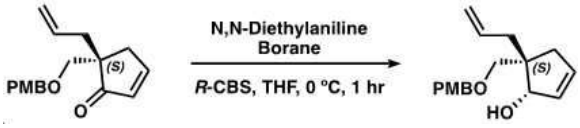
[0510] **중간체 2-2a** **중간체 2-3**

[0511] 3개의 반응을 동시에 수행하였다. MeCN (250 mL) 중 중간체 2-2a (41.0 g, 118 mmol, 1.00 eq.) 및 알릴 메틸 카보네이트 (41.2 g, 355 mmol, 3.00 eq.)의 혼합물에 $Pd_2(dba)_3$ (3.25 g, 3.55 mmol, 0.03 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/아세톤 = 6/1, 물질 R_f = 0.9, 생성물 R_f = 0.4)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 워크업을 위해 조합하였다. 조합된 혼합물을 여과하고 EtOAc (300 mL, 3회)로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 30/1)로 정제하여 중간체 2-3 (53.0 g, 195 mmol, 54.8% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0512] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (dt, *J* = 5.6, 2.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.93 - 6.78 (m, 2H), 6.16 (dt, *J* = 5.8, 2.2 Hz, 1H), 5.56 (dddd, *J* = 16.7, 10.0, 8.2, 6.5 Hz, 1H), 5.12 - 4.93 (m, 2H), 4.47 - 4.27 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.81 (dt, *J* = 19.2, 2.5 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J* = 19.2, 2.8, 2.1 Hz, 1H), 2.26 (ddt, *J* = 13.6, 6.5, 1.3 Hz, 1H), 2.18 (ddt, *J* = 13.5, 8.2, 1.0 Hz, 1H) ppm.

[0513] LCMS: $[M+Na]^+$ m/z = 295.2 amu.

[0514] *중간체 2-4의 대안적인 제조*

[0515] 

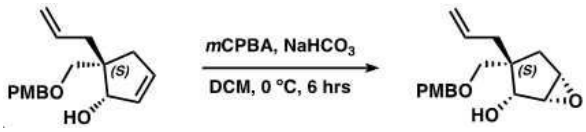
[0516] **중간체 2-4**

[0517] 4개의 반응을 동시에 수행하였다. THF (200 mL) 중의 *R*-CBS (5.09 g, 18.4 mmol, 5.36 mL, 0.20 eq.) 및 N,N-디에틸아닐린 보란 (21.0 g, 129 mmol, 22.9 mL, 1.40 eq.)의 용액에 중간체 2-3 (25.0 g, 91.8 mmol, 1.00 eq.)을 -10℃에서 질소 분위기 하에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/아세톤 = 6/1, 물질 R_f = 0.4, 생성물 R_f = 0.35, PMA)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 4개의 반응을 워크업을 위해 조합하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (1000 mL)로 켄칭하고 EtOAc (1000 mL, 2회)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화aq $NaHCO_3$ (2000 mL) 및 H_2O (2000 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 30/1)로 정제하여 중간체 2-4 (73.0 g, 266 mmol, 72.5% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0518] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 - 7.17 (m, 2H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 5.83 (dtd, *J* = 5.8, 2.4, 1.0 Hz, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 2H), 5.11 - 5.00 (m, 2H), 4.47 (dtd, *J* = 5.8, 2.2, 1.1 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.49 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H) ppm.

[0519] LCMS: $[M+Na]^+$ m/z = 297.1 amu.

[0520] *중간체 2-5의 대안적인 제조*

[0521] 

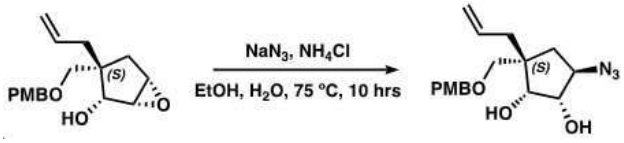
[0522] **중간체 2-5**

[0523] 2개의 반응을 동시에 수행하였다. DCM (250 mL) 중의 중간체 2-4 (25.0 g, 91.1 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 *m*-CPBA (27.8 g, 137 mmol, 85.0% 순도, 1.50 eq.) 및 $NaHCO_3$ (19.1 g, 228 mmol, 8.86 mL, 2.50 eq.)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 6시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/아세톤 = 6/1, 물질 R_f = 0.35, 생성물 R_f = 0.2)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 워크업을 위해 조합하였다. 혼합물을 포화 수성 Na_2SO_3 (3000 mL)로 켄칭하고 EtOAc (1000 mL, 3회)로 추출하였다. 조합된 유기층을 포화 수성 $NaHCO_3$ (3000 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물 (중간체 2-5; 66.0 g, 조물질)을 무색 오일로서 얻었고 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0524] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 - 7.19 (m, 2H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 5.70 (ddt, *J* = 16.8, 10.3, 7.4 Hz, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 2H), 4.47 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 5H), 3.61 (dd, *J* = 2.9, 1.8 Hz, 1H), 3.42 (dd, *J* = 2.9, 1.8 Hz, 1H), 3.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.12 (ddt, *J* = 13.6, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.69 (dd, *J* = 15.1, 1.9 Hz, 1H) ppm.

[0525] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 291.2 amu.

[0526] *중간체 2-6의 대안적인 제조*

[0527] 

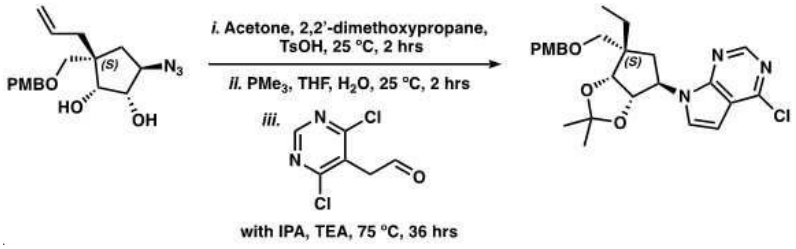
[0528] **중간체 2-6**

[0529] 2개의 반응을 동시에 수행하였다. H_2O (100 mL) 중의 EtOH (500 mL) 중의 중간체 2-5 (33.0 g, 114 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 NaN_3 (22.2 g, 341 mmol, 3.00 eq.) 및 NH_4Cl (18.2 g, 341 mmol, 3.00 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 10시간 동안 교반하였다. 그 다음 NaN_3 (5.00 g, 76.9 mmol, 6.77e-1 eq.)을 첨가하고 혼합물을 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. HPLC (중간체 2-6: RT = 2.110 min; 출발 물질: RT = 1.978 min)는 대부분의 출발 물질이 소비되었음을 나타내었다. 2개의 배치를 워크업을 위해 조합하였다. 반응 혼합물을 H_2O (2000 mL)로 희석하고 EtOAc (1000 mL, 3회)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 10/1, TLC: 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1, 생성물 R_f = 0.75)로 정제하여 중간체 2-6 (21.0 g, 63.0 mmol, 27.7% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0530] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.73 (ddt, *J* = 16.7, 10.4, 7.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 3H), 4.54 - 4.38 (m, 2H), 3.91 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 4H), 3.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.28 (ddt, *J* = 13.8, 7.4, 1.2 Hz, 1H), 2.11 (ddt, *J* = 13.8, 7.3, 1.2 Hz, 1H), 1.98 (dd, *J* = 14.2, 7.2 Hz, 1H), 1.52 - 1.40 (m, 1H) ppm.

[0531] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 334.2 amu.

[0532] *중간체 2-7의 대안적인 제조*



[0533]

[0534] **중간체 2-7**

[0535] 아세톤 (300 mL) 중의 중간체 2-6 (21.0 g, 63.0 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 $TsOH \cdot H_2O$ (599 mg, 3.15 mmol, 0.05 eq.) 및 2,2'-디메톡시프로판 (65.6 g, 630 mmol, 77.2 mL, 10.0 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1, 물질 R_f = 0.75, 생성물 R_f = 1, I_2)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 포화 수성 $NaHCO_3$ (10 mL) 및 H_2O (200 mL)로 희석하고, 그 다음 EtOAc (200 mL, 3회)로 추출하였다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 조 생성물 (중간체 2-6a)을 수득하였다. 중간체 2-6a (23.0 g, 조물질)을 황색 오일로서 수득하고 추가 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0536] THF (50.0 mL) 중의 중간체 2-6a (23.0 g, 61.6 mmol, 1.00 eq.)의 용액에 PMe_3 (1 M, 154 mL, 2.50 eq.) 및 H_2O (11.1 g, 616 mmol, 11.1 mL, 10.0 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1, 물질 R_f = 0.8, 생성물 R_f = 0.3, I_2)는 반응이 완료되었음을 나타내었다. 혼합물을 고진공 하에 농축하여 조 생성물 (중간체 2-6b)을 수득하였다. 중간체 2-6b (25.0 g, 조물질)을 황색 오일로서 수득하고 추가 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

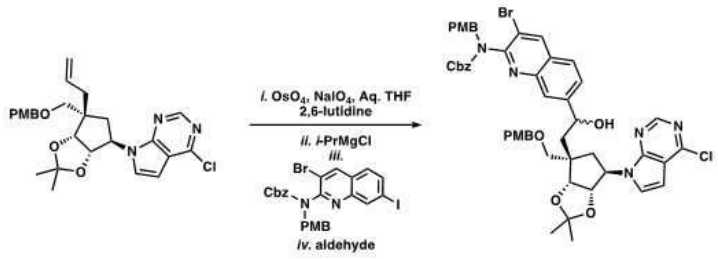
[0537] *i*-PrOH (300 mL) 중의 중간체 2-6b (20.0 g, 57.6 mmol, 1.00 eq.) 및 2-(4,6-디클로로피리미딘-5-일)아세트알데하이드 (27.5 g, 144 mmol, 2.50 eq.)의 용액에 TEA (29.1 g, 288 mmol, 40.1 mL, 5.00 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 75℃에서 36시간 동안 교반하였다. LCMS는 원하는 질량을 나타내고 TLC (석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1, 물질 R_f = 0.3, 생성물 R_f = 0.6, I_2)는 하나의 주요 스폿이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/0 내지 10/1)로 정제하여 중간체 2-7 (13.3 g, 26.6 mmol, 46.2% 수율, 96.8% 순도)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0538] 중간체 2-6b: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27-7.30 (m, 2H), 6.86-6.93 (m, 2H), 5.69-5.93 (m, 1H), 5.01-5.16 (m, 2H), 4.23-4.56 (m, 4H), 3.83 (s, 3 H), 3.24-3.49 (m, 3H), 1.79-2.59 (m, 4H), 1.57 (s, 3H), 1.53 (s, 3H) ppm.

[0539] 중간체 2-7: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.63 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.87 (dddd, *J* = 16.2, 10.8, 7.8, 6.9 Hz, 1H), 5.21 - 5.09 (m, 2H), 5.01 (ddt, *J* = 17.1, 7.7, 5.7 Hz, 2H), 4.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.48 (ddd, *J* = 19.3, 13.8, 7.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.32 - 1.15 (m, 3H) ppm.

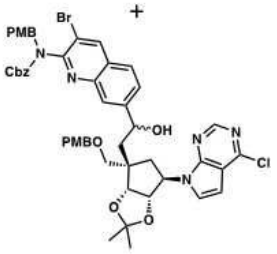
[0540] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 484.2 amu.

[0541] *중간체 2-8 및 에피-중간체 2-8의 제조*



[0542]

[0543] **중간체 2-8**



[0544]

[0545] ***에피-중간체 2-8***

[0546] 중간체 2-7 (449 mg, 1.0 eq., 0.93 mmol)를 수용하는 플라스크에 THF (3 mL), 물 (1 mL) 및 2,6-디메틸피리딘 (0.22 mL)을 충전하고, 완만하게 가열하여 균질 용액을 수득하였다. 고체 과요오드산나트륨 (794 mg, 4.0 eq., 3.71 mmol)을 첨가하고, 그 다음 오스뮴 테트록사이드 (4% 용액 in 물, 0.18 mL, 3 mol%, 0.03 mmol)을 첨가하고, 반응을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. TLC 분석은 완전한 전환을 나타내었고, 반응을 1 N 수성 아황산나트륨 (2 부피)에 부었고, 이어서 에틸 아세테이트 (4 부피)로 희석하였다. 수성상을 분리하고 유기물을 농축 중탄산나트륨으로 추가 세척하였다. 생성된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시키고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0547] 그리냐드 시약을 제조하기 위해, 건조 플라스크에 벤질(3-브로모-7-아이오도퀴놀린-2-일)(4-메톡시벤질)카바메이트 (710 mg, 1.27 eq., 1.18 mmol)을 충전하고 건조 THF (8 mL)을 주입하여 균질 용액을 수득하였다. -78℃로 냉각한 후, 이소프로필 마그네슘 클로라이드 용액 (THF 중 2M, 0.584 mL, 1.26 eq., 1.17 mmol)을 주입하였다. 반응을 1시간 동안 교반하고 그 다음 주위 온도로 가온되도록 하였다. LC/MS는 요오드-마그네슘 교환을 확인하였고 용액을 -78℃로 재냉각시켰다.

[0548] 상기에 제조된 조 알데하이드를 건조 THF (8 mL)에 용해시키고, -78℃로 냉각시키고 상기에 제조된 그리냐드 시약을 캐뉼라를 통해 반응 플라스크로 옮겼다. 생성된 균질 용액을 1시간 동안 교반하고 LC/MS로 검정하고, 이는 알데하이드의 소비를 나타내었다. 냉각욕을 제거하고, 반응을 5분 동안 가온되도록 하고, 그 다음 농축 염화암모늄 용액 (50 mL)에 부었다. 그 다음 반응 플라스크를 에틸 아세테이트 (150 mL)로 세척하였다. 격렬한 교반 후, 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 유기상을 분리하였다. 유기상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시키고 역상 HPLC (30 mm 칼럼, 50-100% 아세토니트릴/물 + 0.25% 아세트산, 254 nM 검출, 12회 주입)로 정제하였다. 2개의 분획을 수집된 (중간체 2-8에 상응하는 분획 1, 250 mg, 28% 수율; *에피*-중간체 2-8에 상응하는 분획 2, 200 mg, 23% 수율; 조합, 51% 수율, 2 단계에 걸쳐), 분획 1은 먼저 용출되고 분획 2는 두 번째로 용출되었다.

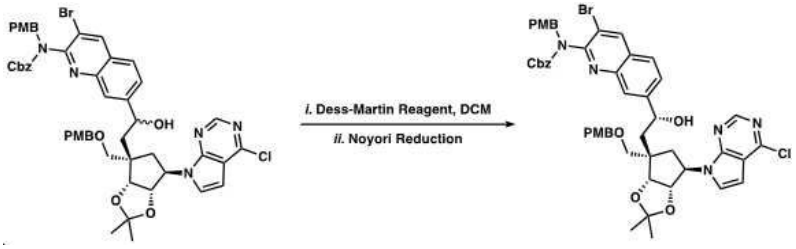
[0549] 분획 1 (중간체 2-8): ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3, 70℃): δ 8.59 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 7H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.23 - 5.08 (m, 3H), 4.99 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 4.59 (dd, *J* = 15.8, 6.5 Hz, 3H), 3.76 (dd, *J* = 21.6, 10.5 Hz, 6H), 3.55 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 2.57 (dd, *J* = 13.5, 7.8 Hz, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.77 (p, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.15 (s, 3H) ppm.

[0550] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 962.3 amu.

[0551] 분획 2 (*에피*-중간체 2-8): ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3, 70℃): δ ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3) δ 8.58 (s, 1H), 8.52 - 8.40 (m, 1H), 7.96 - 7.83 (m, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.43 - 7.19 (m, 8H), 7.02 - 6.85 (m, 2H), 6.86 - 6.73 (m, 2H), 6.73 - 6.60 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.22 - 5.13 (m, 3H), 5.05 (dd, *J* = 7.3, 5.5 Hz, 1H), 5.00 (s, 3H), 4.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.60 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.25 (dd, *J* = 13.3, 11.5 Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 14.5, 3.1 Hz, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.51 (s, 3H), 1.28 (s, 3H) ppm.

[0552] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 962.3 amu.

[0553] *중간체 2-8a의 제조*

[0554] 

[0555] **중간체 2-8a**

[0556] 중간체 2-8 및 *에피*-중간체 2-8 (~1:1 혼합물; 12.98 g, 13.47 mmol)를 수용하는 플라스크를 DCM (250 mL)에 용해시키고 고체 데스-마틴 페리오디난 (6.86 g, 16.17 mmol)을 한번에 첨가하였다. 반응을 3시간 동안 교반하고 이때 전환은 TLC 분석 (4:1 DCM/EtOAc)에 의해 완료된 것으로 간주되었다. 반응 혼합물을 50% 포화 아황산나트륨 (200 mL)로 희석하고 30분 동안 교반하였다. 휘발성물질을 증발을 통해 제거하고, 디에틸 에테르 (500 mL)을 첨가하였다.

[0557] 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 유기상을 10% 중탄산나트륨 (100 mL, 2회) 및 포화 중탄산나트륨 (100 mL)로 추가 세척하였다. 수성상을 추가 디에틸 에테르 (200 mL)로 추가 세척하고 조합된 유기 세척물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그 다음 여과하고 농축하여 백색 포움 (12.95 g, 정량적 수율)를 수득하였다. 이를 추가 정제 없이 사용하였다.

[0558] 단리된 케톤을 건조 DCM (120 mL)에 용해시키고 고체 RuCl[(*S,S*)-Tsdpen](*p*-사이멘) (800 mg, 0.0933 mmol)를 질소 분위기 하에 첨가하였다. 포름산-트리에틸아민 공비혼합물 (6.18 g, 5.30 mmol)을 첨가하고 반응을 주위 온도에서 4일 동안 교반하였다. 이때 LC/MS 분석은 완전한 전환을 나타내었고 반응을 실리카겔 상에서 농축하였다.

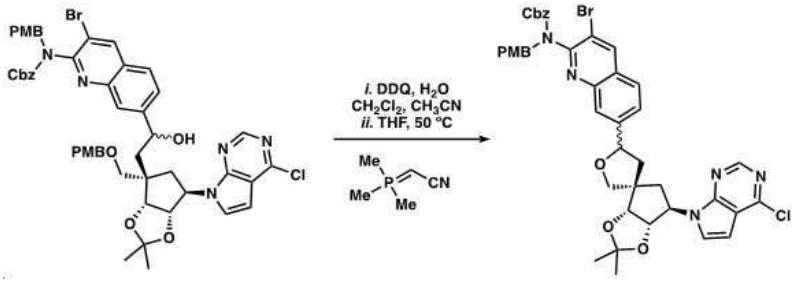
[0559] 플래시 크로마토그래피 (0-30% EtOAc/DCM)을 수행하여, 농축 후 중간체 2-8a를 백색 포움으로 수득하였다 (10.37 g, 10.765 mmol, 80% 수율 2개의 단계에 걸쳐). NMR 분석에 의해 공정의 부분입체이성질체 선택도는 >20:1였다.

[0560] 이성질체 혼합물의 분리 없이 생체활성 입체이성질체를 전달하면서 중간체 2-8a를 중간체 2-8 및 *에피*-중간체 2-8의 혼합물에 대해 기재된 것과 동일한 방식으로 이월할 수 있다.

[0561] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3): δ 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 8H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 6.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.18 (s, 3H), 5.13 - 5.06 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.63 - 4.51 (m, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 9H), 2.56 (dd, J = 13.4, 7.6 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H) ppm.

[0562] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 962.2 amu.

[0563] *중간체 2-9 및 에피-중간체 2-9의 제조*

[0564] 

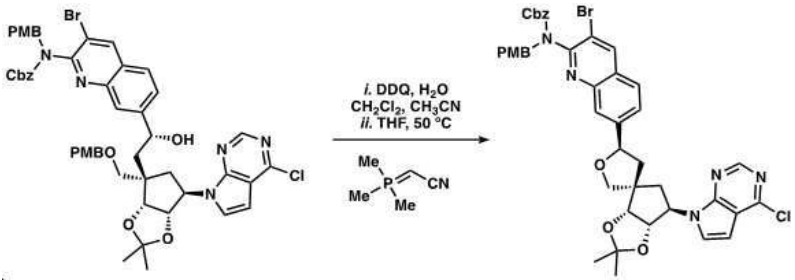
[0565] **중간체 2-8** **중간체 2-9**

[0566] *에피*-중간체 2-8을 또한 다음의 일반적인 절차에 적용하여 중간체 2-9의 에피머를 생성하였다. 중간체 2-8 (111 mg, 1.0 eq., 0.12 mmol)을 1:1 아세토니트릴/디클로로메탄 (5 mL)에 용해시켰다. 반응 바이알에 pH 7 인산염 완충액 (0.34 mL) 및 동등 부피의 아세토니트릴/디클로로메탄 (1:1, 5 mL) 내의 DDQ (34 mg, 1.3 eq., 0.15 mmol)의 용액을 충전하였고, 혼합물을 수성 완충액에 전달하였고 플라스크를 0℃로 냉각시켰다. 기재를 피펫을 통해 바이알로 옮기고 부분적인 전환은 0℃에서 교반 2시간 후에서 관찰되었다. 반응을 빙욕에서 제거하고 주위 온도에서 5시간 동안 교반하고, 이때 LC/MS 및 TLC는 완전한 전환을 나타내었다. 반응을 0.2 N 탄산나트륨 (100 mL)에 부었고 수성상을 DCM (50 mL 부분)로 3회 세척하였다. 조합된 유기 세척물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 실리카겔 상에서 농축하고 플래시 크로마토그래피 (0-100% DCM/EtOAc)로 정제하여 디올를 백색 고체로서 수득하였다 (95 mg, 97%).

[0567] 디올 (95 mg, 0.11 mmol)을 고 질소 (3x 고진공/질소 사이클)의 분위기 하에 두었 및 (시아노메틸렌)트리메틸포스포란의 용액 (0.5 M, Sigma-Aldrich, 1.8 mL, 0.90 mmol)을 주입하였다. 용기를 밀봉하고 50℃로 가온시키고, 반응은 LC/MS 분석에 의해 4시간 내에 완료된 것으로 결정되었다. 반응을 메탄올로 켄칭하고, 실리카겔로 옮기고 농축 건조시켰다. 플래시 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/DCM)로 정제하여, 생성물 분획의 농축 후 중간체 2-9를 백색 고체로서 수득하였다 (78 mg, 84% 수율).

[0568] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3): δ 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.38 - 7.17 (m, 7H), 6.84 - 6.75 (m, 2H), 6.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.22 - 5.01 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.70 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.58 (dd, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.37 (dd, J = 12.5, 6.9 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 12.6, 9.0 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) ppm. LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 824.2 amu.

[0569] *중간체 2-9a의 제조*

[0570] 

[0571] **중간체 2-8a** **중간체 2-9a**

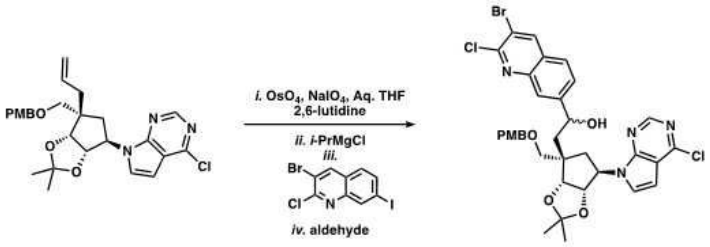
[0572] 중간체 2-9를 제조하기 위해 사용된 것과 동일한 절차를 사용하여 중간체 2-9a를 제조하고,을 백색 고체로서 수득하였다 (6.40 g, 78% 수율).

[0573] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3): δ 8.60 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.90 - 7.76 (m, 2H), 7.64 - 7.53 (m, 2H), 7.38 - 7.17 (m, 7H), 6.84 - 6.75 (m, 2H), 6.67 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.22 - 5.01 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 4.70 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.58 (dd, J = 13.4, 6.8 Hz, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.37 (dd, J = 12.5, 6.9 Hz, 1H), 2.03 (dd, J = 12.6,

9.0 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.34 - 1.19 (s, 3H) ppm.

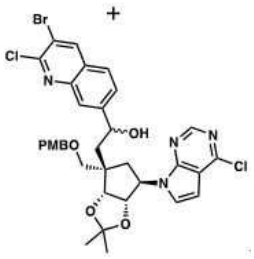
[0574] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 824.2 amu.

[0575] *중간체 2-10 및 에피-중간체 2-10의 제조*



[0576]

[0577] **중간체 2-10**



[0578]

[0579] ***에피-중간체 2-10***

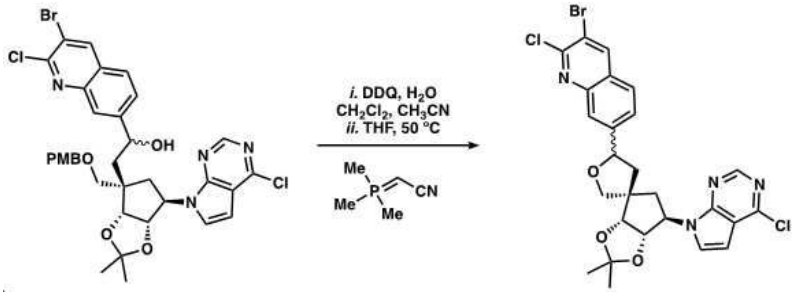
[0580] 중간체 2-7 (1.0 eq., 0.93 mmol)를 수용하는 플라스크에 THF (3 mL), 물 (1 mL) 및 2,6-디메틸피리딘 (0.22 mL)을 충전하고, 그 다음 완만하게 가열하여 균질 용액을 수득하였다. 고체 과요오드산나트륨 (4.0 eq., 3.71 mmol)을 첨가하고, 그 다음 오스뮴 테트록사이드 (물 중 4% 용액, 0.18 mL, 3 mol%, 0.03 mmol)을 첨가하고, 반응을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 그 다음 반응을 1 N 수성 아황산나트륨 (2 부피)에 부었고, 이어서 에틸 아세테이트 (4 부피)로 희석하였다. 수성상을 분리하고 유기상을 농축된 중탄산나트륨으로 추가 세척하였다. 생성된 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시키고 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0581] 그리냐드 시약을 제조하기 위해, 건조 플라스크에 벤질(3-브로모-7-아이오도퀴놀린-2-일)(4-메톡시벤질)카바메이트 (1.27 eq., 1.18 mmol을 충전하고) 및 건조 THF (8 mL)를 주입하여 균질 용액을 수득하였다. -78℃로 냉각한 후, 이소프로필 마그네슘 클로라이드 용액 (THF 중 2M, 0.584 mL, 1.26 eq., 1.17 mmol)는 주입하였다. 반응을 1시간 동안 교반하고 그 다음 주위 온도로 가온되도록 하였다. 그 다음 용액을 -78℃로 재냉각시켰다.

[0582] 상기에 제조된 조 알데하이드를 건조 THF (8 mL)에 용해시키고, -78℃로 냉각시키고 상기에 제조된 그리냐드 시약을 캐뉼라를 통해 반응 플라스크로 옮겼다. 생성된 균질 용액을 1시간 동안 교반하였다. 그 다음 냉각욕을 제거하고, 반응을 5분 동안 가온되도록 하고, 그 다음 농축 염화암모늄 용액 (50 mL)에 부었다. 그 다음 반응 플라스크를 에틸 아세테이트 (150 mL)로 세척하였다. 격렬한 교반 후, 혼합물을 분별 깔때기로 옮기고 유기상을 분리하였다. 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 농축 건조시키고 역상 HPLC (30 mm 칼럼, 50-100% 아세토니트릴/물 + 0.25% 아세트산, 254 nM 검출, 12회 주입)로 정제하였다. 2개의 분획 (중간체 2-10에 상응하는 분획 1; *에피*-중간체 2-10에 상응하는 분획 2)을 수집하고, 분획 1은 먼저 용출되고 분획 2는 두 번째로 용출되었다.

[0583]

[0584] *중간체 2-11 및 에피-중간체 2-11의 제조*

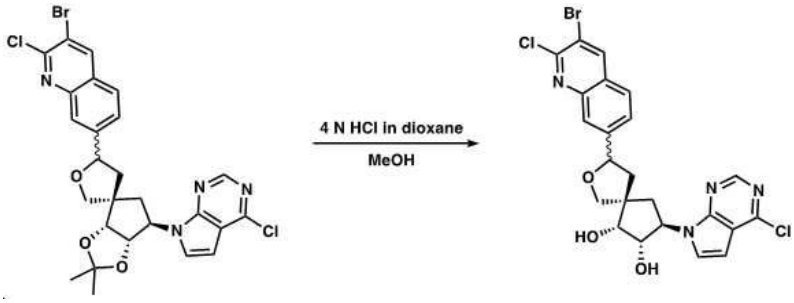
[0585] 

[0586] **중간체 2-10** **중간체 2-11**

[0587] *에피*-중간체 2-10를 또한 다음의 일반적인 절차에 적용하여 중간체 2-11의 에피머를 생성하였다. 중간체 2-10 (1.0 eq., 0.12 mmol)를 1:1 아세토니트릴/디클로로메탄 (5 mL)에 용해시켰다. 반응 바이알에 pH 7 인산염 완충액 (0.34 mL) 및 동등 부피의 아세토니트릴/디클로로메탄 (1:1, 5 mL) 중의 DDQ (1.3 eq., 0.15 mmol)의 용액을 충전하고, 혼합물을 수성 완충액에 옮히고 플라스크를 0℃로 냉각시켰다. 기재를 피펫을 통해 바이알로 옮기고 2시간 동안 0℃에서 교반하였다. 반응을 빙욕에서 제거하고 주위 온도에서 5시간 동안 교반하였다. 반응을 0.2 N 탄산나트륨 (100 mL)에 부었고 수성상을 DCM (50 mL 부분)로 3회 세척하였다. 조합된 유기 세척물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 실리카겔 상에서 농축하고 플래시 크로마토그래피 (0-100% DCM/EtOAc)로 정제하여 디올을 수득하였다.

[0588] 디올 (0.11 mmol)을 질소 (3x 고진공/질소 사이클)의 분위기 하에 두었고 (시아노메틸렌)트리메틸포스포란의 용액 (0.5 M, Sigma-Aldrich, 1.8 mL, 0.90 mmol)는 주입하였다. 용기는 밀봉하고 50℃로 가온시켰다. 반응을 메탄올로 켄칭하고, 실리카겔로 옮기고 농축 건조시켰다. 플래시 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/DCM)로 중간체 2-11을 수득하였다.

[0589] *화합물 11 및 12의 제조*

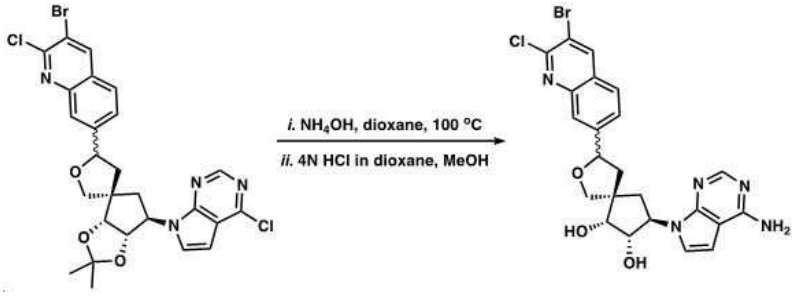
[0590] 

[0591] **중간체 2-11** **화합물 11**

[0592] *에피*-중간체 2-11을 또한 다음의 일반적인 절차에 적용하여 화합물 12를 생성하였고, 이는 화합물 11의 에피머였다. 중간체 2-11 (1.0 eq.)를 메탄올 (0.03 M)에 용해하여 용액을 수득하고, 이어서 디옥산 중 4 N 염산 (10 eq.)을 수득하였다. LC/MS 분석으로 완료된 것으로 결정될 때까지 반응을 실온에서 교반하고, 농축 건조시키고 잔류물을 DMSO에 용해시켰다.

[0593] 여과 후, 역상 HPLC를 수행하였다 (아세토니트릴/물 + 0.25% 아세트산, 20 mm x 250 mm C18 칼럼, 40 mL/min 구배, 242 nM 검출 파장, 총 3회 주입). 생성물 분획을 풀링하고, 동결시키고 동결건조기 상에서 농축하여 화합물 11을 수득하였다.

[0594] *화합물 13 및 14의 제조*



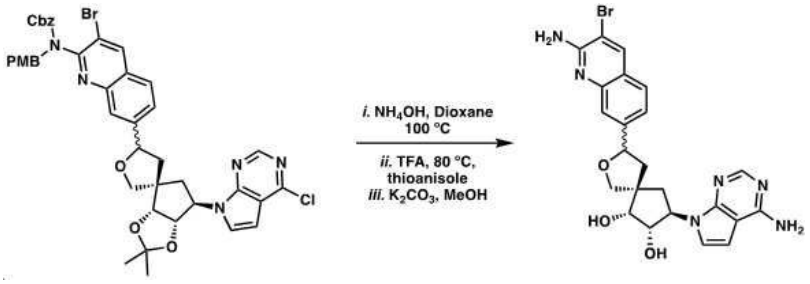
[0595]

[0596] **중간체 2-11** **화합물 13**

[0597] *에피*-중간체 2-11을 또한 다음의 일반적인 절차에 적용하여 화합물 14을 생성하고, 이는 화합물 13의 에피머였다. 중간체 2-11 (1.0 eq.)의 바이알을 디옥산 (0.1 M)으로 처리하여 맑은 용액을 수득하였다. 이어서 수산화암모늄 (0.1 M)으로 처리하였다. 완료될 때까지 반응을 100℃에서 교반하고, 냉각되도록 하고 용매를 진공에서 농축시켰다.

[0598] 조 물질에 디옥산 (10 eq.) 중 메탄올 (0.03 M) 및 4 N 하이드로클로라이드 산을 첨가하였다. LC/MS 분석에 의해 완료된 것으로 결정되면, 용액를 농축하고, DMSO에 용해시키고, 여과하고 역상 HPLC (아세토니트릴/물 + 0.25% 아세트산, 20 mm x 250 mm C18 칼럼, 40 mL/min 구배, 15 분에 걸쳐, 242 nM 검출 파장)로 정제하였다. 생성물 분획을 풀링하고, 동결시키고 동결건조기 상에서 농축하여 화합물 13을 수득하였다.

[0599] *화합물 15 및 16의 제조*



[0600]

[0601] **중간체 2-9** **화합물 15**

[0602] *에피*-중간체 2-9을 또한 다음의 일반적인 절차에 적용하여 화합물 16을 생성하였다. 중간체 2-9 (45 mg, 1.0 eq., 0.05 mmol)을 마이크로파 바이알에 배치하고 디옥산 (1.36 mL), 그 다음 수산화암모늄 (1.36 mL)을 첨가하였다. 혼합물은 100℃로 가열되자마자 균일하게 되었고 중간체 2-9는 16 시간에 걸쳐 암모니아 친핵성 치환 생성물의 형성과 함께 소비되었다. 그 다음 용매를 먼저 질소의 스트림 하에, 그리고 그 다음 고진공 상에서 스트립핑하였다. 다음으로, TFA (1.37 mL)을 주입한 직후, 티오아니솔 (0.13 mL)를 주입하였다. 반응을 밀봉하고 75분의 기간 동안80℃로 가열하고 이때 LC/MS 분석은 화합물 15 및 그것의 상응하는 트리플루오로아세테이트를 나타내었다. 용매를 질소의 스트림 하에 제거하고 그 다음 고진공 상에서 1시간 동안 제거하였다. 잔류물을 메탄올 (2 mL)에 용해시키고 탄산칼륨(75.4 mg, 10.0 eq., 0.55 mmol)를 첨가하였다. 주위 온도에서 1시간 동안 교반한 후, 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 모든 접촉 표면을 엄청난 양의 에틸 아세테이트 및 메탄올 (10:1)로 세척하였다. 농축 후, 잔류물을 소량의 아세트산과 함께 DMSO에 용해시키고, 여과하고, 역상 HPLC (30 mm; 45 mL/min; 254 nM; 5-25% 아세토니트릴/물 + 0.25% 아세트산)로 정제하였다. 생성물 분획을 동결시키고 동결건조기 상에서 농축 건조시켜 화합물 15를 그것의 유리 염기 형태로서 수득하였다.

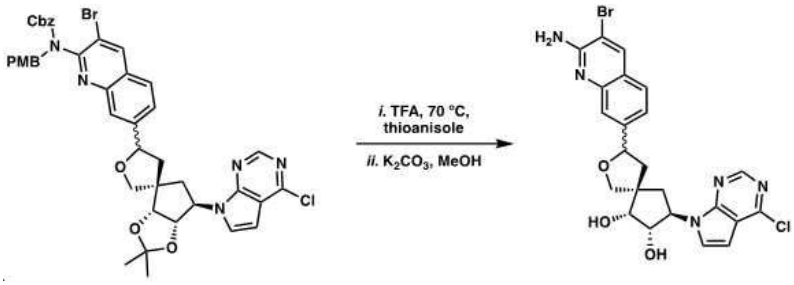
[0603] 분획 1: ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3 + 3 부피% d-TFA): δ 8.62 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.14 - 4.96 (m, 2H), 4.39 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 2.48 (dd, J = 13.9, 10.2 Hz, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 2H) ppm.

[0604] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 511.1 amu.

[0605] 분획 2: ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3 + 3 부피% d-TFA): δ 8.58 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 6.84 (dd, *J* = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H) ppm.

[0606] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 511.1 amu.

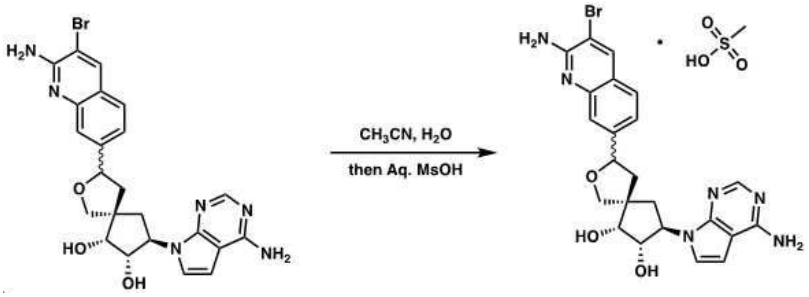
[0607] *화합물 17 및 18의 제조*

[0608] 

[0609] **중간체 2-9 또는 *에피*-중간체 2-9**

[0610] *에피*-중간체 2-9을 또한 다음의 일반적인 절차에 적용하여 화합물 18을 생성하고, 이는 화합물 17의 에피머였다. 중간체 2-9 (1.0 eq.)를 수용하는 바이알을 트리플루오로아세트산 (0.05 M)에 용해시키고 티오아니솔 (10 eq.)로 처리하였다. 진공에서 농축한 후, 생성된 조 고체를 메탄올 (0.03 M)에 용해시키고 탄산칼륨 (5.0 eq.)으로 처리하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 여과하고, 농축하고, DMSO에 용해시키고 역상 HPLC (아세토니트릴/물 + 0.25% 아세트산, 20 mm x 250 mm C18 칼럼, 242 nM 검출 파장)로 정제하였다. 생성물 분획을 풀링하고, 동결시키고 동결건조기 상에서 농축하여 화합물 17을 수득하였다.

[0611] *화합물 15의 메실레이트 염의 제조*

[0612] 

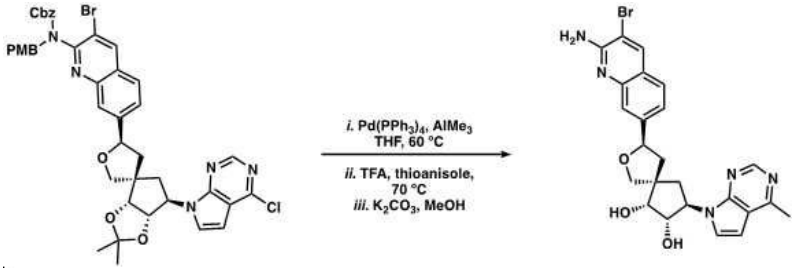
[0613] **화합물 15** **화합물 15-MS**

[0614] 화합물 15의 유기 염기를 물에 현탁시키고, 메탄설폰산 (2 mL 물 내의 32 mg)을 첨가하였다. 생성된 용액을 부드럽게 가열하고 균질 용액이 수득될 때까지 초음파처리하고, 이것을 동결시키고 동결건조기 상에서 농축 건조시켰다. 수득한 유성 고체를 물에 재용해시키고, 동결시키고 동일한 방식으로 농축하여 수용성 백색 고체 (~3mg/mL)를 수득하였다. 추가 실험은 이러한 염으로 보다 용이하게 수행되었다 (32.0 mg, 91% 수율, 2 단계에 걸쳐).

[0615] ^{1}H NMR (400 MHz, 중수소 옥사이드) δ 8.69 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.29 - 5.12 (m, 2H), 4.61 (dd, *J* = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.24 - 2.02 (m, 2H) ppm.

[0616] LC/MS: $[M+H]^+$ m/z = 511.1 amu.

[0617] *화합물 19의 제조*

[0618] 

[0619] **중간체 2-9a** **화합물 19**

[0620] 바이알에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (35 mg, 0.0303 mmol) 및 중간체 2-9a를 충전하였고, THF (3 mL)에 용해시켰다. 그 다음 Me_3Al (톨루엔 내 2M, 0.33 mL)을 주입하고 반응을 60℃ 2시간 동안 가열하였다. 반응을 LC/MS 분석에 의해 완료된 것으로 결정되었고, 주위 온도로 냉각되도록 하고 이때 1 mL의 메탄올을 첨가하였다.

[0621] 용매를 질소 기체의 스트림, 이어서 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 TFA (5 mL)에 용해시키고 티오아니솔 (5 eq., 0.20 mL)을 주입하고, 이어서 1시간 동안 65℃로 가열하였다. LC/MS 분석은 전환이 완료되지 않았음을 나타내고, 5 mL 추가의 TFA을 주입하고 반응을 추가 1시간 동안 밀봉 용기에서 80℃로 가열하였다. 이후에, LC/MS 분석는 반응이 완료되었음을 나타내었다.

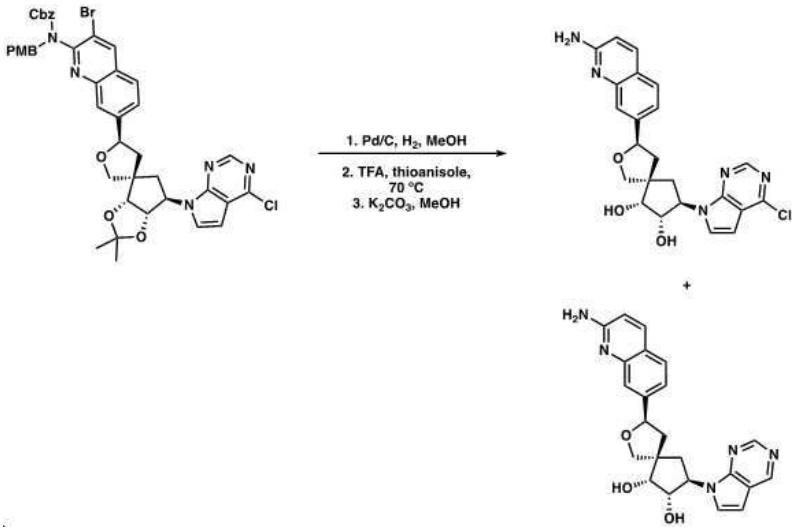
[0622] 용매를 질소 기체의 스트림, 이어서 진공 하에 제거하고, 잔류물을 MeOH (3 mL)에 용해시키고, 그 다음 H_2O (1 mL) 내의 K_2CO_3 (3 eq., 140 mg)을 주입하였다. 반응을 1시간 동안 교반하고, 그 다음 0.5 mL의 AcOH로 중화하고 여과하였다. 그 다음 여액을 HPLC (10-20% H2O/CH3CN + 0.25% AcOH)로 정제하였다.

[0623] 조합된 HPLC 분획을 증발로 50% 농축시키고 수성 2M Na_2CO_3 (25 mL)을 첨가하여 생성물을 침전시키고, 이것을 여과로 수집하였다. 여액을 동결건조로 건조시키고 바이알에 전달하여 화합물 19 (113 mg, 0.2214 mmol, 65.64% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0624] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3 + 1% d-TFA): δ 8.93 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.84 - 7.67 (m, 3H), 7.50 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 5.31 - 5.08 (m, 2H), 4.54 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.69 (dd, J = 12.3, 6.5 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 14.0, 10.4 Hz, 1H), 2.21 (dd, J = 14.0, 8.4 Hz, 1H) ppm.

[0625] LC/MS: $[M+H]^+$ m/z = 510.1 amu.

[0626] *화합물 20 및 21의 제조*

[0627] 

[0628] **중간체 2-9a** **화합물 20 및 21**

[0629] 마이크로파 바이알에 중간체 2-9a (12.4 mg, 0.015 mmol) 및 탄소상 팔라듐 (10%, 4 mg)을 충전하고, 메탄올을 질소 기체의 분위기 하에 주입하였다. 반응을 수소 기체 (밸룬, 대기압) 하에 놓고 LC/MS로 모니터링하였다.

[0630] 2시간 후, 추가 탄소상 팔라듐 (10%, 4 mg)을 첨가하고 수소화를 2시간 동안 계속하였다. 반응을 여과하고 농축하였다. 여액을 TFA (1 mL)에 용해시키고 티오아니오솔 (50 μL, 5 부피%)을 주입하였다. 반응을 밀봉하고 1시간 동안 70℃로 가열하였다.

[0631] 용매를 질소의 스트림 하에 제거하였다. 잔류물을 MeOH (1 mL)에 용해시키고 수성 2N K_2CO_3 (50 μL, 5 부피%)와 함께 1시간 동안 교반하였다. 반응을 여과하고, 여액을 MeOH (1 mL)로 세척하고 HPLC (20 mm, 23 mL/min, 10-30% 물/ACN + 0.25% TFA 완충액)로 정제하였다. 활성 분획을 동결시키고 동결건조시켜 화합물 20 및 21을 수득하였다.

[0632] 화합물 20:

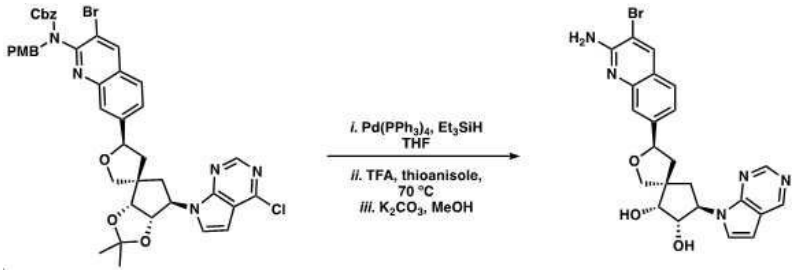
[0633] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3): δ 8.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (dt, J = 9.2, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 1H), 6.68 - 6.51 (m, 1H), 5.31 - 4.88 (m, 2H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 12.4, 6.7 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 13.9, 10.4 Hz, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 1H) ppm. LC/MS: $[M+H]^+$ m/z = 452.1 amu.

[0634] 화합물 21:

[0635] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d_3): δ 9.00 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.04 (m, 2H), 4.46 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 12.3, 6.6 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 13.9, 10.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 2H) ppm.

[0636] LC/MS: $[M+H]^+$ m/z = 418.2 amu.

[0637] *화합물 22의 제조*

[0638] 

[0639] **중간체 2-9a** **화합물 22**

[0640] 마이크로파 바이알에 중간체 2-9a (22 mg, 0.0267 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (5 mg, 0.0043 mmol)을 충전하였고, THF (0.3 mL)을 아르곤 하에 주입하였다. 그 다음 트리에틸실란(5 μL)을 주입하고 5시간 후, 반응을 여과하고 농축하였다.

[0641] 여액을 TFA (1 mL)에 용해시키고 티오아니오솔 (50 μL, 5 부피%)을 주입하였다. 반응을 밀봉하고 1시간 동안 70℃로 가열하였다. 그 다음 용매를 질소 기체의 흐름, 이어서 진공 하에 제거하였다. 조 잔류물을 MeOH (1 mL)에 용해시키고 수성 2N K_2CO_3 (50 μL, 5 부피%)와 함께 1시간 동안 교반하였다.

[0642] 혼합물을 여과하고, 여액을 MeOH (1 mL)로 세척하고 HPLC (20 mm, 23 mL/min, 10-30% 물/ACN + 0.25% TFA 완충액)로 정제하였다. 활성 분획을 동결시키고 동결건조시켜 화합물 22 (5.0 mg, 37% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0643] ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-*d*3): δ 8.98 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 3H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 3.7, 1.0 Hz, 1H), 5.20 - 5.00 (m, 2H), 4.47 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 3H), 2.13 (dd, *J* = 13.9, 8.4 Hz, 1H) ppm.

[0644] LC/MS: $[M+H]^+$ m/z = 496.1 amu.

[0645] *화합물 23의 제조*

[0646] 중간체 2-9a를 출발 물질로서 사용하고, 상응하는 아민 친핵체 (메탄올 내의 2N 메틸아민)을 사용하여 화합물 23을 화합물 15에 대해 사용된 일반적인 절차로 합성하였다. 화합물 23을 백색 고체로서 수득하였다.

[0647] ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4): δ 8.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.36 (dt, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 3.7, 1.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 2H), 4.61 (dd, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 2H), 2.18 (dd, *J* = 13.4, 8.3 Hz, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H) ppm.

[0648] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 525.1 amu.

[0649] *화합물 24의 제조*

[0650] 중간체 2-9a를 출발 물질로서 사용하고, 상응하는 아민 친핵체 (메탄올 내의 2N 에틸아민)을 사용하여 화합물 24을 화합물 15에 대해 사용된 일반적인 절차로 합성하였다. 화합물 24을 백색 고체로서 수득하였다.

[0651] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 5.05 - 4.92 (m, 2H), 4.32 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.70 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.60 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, *J* = 12.1, 6.3 Hz, 1H), 2.35 (dd, *J* = 13.8, 10.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

[0652] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 539.1 amu.

[0653] *화합물 25의 제조*

[0654] 중간체 2-9a를 출발 물질로서 사용하고, 상응하는 아민 친핵체 (이소프로필아민)를 사용하여 화합물 25을 화합물 15에 대해 사용된 일반적인 절차로 합성하였다. 화합물 25을 백색 고체로서 수득하였다.

[0655] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 6.96 - 6.87 (m, 1H), 5.08 - 4.89 (m, 2H), 4.34 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.31 (m, 1H), 1.89 (dd, *J* = 13.7, 8.1 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J* = 12.2, 9.6 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 6H) ppm.

[0656] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 553.1 amu.

[0657]

[0658] *화합물 26의 제조*

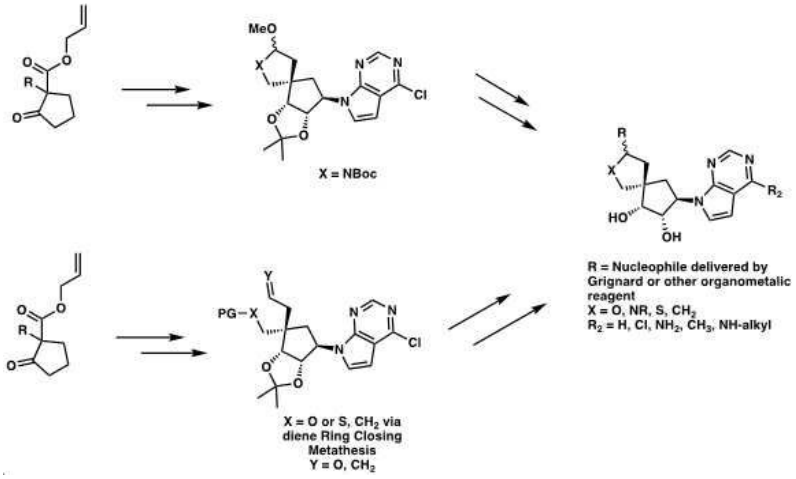
[0659] 중간체 2-9a를 출발 물질로서 사용하고, 상응하는 아민 친핵체 (*n*-프로필아민)을 사용하여 화합물 26을 화합물 15에 대해 사용된 일반적인 절차로 합성하였다. 화합물 26을 백색 고체로서 수득하였다.

[0660] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.40 (m, 2H), 7.27 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.73 (m, 1H), 5.07 - 4.92 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 13.8, 10.6 Hz, 1H), 1.96 - 1.73 (m, 2H), 1.60 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

[0661] LCMS: $[M+H]^+$ m/z = 553.1 amu.

[0662] 실시예 3: 기타 화합물의 합성

[0663] *일반적인 경로 1*

[0664] 

[0665] R = 그리냐드 또는 기타 유기금속 시약에 의해 전달된 친핵체

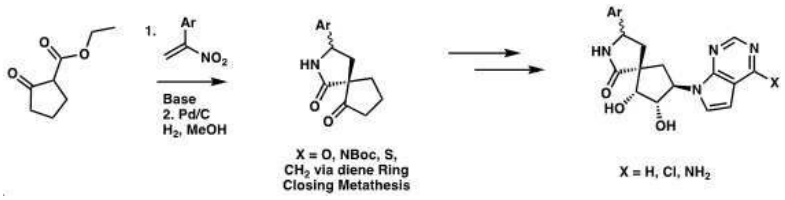
[0666] X = O 또는 S

[0667] via diene ring closing metathesis: (디엔 폐환 복분해를 통해)

[0668] 이 일반적인 접근법은 그의 다양한 화합물을 합성하기 위해 사용될 수 있다. R 위치 내의 다양한 기의 설치는 개시 알릴 2-옥소사이클로펜탄-1-카복실레이트 화합물과 양립가능하고, 탈카복실화 거울상이성질체선택적 알릴 알킬화 전에 달성된다. 뉴클레오사이드의 설치는 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬의 고리화, 이어서 그리냐드 또는 다른 유기금속 시약, 또는 친핵체와의 친핵성 첨가를 동발할 수 있다.

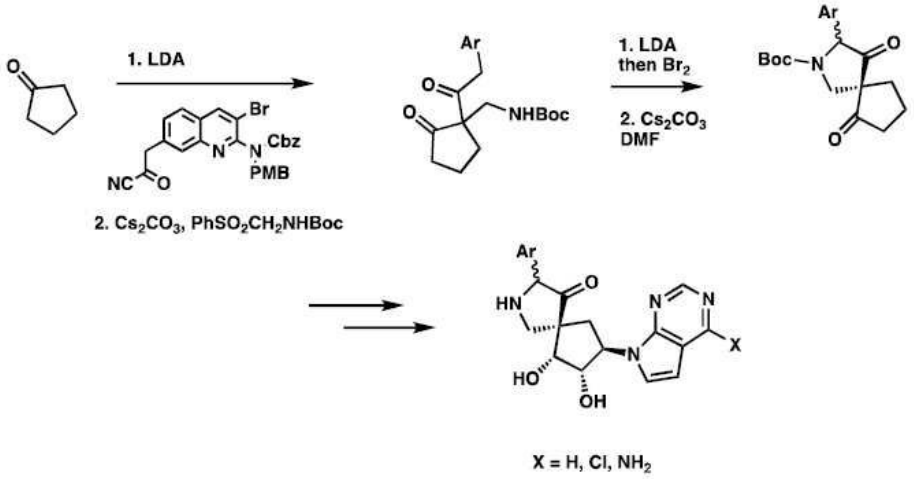
[0669] 다른 구현예에서, 본 발명의 화합물은 스피로-카보사이클 또는 스피로-헤테로사이클릴을 함유하는 뉴클레오사이드를 가지며, 그 고리 크기는 5-6 구성원이고, 또한 일반적인 접근법으로 합성될 수 있다. 스피로-헤테로사이클릴 내의 헤테로원자는 산소, 질소 및 황으로부터 선택된다. 스피로 고리는 본원에 기재된 바와 같은 입체-구성, 및 치환 패턴을 가질 수 있다. 바람직한 구현예에서, R 기는 선택적으로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이고, 1, 2, 또는 3개의 선택적 치환기는 H, F, Cl, Br, 메틸, NH_2, $N(CH_3)_2$, OH 또는 $O(CH_3)$로부터 독립적으로 선택된다.

[0670] *일반적인 경로 2*

[0671] 

[0672] 대안적으로, 일반적인 경로 1의 접근법은 탈카복실화 거울상이성질체선택적 알릴 알킬화의 이용에 제한되지 않는다. 베타-케토에스테르 빌딩 블록은 대안적으로 다양한 친전자체에 대한 친핵성 첨가 화학에 사용될 수 있다. 구체적으로, 베타-케토에스테르는 불포화 니트로 화합물에 대한 친핵성 첨가를 겪을 수 있다. 환원 및 자발적인 락탐 형성 후에, 일반적인 경로 2 반응식 내의 표시된 위치에서 락탐을 보유하는 화합물이 수득될 수 있다.

[0673] *일반적인 경로 3*



[0674]

[0675] 일반적인 경로 2를 통해 수득된 화합물의 카보닐은 아릴 단편의 변형을 통해 전치될 수 있다. 케톤은 벤질 (3-브로모-7-아이오도퀴놀린-2-일)(4-메톡시벤질)카바메이트와 2-*tert*-부톡시-2-옥소에틸아연 브로마이드와의 네기시(Negishi) 커플링을 통해 도입될 수 있다. 에스테르는 그것의 상응하는 만데르(Mander) 시약으로 전환되고 사이클로펜탄온의 리튬 에놀레이트의 존재하여 반응하여 문헌[2015년, 137권, 페이지 1040 내지 1043에서 *J. Am. Chem. Soc.*에 공개된 Y. Numajiri, B. P. Pritchett, K. Chiyoda, 및 B. M. Stoltz]에 언급된 만니치(Mannich) 화학에 참여하는 것을 알려진 새로운 1,3-디카보닐 종을 수득한다. 여기서부터, 벤질 케톤의 선택적 브롬화 및 고리화는 상응하는 이환형 종을 생성하고, 이는 그의 상응하는 뉴클레오사이드 유사체로 용이하게 전환된다.

[0676] **생물학적 실험**

[0677] PRMT5 효소 억제 검정

[0678] PRMT5 매개 히스톤 메틸화의 양을 측정하는 화학발광 면역검정(CLIA)을 제조자의 프로토콜(BPS Biosciences, Cat#52002L)에 따라 96-웰 플레이트 형식에서 수행하였다. 히스톤 H4 펩타이드로 미리 코팅된 96-웰 플레이트는 사용 전에 재수화되었다. PRMT5 기질 S-아데노실메티오닌, 반응 완충액 및 정제된 PRMT5 효소를 포함하는 마스터 믹스를 첨가하여 반응 적격 웰을 생성하였다. S-아데노실메티오닌 기질 또는 PRMT5 효소가 결여된 웰을 음성 대조군으로 생성하였다. 100M 내지 10nM 범위의 10가지 테스트 농도의 테스트 화합물을 dH_2O에서 1:3으로 연속 희석하여 준비하였다. 5 μL의 각각의 테스트 농도를 반응 적격 웰에 첨가하였다. 억제제가 결여된 5 μL의 1% DMSO 수용액을 음성 대조군 웰 및 반응 적격 웰에 첨가하여 양성 대조군 웰을 생성하였다. 각 웰 내의 최종 반응 부피는 50 μL이었고, 각 웰 내의 시험 화합물의 최종 농도는 10 μM 내지 1 nM의 범위였다. PRMT5의 알려진 억제제인 EPZ015666을 분석 검증 대조군으로 병렬 반응 웰에서 테스트하였다. 96-웰 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션하였다.

[0679] 인큐베이션이 완료되면, 각 웰 내의 반응 상층액을 버렸다. 웰을 1x TBST로 세척하고 차단 완충액에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 웰을 히스톤 H4 상의 메틸화된 Arg3 잔기를 인식하는 일차 항체와 함께 1시간 동안 인큐베이션하였다. 웰을 다시 1x TBST로 세척한 다음, HRP 접합 이차 항체와 함께 30분 동안 인큐베이션하였다. 웰을 1x TBST로 다시 세척하고, 동일한 부분의 화학발광 시약을 각 웰에 첨가하였다. 발광의 정량화를 플레이트 판독기에서 측정하였다.

[0680] 데이터를 % PRMT5 활성으로 전환하기 위해 발광 값을 양성 및 음성 대조군에 대해 정규화하였다. 억제제 농도 의존적 곡선은 % PRMT5 활성에 대해 플롯팅되었고 IC50 값은 각 화합물에 대해 결정되었다. 표 3을 참조한다. "A"는 100 nM 이하의 IC_{50}, "B"는 101 nM 내지 500 nM의 IC_{50}, "C"는 500 nM 초과의 IC_{50}을 나타낸다.

[0681] 세포주 성장 지연 분석

[0682] 세포를 48웰 조직 배양 플레이트에 웰당 1,000 내지 5,000개 세포의 밀도로 시딩(seeding)하였다. 24시간의 휴지기 후, 세포를 1 μM, 0.2 μM, 0.04 μM, 0.008 μM, 0.0016 μM, 및 0.00032 μM의 화합물로 처리하였다. 세포 군을 화합물을 제조하고 대조군으로서 제공하는 비히클로 처리하였다. 처리 전에, 세포를 계수하고 이 계수를 성장 억제의 계산을 위한 기준선으로 사용하였다. 세포를 화합물의 존재 하에 6일 동안 성장시키고 6일째

에 계수하였다. 모든 세포 계수는 Synentec Cellavista 플레이트 이미저를 사용하여 수행되었다. 성장 억제는 화합물의 존재 대 화합물의 부재 하에 세포 집단 배증의 비율로 계산되었고, 윈도우 버전 9.2 (SAS Institute, Inc.)에 대한 SAS에서 Proc NLIN 기능을 사용하여 각각의 용량-반응 검정으로부터 데이터 포인트에 곡선을 적합화함으로써 계산된 화합물의 시험된 농도 범위에 걸쳐 달성된 최대 성장 억제 백분율로 표현되었다.

[0683] 민감성 및 내성 코호트 지정 및 평균 최대 효과 값 계산

[0684] 인간 암 세포주는 성장이 JNJ-64619178 (즉, (1S,2R,3R,5R)-3-(2-(2-아미노-3-브로모퀴놀린-7-일)에틸)-5-(4-아미노-7*H*-피롤로[2,3-d]피리미딘-7-일)사이클로펜탄-1,2-디올)에 지연되는 지에 기초하여 PRMT5 억제에 대한 "민감성" 또는 "내성"으로 그룹화되었다(데이터는 나타내지 않음, 표 4 참조). 이러한 민감하고 내성 있는 코호트에 대해 각 화합물에 대한 반응을 조사하고 상기에 기재된 동일한 기술을 사용하여 각 세포주에 대해 ME를 계산하였다. 민감하고 내성 있는 코호트에 대한 평균 ME는 그룹의 산술 평균으로 계산되었다. 표 3을 참조한다. "A"는 60% 이상의 최대 효과의 백분율을 나타내고 "B"는 30% 내지 59%의 최대 효과의 백분율을 나타내고, 그리고 "C"는 29% 이하의 최대 효과의 백분율을 나타낸다.

[0685] Caco-2 검정(P_{app} A에서 B로)

[0686] 화합물에 대한 양방향 인간 장 투과성의 정도는 Caco-2 세포 투과성 검정을 사용하여 추정되었다. Caco-2 세포를 96웰 플레이트의 폴리에틸렌 막에 시딩하였다. 세포가 융합 세포 단층을 형성할 때까지 성장 배지를 4 내지 5일마다 새롭게 하였다. pH 7.4에서 10 mM HEPES를 갖는 HBSS를 수송 완충액으로 사용하였다. 화합물은 이중으로 양방향으로 2 μM에서 테스트되었다. 디곡신, 나돌롤 및 메토프롤롤이 표준으로 포함되었다. 디곡신은 양방향으로 10 μM에서 이중으로 테스트되었으며, 나돌롤 및 메토프롤롤은 A에서 B 방향으로 2 μM에서 이중으로 테스트되었다. 최종 DMSO 농도는 모든 실험에 대해 1% 미만으로 조정되었다. 플레이트를 포화 습도에서 5% CO_2와 함께 37° C의 CO_2 인큐베이터에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 모든 웰을 내부 표준물을 함유하는 아세토니트릴과 혼합하고, 플레이트를 4,000 rpm에서 10분간 원심분리하였다. 100 μL 상청액을 각 웰에서 수집하고 LC/MS/MS 분석을 위해 100 μL 증류수로 희석하였다. 시작 용액, 공여자 용액 및 수용기 용액에서 시험 및 대조 화합물의 농도는 피분석물/내부 표준물의 피크 면적비를 사용하여 LC/MS/MS로 정량화되었다.

[0687] 겉보기 투자율 계수 P_{app} (cm/s)는 다음 방정식을 사용하여 계산되었다.

[0688] $$P_{app} = (dC_r/dt) \times V_r / (A \times C_0),$$

[0689] 여기서 dC_r/dt는 시간(μM/s)의 함수로 수용기 챔버에 있는 화합물의 누적 농도이고; V_r은 수용기 챔버의 용액 부피이고(정점측 0.075mL, 기저측 0.25 mL); A는 수송을 위한 표면적이며, 단층의 면적에 대해 0.0804 cm^2이고; C_0는 공여자 챔버(μM)의 초기 농도이다. 예시 화합물에 대한 P_{app} 점수는 표 3에 제시된다. "A"는 1 이상의 점수를 나타내고, "B"는 0.2 내지 0.99의 점수를 나타내고, "C"는 0.2 미만의 점수를 나타낸다.

[0690] 유출 비율은 다음 방정식을 사용하여 계산되었다.

[0691] 유출 비율 = $P_{app}(BA) / P_{app}(AB)$

[0692] 회수 퍼센트는 다음 방정식을 사용하여 계산되었다.

[0693] 회수율 % = $100 \times [(V_r \times C_r) + (V_d \times C_d)] / (V_d \times C_0),$

[0694] 여기서 Vd는 공여자 챔버의 부피이고, 정점 측에서 0.075 mL이고 기저측에서 0.25 mL이고; 그리고 C_d 및 C_r은 각각 공여자 및 수용자 챔버에서 수송 화합물의 최종 농도이다.

[0695] 화합물 대사 안정성의 측정

[0696] 화합물의 대사 안정성은 인간, 마우스 및 랫트의 간세포에서 결정되었다. 화합물을 10 mM 스톡 용액으로부터 윌리암스 배지(Williams' Medium) E에서 5 μM으로 희석하였다. 10 μL의 각 화합물을 96-웰 플레이트의 웰에 분취하고 40 μL의 625,000개 세포/mL 현탁액을 각 웰에 분취하여 반응을 시작하였다. 플레이트를 37° C에서 5% CO_2와 함께 인큐베이션하였다. 각각의 상응하는 시점에서, 1:3에서 내부 표준물(IS)을 함유하는 ACN으로 켄칭함으로써 반응을 중단시켰다. 플레이트를 500 rpm에서 10분 동안 흔든 다음, 3,220 x g에서 20분 동안 원심분리하

였다. 상층액을 희석 용액을 함유하는 다른 96-웰 플레이트로 옮겼다. 상청액을 LC/MS/MS로 분석하였다. 마우스 간세포에서 측정시, 예시 화합물의 반감기(분) 및 CLint 값(L/min/10^6 세포)이 표 3에 제시된다. 반감기에 대해, "A"는 50분 초과, "B"는 15 내지 50분, "C"는 15분 미만을 나타낸다. CL_{int}에 대해, "A"는 100 L/min/10^6 세포 초과, "B"는 50 내지 100 L/min/10^6 세포, "C"는 50 L/min/10^6 세포 미만을 나타낸다.

[0697] 인큐베이션 후의 화합물의 나머지 백분율은 다음 방정식을 사용하여 계산되었다.

[0698] % 잔여 화합물 =

[0699] 종점에서 시험 화합물 대 내부 표준의 피크 면적 비율

[0700] 시작점에서 시험 화합물 대 내부 표준의 피크 면적 비율

[0701] 화합물 반감기 및 CL_{int}는 다음 방정식을 사용하여 계산되었다.

[0702] $C_t = C_0 * e^{-k*t}$ (1차 동력학); C_t = ½C_0인 경우, $t_{½} = \ln 2/k = 0.693/k;$ 및

[0703] CL_{int} = k/(1,000,000개 세포/mL)

[0704] 억제제의 활동 유도 선택

[0705] 시험관내 데이터의 조합을 사용하여 바람직한 특성을 갖는 PRMT5 억제제의 아속을 확인하였다.

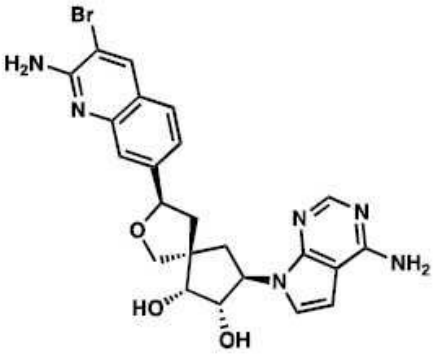
[0706] 특히, 상기에 기재된 검정 결과(예를 들어, *세포주 성장 지연 분석, PRMT5 효소 억제 검정, Caco-2 검정 (P_{app} A에서 B), 화합물 대사 안정성 측정, 민감도 및 내성 코호트 지정 및 평균 최대 효과의 계산*)를 사용하여 화학식 V의 아속에서 정의된 구조적 및 기능적 특징을 갖는 화합물을 선택하였다.

[0707] 특히, 전술한 바와 같이 감수성 및 내성 세포주에서 검사된 화합물의 바람직한 특성은 표 4의 약물 민감성 세포주에 대한 평균 ME가 적어도 60% 이상이고, 표 4의 약물 내성 세포주에 대한 평균 ME가 약 60% 이하이다.

[0708] 당업자는, 추가 시험관 내 검정의 결과 (예를 들어, CYP 효소적 억제, hERG 억제, 화합물 용해도, 표적 특이성 분석), 뿐만 아니라 생체 내 검정의 결과 (예를 들어, 설치류 이종이식 연구, 설치류 약동학적 및 단일-용량 포화 연구, 설치류 최대 허용 용량 연구, 및 경구 생체이용률)를 사용하여 PRMT5 억제제의 다른 아속을 확인하거나 다른 결과(예를 들어, 화학식 V의 아속)를 사용하여 결정된 아속을 좁힐 수 있다.

[0709] **예시 화합물의 PRMT5에 대한 예측된 결합 친화도의 예**

[0710] PRMT5:MEP50에 결합된 화합물 15의 구조는 X선 결정학에 의해 결정되었다:



[0711]

[0712] MOE(Molecular Operating Environment) 소프트웨어 패키지(Chemical Computing Group, Montreal, Canada)의 버전 2019.0102를 사용하여, X선 구조에서 발견되는 화합물 15의 중심 코어 구조에 대한 유연한 정렬을 통해 예시 화합물의 형태적 앙상블을 생성하였다. 이것은 관심 있는 모든 치환기의 에너지적으로 접근 가능한 이형태체의 앙상블을 제공하였다.

[0713] PRMT5:MEP50의 결정 구조에서 에너지 최소화 및 예측된 대략적인 결합 친화도는 두 가지 방법을 사용하여 결정되었다: (i) 전술한 MOE 소프트웨어 패키지에서 AMBER10:EHT 포스 필드(force field)를 사용하여 GB-IV를 구현

함 ("방법 1"; 그리고 (ii) 슈뢰딩거 소프트웨어 제품군(v. 2020-1, Schrodinger LLC, New York, New York)의 프라임 모듈에서 OPLS3e 포스 필드를 사용하여 MMGB-SA를 구현함("방법 2").

[0714] 일부 구현예에서, 본 발명의 화합물은 방법 중 하나에 의해 결정된 바와 같이 화합물 15의 것보다 우수한 예측된 결합 친화도를 갖는다. 바람직한 구현예에서, 본 발명의 화합물은 두 방법 모두에 의해 결정된 바와 같이 화합물 15의 것보다 우수한 예상 결합 친화도를 갖는다.

[0715] 각 방법으로 측정된 예시 화합물에 대한 예측 결합 친화도 값은 표 5에 제시된다. 값은 임의의 단위("A.U.")로 되어 있으며 음수 값이 많을수록 더 높은 예측 친화도에 해당한다. 방법 1을 사용할 때 화합물 15의 예측 결합 친화도는 -8.84이고, 방법 2를 사용할 때 -15.08이다.

표 3.

[0716]

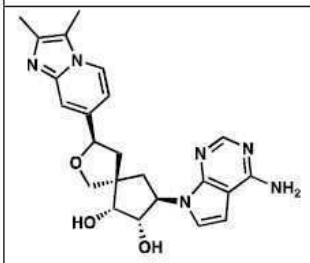
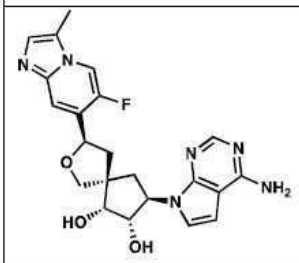
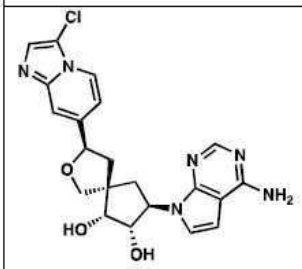
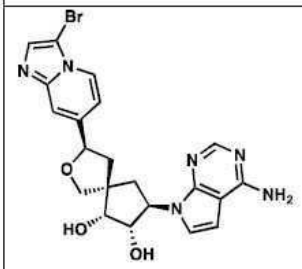
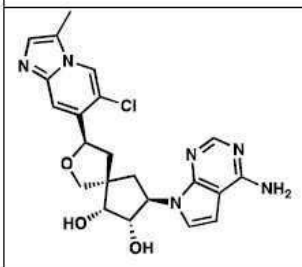
화합물	PRMT5 IC_{50} (nM)	AvgSens ME (%)	AvgRes ME (%)	P_{app} A-대-B	반감기 (mins)	CL_{int} (μL/min/10^6)
1	C	C	C			
2	C	C	C			
3	C	C	C			
4	B	C	C			
5	B	C	C			
6	C	C	C			
7	A	A	B			
8	B	C	C	C		
9	A	B	C	C		
10	B	C	C			
15	A	A	B	C	A	C
16	A	A	B			
17	A	A	B	B	B	B
18	A	C	C			
19	A	A	B	A	A	C
20	A	A	B		C	A
21	A	A	B		C	A
22	A	A	B	A	C	A
23	A	A	B	B	A	C
24	A	A	B	A	B	B
25	A	B	C			
26	A	B	B			

표 4.

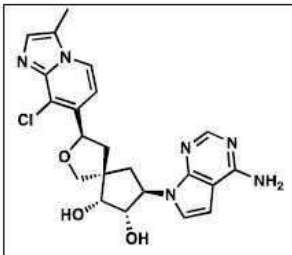
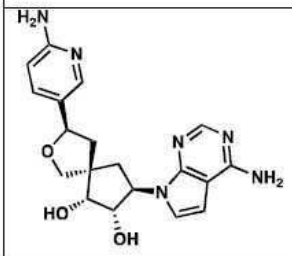
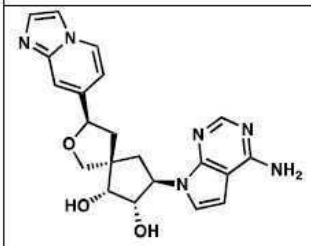
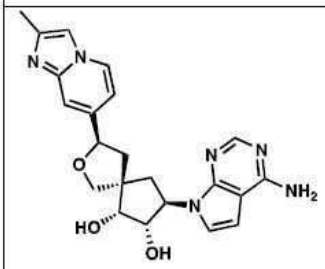
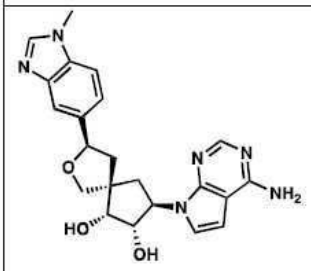
세포주 명칭	코호트
EFM-19	민감성
MV4-11	민감성
HUPT4	민감성
SKCO1	민감성
JIMT-1	민감성
HCC1954	민감성
NCI-H929	민감성
OVCAR3	민감성
OPM-2	민감성
NCIH747	민감성
MDA-MB-453	민감성
SW480	민감성
M275	민감성
HT29	민감성
NCI-H2286	민감성
KMS-27	내성
ML-2	내성
UMUC-15	내성
NCI-H1581	내성
OVCA429	내성
CAL-51	내성
UMUC-7	내성
NCI-H23	내성
NCI-H647	내성
NCI-H1650	내성
Cha-Go-K-1	내성
SW48	내성
MDA-MB-231	내성
DU4475	내성
EFM-192A	내성

[0717]

표 5.

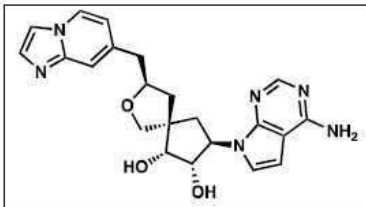
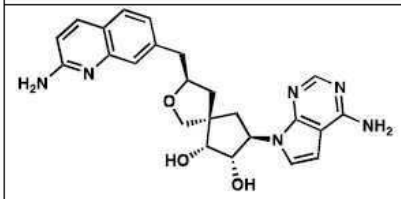
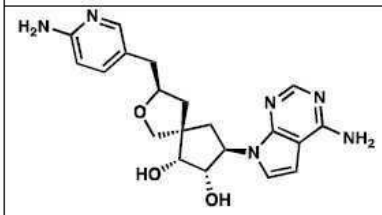
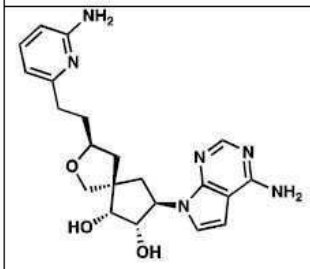
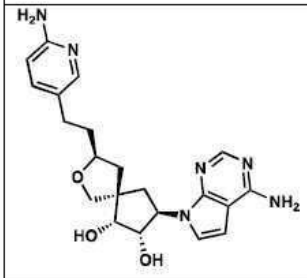
화합물 구조	방법 1 (A.U.)	방법 2 (A.U.)
	-9.81	-37.26
	-9.58	-35.10
	-9.48	-55.19
	-9.45	-51.96
	-9.78	-29.44

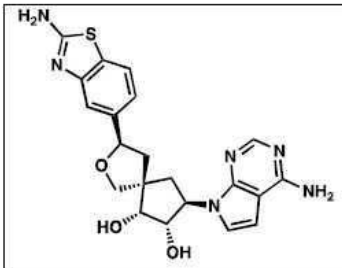
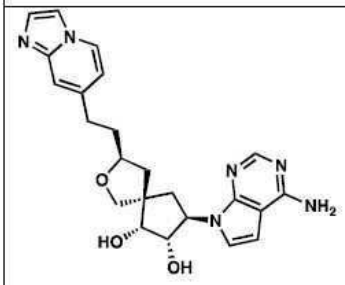
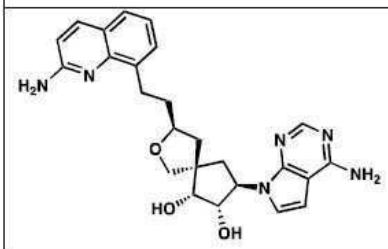
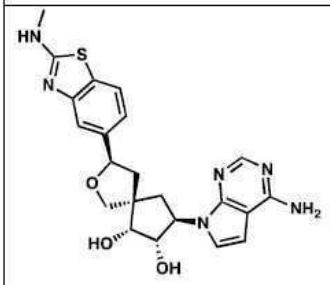
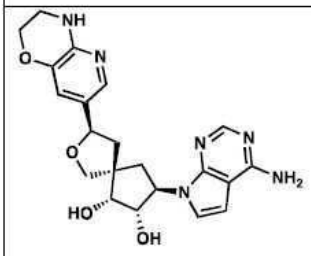
[0718]

	-8.60	2.36
	-9.25	-34.32
	-9.21	-28.00
	-9.41	-27.19
	-9.47	-52.92

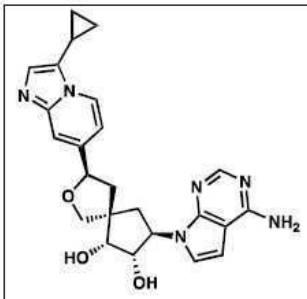
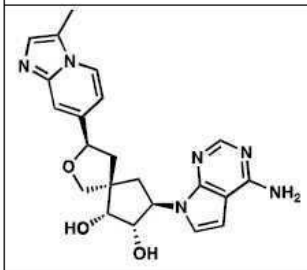
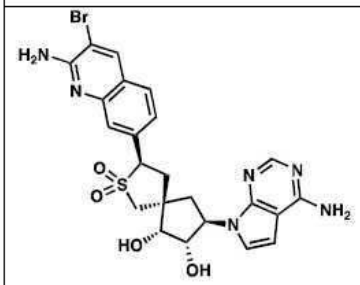
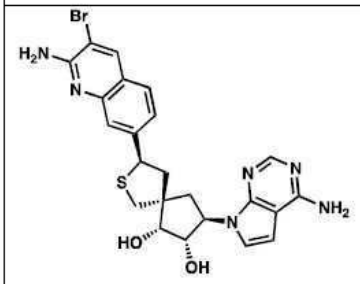
[0719]

[0720]

	-10.48	-50.07
	-4.13	142.75
	-9.91	-18.55
	-9.90	-52.45
	-9.95	-51.74

	-9.39	-21.66
	-10.24	-50.13
	-8.69	-8.81
	-9.70	-20.00
	-10.10	-33.48

[0721]

	-8.39	-26.78
	-9.87	-50.30
	-8.29	-15.42
	-7.69	-10.32

[0722]