



등록특허 10-2710425



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년09월25일  
(11) 등록번호 10-2710425  
(24) 등록일자 2024년09월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 471/04* (2006.01) *A61K 31/5513* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01) *C07D 403/12* (2006.01)  
*C07D 403/14* (2006.01) *C07D 409/12* (2006.01)  
*C07D 409/14* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*C07D 471/04* (2022.08)  
*A61K 31/5513* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7007849
- (22) 출원일자(국제) 2016년08월19일  
심사청구일자 2021년05월17일
- (85) 번역문제출일자 2018년03월20일
- (65) 공개번호 10-2018-0043314
- (43) 공개일자 2018년04월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/GB2016/052565
- (87) 국제공개번호 WO 2017/032983  
국제공개일자 2017년03월02일

(30) 우선권주장  
1514928.9 2015년08월21일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문헌

JP2012516896 A\*

WO2015028850 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 강신건

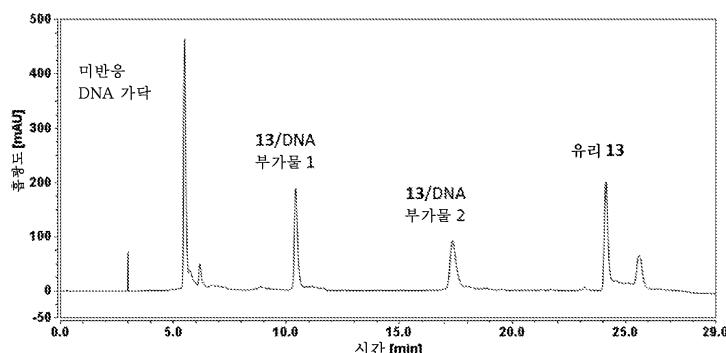
(54) 발명의 명칭 항증식 활성을 갖는 피페리디노벤조디아제핀 화합물

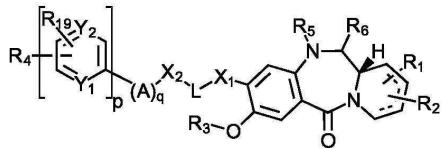
**(57) 요약**

본 발명은 의약, 예컨대 항증식제로서 유용한, 방향족 기에 연결된 3개의 융합된 6-7-6-원 고리를 포함하는 피리디노벤조디아제핀 (PDD) 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. PDD는 화학식 (I) 및 그의 염 및 용매화물에 의해 나타내어질 수 있다.

(뒷면에 계속)

**대 표 도**





(I)

여기서 점선은 C1과 C2, C2와 C3, 및 C3과 C4 중 1개 이상 사이의 이중 결합의 임의적인 존재를 나타내고; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 치환기이고; R<sub>3</sub>은 H, C<sub>1-12</sub> 알킬 및 CH<sub>2</sub>Ph로부터 선택되고; R<sub>4</sub>는 임의로 치환된 페닐 및 C<sub>5-9</sub> 헤테로아릴 기로부터 선택되며, 단 임의로 치환된 C<sub>5-9</sub> 헤테로아릴은 인돌릴이 아니고; R<sub>19</sub>는 H 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>로부터 선택되고; Y<sub>1</sub>은 N 또는 CH이고; Y<sub>2</sub>는 N 또는 CH이고; 여기서 Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub> 중 적어도 1개는 CH이고; p는 0 또는 1이고; X<sub>1</sub>은 연결기이고; L는 링커 기이고; X<sub>2</sub>는 연결기이거나 또는 부재하고; q는 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택되고; A는



로부터 선택되고;

각각의 A1 기에 대해 Y<sub>3</sub> 및 Y<sub>4</sub> 중 1개는 N-R<sub>17</sub>, S 및 O로부터 선택되고; Y<sub>3</sub> 및 Y<sub>4</sub> 중 다른 것은 CH이고; Y<sub>5</sub>는 CH, N, S 및 COH로부터 선택되고; 각각의 A2 기에 대해 Y<sub>6</sub> 및 Y<sub>7</sub> 중 1개는 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고; Y<sub>6</sub> 및 Y<sub>7</sub> 중 다른 것은 CH이고;

R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>은 독립적으로 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되고;

(i) R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 함께 이중 결합을 형성하거나; (ii) R<sub>5</sub>는 H이고, R<sub>6</sub>은 OH이나; 또는 (iii) R<sub>5</sub>는 H이고, R<sub>6</sub>은 OC<sub>1-6</sub> 알킬인 것 중 어느 하나이며; 단, p가 0이고, A가 A1인 경우에, (a) 적어도 1개의 A1 기에 대해 Y<sub>3</sub> 및 Y<sub>4</sub> 중 1개는 S 및 O로부터 선택되거나; 또는 (b) 적어도 1개의 A1 기에 대해 Y<sub>5</sub>는 S이거나; 또는 (c) R<sub>4</sub>는 피롤릴, 이미다졸릴, 임의로 치환된 피롤릴 또는 임의로 치환된 이미다졸릴이 아니다.

(52) CPC특허분류

*A61P 35/00* (2018.01)

*C07D 403/12* (2013.01)

*C07D 403/14* (2013.01)

*C07D 409/12* (2013.01)

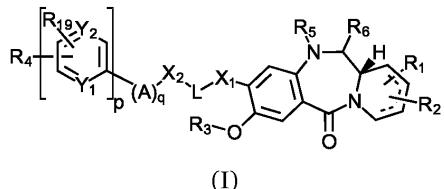
*C07D 409/14* (2013.01)

## 명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물.



여기서

접선은 C1과 C2, C2와 C3, 및 C3과 C4 중 1개 이상 사이의 이중 결합의 임의적인 존재를 나타내고;

$R_1 \equiv R_7$ ,  $=CH_2$ ,  $=CH-(CH_2)_m-CH_3$ ,  $=O$ ,  $(CH_2)_m-OR_7$ ,  $(CH_2)_m-CO_2R_7$ ,  $(CH_2)_m-NR_7R_8$ ,  $O-(CH_2)_n-NR_7R_8$ ,  $NH-C(O)-R_7$ ,  $O-$   
 $(CH_2)_n-NH-C(O)-R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-C(O)-NH-R_7$ ,  $(CH_2)_m-SO_2R_7$ ,  $O-SO_2R_7$ ,  $(CH_2)_m-C(O)R_7$  및  $(CH_2)_m-C(O)NR_7R_8$ 로부터 선택되  
 고;

$R_2$ 는  $R_9$ ,  $CH_2$ ,  $=CH-(CH_2)_m-CH_3$ ,  $=O$ ,  $(CH_2)_r-OR_9$ ,  $(CH_2)_r-CO_2R_9$ ,  $(CH_2)_r-NR_9R_{10}$ ,  $O-(CH_2)_s-NR_9R_{10}$ ,  $NH-C(O)-R_9$ ,  $O-$   
 $(CH_2)_s-NH-C(O)-R_9$ ,  $O-(CH_2)_s-C(O)-NH-R_9$ ,  $(CH_2)_r-SO_2R_9$ ,  $O-SO_2R_9$ ,  $(CH_2)_r-COR_9$  및  $(CH_2)_r-C(O)NR_9R_{10}$ 으로부터 선택되  
 고;

$R_3$ 은 H,  $C_{1-12}$  알킬 및  $CH_2Ph$ 로부터 선택되고;

R<sub>4</sub>는, OH, C<sub>1-6</sub> 알킬, OC<sub>1-6</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>; C(=O)-NH-R<sub>24</sub> 및 C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=NH)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 페닐 및 C<sub>5-9</sub> 헤테로아릴 기로부터 선택되며; 단 임의로 치환된 C<sub>5-9</sub> 헤�테로아릴은 임돌릴이 아니고;

$R_{19}$ 는 H 및  $(CH_2)_t-NR_{20}R_{21}$ 로부터 선택되고;

$Y_1$ 은 N 또는 CH이고;

$Y_2$ 는 N 또는 CH이고; 여기서  $Y_1$  및  $Y_2$  중 적어도 1개는 CH이고;

$p$ 는 0 또는 1이고;

j, m, r 및 t는 독립적으로 0 내지 6의 정수로부터 선택되고;

k, n 및 s는 독립적으로 1 내지 6의 정수로부터 선택되고;

$X_1 \equiv$  O, S, NR<sub>13</sub>, CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>O, C(=O), C(=O)NR<sub>13</sub>, NR<sub>13</sub>C(=O), O-C(O) 및 C(O)-O로부터 선택되고;

L은 아미노산, 2 내지 6개의 아미노산을 갖는 펩티드 쇄, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌 쇄, 파라포름알데히드 쇄  $-(\text{OCH}_2)_{1-12}-$ , 폴리에틸렌 글리콜 쇄  $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{1-6}-$ 으로부터 선택되고, 상기 쇄에는 O, S 및/또는 NH 기 및/또는 C<sub>5-9</sub> 헤테로아릴렌 및/또는 페닐렌 중 1개 이상이 개재될 수 있고;

$X_2$ 는 0, S,  $\text{NR}_{15}$ ,  $\text{CR}_{15}\text{R}_{16}$ ,  $\text{CR}_{15}\text{R}_{16}0$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)\text{NR}_{15}$ ,  $\text{NR}_{15}C(=O)$ ,  $0-C(0)$  및  $C(0)-0$ 로부터 선택되거나 또는 부재하고;

$a$ 는 1이고;

A는



로부터 선택되고;

각각의 A1 기에 대해  $Y_3$  및  $Y_4$  중 1개는 독립적으로 N-R<sub>17</sub>, S 및 O로부터 선택되고;  $Y_3$  및  $Y_4$  중 다른 것은 CH이 고;  $Y_5$ 는 독립적으로 CH, N, S 및 COH로부터 선택되고;

각각의 A<sub>2</sub> 기에 대해 Y<sub>6</sub> 및 Y<sub>7</sub> 중 1개는 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고; Y<sub>6</sub> 및 Y<sub>7</sub> 중 다른 것은 CH이고;

R<sub>7</sub> 및 R<sub>9</sub>는 독립적으로 H, C<sub>1-12</sub> 알킬, C<sub>5-9</sub> 헤테로아릴, C<sub>6-15</sub> 헤테로아릴알킬, 폐닐 및 C<sub>7-12</sub> 아르알킬 기로부터 선택되고; 여기서 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 폐닐 및 아르알킬기는 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환되고;

$R_{24}$ 는, OH,  $C_{1-6}$  알킬,  $OC_{1-6}$  알킬,  $(CH_2)_j-CO_2R_{11}$ ,  $O-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$ ,  $(CH_2)_j-NR_{11}R_{12}$ ,  $C(=O)-NH-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$  및  $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NR_{11}R_{12}$ 로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

$R_8$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 독립적으로  $H$  및  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되고;

(i)  $R_5$  및  $R_6$ 은 함께 이중 결합을 형성하거나;

(ii)  $R_5$ 는  $H$ 이고,  $R_6$ 은  $OH$ 이거나; 또는

(iii)  $R_5$ 는  $H$ 이고,  $R_6$ 은  $OC_{1-6}$  알킬인 것

중 어느 하나이며;

단,  $p$ 가 0이고,  $A$ 가  $A_1$ 인 경우에,

(a) 적어도 1개의 A1 기에 대해  $Y_3$  및  $Y_4$  중 1개는 S 및 0로부터 선택되거나; 또는

(b) 적어도 1개의 A1 기에 대해  $Y_5$ 는 S이거나; 또는

(c)  $R_4$ 는 피롤릴, 이미다졸릴, 임의로 치환된 피롤릴 또는 임의로 치환된 이미다졸릴이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서,  $R_{24}$ 는  $-C_6H_4-(CH_2)_j-R_{18}$ 이고, 여기서  $R_{18}$ 은  $CO_2R_{11}$  및  $NR_{11}R_{12}$ 로부터 선택된 것인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_1$ 은  $R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-NH-C(O)-R_7$  및  $O-(CH_2)_n-C(O)-NH-R_7$ 로부터 선택된 것인 화학식 (1)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, R<sub>2</sub>는 H인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_3$ 은 메틸 및 에틸로부터 선택된 것인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용

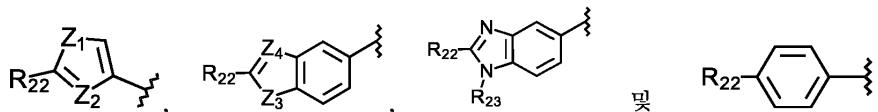
매화물.

### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_4$ 는, OH,  $C_{1-6}$  알킬,  $OC_{1-6}$  알킬,  $(CH_2)_j-CO_2R_{11}$ ,  $O-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$ ,  $(CH_2)_j-NR_{11}R_{12}$ ,  $C(=O)-NH-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$ ;  $C(=O)-NH-C_6H_4-(CH_2)_j-R_{18}$  및  $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NR_{11}R_{12}$ 로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 폐닐, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴 및 벤조티아졸릴로부터 선택된 것인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물.

### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_4$ 는



로부터 선택되고;

여기서  $Z_1$ 은 NH, N-CH<sub>3</sub>, S 및 O로부터 선택되고;

$Z_2$ 는 CH 및 N으로부터 선택되고;

$Z_3$ 은 S 및 O로부터 선택되고;

$Z_4$ 는 CH 및 N으로부터 선택되고;

$R_{22}$ 는  $(CH_2)_jCO_2R_{11}$ ,  $(CH_2)_jNR_{11}R_{12}$  및  $C(=O)-NH-C_6H_4-(CH_2)_j-R_{18}$ 로부터 선택되고;

$R_{18}$ 은  $CO_2R_{11}$  및  $NR_{11}R_{12}$ 로부터 선택되고;

$j$ 는 0 내지 6의 정수로부터 선택되고;

$R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 독립적으로 H 및  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되고;

$R_{23}$ 은 H 및  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택된 것인

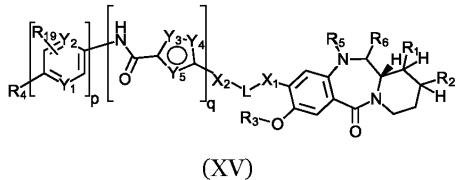
화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물.

### 청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서,  $R_5$  및  $R_6$ 은 함께 이중 결합을 형성하는 것인 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물.

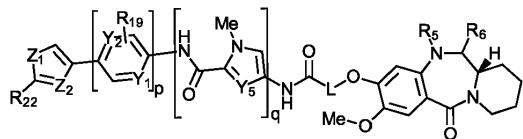
### 청구항 9

제1항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물.

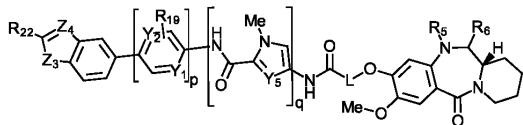


## 청구항 10

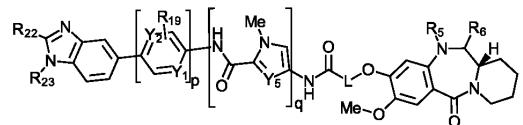
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물.



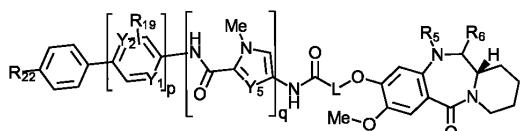
(XVI);



(XVII);



(XVIII); 및



(XIX)

여기서 q는 1이고;

p는 0 또는 1이고;

L은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌 쇄이고;

Y<sub>1</sub>은 N 또는 CH이고;

Y<sub>2</sub>는 N 또는 CH이고; 여기서 Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub> 중 적어도 1개는 CH이고;

Y<sub>5</sub>는 CH 및 N으로부터 선택되고;

Z<sub>1</sub>은 O, S, NH 및 N-CH<sub>3</sub>으로부터 선택되고;

Z<sub>2</sub>는 CH 및 N으로부터 선택되고;

Z<sub>3</sub>은 S 및 O로부터 선택되고;

Z<sub>4</sub>는 CH 및 N으로부터 선택되고;

R<sub>22</sub>는 (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 및 C(=O)-NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-R<sub>18</sub>로부터 선택되고;

R<sub>18</sub>은 CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub> 및 NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택되고;

R<sub>19</sub>는 H 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>로부터 선택되고;

j 및 t는 독립적으로 0 내지 6의 정수로부터 선택되고;

R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> 및 R<sub>23</sub>은 독립적으로 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되고;

(i) R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 함께 이중 결합을 형성하거나;

(ii) R<sub>5</sub>는 H이고, R<sub>6</sub>은 OH이거나; 또는

(iii) R<sub>5</sub>는 H이고, R<sub>6</sub>은 OC<sub>1-6</sub> 알킬인 것

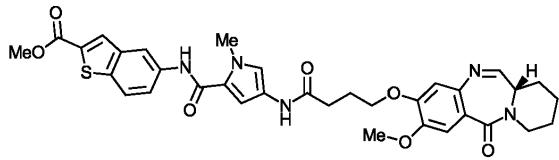
중 어느 하나이며;

단, 화합물이 (XVI)이고, p가 0인 경우에, 상기 Z<sub>i</sub>은 0 및 S로부터 선택된다.

### 청구항 11

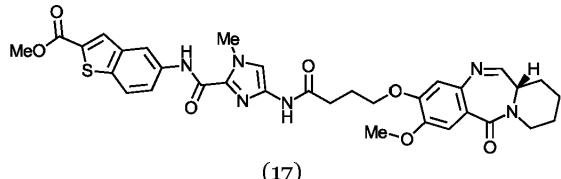
제1항 또는 제2항에 있어서, 하기로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물:

(a) 메틸 (S)-5-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]페리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (13);



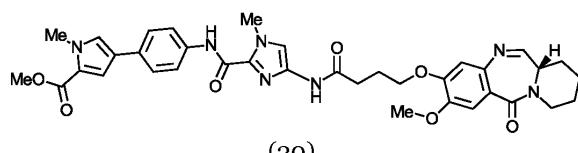
(13)

(b) 메틸 (S)-5-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]페리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)-벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (17);



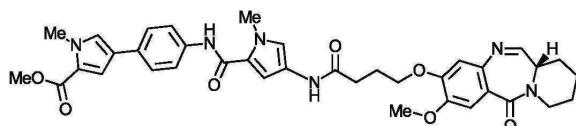
(17)

(c) 메틸 (S)-4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (20);



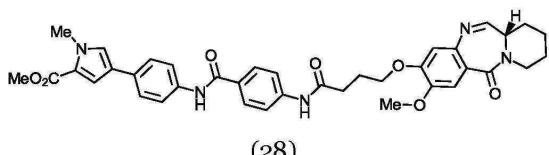
(20)

(d) 메틸 (S)-4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (24);



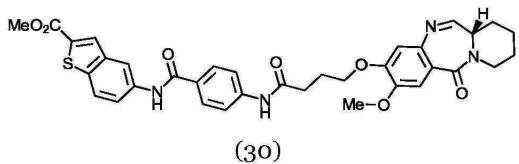
(24)

(e) 메틸 (S)-4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-벤즈아미도)페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (28);

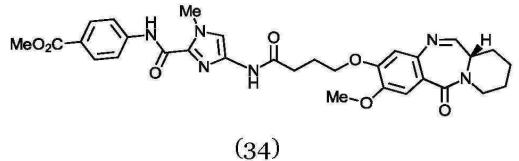


(28)

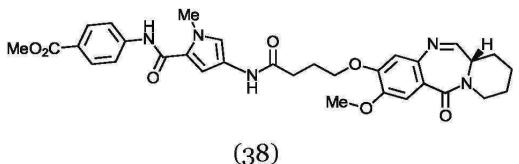
(f) 메틸 (S)-5-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]파리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (30);



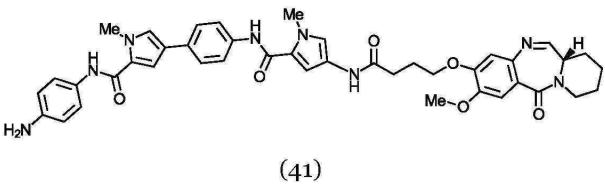
(g) 메틸 (S)-4-((4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]파리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)-벤조에이트 (34);



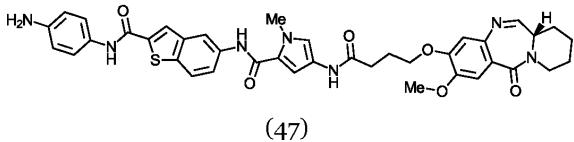
(h) 메틸 (S)-4-((4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]파리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-파롤-2-카르복스아미도)-벤조에이트 (38);



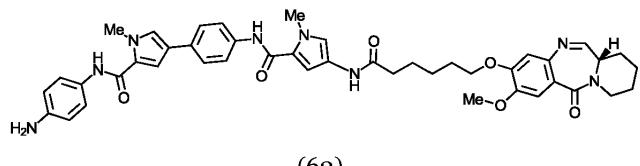
(i) (S)-N-(4-아미노페닐)-4-((4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]파리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-파롤-2-카르복스아미도)페닐)-1-메틸-1H-파롤-2-카르복스아미드 (41);



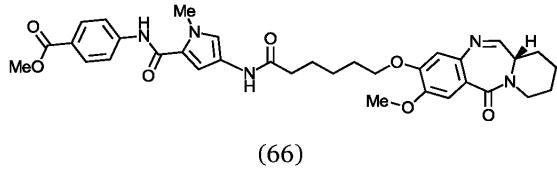
(j) (S)-N-(2-((4-아미노페닐)카르바모일)벤조[b]티오펜-5-일)-4-((4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]파리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-파롤-2-카르복스아미드 (47);



(k) 메틸 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-파롤-2-카르복스아미도)-벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (62);

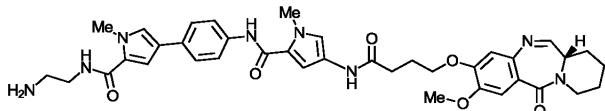


(l) (S)-N-(4-아미노페닐)-4-((6-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]파리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)헥산-아미도)-1-메틸-1H-파롤-2-카르복스아미드 (66);



및

(m) (S)-N-(2-아미노에틸)-4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로-벤조[e]피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미드 (68).



(68)

### 청구항 12

제1항 또는 제2항의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물을 포함하는, 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

### 청구항 13

제12항에 있어서, 증식성 질환이 방광암, 골암, 장암, 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 두경부암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 흑색종, 식도암, 구강암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 신암, 망막모세포종, 육종, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암 및 자궁암으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

### 청구항 14

제1항 또는 제2항의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물, 및 제약상 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는, 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

### 청구항 15

제14항에 있어서, 증식성 질환이 방광암, 골암, 장암, 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 두경부암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 흑색종, 식도암, 구강암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 신암, 망막모세포종, 육종, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암 및 자궁암으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

### 청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 표적화제에 직접적으로 또는 간접적으로 연결되어 표적화된 접합체를 제공하는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 염 또는 용매화물.

### 청구항 17

삭제

### 청구항 18

삭제

## 발명의 설명

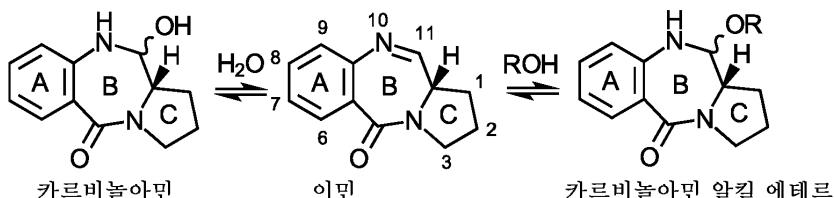
### 기술 분야

[0001] 본 발명은 3개의 융합된 6-7-6-원 고리를 포함하는 피리디노벤조디아제핀 (PDD)에 관한 것이다. 특히, 이는 의약, 특히 항증식제로서 유용한, A-고리를 통해 방향족 기에 연결된 PDD 기를 포함하는 화합물 및 그의 제약상

허용되는 염에 관한 것이다.

## 배경기술

[0002] 피리디노벤조디아제핀 (PDD)은 피롤로벤조디아제핀 (PBD)과 관련된 구조이다. 피롤로벤조디아제핀 (PBD)은, 그 중 일부가 서열-선택적 DNA 작은 흠 결합체인 것으로 제시된 바 있는 화합물의 군이다. PBD는 스트렙토미세스 (*Streptomyces*) 종에서 최초로 발견되었다 (1-5). 이들은 성질상 트리시클릭이며, 안트라닐레이트 (A 고리), 디아제핀 (B 고리) 및 피롤리딘 (C 고리)을 포함하는 융합된 6-7-5-원 고리로 구성된다 (3). 이들은 친전자성 N10=C11 아민 기 (하기 제시된 바와 같음), 또는 수화된 등가물인 카르비놀아민 [NH-CH(OH)], 또는 카르비놀아민 알킬 에테르 ([NH-CH(OR, 여기서 R = 알킬임)]를 특징으로 하며, 이는 DNA 내 구아닌의 C2-아미노 기에 대한 공유 결합을 형성하여 DNA 부가물을 형성할 수 있다 (6).



[0003]

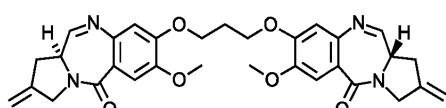
[0004] 천연 생성물은 (S)-배위를 갖는 키랄 C11a-위치에 의해 유도된 오른손 방향 길이방향 트위스트로 인해 탁월한 적합도 (즉, 우수한 "이소나선성")로 DNA 헬리스의 작은 흠에서 상호작용한다 (6). DNA 부가물은 전사 인자의 결합 (7-9) 및 효소 예컨대 엔도뉴클레아제 (10, 11) 및 RNA 폴리머라제 (12)의 기능을 포함한 다수의 생물학적 과정을 억제하는 것으로 보고된 바 있다. PBD 단량체 (예를 들어, 안트라마이신)는 풋프린팅 (6), NMR (13, 14), 분자 모델링 (15) 및 X선 결정학 (16)에 의해, 3개의 염기 쌍에 걸쳐 있고 서열 5'-Pu-G-Pu-3' (여기서 Pu = 퓨린이고, G는 반응하는 구아닌임)에 대한 열역학적 선호도 (17) 및 Py-5-Py (여기서 Py = 피리미딘임)에 대한 동적 선호도를 갖는 것으로 제시된 바 있다.

[0005] PBD는 반 데르 발스, 수소 결합 및 정전기적 상호작용을 통해 저에너지 결합 서열 (즉, 5'-Pu-G-Pu-3' 트리플렛)에 먼저 위치함으로써 DNA와 상호작용하는 것으로 여겨진다 (7). 이어서, 일단 제위치이면, 중심 구아닌의 엑소시클릭 C2-아미노 기에 의한 친핵성 공격이 일어나서 공유 부가물을 형성한다 (7). 일단 결합되면, PBD는 DNA 작은 흠 내에 앵커링되도록 유지되어, DNA 헬리스의 무시할만한 왜곡을 유발함으로써 DNA 복구를 회피한다 (16). 작은 흠 내에서 부가물을 형성하고 DNA를 가교시키는 PBD의 능력은, 이들이 DNA 프로세싱을 방해하는 것을 가능하게 하며, 따라서 항종식제로서의 용도에 대한 그의 잠재력을 가능하게 한다.

[0006] 최초의 PBD인 안트라마이신 (18), 토마마이신 (19), 및 보다 최근의 해양 침전물 중 해양 침전물 스트렙토미세스 종으로부터의 유사바마이신 (20)을 포함한 다수의 단량체 PBD 구조가 스트렙토미세스 종으로부터 단리되었다. 이는 검토된 바와 같이 넓은 범위의 합성 유사체의 개발로 이어져 왔다 (1, 21). 보다 최근에는, 그의 C8 위치를 통해 피롤 및 이미다졸에 연결된 다수의 단량체 PBD 구조가 WO 2007/039752, WO 2013/164593에 보고된 바 있다 (22-27).

[0007] WO 2010/091150은 그의 A-고리를 통해 연결된 6-7-6 고리계의 이량체를 개시하고 있다. WO 2015/028850은 그의 방향족 A-고리에 부착된 포스핀 옥시드 함유 링커를 통해 연결된 6-7-5 고리계 PBD 이량체를 개시하고 있다. 추가로, WO 2015/028850은 주요 포스핀 옥시드 함유 링커를 통해 연결된 6-7-6 고리계를 함유하는 이량체 화합물을 개시하고 있다.

[0008] 다양한 PBD는, 예를 들어 WO 00/12508, WO 2004/087711에서 시험관내에서 세포독성제로서 작용하고, 예를 들어 WO 2011/117882, WO 2013/164593에서 동물 종양 모델에서 생체내에서 항종양제로서 작용하는 것으로 제시된 바 있다. 게다가, C8/C8'-연결된 PBD 이량체 SJG-136 (28, 29)는 백혈병 및 난소암에 대해 I상 임상이 완료되었으며 (30), II상 연구를 진행하기에 충분한 치료 이익을 나타낸 바 있다.

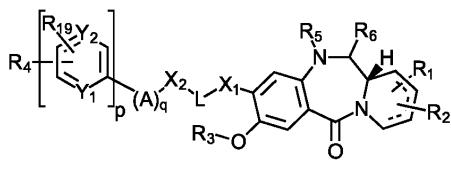


SJG-136

- [0010] 그러나, SJG-136의 I상 임상 평가로부터의 결과는, 약물이 하지 부종 및 피로를 포함한 여러 유해 효과를 유발하였음을 밝혀내었다 (31).
- [0011] 따라서, 다양한 증식성 질환의 치료에 대해 치료 활성인, PBD와 관련된 추가의 화합물이 필요하다.
- [0012] 본 출원은, PBD와 관련되어 있지만 PBD의 5-원 C-고리에 비해 확장된 6-원 C-고리를 함유하는 페리디노벤조디아제핀 (PDD)을 보고한다. 본 발명자들은 PDD 접합체가 세포독성과 같은 특성 및 유효 화합물을 생성시키는 DNA 결합을 제공하는 것을 발견하였다.
- [0013] 본 발명은 선행 기술과 연관된 문제(들)를 극복하려는 것이다.

### 발명의 내용

- [0014] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물을 제공한다.



(I)

[0015]

여기서

- [0017] 점선은 C1과 C2, C2와 C3, 및 C3과 C4 중 1개 이상 사이의 이중 결합의 임의적인 존재를 나타내고;
- [0018] R<sub>1</sub>은 R<sub>7</sub>, =CH<sub>2</sub>, =CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub>, =O, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OR<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>, NH-C(O)-R<sub>7</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH-C(O)-R<sub>7</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)-NH-R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, O-SO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)R<sub>7</sub> 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C(O)NR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>로부터 선택되고;
- [0019] R<sub>2</sub>는 R<sub>9</sub>, =CH<sub>2</sub>, =CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CH<sub>3</sub>, =O, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-OR<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, NH-C(O)-R<sub>9</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-NH-C(O)-R<sub>9</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-C(O)-NH-R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, O-SO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-COR<sub>9</sub> 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-C(O)NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>으로부터 선택되고;
- [0020] R<sub>3</sub>은 H, C<sub>1-12</sub> 알킬 및 CH<sub>2</sub>Ph로부터 선택되고;
- [0021] R<sub>4</sub>는 OH, C<sub>1-6</sub> 알킬, OC<sub>1-6</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>; C(=O)-NH-R<sub>24</sub> 및 C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=NH)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 페닐 및 C<sub>5-9</sub> 헤테로아릴 기로부터 선택되며; 단 임의로 치환된 C<sub>5-9</sub> 헤�테로아릴은 인돌릴이 아니고;
- [0022] R<sub>19</sub>는 H 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>로부터 선택되고;
- [0023] Y<sub>1</sub>은 N 또는 CH<sub>2</sub>이고;
- [0024] Y<sub>2</sub>는 N 또는 CH<sub>2</sub>이고; 여기서 Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub> 중 적어도 1개는 CH<sub>2</sub>이고;
- [0025] p는 0 또는 1이고;
- [0026] j, m, r 및 t는 독립적으로 0 내지 6의 정수로부터 선택되고;
- [0027] k, n 및 s는 독립적으로 1 내지 6의 정수로부터 선택되고;
- [0028] X<sub>1</sub>은 O, S, NR<sub>13</sub>, CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>, CR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>O, C(=O), C(=O)NR<sub>13</sub>, NR<sub>13</sub>C(=O), O-C(O) 및 C(O)-O로부터 선택되고;
- [0029] L은 아미노산, 2 내지 6개의 아미노산을 갖는 웹티드 쇄, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌 쇄, 파라포름알데히드 쇄 -(OCH<sub>2</sub>)<sub>1-12</sub>- , 폴리에틸렌 글리콜 쇄 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-으로부터 선택되고, 상기 쇄에는 O, S 및/또는 NH 기 및/또는 C<sub>3-9</sub> 헤�테로아릴렌 및/또는 페닐렌 중 1개 이상이 개재될 수 있고;

- [0030]  $X_2$ 는 0, S, NR<sub>15</sub>, CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, CR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>O, C(=O), C(=O)NR<sub>15</sub>, NR<sub>15</sub>C(=O), O-C(O) 및 C(O)-O로부터 선택되거나 또는 부재하고;

- [0031] q는 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택되고;

- [0032] A는



- [0033]

- [0034]로부터 선택되고;

- [0035] 각각의 A1 기에 대해  $Y_3$  및  $Y_4$  중 1개는 독립적으로 N-R<sub>17</sub>, S 및 O로부터 선택되고;  $Y_3$  및  $Y_4$  중 다른 것은 CH이 고;  $Y_5$ 는 독립적으로 CH, N, S 및 COH로부터 선택되고;

- [0036] 각각의 A<sub>2</sub> 기에 대해 Y<sub>6</sub> 및 Y<sub>7</sub> 중 1개는 돌립적으론 N 및 CH로부터 선택되고; Y<sub>6</sub> 및 Y<sub>7</sub> 중 다른 것은 CH이고;

- [0037] R<sub>7</sub> 및 R<sub>9</sub>는 독립적으로 H, C<sub>1-12</sub> 알킬, C<sub>5-9</sub> 헤테로아릴, C<sub>6-15</sub> 헤테로아릴알킬, 폐닐 및 C<sub>7-12</sub> 아르알킬 기로부터 선택되고; 여기서 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 폐닐 및 아르알킬기는 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환되고;

- [0038] R<sub>24</sub>는, OH, C<sub>1-6</sub> 알킬, OC<sub>1-6</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 및 C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=NH)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 페닐이고;

- [0039]  $R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 독립적으로 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되고;

- [0040] (i)  $R_5$  및  $R_6$ 을 함께 이중 결합을 형성하거나;

- [0041] (ii)  $R_5$ 는  $H\Theta$ 이고,  $R_6$ 은  $O\Theta$ 이거나; 또는

- [0042] (iii)  $R_c$ 는  $H_0$ 이고  $R_c$ 은  $OC_{1,2}$  암석의 경

- [0013] 줄 염는 학습의 면:

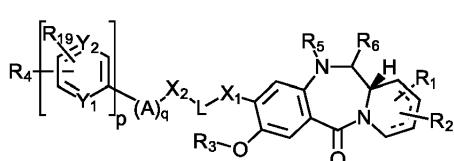
- [0044] 단, B가 0이고 A가 A1의 경우에

- [0045] (a) 젖여도 1개의 A1 기에 대해  $Y_2$  및  $Y_4$  총 1개는 S 및 O로부터 선택될 거나; 또는

- [0046] (b) 절여도 1개의 A1 기에 대해  $y_i$ 는  $S$ 이거나: 또는

- [0047] (c) R 는 파울리 이미지처럼 이인으로 치환된 파울리 또는 이인으로 치환된 이미지처럼 안된다.

- [0048] 보 반면에 한한시 (1)의 한한문 및 그 외 영 미 유태한문을 제공한다.



(1)

- 500501

여기서

- [0031] 접선은 C1과 C2, C2와 C3, C3과 C4 등 1개 이상 사이의 이중 셜프의 담수적인 문제를 나타내고,

- $$[0052] \quad R_1 \stackrel{\text{def}}{=} R_7, \quad =CH_2, \quad =CH-(CH_2)_m-CH_3, \quad =O, \quad (CH_2)_m-OR_7, \quad (CH_2)_m-CO_2R_7, \quad (CH_2)_m-NR_7R_8, \quad O-(CH_2)_n-NR_7R_8, \quad NH-C(O)-R_7, \quad O-$$

$(CH_2)_n-NH-C(O)-R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-C(O)-NH-R_7$ ,  $(CH_2)_m-SO_2R_7$ ,  $O-SO_2R_7$ ,  $(CH_2)_m-C(O)R_7$  및  $(CH_2)_m-C(O)NR_7R_8$ 로부터 선택되고;

[0053]  $R_2$ 는  $R_9$ ,  $=CH_2$ ,  $=CH-(CH_2)_r-CH_3$ ,  $=O$ ,  $(CH_2)_r-OR_9$ ,  $(CH_2)_r-CO_2R_9$ ,  $(CH_2)_r-NR_9R_{10}$ ,  $O-(CH_2)_s-NR_9R_{10}$ ,  $NH-C(O)-R_9$ ,  $O-(CH_2)_s-NH-C(O)-R_9$ ,  $O-(CH_2)_s-C(O)-NH-R_9$ ,  $(CH_2)_r-SO_2R_9$ ,  $O-SO_2R_9$ ,  $(CH_2)_r-COR_9$  및  $(CH_2)_r-C(O)NR_9R_{10}$ 으로부터 선택되고;

[0054]  $R_3$ 은 H,  $C_{1-12}$  알킬 및  $CH_2Ph$ 로부터 선택되고;

[0055]  $R_4$ 는, OH,  $C_{1-6}$  알킬,  $OC_{1-6}$  알킬,  $(CH_2)_j-CO_2R_{11}$ ,  $O-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$ ,  $(CH_2)_j-NR_{11}R_{12}$ ,  $C(=O)-NH-(CH_2)_k-NR_{11}R_{12}$ ;  $C(=O)-NH-C_6H_4-(CH_2)_j-R_{18}$  및  $C(=O)-NH-(CH_2)_k-C(=NH)NR_{11}R_{12}$ 로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 페닐 및  $C_{5-9}$  헤테로아릴 기로부터 선택되며; 단 임의로 치환된  $C_{5-9}$  헤�테로아릴은 인돌릴이 아니고;

[0056]  $R_{19}$ 는 H 및  $(CH_2)_t-NR_{20}R_{21}$ 로부터 선택되고;

[0057]  $Y_1$ 은 N 또는 CH이고;

[0058]  $Y_2$ 는 N 또는 CH이고; 여기서  $Y_1$  및  $Y_2$  중 적어도 1개는 CH이고;

[0059] p는 0 또는 1이고;

[0060] j, m, r 및 t는 독립적으로 0 내지 6의 정수로부터 선택되고;

[0061] k, n 및 s는 독립적으로 1 내지 6의 정수로부터 선택되고;

[0062]  $X_1$ 은 O, S,  $NR_{13}$ ,  $CR_{13}R_{14}$ ,  $CR_{13}R_{14}O$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)NR_{13}$ ,  $NR_{13}C(=O)$ ,  $O-C(O)$  및  $C(O)-O$ 로부터 선택되고;

[0063] L은 아미노산, 2 내지 6개의 아미노산을 갖는 웹티드 쇄, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌 쇄, 파라포름알데히드 쇄  $-(OCH_2)_{1-12}-$ , 폴리에틸렌 글리콜 쇄  $-(OCH_2CH_2)_{1-6}-$ 으로부터 선택되고, 상기 쇄에는 O, S 및/또는 NH 기 및/또는  $C_{3-9}$  헤�테로아릴렌 및/또는 페닐렌 중 1개 이상이 개재될 수 있고;

[0064]  $X_2$ 는 O, S,  $NR_{15}$ ,  $CR_{15}R_{16}$ ,  $CR_{15}R_{16}O$ ,  $C(=O)$ ,  $C(=O)NR_{15}$ ,  $NR_{15}C(=O)$ ,  $O-C(O)$  및  $C(O)-O$ 로부터 선택되거나 또는 부재하고;

[0065] q는 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택되고;

[0066] A는



A1

A2

[0067]

로부터 선택되고;

[0069] 각각의 A1 기에 대해  $Y_3$  및  $Y_4$  중 1개는 독립적으로  $NR_{17}$ , S 및 O로부터 선택되고;  $Y_3$  및  $Y_4$  중 다른 것은 CH이고;  $Y_5$ 는 독립적으로 CH, N, S 및 COH로부터 선택되고;

[0070] 각각의 A2 기에 대해  $Y_6$  및  $Y_7$  중 1개는 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고;  $Y_6$  및  $Y_7$  중 다른 것은 CH이고;

[0071]  $R_7$  및  $R_9$ 는 독립적으로 H,  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{5-9}$  헤�테로아릴,  $C_{6-15}$  헤�테로아릴알킬, 페닐 및  $C_{7-12}$  아르알킬 기로부터 선택되고; 여기서 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 페닐 및 아르알킬기는  $C_{1-6}$  알킬, OH,  $OC_{1-6}$  알킬로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환되고;

- [0072]  $R_{18}$ 은  $CO_2R_{11}$  및  $NR_{11}R_{12}$ 로부터 선택되고;
- [0073]  $R_8$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 독립적으로  $H$  및  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되고;
- [0074] (i)  $R_5$  및  $R_6$ 은 함께 이중 결합을 형성하거나;
- [0075] (ii)  $R_5$ 는  $H$ 이고,  $R_6$ 은  $OH$ 이거나; 또는
- [0076] (iii)  $R_5$ 는  $H$ 이고,  $R_6$ 은  $OC_{1-6}$  알킬인 것
- [0077] 중 어느 하나이며;
- [0078] 단,  $p$ 가 0이고,  $A$ 가  $A1$ 인 경우에,
- [0079] (a) 적어도 1개의  $A1$  기에 대해  $Y_3$  및  $Y_4$  중 1개는  $S$  및  $O$ 로부터 선택되거나; 또는
- [0080] (b) 적어도 1개의  $A1$  기에 대해  $Y_5$ 는  $S$ 이거나; 또는
- [0081] (c)  $R_4$ 는 피롤릴, 이미다졸릴, 임의로 치환된 피롤릴 또는 임의로 치환된 이미다졸릴이 아니다.
- [0082] 추가 측면에서, 요법의 방법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물이 제공된다.
- [0083] 추가 측면에서, 의약으로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물이 제공된다.
- [0084] 추가 측면에서, 증식성 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물이 제공된다.
- [0085] 추가 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물, 및 제약상 허용되는 부형제, 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.
- [0086] 추가 측면에서, 본 발명은 증식성 질환을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물의 용도를 제공한다.
- [0087] 추가 측면에서, 본 발명은 증식성 질환을 앓고 있는 환자에게 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물 또는 본 발명의 제약 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 상기 환자의 치료 방법을 제공한다.
- [0088] 추가 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물은 단독으로 투여되거나, 또는 치료될 상태에 따라 동시에 또는 순차적으로 다른 처리와 조합되어 투여될 수 있다.
- [0089] 본 발명의 제약 조성물은 1종 이상 (예를 들어 2, 3 또는 4종)의 추가의 활성제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0090] 추가 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물은 표적화제 (예를 들어, 항체, 항체 단편, 호르몬 등)에 직접적으로 또는 간접적으로 연결되어 표적화된 접합체를 제공할 수 있다. 본 개시내용의 표적 접합체는 화학식 (I)의 1종 또는 다수의 화합물 (또는 그의 염 및 용매화물)을 함유할 수 있다. 다양한 표적 접합체가 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 특정한 측면에서 표적 접합체는, 화학식 (I)의 1종 이상의 화합물이 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 항체-약물 접합체이다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물은 표적화된 접합체에 대한 페이로드로서 사용될 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0091] 정의
- [0092] 하기 약어가 본 명세서 전반에 걸쳐 사용된다: Ac 아세틸; Alloc 알릴옥시카르보닐; BAIB 비스(아세톡시)아이오도벤젠/(디아세톡시아이오도)벤젠; Boc tert-부톡시카르보닐; BPD 벤조페리도디아제신; CBz 벤질옥시카르보닐; DBU 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔; DHP 디히드로피란; DMAP 4-디메틸아미노페리딘; DMF 디메틸포름아미드; DMSO 디메틸су 폭시드; EDC1 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드; Et 에틸; Et<sub>2</sub>O 디에틸 에테르; EtOAc 에틸 아세테이트; EtOH 에탄올; HATU (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]페리디늄 3-옥시드 혼사플루오로포스페이트); HMDST 혼사메틸디실라티안; iBu 이소-부틸; KOTBu 포타슘 t-부톡시드; L-셀렉트리드(L-Selectride) 리튬 트리-sec-부틸(히드라이드)보레이트; Me 메틸; MeOH 메탄올; PBD 폐롤로[2,1-c][1,4]벤조-디아제핀; PDD 폐리디노벤조디아제핀; PIFA 폐닐아이오딘(III) 비스[트리플루오로아세테

이트]; Ph 페닐; p-TSA /PTSA p-톨루엔술폰산; Pyr 피리딘; TBAF 테트라부틸암모늄 플루오라이드; TBS-C1/TBDMSCl tert-부틸디메틸실릴 클로라이드; TEA 트리에틸아민; TEMPO (2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘-1-일) 옥실; TFA 트리플루오로아세트산; THF 테트라히드로푸란; THP 테트라히드로페라닐; Troc 2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트 및 Ts (토실레이트) p-톨루엔 술폰산.

[0093] 화학적 치환기 또는 모이어티 (예를 들어, 알킬 기)와 함께 사용되는 경우에 "치환된"은, 원자가 요건이 충족되고 치환으로부터 화학적으로 안정한 화합물이 생성되는 한, 치환기 또는 모이어티의 1개 이상의 수소 원자가 1개 이상의 비-수소 원자 또는 기로 대체된 것을 의미한다.

[0094] "임의로 치환된"은 모기가 비치환될 수 있거나 또는 1개 이상의 치환기로 치환될 수 있는 것을 지칭한다. 적합하게는, 달리 명시되지 않는 한, 임의적인 치환기가 존재하는 경우에, 임의적인 치환된 모기는 1 내지 3개의 임의적인 치환기를 포함한다. 기가 "3개 이하의 기로 임의로 치환"될 수 있는 경우에, 이는 상기 기가 임의적인 치환기 중 0, 1, 2 또는 3개로 치환될 수 있는 것을 의미한다. 기가 "1 또는 2개의 임의적인 치환기로 임의로 치환"될 수 있는 경우에, 이는 상기 기가 임의적인 치환기 중 0, 1 또는 2개로 치환될 수 있는 것을 의미한다. 적합하게는 기는 0 또는 1개의 임의적인 치환기로 임의로 치환될 수 있다.

[0095] "독립적으로 선택된"은, 예를 들어 " $R_1$  및  $R_2$ 는 독립적으로 H, C<sub>1-12</sub> 알킬, 페닐, ...로부터 선택된다"는 전술의 문맥에서 사용되며, 관능기, 예를 들어  $R_1$ 의 각 경우가 화합물에서의  $R_1$  또는  $R_2$ 의 임의의 다른 경우와 독립적으로, 열거된 옵션으로부터 선택되는 것을 의미한다. 따라서, 예를 들어 화합물에서의  $R_1$ 의 제1 경우에 C<sub>1-12</sub> 알킬이 선택될 수 있고; 화합물에서의  $R_1$ 의 다음 경우에 페닐 기가 선택될 수 있고; 화합물에서의  $R_2$ 의 제1 경우에 H가 선택될 수 있다.

[0096] C<sub>1-12</sub> 알킬은 일반적으로 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지형 포화 탄화수소 기; 보다 적합하게는 C<sub>1-7</sub> 알킬; 보다 적합하게는 C<sub>1-6</sub> 알킬을 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, i-부틸, t-부틸, 펜트-1-일, 펜트-2-일, 펜트-3-일, 3-메틸부트-1-일, 3-메틸부트-2-일, 2-메틸부트-2-일, 2,2,2-트리메틸에트-1-일, n-헥실, n-헵틸 등을 포함한다.

[0097] "알킬렌"은 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-에 의해 예시된 바와 같이, 직쇄 또는 분지형일 수 있는 알칸으로부터 유도된 2가 라디칼을 지칭한다.

[0098] "아릴"은, 적어도 1개의 방향족 고리를 갖고 명시된 수의 그의 고리원을 구성하는 탄소 원자를 갖는 완전 불포화 모노시클릭, 비시클릭 및 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 지칭한다 (예를 들어, C<sub>6-14</sub> 아릴은 고리원으로서 6 내지 14개의 탄소 원자를 갖는 아릴 기를 지칭함). 아릴 기는 임의의 고리 원자에서 모기 또는 기재에 부착될 수 있으며, 이러한 부착 또는 치환이 원자가 요건을 위반하지 않는 한, 1개 이상의 비-수소 치환기를 포함할 수 있다. 아릴 기의 예는 페닐을 포함한다.

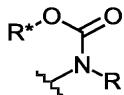
[0099] "C<sub>7-12</sub> 아르알킬"은, 7 내지 12개의 탄소 원자를 갖고 아릴 기로 치환된 알킬 기를 포함하는 아릴알킬 기를 지칭한다. 적합하게는 알킬 기는 C<sub>1-6</sub> 알킬 기이고, 아릴 기는 페닐이다. C<sub>7-12</sub> 아르알킬의 예는 벤질 및 페네틸을 포함한다. 일부 경우에 C<sub>7-12</sub> 아르알킬 기는 임의로 치환될 수 있으며, 임의로 치환된 C<sub>7-12</sub> 아르알킬 기의 예는 4-메톡실벤질이다.

[0100] "C<sub>5-9</sub> 혜테로아릴"은, 탄소이든지 또는 혜테로원자이든지 간에 5 내지 9개의 고리 원자를 포함하며, 이들 중 1 내지 5개가 고리 혜테로원자인 불포화 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 기를 지칭한다. 적합하게는, 임의의 모노시클릭 혜테로아릴 고리는 5 내지 6개의 고리 원자 및 1 내지 3개의 고리 혜테로원자를 갖는다. 적합하게는 각각의 고리 혜테로원자는 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택된다. 비시클릭 고리는 융합된 고리 계를 포함하고, 특히 5개의 고리 원자를 포함하는 모노시클릭 혜테로사이클이 벤젠 고리에 융합된 비시클릭 기를 포함한다. 혜테로아릴 기는 임의의 고리 원자에서 모기 또는 기재에 부착될 수 있으며, 이러한 부착 또는 치환이 원자가 요건을 위반하지 않거나 또는 화학적으로 불안정한 화합물을 생성시키지 않는 한, 1개 이상의 비-수소 치환기를 포함할 수 있다.

[0101] 모노시클릭 혜테로아릴 기의 예는 하기로부터 유도된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:

[0102] N<sub>1</sub>: 피롤, 피리딘;

- [0103] O<sub>1</sub>: 푸란;
- [0104] S<sub>1</sub>: 티오펜;
- [0105] N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: 옥사졸, 이속사졸, 이속사진;
- [0106] N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: 옥사디아졸 (예를 들어, 1-옥사-2,3-디아졸릴, 1-옥사-2,4-디아졸릴, 1-옥사-2,5-디아졸릴, 1-옥사-3,4-디아졸릴);
- [0107] N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>: 옥사트리아졸;
- [0108] N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: 티아졸, 이소티아졸;
- [0109] N<sub>2</sub>: 이미다졸, 피라졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진;
- [0110] N<sub>3</sub>: 트리아졸, 트리아진; 및
- [0111] N<sub>4</sub>: 테트라졸.
- [0112] 융합된 고리를 포함하는 혜테로아릴의 예는 하기로부터 유도된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다:
- [0113] O<sub>1</sub>: 벤조푸란, 이소벤조푸란;
- [0114] N<sub>1</sub>: 인돌, 이소인돌, 인돌리진, 이소인돌린;
- [0115] S<sub>1</sub>: 벤조티오푸란;
- [0116] N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: 벤족사졸, 벤즈이속사졸;
- [0117] N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: 벤조티아졸;
- [0118] N<sub>2</sub>: 벤즈이미다졸, 인다졸;
- [0119] O<sub>2</sub>: 벤조디옥솔;
- [0120] N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: 벤조푸라잔;
- [0121] N<sub>2</sub>S<sub>1</sub>: 벤조티아디아졸;
- [0122] N<sub>3</sub>: 벤조트리아졸; 및
- [0123] N<sub>4</sub>: 퓨린 (예를 들어, 아데닌, 구아닌), 프테리딘.
- [0124] "혜테로아릴렌"은 피리디닐렌 -(C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N)-에 의해 예시된 바와 같이, 혜테로아릴 기로부터 유도된 2가 라디칼을 지칭한다.
- [0125] "C<sub>6-15</sub> 혜테로아릴알킬"은 혜테로아릴 기로 치환된 알킬 기를 지칭한다. 적합하게는 알킬은 C<sub>1-6</sub> 알킬 기이고, 혜테로아릴 기는 상기 정의된 바와 같은 C<sub>5-9</sub> 혜테로아릴이다. C<sub>6-15</sub> 혜테로아릴알킬 기의 예는 피롤-2-일메틸, 피롤-3-일메틸, 피롤-4-일메틸, 피롤-3-일에틸, 피롤-4-일에틸, 이미다졸-2-일메틸, 이미다졸-4-일메틸, 이미다졸-4-일에틸, 티오펜-3-일메틸, 푸란-3-일메틸, 피리딘-2-일메틸, 피리딘-2-일에틸, 티아졸-2-일메틸, 티아졸-4-일메틸, 티아졸-2-일에틸, 피리미딘-2-일프로필 등을 포함한다.
- [0126] 질소 보호기
- [0127] 질소 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 바람직한 질소 보호기는 하기 화학식을 갖는 카르바메이트 보호기이다.



[0128]

[0129] 다수의 가능한 카르바메이트 질소 보호기는 본원에 참조로 포함되는 문헌 [pages 706 to 771 of Wuts, P.G.M. and Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>th</sup> Edition, Wiley-Interscience, 2007, 및 P. Kocienski, Protective Groups, 3rd Edition (2005)]에 열거되어 있다.

[0130]

특히 바람직한 보호기는 Alloc (알릴옥시카르보닐), Troc (2,2,2-트리클로로에틸 카르보네이트), Teoc [2-(트리메틸실릴)에톡시카르보닐], BOC (tert-부틸옥시카르보닐), Doc (2,4-디메틸펜트-3-일옥시카르보닐), Hoc (시클로헥실옥시-카르보닐), TcBOC (2,2,2-트리클로로-tert-부틸옥시카르보닐), Fmoc (9-플루오레닐메틸옥시카르보닐), 1-Adoc (1-아다만틸옥시카르보닐) 및 2-Adoc (2-아다만틸옥시카르보닐)를 포함한다.

[0131]

히드록실 보호기

[0132]

히드록실 보호기는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 다수의 적합한 기는 본원에 참조로 포함되는 문헌 [pages 16 to 366 of Wuts, P.G.M. and Greene, T.W., Protective Groups in Organic Synthesis, 4<sup>th</sup> Edition, Wiley-Interscience, 2007, 및 P. Kocienski, Protective Groups, 3rd Edition (2005)]에 기재되어 있다.

[0133]

특정한 관심 부류는 실릴 에테르, 메틸 에테르, 알킬 에테르, 벤질 에테르, 에스테르, 벤조에이트, 카르보네이트, 및 술포네이트를 포함한다.

[0134]

특히 바람직한 보호기는 THP (테트라하이드로파라닐 에테르)를 포함한다.

[0135]

"화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물"은 화학식 (I)의 화합물; 화학식 (I)의 화합물의 염; 화학식 (I)의 화합물의 용매화물; 및 화학식 (I)의 화합물의 염의 용매화물을 지칭한다.

[0136]

"약물", "약물 물질", "활성 제약 성분" 등은 치료를 필요로 하는 대상체의 치료에 사용될 수 있는 화합물 (예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 및 상기에 구체적으로 명명된 화합물)을 지칭한다.

[0137]

"부형제"는 약물의 생체이용률에 영향을 미칠 수 있지만 다르게는 약리학적으로 불활성인 임의의 물질을 지칭한다.

[0138]

"제약상 허용되는" 물질은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익-대-위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 대상체의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 그의 의도된 용도에 효과적인 물질을 지칭한다.

[0139]

"제약 조성물"은 1종 이상의 약물 물질 및 1종 이상의 부형제의 조합을 지칭한다.

[0140]

본원에 사용된 용어 "대상체"는 인간 또는 비-인간 포유동물을 지칭한다. 비-인간 포유동물의 예는 가축 동물 예컨대 양, 말, 소, 돼지, 염소, 토끼 및 사슴; 및 반려 동물 예컨대 고양이, 개, 설치류, 및 말을 포함한다.

[0141]

약물의 "치료 유효량"은, 대상체를 치료하여 목적하는 치료, 개선, 억제 또는 예방 효과를 유발하기에 효과적인 약물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 치료 유효량은 특히 대상체의 체중 및 연령 및 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0142]

"치료하는"은, 이러한 용어가 적용되는 장애, 질환 또는 상태의 역전, 완화, 진행 억제, 또는 예방, 또는 이러한 장애, 질환 또는 상태의 1종 이상의 증상의 역전, 완화, 진행 억제, 또는 예방을 지칭한다.

[0143]

"치료"는 바로 상기에 정의된 바와 같은 "치료하는" 작용을 지칭한다.

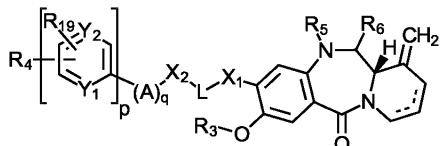
[0144]

본원에 사용된 용어 "포함하는"은 "적어도 부분적으로 포함한"을 의미하며, 포괄적 또는 개방형이도록 의도된다. 용어 "포함하는"을 포함하는 본 명세서 내의 각각의 진술을 해석하는 경우에, 상기 용어가 이어지는 것 또는 것들 이외의 특색, 요소 및/또는 단계가 또한 존재할 수 있다. 관련 용어 예컨대 "포함하다" 및 "포함 한다"도 동일한 방식으로 해석되어야 한다.

[0145]

R<sub>1</sub>

[0146]  $R_1$ 은  $R_7$ ,  $=CH_2$ ,  $=CH-(CH_2)_m-CH_3$ ,  $=O$ ,  $(CH_2)_m-OR_7$ ,  $(CH_2)_m-CO_2R_7$ ,  $(CH_2)_n-NR_7R_8$ ,  $O-(CH_2)_n-NR_7R_8$ ,  $NH-C(O)-R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-NH-C(O)-R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-C(O)-NH-R_7$ ,  $(CH_2)_m-SO_2R_7$ ,  $O-SO_2R_7$ ,  $(CH_2)_m-C(O)R_7$  및  $(CH_2)_m-C(O)NR_7R_8$ 로부터 선택된다.  $R_1$ 이  $=CH_2$ ,  $=CH-(CH_2)_m-CH_3$  및  $=O$ 로부터 선택되는 옵션에 대해, 이것이 부착되어 있는 C-고리의 탄소는 분자의 원자가 요건의 규칙을 충족시키기 위해 임의적인 이중 결합을 가질 수 없다. 예를 들어,  $R_1$ 이  $=CH_2$ 이며 C-고리의 융합된 탄소에 인접한 C-고리의 C1 위치에 위치하고,  $R_2$ 가 H인 경우에, 생성된 화학식 (I)의 화합물은 하기로서 나타내어질 수 있다.



[0147]

[0148] 적합하게는  $R_1$ 은  $R_7$ ,  $(CH_2)_m-OR_7$ ,  $(CH_2)_m-CO_2R_7$ ,  $(CH_2)_m-NR_7R_8$ ,  $O-(CH_2)_n-NR_7R_8$ ,  $NH-C(O)-R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-NH-C(O)-R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-C(O)-NH-R_7$ ,  $(CH_2)_m-SO_2R_7$ ,  $O-SO_2R_7$ ,  $(CH_2)_m-C(O)R_7$  및  $(CH_2)_m-C(O)NR_7R_8$ 로부터 선택된다.

[0149]

[0149] 적합하게는  $R_1$ 은  $R_7$ ,  $(CH_2)_m-OR_7$ ,  $(CH_2)_m-CO_2R_7$ ,  $(CH_2)_m-NR_7R_8$ ,  $O-(CH_2)_n-NR_7R_8$ ,  $NH-C(O)-R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-NH-C(O)-R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-C(O)-NH-R_7$ ,  $(CH_2)_m-C(O)R_7$  및  $(CH_2)_m-C(O)NR_7R_8$ 로부터 선택된다.

[0150]

[0150] 적합하게는  $R_1$ 은  $R_7$ ,  $OR_7$ ,  $CO_2R_7$ ,  $NR_7R_8$ ,  $NH-C(O)-R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-NH-C(O)-R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-C(O)-NH-R_7$ ,  $C(O)R_7$  및  $C(O)NR_7R_8$ 로부터 선택된다.

[0151]

[0151] 적합하게는  $R_1$ 은  $R_7$ ,  $OR_7$ ,  $CO_2R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-NH-C(O)-R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-C(O)-NH-R_7$ ,  $C(O)R_7$  및  $C(O)NR_7R_8$ 로부터 선택된다.

[0152]

[0152] 적합하게는  $R_1$ 은  $R_7$ ,  $O-(CH_2)_n-NH-C(O)-R_7$  및  $O-(CH_2)_n-C(O)-NH-R_7$ 로부터 선택된다.

[0153]

[0153] 일부 실시양태에서,  $R_1$ 은 H이다.

[0154]

$R_2$

[0155]

$R_2$ 는  $R_9$ ,  $(CH_2)_r-OR_9$ ,  $(CH_2)_r-CO_2R_9$ ,  $(CH_2)_r-NR_9R_{10}$ ,  $O-(CH_2)_s-NR_9R_{10}$ ,  $NH-C(O)-R_9$ ,  $O-(CH_2)_s-NH-C(O)-R_9$ ,  $O-(CH_2)_s-C(O)-NH-R_9$ ,  $(CH_2)_r-SO_2R_9$ ,  $O-SO_2R_9$ ,  $(CH_2)_r-COR_9$  및  $(CH_2)_r-C(O)NR_9R_{10}$ 으로부터 선택된다.

[0156]

[0156] 적합하게는  $R_2$ 는  $R_9$ ,  $(CH_2)_r-OR_9$ ,  $(CH_2)_r-CO_2R_9$ ,  $(CH_2)_r-NR_9R_{10}$ ,  $O-(CH_2)_s-NR_9R_{10}$ ,  $NH-C(O)-R_9$ ,  $O-(CH_2)_s-NH-C(O)-R_9$ ,  $O-(CH_2)_s-C(O)-NH-R_9$ ,  $(CH_2)_r-COR_9$  및  $(CH_2)_r-C(O)NR_9R_{10}$ 으로부터 선택된다.

[0157]

[0157] 적합하게는  $R_2$ 는  $R_9$ ,  $OR_9$ ,  $CO_2R_9$ ,  $NR_9R_{10}$ ,  $NH-C(O)-R_9$ ,  $O-(CH_2)_s-NH-C(O)-R_9$ ,  $O-(CH_2)_s-C(O)-NH-R_9$ ,  $COR_9$  및  $C(O)NR_9R_{10}$ 으로부터 선택된다.

[0158]

[0158] 적합하게는  $R_2$ 는  $R_9$ ,  $OR_9$ ,  $CO_2R_9$ ,  $O-(CH_2)_s-NH-C(O)-R_9$ ,  $O-(CH_2)_s-C(O)-NH-R_9$ ,  $COR_9$  및  $C(O)NR_9R_{10}$ 으로부터 선택된다.

[0159]

[0159] 적합하게는  $R_2$ 는  $R_9$ ,  $O-(CH_2)_s-NH-C(O)-R_9$  및  $O-(CH_2)_s-C(O)-NH-R_9$ 로부터 선택된다.

[0160]

[0160] 일부 실시양태에서,  $R_2$ 는 H이다.

[0161]

$R_3$

[0162]

[0162] 적합하게는  $R_3$ 은 H,  $C_{1-6}$  알킬 및  $CH_2Ph$ 로부터 선택된다.

[0163]

[0163] 적합하게는  $R_3$ 은 H, 메틸, 애틸 및  $CH_2Ph$ 로부터 선택된다.

- [0164] 보다 적합하게는 R<sub>3</sub>은 메틸 및 에틸로부터 선택된다.
- [0165] 보다 적합하게는 R<sub>3</sub>은 메틸이다.
- [0166] R<sub>4</sub>
- [0167] R<sub>4</sub>는, 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 페닐 및 C<sub>5-9</sub> 헤테로아릴 기로부터 선택된다. 따라서, R<sub>4</sub>에 대해 선택된 페닐 기 또는 C<sub>5-9</sub> 헤�테로아릴 기 중 임의의 것은 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환될 수 있다.
- [0168] 적합하게는 R<sub>4</sub>는, OH, C<sub>1-6</sub> 알킬, OC<sub>1-6</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>; C(=O)-NH-R<sub>24</sub> 및 C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=NH)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 페닐, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴 및 벤조티아졸릴로부터 선택된다.
- [0169] 적합하게는 R<sub>4</sub>는, OH, C<sub>1-6</sub> 알킬, OC<sub>1-6</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>; C(=O)-NH-R<sub>24</sub> 및 C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=NH)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택된 1 또는 2개의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 페닐, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴 및 벤조티아졸릴로부터 선택된다.
- [0170] 적합하게는 R<sub>4</sub>는, OH, C<sub>1-6</sub> 알킬, OC<sub>1-6</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>; C(=O)-NH-R<sub>24</sub> 및 C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=NH)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택된 1 또는 2개의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 페닐, N-메틸피롤릴, 티오페닐, N-메틸이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 벤조티오페닐, N-메틸벤조이미다졸릴 및 벤조티아졸릴로부터 선택된다.
- [0171] 적합하게는 R<sub>4</sub>는 OH, C<sub>1-6</sub> 알킬, OC<sub>1-6</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NH<sub>2</sub>, C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NH<sub>2</sub>; C(=O)-NH-R<sub>24</sub> 및 C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=NH)NH<sub>2</sub>로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된다.
- [0172] 적합하게는 R<sub>4</sub>는 임의로 치환된 C(=O)-NH-R<sub>24</sub>이고, 여기서 R<sub>24</sub>는 -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-R<sub>18</sub>이고, 페닐렌 기 -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-는 파라 치환된다.
- [0173] 적합하게는 R<sub>4</sub>는 OH, 메틸, 에틸, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NH<sub>2</sub> 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NH<sub>2</sub>로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된다.
- [0174] 적합하게는 R<sub>4</sub>는 1 또는 2개의 임의적인 치환기로 임의로 치환된다.
- [0175] 보다 적합하게는 R<sub>4</sub>는 1개의 임의적인 치환기로 임의로 치환된다.
- [0176] 보다 적합하게는 R<sub>4</sub>는
- [0177]
- [0178]로부터 선택되고;
- [0179]여기서 Z<sub>1</sub>은 NH, N-CH<sub>3</sub>, S 및 O로부터 선택되고;
- [0180]Z<sub>2</sub>는 CH 및 N으로부터 선택되고;
- [0181]Z<sub>3</sub>은 S 및 O로부터 선택되고;

[0182]  $Z_4$ 는 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0183]  $R_{22}$ 는  $(CH_2)_jCO_2R_{11}$ ,  $(CH_2)_jNR_{11}R_{12}$  및  $C(=O)-NH-C_6H_4-(CH_2)_j-R_{18}$ 로부터 선택되고;

[0184]  $R_{18}$ 은  $CO_2R_{11}$  및  $NR_{11}R_{12}$ 로부터 선택되고;

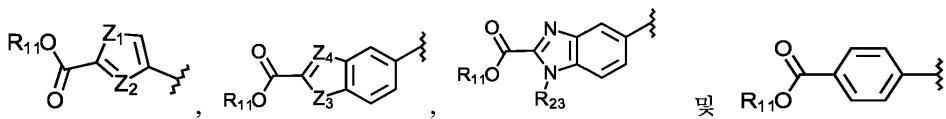
[0185]  $j$ 는 0 내지 6의 정수로부터 선택되고;

[0186]  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 독립적으로 H 및  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되고;

[0187]  $R_{23}$ 은 H 및  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택된다.

[0188] 과상선은 화학식 (I)의 화합물의 나머지 부분에 대한 상기  $R_4$  기의 부착 지점을 나타낸다.

[0189] 보다 적합하게는  $R_4$ 는



[0190]

로부터 선택되고;

[0192] 여기서  $Z_1$ 은 NH, N-CH<sub>3</sub>, S 및 O로부터 선택되고;

[0193]  $Z_2$ 는 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0194]  $Z_3$ 은 S 및 O로부터 선택되고;

[0195]  $Z_4$ 는 CH 및 N으로부터 선택되고;

[0196]  $R_{11}$ 은 H 및  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되고;

[0197]  $R_{23}$ 은 H 및  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택된다.

[0198]  $R_5$  및  $R_6$

[0199] 적합하게는 (iii)의 경우에  $R_5$ 는 H이고,  $R_6$ 은 O-CH<sub>3</sub> 및 O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>으로부터 선택된 OC<sub>1-6</sub> 알킬이다.

[0200] 가장 적합하게는, (i)  $R_5$  및  $R_6$ 은 함께 이중 결합을 형성한다.

[0201]  $R_7$

[0202] 적합하게는  $R_7$ 은 H,  $C_{1-12}$  알킬,  $C_{5-9}$  헤테로아릴,  $C_{6-15}$  헤테로아릴알킬, 페닐, 벤질 및 페네틸로부터 선택되고;

여기서 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 페닐 및 아르알킬 기는  $C_{1-6}$  알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환된다.

[0203] 적합하게는  $R_7$ 은 H,  $C_{1-12}$  알킬, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 인돌릴, N-메틸인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤조이미다졸릴, 벤조옥시졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤-3-일메틸, 피롤-4-일메틸, 이미다졸-2-일메틸, 이미다졸-4-일메틸, 티오펜-3-일메틸, 푸란-3-일메틸, 페닐, 벤질 및 페네틸로부터 선택되고; 여기서 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 페닐 및 아르알킬 기는  $C_{1-6}$  알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환된다.

[0204] 적합하게는  $R_7$ 은 H,  $C_{1-6}$  알킬, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 인돌릴, N-메틸인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤조이미다졸릴, 벤조옥시졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤-3-일메틸, 피롤-4-일메틸, 이미다졸-2-일메틸, 이미다졸-4-일메틸, 티오펜-3-일메틸, 푸란-3-일메틸, 페닐, 벤질 및 페네틸로부터 선택되고; 여기서 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 페

닐 및 아르알킬 기는 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환된다.

[0205] 적합하게는 R<sub>7</sub>은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, i-부틸, t-부틸, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 인돌릴, N-메틸인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤-3-일메틸, 피롤-4-일메틸, 이미다졸-2-일메틸, 이미다졸-4-일메틸, 티오펜-3-일메틸, 푸란-3-일메틸, 폐닐, 벤질 및 폐네틸로부터 선택되며, 이는 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환된다.

[0206] 적합하게는 R<sub>7</sub>은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, i-부틸, t-부틸, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 인돌릴, N-메틸인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 폐닐, 벤질 및 폐네틸로부터 선택되며, 이는 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환된다.

[0207] 일부 실시양태에서, R<sub>7</sub>은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, i-부틸, t-부틸로부터 선택된다.

[0208] R<sub>9</sub>

[0209] 적합하게는 R<sub>9</sub>는 H, C<sub>1-12</sub> 알킬, C<sub>5-9</sub> 헤테로아릴, C<sub>6-15</sub> 헤테로아릴알킬, 폐닐, 벤질 및 폐네틸로부터 선택되고; 여기서 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 폐닐 및 아르알킬 기는 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환된다.

[0210] 적합하게는 R<sub>9</sub>는 H, C<sub>1-12</sub> 알킬, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 인돌릴, N-메틸인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤-3-일메틸, 피롤-4-일메틸, 이미다졸-2-일메틸, 이미다졸-4-일메틸, 티오펜-3-일메틸, 푸란-3-일메틸, 폐닐, 벤질 및 폐네틸로부터 선택되고; 여기서 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 폐닐 및 아르알킬 기는 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환된다.

[0211] 적합하게는 R<sub>9</sub>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 인돌릴, N-메틸인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤-3-일메틸, 피롤-4-일메틸, 이미다졸-2-일메틸, 이미다졸-4-일메틸, 티오펜-3-일메틸, 푸란-3-일메틸, 폐닐, 벤질 및 폐네틸로부터 선택되고; 여기서 헤�테로아릴, 헤�테로아릴알킬, 폐닐 및 아르알킬 기는 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환된다.

[0212] 적합하게는 R<sub>9</sub>는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, i-부틸, t-부틸, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 인돌릴, N-메틸인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 피롤-3-일메틸, 피롤-4-일메틸, 이미다졸-2-일메틸, 이미다졸-4-일메틸, 티오펜-3-일메틸, 푸란-3-일메틸, 폐닐, 벤질 및 폐네틸로부터 선택되며, 이는 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환된다.

[0213] 적합하게는 R<sub>9</sub>는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, i-부틸, t-부틸, 피롤릴, N-메틸피롤릴, 푸라닐, 티오페닐, 이미다졸릴, N-메틸이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 인돌릴, N-메틸인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 폐닐, 벤질 및 폐네틸로부터 선택되며, 이는 C<sub>1-6</sub> 알킬, OH, OC<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택된 3개 이하의 기로 임의로 치환된다.

[0214] 일부 실시양태에서, R<sub>9</sub>는 H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, i-부틸, t-부틸로부터 선택된다.

[0215] R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>

[0216] 적합하게는 각각의 R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>은 독립적으로 H, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, i-부틸 및 t-부틸로부터 선택된다.

- [0217] 적합하게는 각각의 R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>은 독립적으로 H, 메틸, 및 에틸로부터 선택된다.
- [0218] 적합하게는 R<sub>8</sub>은 H이다.
- [0219] 적합하게는 R<sub>10</sub>은 H이다.
- [0220] 적합하게는 각각의 R<sub>11</sub>은 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택된다.
- [0221] 적합하게는 각각의 R<sub>12</sub>는 독립적으로 H 및 메틸로부터 선택되고; 보다 적합하게는 각각의 R<sub>12</sub>는 H이다.
- [0222] 적합하게는 R<sub>13</sub>은 H이다.
- [0223] 적합하게는 R<sub>14</sub>는 H이다.
- [0224] 적합하게는 R<sub>15</sub>는 H이다.
- [0225] 적합하게는 R<sub>16</sub>은 H이다.
- [0226] 적합하게는 R<sub>17</sub>은 메틸이다.
- [0227] 적합하게는 R<sub>20</sub>은 H이다.
- [0228] 적합하게는 R<sub>21</sub>은 H이다.
- [0229] R<sub>18</sub>
- [0230] 적합하게는 R<sub>18</sub>은 CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NH(CH<sub>3</sub>) 및 NH<sub>2</sub>로부터 선택된다.
- [0231] R<sub>19</sub>
- [0232] 적합하게는 R<sub>19</sub>는 H, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NH(CH<sub>3</sub>) 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NH<sub>2</sub>로부터 선택된다.
- [0233] 보다 적합하게는 R<sub>19</sub>는 H 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NH<sub>2</sub>로부터 선택된다.
- [0234] R<sub>24</sub>
- [0235] 적합하게는, R<sub>24</sub>는, OH, 메틸, 에틸, 프로필, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NH<sub>2</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NH<sub>2</sub>, C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NH(CH<sub>3</sub>), C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=NH)NH(CH<sub>3</sub>), 및 C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=NH)NH<sub>2</sub>로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 폐닐이다.
- [0236] 적합하게는, R<sub>24</sub>는, OH, 메틸, 에틸, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NH<sub>2</sub> 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NH<sub>2</sub>로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 폐닐이다.
- [0237] 적합하게는, R<sub>24</sub>는 파라 치환된 폐닐 기이다.
- [0238] 보다 적합하게는, 일부 측면에서 R<sub>24</sub>는 -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-R<sub>18</sub>이고, 여기서 R<sub>18</sub>은 CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub> 및 NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택된다.
- [0239] j
- [0240] j의 각 경우는 독립적으로 0 내지 6의 정수로부터 선택되며, 따라서 각각의 j는 독립적으로 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된다.
- [0241] 적합하게는 각각의 j는 독립적으로 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된다.
- [0242] 보다 적합하게는 각각의 j는 독립적으로 0 및 1로부터 선택된다.

- [0243] 보다 적합하게는 각각의 j는 0이다.
- [0244] k
- [0245] k의 각 경우는 독립적으로 1 내지 6의 정수로부터 선택되며, 따라서 각각의 k는 독립적으로 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된다.
- [0246] 적합하게는 각각의 k는 독립적으로 1, 2 및 3으로부터 선택된다.
- [0247] 보다 적합하게는 각각의 k는 1이다.
- [0248] m
- [0249] m은 0 내지 6의 정수로부터 선택되며, 따라서 m은 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된다.
- [0250] 적합하게는 m은 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된다.
- [0251] 보다 적합하게는 m은 0 및 1로부터 선택된다.
- [0252] 보다 적합하게는 m은 0이다.
- [0253] n
- [0254] n은 1 내지 6의 정수로부터 선택되며, 따라서 n은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된다.
- [0255] 적합하게는 n은 1, 2 및 3으로부터 선택된다.
- [0256] 보다 적합하게는 n은 1이다.
- [0257] r
- [0258] r은 0 내지 6의 정수로부터 선택되며, 따라서 r은 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된다.
- [0259] 적합하게는 r은 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된다.
- [0260] 보다 적합하게는 r은 0 및 1로부터 선택된다.
- [0261] 보다 적합하게는 r은 0이다.
- [0262] s
- [0263] s는 1 내지 6의 정수로부터 선택되며, 따라서 s는 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된다.
- [0264] 적합하게는 s는 1, 2 및 3으로부터 선택된다.
- [0265] 보다 적합하게는 s는 1이다.
- [0266] t
- [0267] t는 0 내지 6의 정수로부터 선택되며, 따라서 t는 0, 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택된다.
- [0268] 적합하게는 t는 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된다.
- [0269] 보다 적합하게는 t는 0 및 1로부터 선택된다.
- [0270] 보다 적합하게는 t는 0이다.
- [0271] Y<sub>1</sub>
- [0272] Y<sub>1</sub>은 N 또는 CH이고; 적합하게는 Y<sub>1</sub>은 CH이다.
- [0273] Y<sub>2</sub>
- [0274] Y<sub>2</sub>는 N 또는 CH이고; 적합하게는 Y<sub>2</sub>는 CH이다.
- [0275] X<sub>1</sub>
- [0276] 적합하게는 X<sub>1</sub>은 O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, C(=O), C(=O)NR<sub>13</sub>, NR<sub>13</sub>C(=O), O-C(O) 및 C(O)-O로부터 선택된다.

[0277] 적합하게는,  $X_1$ 은 O, C(=O), C(=O)NR<sub>13</sub> 및 NR<sub>13</sub>C(=O)로부터 선택된다.

[0278] 보다 적합하게는  $X_1$ 은 O, C(=O)NH 및 NHC(=O)로부터 선택된다.

[0279] 보다 적합하게는  $X_1$ 은 O이다.

[0280] X<sub>2</sub>

[0281] 적합하게는 X<sub>2</sub>는 O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, C(=O), C(=O)NR<sub>15</sub>, NR<sub>15</sub>C(=O), O-C(O) 및 C(O)-O로부터 선택되거나 또는 부재한다.

[0282] 적합하게는 X<sub>2</sub>는 O, C(=O), C(=O)NR<sub>15</sub> 및 NR<sub>16</sub>C(=O)로부터 선택되거나 또는 부재한다.

[0283] 보다 적합하게는 X<sub>2</sub>는 O, C(=O)NH 및 NHC(=O)로부터 선택된다.

[0284] 적합하게는 X<sub>2</sub>는 X<sub>1</sub>과 동일하다.

[0285] 보다 적합하게는 X<sub>2</sub>는 O이다.

[0286] L

[0287] L은 링커 기이다. 적합하게는, 웨티드 쇄, 알킬렌 쇄, 파라포름알데히드 쇄 또는 폴리에틸렌 글리콜 쇄 중 임의의 것에는 1개 이상의 혼테로원자 (예를 들어, N, O 및 S) 및/또는 1개 이상의 C<sub>5-9</sub> 혼테로아릴렌 기 (예를 들어, 피롤렌, 피라졸릴렌, 피라졸릴렌, 1,2,3-트리아졸릴렌, 피리디닐렌) 및/또는 1개 이상의 페닐렌 기가 개재된다. 보다 적합하게는, 쇄에는 1 내지 3개의 혼테로원자 및/또는 1 내지 3개의 C<sub>5-9</sub> 혼테로아릴렌 기 및/또는 1 내지 3개의 페닐렌 기가 개재될 수 있다.

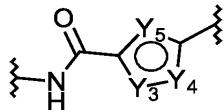
[0288] 적합하게는 L은 2 내지 5개의 아미노산, 2 내지 4개의 아미노산, 2 내지 3개의 아미노산을 갖는 웨티드 쇄; 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있는 1 내지 11개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 9개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 7개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 1 내지 5개의 탄소 원자, 1 내지 4개의 탄소 원자, 1 내지 3개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌 쇄; 파라포름알데히드 쇄 -(OCH<sub>2</sub>)<sub>1-12</sub>- , -(OCH<sub>2</sub>)<sub>1-11</sub>- , -(OCH<sub>2</sub>)<sub>1-10</sub>- , -(OCH<sub>2</sub>)<sub>1-9</sub>- , -(OCH<sub>2</sub>)<sub>1-8</sub>- , -(OCH<sub>2</sub>)<sub>1-7</sub>- , -(OCH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>- , -(OCH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>- , -(OCH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>- , -(OCH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>- ; 폴리에틸렌 글리콜 쇄 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>1-5</sub>- , 쇄 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>- , 쇄 -(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>1-3</sub>- 으로부터 선택되고; 상기 쇄에는 1개 이상의 혼테로원자 및/또는 C<sub>5-9</sub> 혼테로아릴렌 기 및/또는 1 내지 3개의 페닐렌 기가 개재될 수 있다.

[0289] 보다 적합하게는, L은, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 또는 삼중 결합을 함유할 수 있는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌 쇄로부터 선택될 수 있다.

[0290] 보다 적합하게는, L은 CH=CH, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>로부터 선택될 수 있다.

[0291] A

[0292] 한 실시양태에서, A는 A1이다.



A1

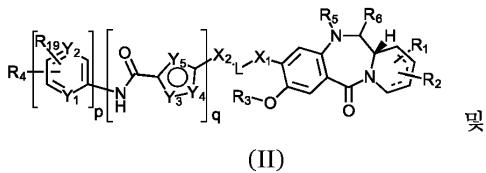
[0293]

[0294] 여기서 각각의 A1 기에 대해 Y<sub>3</sub> 및 Y<sub>4</sub> 중 1개는 독립적으로 N-R<sub>17</sub>, S 및 O로부터 선택되고; Y<sub>3</sub> 및 Y<sub>4</sub> 중 다른 것은 CH이고; Y<sub>5</sub>는 독립적으로 CH, N, S 및 COH로부터 선택된다.

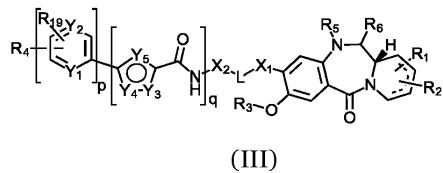
[0295]

[0295] 이러한 실시양태에서, q가 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택되는 경우에, A는 서로 연결된 다수의 A1 기를 함유할 것이다.

[0296] 따라서,  $Y_3$ ,  $Y_4$  및  $Y_5$ 를 함유하는 5-원 고리는 헤테로아릴 고리이다. 이러한 A1 기는 어느 하나의 방향에서 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 따라서, A가 상기 실시양태에서와 같이 A1인 경우에, 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택된다.



(II)



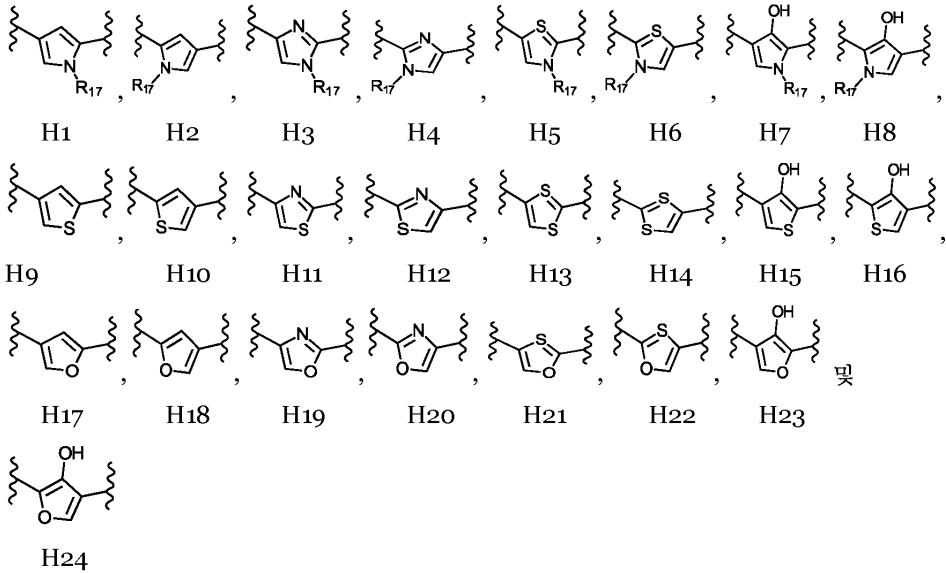
(III)

[0297]

보다 적합하게는, A가 A1인 경우에, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 (II)이다.

[0299]

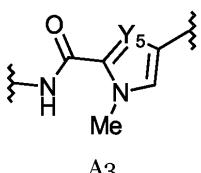
따라서,  $Y_3$ ,  $Y_4$  및  $Y_5$ 를 함유하는 헤테로아릴 고리는 하기 기 중 1개로부터 선택된다.



H24

[0300]

보다 적합하게는 A는 A3이다.



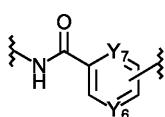
A3

[0302]

여기서 V 는 CH 및 N 으로부터 선택된다.

[0304]

또 다른 실시양태에서 A는 A2이다



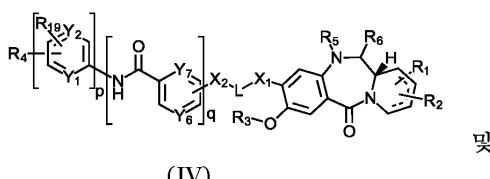
A2

[0305]

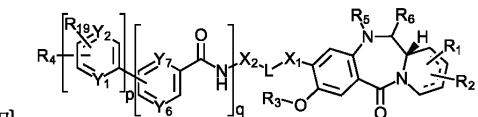
여기서 각각의 A<sub>2</sub> 기에 대해 Y<sub>6</sub> 및 Y<sub>7</sub> 중 1개는 독립적으로 N 및 CH로부터 선택되고; Y<sub>6</sub> 및 Y<sub>7</sub> 중 다른 것은 CH이다.

[0307]

따라서,  $Y_6$  및  $Y_7$ 을 함유하는 6-원 고리는 폐닐 또는 피리디닐 고리이다. A2기는 어느 하나의 방향에서 분자의 나머지 부분에 부착될 수 있다. 따라서, A가 상기 실시양태에서와 같이 A2인 경우에, 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택된다.



(IV)

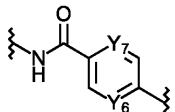


(V)

[0308]

보다 적합하게는, A가 A2인 경우에, 화학식 (I)의 화합물은 화합물 (IV)이다.

적합하게는, A는 A4이다.



A4

[0311]

보다 적합하게는  $Y_6$ 은 CH이고;  $Y_7$ 은 CH이다.

[0313]

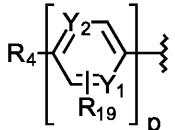
적합하게는 q는 0, 1, 2 및 3으로부터 선택된다.

[0315]

### 6. 8] 반학종 그림

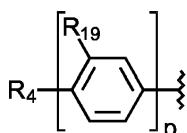
E02.1.53

적합하게는, 화학식 (I)의 6-원 방향족 고리는 파라-치환된다.



[0318]

보다 적합하게는, 화학식 (I)의 6-워 방향족 고리는 하기이다.

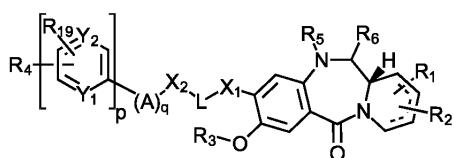


[0320]

C=고립 내의 임의적인 이중 결합

[0322]

본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.



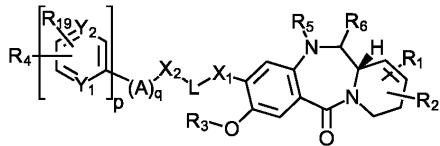
(I)

[0323]

여기서 점선은 C1과 C2, C2와 C3, 및 C3과 C4 중 1개 이상 사이의 이중 결합의 임의적인 존재를 나타낸다.

[0325]

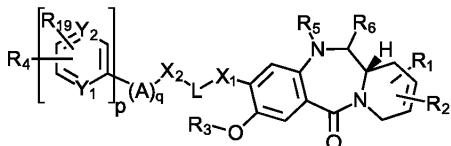
한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 C1과 C2 사이의 이중 결합을 가져서 화학식 (VI)의 화합물을 제공한다.



(VI)

[0326]

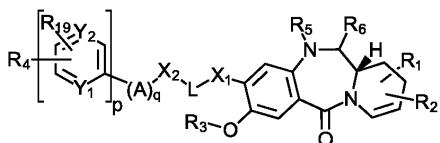
또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 C2와 C3 사이의 이중 결합을 가져서 화학식 (VII)의 화합물을 제공한다.



(VII)

[0328]

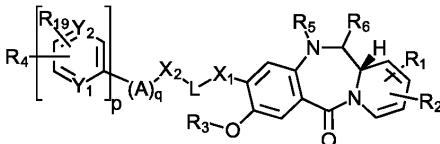
또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 C3와 C4 사이의 이중 결합을 가져서 화학식 (VIII)의 화합물을 제공한다.



(VIII)

[0330]

또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 C1과 C2 사이의 이중 결합 및 C3와 C4 사이의 이중 결합을 가져서 화학식 (IX)의 화합물을 제공한다.



(IX)

[0332]

다른 제한사항

[0334]

화학식 (I)의 화합물에 대한 옵션은, p가 0이고, A가 A1인 경우에, (a) 적어도 1개의 A1 기에 대해 Y<sub>3</sub> 및 Y<sub>4</sub> 중 1개는 S 및 O로부터 선택되거나; 또는 (b) 적어도 1개의 A1 기에 대해 Y<sub>5</sub>는 S이거나; 또는 (c) R<sub>4</sub>는 임의로 치환된 피롤릴 또는 이미다졸릴이 아니라는 단서를 함유한다.

[0335]

q가 2, 3, 4, 5 및 6으로부터 선택되는 경우에는, 1개 초과의 A1 기가 존재할 것이다.

[0336]

따라서, p가 0이고, A가 A1인 경우에, 단서는 적어도 1개의 아릴 기의 존재, 또는 대안적으로 5-원 피롤 또는 이미다졸 고리, 또는 임의로 치환된 유도체 예컨대 N-메틸피롤 또는 N-메틸이미다졸 고리를 함유하지 않는 헤테로아릴 기의 존재 (A<sub>1</sub> 또는 R<sub>4</sub>의 부분으로서)를 필요로 한다. 그 결과, 이러한 단서는 PDD에 부착된 순수 폴리-피롤 또는 폴리-이미다졸 또는 폴리-피롤-이미다졸 장쇄 기를 갖는 화학식 (I)의 화합물을 방지한다. 이러한 장쇄 기를 갖는 화합물은 비교적 불량한 세포독성인 경향이 있다.

[0337]

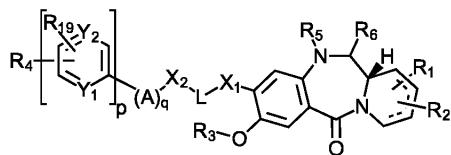
일부 측면에서, 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에 대한 옵션은, p가 0을 함유하고, A가 A1인 경우에, (a) A1의 5-원 고리는 H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H17, H19, H20, H21, H22, H23 및 H24로부터 선택되거나; 또는 (b) A1의 5-원 고리는 H5 및 H6으로부터 선택되거나; 또는 (c) R<sub>4</sub>는, OH, C<sub>1-6</sub> 알킬, OC<sub>1-6</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>; C(=O)-NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-R<sub>18</sub> 및 C(=O)-

NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=NH)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 페닐, 푸라닐, 티오페닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤즈이미다졸릴, N-메틸벤조이미다졸릴, 벤조옥사졸릴 및 벤조티아졸릴로부터 선택된다는 단서를 함유한다.

[0338] 일부 측면에서, 적합하게는 화학식 (I)의 화합물에 대한 옵션은, p가 0을 함유하고, A가 A1인 경우에, (a) A1의 5-원 고리는 H9, H10, H11, H12, H13, H14, H15, H16, H17, H19, H20, H21, H22, H23 및 H24로부터 선택되거나; 또는 (b) A1의 5-원 고리는 H5 및 H6으로부터 선택되거나; 또는 (c) R<sub>4</sub>는, OH, C<sub>1-6</sub> 알킬, OC<sub>1-6</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>; C(=O)-NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-R<sub>18</sub>; C(=O)-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-C(=NH)NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택된 3개 이하의 임의적인 치환기로 임의로 치환된 페닐 및 C<sub>9</sub> 헤테로아릴 기로부터 선택되며, 단 C<sub>5-9</sub> 헤�테로아릴은 인돌릴이 아니라는 단서를 함유한다.

[0339] 적합한 구조

[0340] 화학식 (I)의 화합물은 C-고리 상의 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>의 위치를 명시하지 않고 도시되어 있다.

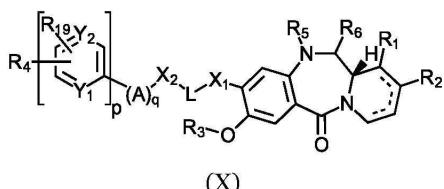


(I)

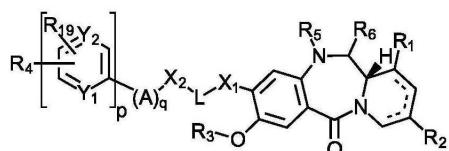
[0341]

[0342] 따라서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 원자가 요건이 충족되는 한, C-고리의 임의의 위치 상에 존재할 수 있다. C-고리의 융합된 탄소 및 질소에는 모든 그의 치환기가 제시되었기 때문에, 이는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 C-고리의 비-융합된 탄소 (즉 상기에 나타나어진 바와 같은 C1, C2, C3 또는 C4 위치) 중 임의의 것 상에 존재할 수 있음을 의미한다. 적합하게는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 C-고리의 2개의 상이한 비-융합된 탄소 상에 존재한다.

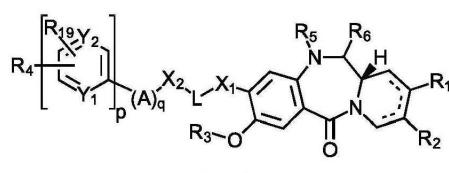
[0343] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택된다.



(X)



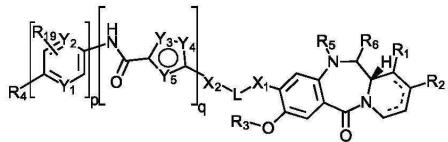
(XI); 및



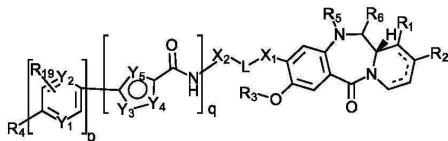
(XII)

[0344]

[0345] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택된다.



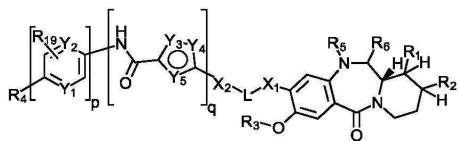
(XIII); 및



(XIV)

[0346]

보다 적합하게는, 화학식 (I)의 화합물은 하기 구조를 갖는다.

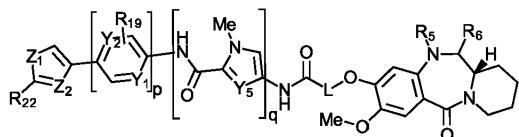


(XV)

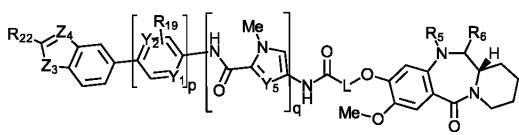
[0348]

$R_1$  및/또는  $R_2$ 가 H 이외의 치환기인 화학식 (XV)의 화합물에 대해, 임의의 이러한 치환기가 부착되어 있는 C-고리 내의 탄소는 입체중심일 것이다. 화학식 (XV)에서,  $R_1$  및  $R_2$ 는 이들이 부착되어 있는 C-고리 상의 탄소의 입체화학을 명시하지 않고 도시되어 있다.

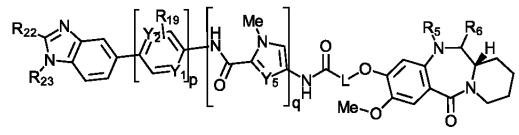
보다 적합하게는 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택된다.



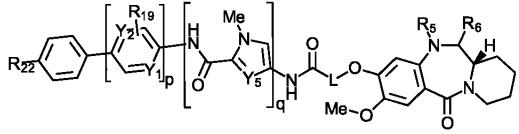
(XVI);



(XVII);



(XVIII); 및



(XIX)

[0351]

여기서  $q$ 는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6으로부터 선택되고;

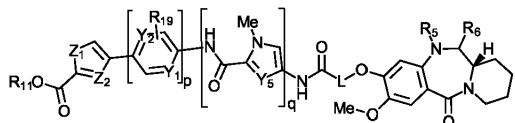
[0353]

$p$ 는 0 또는 1이고;

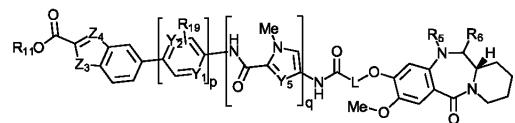
[0354]

$L$ 은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌 쇄이고;

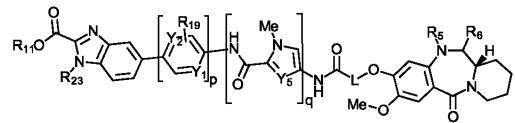
- [0355]  $Y_1$ 은 N 또는 CH이고;
- [0356]  $Y_2$ 는 N 또는 CH이고; 여기서  $Y_1$  및  $Y_2$  중 적어도 1개는 CH이고;
- [0357]  $Y_5$ 는 CH 및 N으로부터 선택되고;
- [0358]  $Z_1$ 은 O, S, NH 및 N-CH<sub>3</sub>으로부터 선택되고;
- [0359]  $Z_2$ 는 CH 및 N으로부터 선택되고;
- [0360]  $Z_3$ 은 S 및 O로부터 선택되고;
- [0361]  $Z_4$ 는 CH 및 N으로부터 선택되고;
- [0362]  $R_{22}$ 는 (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>CO<sub>2</sub>H, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub> 알킬, (CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 및 C(=O)-NH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-R<sub>18</sub>로부터 선택되고;
- [0363]  $R_{18}$ 은 CO<sub>2</sub>R<sub>11</sub> 및 NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>로부터 선택되고;
- [0364]  $R_{19}$ 는 H 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>로부터 선택되고;
- [0365] j 및 t는 독립적으로 0 내지 6의 정수로부터 선택되고;
- [0366] R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> 및 R<sub>23</sub>은 독립적으로 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되고;
- [0367] (i) R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 함께 이중 결합을 형성하거나;
- [0368] (ii) R<sub>5</sub>는 H이고, R<sub>6</sub>은 OH이나; 또는
- [0369] (iii) R<sub>5</sub>는 H이고, R<sub>6</sub>은 OC<sub>1-6</sub> 알킬인 것
- [0370] 중 어느 하나이며;
- [0371] 단, 화합물이 (XVI)이고, p가 0인 경우에, 상기 Z<sub>1</sub>은 O 및 S로부터 선택된다.
- [0372] 보다 적합하게는 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택된다.



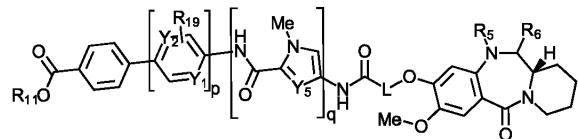
(XX);



(XXI);



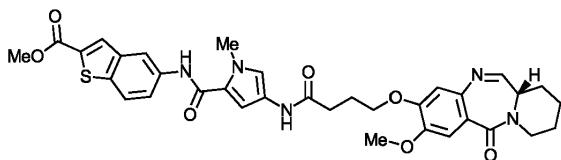
(XXII); 및



(XXIII)

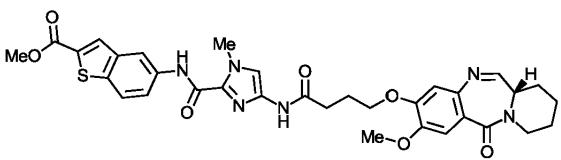
[0373]

- [0374] 여기서 q는 0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6으로부터 선택되고;
- [0375] p는 0 또는 1이고;
- [0376] L은 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 알킬렌 쇄이고;
- [0377] Y<sub>1</sub>은 N 또는 CH이고;
- [0378] Y<sub>2</sub>는 N 또는 CH이고; 여기서 Y<sub>1</sub> 및 Y<sub>2</sub> 중 적어도 1개는 CH이고;
- [0379] Y<sub>5</sub>는 CH 및 N으로부터 선택되고;
- [0380] Z<sub>1</sub>은 O, S, NH 및 N-CH<sub>3</sub>으로부터 선택되고;
- [0381] Z<sub>2</sub>는 CH 및 N으로부터 선택되고;
- [0382] Z<sub>3</sub>은 S 및 O로부터 선택되고;
- [0383] Z<sub>4</sub>는 CH 및 N으로부터 선택되고;
- [0384] R<sub>19</sub>는 H 및 (CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-NR<sub>20</sub>R<sub>21</sub>로부터 선택되고;
- [0385] t는 0 내지 6의 정수로부터 선택되고;
- [0386] R<sub>11</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub> 및 R<sub>23</sub>은 독립적으로 H 및 C<sub>1-6</sub> 알킬로부터 선택되고;
- [0387] (i) R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 함께 이중 결합을 형성하거나;
- [0388] (ii) R<sub>5</sub>는 H이고, R<sub>6</sub>은 OH이거나; 또는
- [0389] (iii) R<sub>5</sub>는 H이고, R<sub>6</sub>은 OC<sub>1-6</sub> 알킬인 것
- [0390] 중 어느 하나이며;
- [0391] 단, 화합물이 (XX)이고, p가 0인 경우에, 상기 Z<sub>i</sub>은 O 및 S로부터 선택된다.
- [0392] 보다 적합하게는, 화학식 (I)의 화합물을 하기로부터 선택된다.
- [0393] (a) 메틸 (S)-5-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]페리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)벤조-[b]티오펜-2-카르복실레이트 (13);



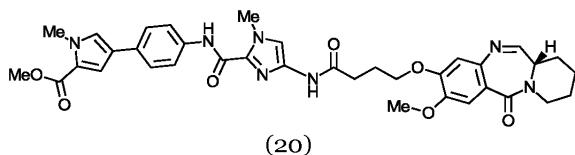
(13)

- [0394] (b) 메틸 (S)-5-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]페리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)-벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (17);



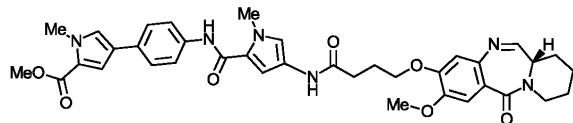
(17)

- [0395] (c) 메틸 (S)-4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (20);



[0398]

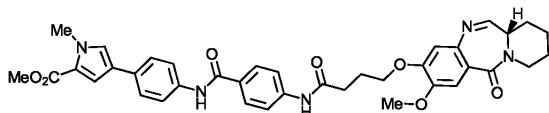
(d) 메틸 (S)-4-(4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]-피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (24);



(24)

[0400]

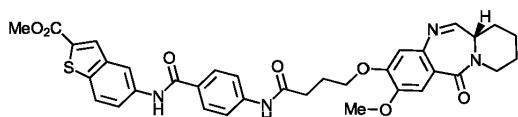
(e) 메틸 (S)-4-(4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]-피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-벤즈아미도)페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (28);



(28)

[0402]

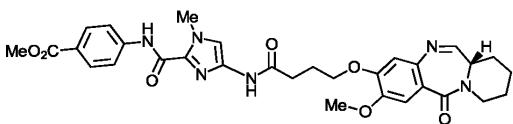
(f) 메틸 (S)-5-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]-피리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-벤즈아미도)벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (30);



(30)

[0404]

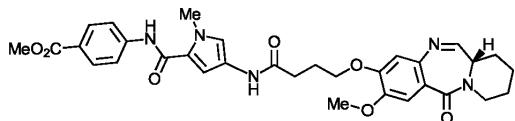
(g) 메틸 (S)-4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]-피리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)-벤조에이트 (34);



(34)

[0406]

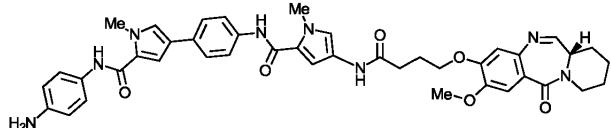
(h) 메틸 (S)-4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로벤조[e]-피리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)-벤조에이트 (38);



(38)

[0408]

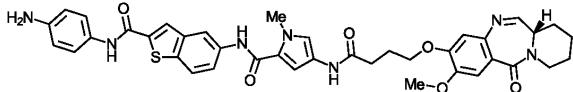
(i) (S)-N-(4-아미노페닐)-4-(4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사히드로-벤조[e]-피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미드 (41);



(41)

[0410]

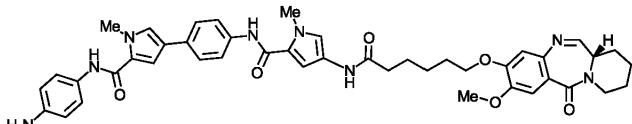
(j) (S)-N-(2-((4-아미노페닐)카르바모일)벤조[b]티오펜-5-일)-4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)-부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미드 (47);



(47)

[0412]

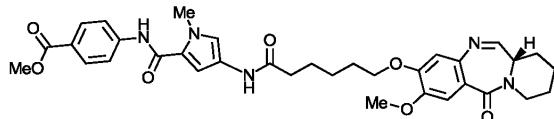
(k) 메틸 5-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)-벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (62);



(62)

[0414]

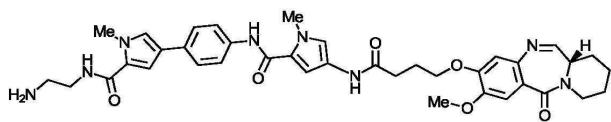
(l) (S)-N-(4-아미노페닐)-4-(6-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)헥산-아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미드 (66);



(66)

[0416]

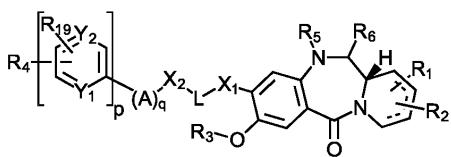
[0417] 및  
 [0418] (m) (S)-N-(2-아미노에틸)-4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로-벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미드 (68).



(68)

[0419]

[0420] 추가의 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물이 제공된다.



(I)

[0421]

[0422] 여기서

[0423] 점선은 C1과 C2, C2와 C3, 및 C3과 C4 중 1개 이상 사이의 이중 결합의 임의적인 존재를 나타내고;



A1

A2

- [0443]  $R_8, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{20}$  및  $R_{21}$ 은 독립적으로 H 및  $C_{1-6}$  알킬로부터 선택되고;
- [0444] (i)  $R_5$  및  $R_6$ 은 함께 이중 결합을 형성하거나; 또는 (ii)  $R_5$ 는 H이고,  $R_6$ 은 OH이거나; 또는 (iii)  $R_5$ 는 H이고,  $R_6$ 은  $OC_{1-6}$  알킬이다.
- [0445] 적용
- [0446] 본 발명은 증식성 질환의 치료에 적용된다.
- [0447] 특정 측면에서 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물 또는 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물을 포함하는 조성물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0448] 특정 측면에서 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물을 포함하는 표적화된 접합체의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0449] 특정 측면에서 대상체에게 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물을 포함하는 항체-약물 접합체의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 증식성 질환을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0450] 용어 "증식성 질환"은 시험관내이든지 또는 생체내이든지 간에, 바람직하지 않은 과도한 또는 비정상 세포의 원치 않거나 제어되지 않는 세포 증식, 예컨대 신생물성 또는 과형성 성장을 지칭한다. 증식성 상태의 예는, 신생물 및 종양 (예를 들어 조직구종, 신경교종, 성상세포종, 골종), 암 (예를 들어 폐암, 소세포 폐암, 간세포성 암, 위의 암 또는 위장암을 포함한 위암, 장암, 결장암, 간세포암, 유방암, 교모세포종, 자궁경부암, 난소암, 식도암, 구강암, 전립선암, 고환암, 간암, 직장암, 결장직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 자궁암, 타액선 암종, 신장암 또는 신암, 전립선암, 외음부암, 갑상선암, 간 암종, 항문 암종, 음경 암종, 두경부암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 육종, 골육종, 카포시 육종, 흑색종), 백혈병, 건선, 골 질환, 섬유증식성 장애 (예를 들어 결합조직의 것), 및 아테롬성동맥경화증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 양성, 전암성 및 악성 세포 증식을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합하게는 증식성 질환은 방광암, 골암, 장암, 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 결장암, 두경부암, 백혈병, 간암, 폐암, 림프종, 흑색종, 식도암, 구강암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 직장암, 신암, 망막모세포종, 육종, 피부암, 위암, 고환암, 갑상선암 및 자궁암으로부터 선택된다. 적합하게는 증식성 질환은 유방암 및 자궁경부암으로부터 선택된다.
- [0451] 골, 눈, 두경부, 폐, 위장 (예를 들어 구강, 식도, 장, 결장 포함), 유방 (가슴), 자궁경부, 난소, 자궁, 전립선, 간 (간장), 신장 (콩팥), 방광, 췌장, 뇌, 및 피부를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 임의의 유형의 세포가 치료될 수 있다.
- [0452] 통상의 기술자는 후보 화합물이 임의의 특정한 세포 유형에 대한 증식성 상태를 치료하는지 아닌지를 용이하게 결정할 수 있다.
- [0453] 적합하게는 대상체는 인간, 가축 동물 및 반려 동물이다.
- [0454] 추가 측면에서, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물은 표적화제 (예를 들어, 항체, 항체 단편, 호르몬 등)에 직접적으로 또는 간접적으로 연결되어 표적화된 접합체를 제공할 수 있다. 본 개시내용의 표적 접합체는 화학식 (I)의 1종 또는 다수의 화합물 (또는 그의 염 및 용매화물)을 함유할 수 있다. 다양한 표적 접합체가 관련 기술분야에 공지되어 있으며, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물과 함께 사용될 수 있다. 예를 들어, 특정한 측면에서 표적 접합체는, 화학식 (I)의 1종 이상의 화합물이 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 연결된 항체-약물 접합체이다. 따라서, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물은 표적화된 접합체에 대한 페이로드로서 사용될 수 있다.
- [0455] 적합하게는, 표적화된 접합체의 약물로 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물은, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물을 직접적으로 또는 임의적인 링커 기를 통해 표적화제에 부착시킴으로써 제조된다. 적합하게는, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물은 링커 기를 통해 표적화제에 부착된다. 적합하게는, 표적화된 접합체는 질환, 보다 구체적으로 증식성 질환의 치료에 사용된다. 적합하게는, 약물은, 상기 약물이 함유하는 임의의 적합한 관능기에 의해 직접적으로 또는 링커 기를 통해 표적화제에 부착될 수 있다. 전형적으로, 약물은, 상기 약물을 직접적으로 또는 링커 기를 통해 표적화제에 부착시키기 위한 1개 이상의 관능기 예컨대 아민, 히드록실 또는 카르복실산 기를 함유하거나, 또는 그를 함유하도록 변형될 수 있다. 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물의 1개 이상의 원자 또는 기는 약물의 항체에의 부착 동안 제거될 수 있다.

일부 측면에서, 표적화제는 세포 표면 수용체 또는 종양-연관 항원에 결합한다. 일부 측면에서, 표적화제는 항체이다. 일부 측면에서, 표적화제는 호르몬이다. 일부 측면에서, 표적화제는 단백질이다. 일부 측면에서, 표적화제는 폴리펩티드이다. 일부 측면에서, 표적화제는 소분자 (예를 들어, 폴산)이다.

[0456] 화학식 (I)의 화합물은 항체 또는 항체 단편에 대한 페이로드로서 적용된다. 화학식 (I)의 화합물은 항체 또는 항체 단편에 대한 접합을 용이하게 가능하게 한다.

[0457] 항체 약물 접합체

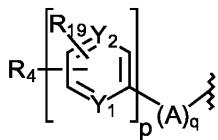
[0458] 항체 요법은 암, 면역 및 혈관신생 장애를 갖는 환자의 표적화된 치료를 위해 확립된 바 있다 (Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6:343-357). 세포독성제 또는 세포증식억제제, 즉 암의 치료 시에 종양 세포 사멸 또는 억제하고 위한 약물의 국부 전달을 위한 항체-약물 접합체 (ADC), 즉 면역접합체의 사용은, 약물 모이어티의 종양으로의 전달, 및 그의 세포내 축적을 표적화하는 반면에, 이를 비접합 약물 작용제의 전신 투여는 정상 세포에 대해 허용되지 않는 수준의 독성을 유발할 수 있다 (Xie et al. (2006) *Expert. Opin. Biol. Ther.* 6(3):281 -291 ; Kovtun ef a/ (2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121 ; Law et al. (2006) *CancerRes.* 66(4):2328-2337; Wu et al. (2005) *Nature Biotech.* 23(9): 1 137-1 145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9): 1087-1 103; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Trail ef a/ (2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos and Epenetos (1999) *Anticancer Research* 19:605-614).

[0459] 따라서, 최소 독성을 갖는 최대 효능이 추구된다. ADC를 설계 및 정련하기 위한 노력은 모노클로날 항체 (mA b)의 선택성 뿐만 아니라 약물 작용 메카니즘, 약물-연결, 약물/항체 비 (로딩) 및 약물-방출 특성에 집중되어 왔다 (Junutula, et al., 2008b *Nature Biotech.*, 26(8):925-932; Doman et al., (2009) *Blood* 114(13):2721 -2729; US 7521541 ; US 7723485; WO2009/052249; McDonagh (2006) *Protein Eng. Design & Sel.* 19(7): 299-307; Doronina et al., (2006) *Bioconj. Chem.* 17:114-124; Erickson et al., (2006) *CancerRes.* 66(8): 1-8; et al., (2005) *Clin. CancerRes.* 1 1 :843-852; Jeffrey et al., (2005) *J. Med. Chem.* 48:1344-1358; Hamblett et al., (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:7063- 7070).

[0460] 일부 측면에서, 본 발명은 항체-약물 접합체의 약물로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물에 관한 것이다. 적합하게는, 항체-약물 접합체의 약물로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물은, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물을 직접적으로 또는 임의적인 링커 기를 통해 항체에 부착시킴으로써 제조된다. 적합하게는, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물은 링커 기를 통해 항체에 부착된다. 적합하게는, 항체-약물 접합체는 질환, 보다 구체적으로 증식성 질환의 치료에 사용된다. 적합하게는, 약물은, 상기 약물이 함유하는 임의의 적합한 관능기에 의해 직접적으로 또는 링커 기를 통해 항체에 부착될 수 있다. 전형적으로, 약물은, 상기 약물을 직접적으로 또는 링커 기를 통해 항체에 부착시키기 위한 1개 이상의 관능기 예컨대 아민, 히드록실 또는 카르복실산 기를 함유하거나, 또는 그를 함유하도록 변형될 수 있다. 일부 측면에서, 항체 약물 접합체의 항체는 항체 단편, 예컨대 비제한적으로 단일 쇄 항체이다. 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물의 1개 이상의 원자 또는 기는 약물의 항체에의 부착 동안 제거될 수 있다. 일부 측면에서, 항체는 세포 표면 수용체 또는 종양-연관 항원에 결합한다.

[0461] 일부 측면에서, 본 발명은 항체-약물 접합체의 약물로서의 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물의 용도에 관한 것이다. 적합하게는, 항체-약물 접합체의 약물로서의 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물의 용도는, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물을 직접적으로 또는 임의적인 링커 기를 통해 항체에 부착시킴으로써 달성된다. 적합하게는, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물은 링커 기를 통해 항체에 부착된다. 적합하게는, 항체-약물 접합체는 질환, 보다 구체적으로 증식성 질환의 치료에 사용된다. 적합하게는, 약물은, 상기 약물이 함유하는 임의의 적합한 관능기에 의해 직접적으로 또는 링커 기를 통해 항체에 부착될 수 있다. 전형적으로, 약물은, 상기 약물을 직접적으로 또는 링커 기를 통해 항체에 부착시키기 위한 1개 이상의 관능기 예컨대 아민, 히드록실 또는 카르복실산 기를 함유하거나, 또는 그를 함유하도록 변형될 수 있다. 일부 측면에서, 항체 약물 접합체의 항체는 항체 단편, 예컨대 비제한적으로 단일 쇄 항체이다. 일부 측면에서, 화학식 (I)의 화합물의 1개 이상의 원자 또는 기는 약물의 항체에의 부착 동안 제거될 수 있다. 일부 측면에서, 항체는 세포 표면 수용체 또는 종양-연관 항원에 결합한다.

[0462] 화학식 (I)의 화합물의 치환기는 DNA 서열과 상호작용할 수 있으며, 특이적 서열을 표적화하기 위해 선택될 수 있다. 특히, 화학식 (I)의 화합물에서의 하기 기가 특이적 서열을 표적화하기 위해 선택될 수 있다.



[0463]

[0464] 따라서, 치환기가 이러한 방식으로 맞춤형인 경우에, 화학식 (I)의 화합물은 표적화된 화학요법에 적용된다.

#### [0465] 항체 및 항체 단편

[0466] 용어 "항체"는 목적하는 생물학적 활성, 예를 들어 표적 세포 또는 조직 상의 목적하는 항원에 결합하는 능력을 나타내는 한, 구체적으로 모노클로날 항체, 폴리클로날 항체, 이량체, 다량체, 다중특이적 항체 (예를 들어, 이중특이적 항체), 무손상 항체 및 항체 단편을 포함한다. 항체는 뮤린, 인간, 인간화, 키메라, 또는 다른 종으로부터 유래한 항체일 수 있다. 항체는 특이적 항원을 인식하고 그에 결합할 수 있는, 면역계에 의해 생성된 단백질이다. (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immuno Biology, 5th Ed., Garland Publishing, New York). 표적 항원은 일반적으로 항체 상의 CDR에 의해 인식되는, 에피토프로도 칭하는 다수의 결합 부위를 갖는다. 상이한 에피토프에 특이적으로 결합하는 각각의 항체는 상이한 구조를 갖는다. 따라서, 1종의 항원은 1종 초과의 상응하는 항체를 가질 수 있다. 항체는 전장 이뮤노글로불린 분자, 또는 전장 이뮤노글로불린 분자의 면역학적 활성 부분, 즉 관심 표적의 항원 또는 그의 일부에 면역특이적으로 결합하는 항원 결합 부위를 함유하는 분자를 포함하며, 이러한 표적은 암 세포, 또는 자가면역 질환과 연관된 자가면역 항체를 생산하는 세포를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이뮤노글로불린은 임의의 유형 (예를 들어 IgG, IgE, IgM, IgD, 및 IgA), 클래스 (예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 서브클래스, 또는 동종이형 (예를 들어 인간 G1 m1, G1 m2, G1 m3, 비-G1 m1 [이는 G1 m1 이외의 임의의 동종이형임], G1 m17, G2m23, G3m21, G3m28, G3m1 1, G3m5, G3m13, G3m14, G3m10, G3m15, G3m16, G3m6, G3m24, G3m26, G3m27, A2m1, A2m2, Km1, Km2 및 Km3)의 이뮤노글로불린 분자일 수 있다. 이뮤노글로불린은 인간, 뮤린, 또는 토끼 기원을 포함한 임의의 종으로부터 유래할 수 있다.

[0467]

본원에 사용된 "에피토프에 결합한다"는 항체가 비-특이적 파트너 예컨대 소 혈청 알부민 (BSA, 진뱅크 (Genbank) 수탁 번호 CAA76847, 베전 번호 CAA76847.1 G1:3336842, 기록 업데이트 일자: 2011년 1월 7일 02:30 PM)보다 더 높은 친화도로 에피토프에 결합하는 것을 의미하기 위해 사용된다. 일부 실시양태에서 항체는 생리학적 조건에서 측정 시에 BSA에 대한 항체의 회합 상수보다 적어도 2, 3, 4, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000,  $10^4$ ,  $10^5$  또는  $10^6$ 배 더 높은 회합 상수 (Ka)로 에피토프에 결합한다.

[0468]

용어 "항체 단편"은 전장 항체의 일부분, 예를 들어 그의 항원 결합 또는 가변 영역을 지칭한다. 항체 단편의 예는 Fab, Fab', F(ab')2, 및 scFv 단편; 디아바디; 선형 항체; Fab 발현 라이브러리에 의해 생산된 단편, 항-이디오타입 (항-Id) 항체, CDR (상보성 결정 영역), 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이적 항체, 및 표적 항원, 예컨대 예를 들어 암 세포 항원, 바이러스 항원 또는 미생물 항원에 면역특이적으로 결합하는 상기 중 임의의 것의 에피토프-결합 단편을 포함한다. 본원에 사용된 용어 "모노클로날 항체"는 실질적으로 동종인 항체들의 집단으로부터 수득된 항체를 지칭하며, 즉 집단을 구성하는 개별 항체는 미량에 존재할 수 있는 가능한 자연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다. 모노클로날 항체는 고도로 특이적이며, 단일 항원 부위에 대해 지시된다. 게다가, 상이한 결정기 (에피토프)에 대해 지시된 상이한 항체를 포함하는 폴리클로날 항체 제제와 대조적으로, 각각의 모노클로날 항체는 항원 상의 단일 결정기 또는 에피토프에 대해 지시된다. 그의 특이성 이외에도, 모노클로날 항체는 다른 항체에 의해 오염되지 않으면서 합성될 수 있다는 점에서 유리하다. 수식어 "모노클로날"은 실질적으로 동종인 항체들의 집단으로부터 수득됨에 따라 항체의 특징을 나타내며, 임의의 특정한 방법에 의한 항체의 생산을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 예를 들어, 본 발명에 따라 사용될 모노클로날 항체는 문헌 [Kohler et al. (1975) Nature 256:495]에 의해 처음 기재된 하이브리도마 방법에 의해 제조될 수 있거나, 재조합 DNA 방법 (US 4816567 참조)에 의해 제조될 수 있다. 모노클로날 항체는 또한 문헌 [Clackson et al. (1991) Nature, 352:624-628; Marks et al. (1991) J. Mol. Biol., 222:581-597]에 기재된 기술을 사용하여 과거 항체 라이브러리로부터 단리되거나, 또는 완전 인간 이뮤노글로불린 시스템을 갖는 트랜스제닉 마우스 (Lonberg (2008) Curr. Opinion 20(4):450-459)로부터 단리될 수 있다.

[0469]

모노클로날 항체를 포함한 항체는 본원에서 구체적으로, 항체 구조의 일 부분, 예를 들어 중쇄 및/또는 경쇄가 특정한 종으로부터 유래하거나 또는 특정한 항체 클래스 또는 하위클래스에 속하는 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성이며, 쇄(들)의 나머지가 또 다른 종으로부터 유래하거나 또는 또 다른 항체 클래스 또는 하

위클래스에 속하는 항체에서의 상응하는 서열과 동일하거나 상동성인 "키메라" 항체, 뿐만 아니라 목적하는 생물학적 활성을 나타내는 한, 이러한 항체의 단편을 포함한다 (US 4816567; 및 Morrison et al. (1984) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81 :6851 -6855). 키메라 항체는, 비-인간 영장류 (예를 들어 구세계 원숭이 또는 유인원)로부터 유래한 가변 도메인 항원-결합 서열, 및 인간 불변 영역 서열을 포함하는 "영장류화" 항체를 포함한다. "무손상 항체"는 본원에서 VL 및 VH 도메인, 뿐만 아니라 경쇄 불변 도메인 (CL) 및 중쇄 불변 도메인인 CH1, CH2 및 CH3을 포함하는 것이다. 불변 도메인은 천연 서열 불변 도메인 (예를 들어 인간 천연 서열 불변 도메인) 또는 그의 아미노산 서열 변이체일 수 있다. 무손상 항체는, 항체의 Fc 영역 (천연 서열 Fc 영역 또는 아미노산 서열 변이체 Fc 영역)에 기인하는 이들 생물학적 활성을 지칭하는 1종 이상의 "이펙터 기능"을 가질 수 있다. 항체 이펙터 기능의 예는 C1 q 결합; 보체 의존성 세포독성; Fc 수용체 결합; 항체-의존성 세포-매개 세포독성 (ADCC); 식세포작용; 및 세포 표면 수용체 예컨대 B 세포 수용체 및 BCR의 하향 조절을 포함한다.

[0470] 본원에 개시된 항체는 변형될 수 있다. 예를 들어, 이들을 인간 대상체에 대해 덜 면역원성이도록 하기 위한 것이다. 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 익숙한 다수의 기술 중 임의의 것, 예컨대 인간화를 사용하여 달성될 수 있다.

[0471] 투여 & 용량

[0472] 화학식 (I)의 화합물은 단독으로 또는 서로 조합되어, 또는 화학식 (I)의 화합물과 상이한 1종 이상의 약리학적 활성 화합물과 함께 투여될 수 있다.

[0473] 본 발명의 화합물은 적합하게는 본 발명의 조성물을 제조하기 위해 다양한 성분과 조합될 수 있다. 적합하게는 조성물은 제약 조성물 (이는 인간 또는 동물 용도를 위한 것일 수 있음)을 제조하기 위해 제약상 허용되는 담체 또는 희석제와 조합된다. 적합한 담체 및 희석제는 등장성 염수 용액, 예를 들어 포스페이트-완충 염수를 포함한다. 유용한 제약 조성물 및 그의 제조 방법은 표준 제약 교과서에서 찾아볼 수 있다. 예를 들어, 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Handbook for Pharmaceutical Additives, 3rd Edition (eds. M. Ash and I. Ash), 2007 (Synapse Information Resources, Inc., Endicott, New York, USA) 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition (ed. D. B. Troy) 2006 (Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, USA)]을 참조한다.

[0474] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합하게는 본 발명의 화합물은 통상적으로 활성 성분을 포함하는 제약 제제 형태로, 임의로 비-독성 유기 또는 무기, 산 또는 염기, 부가염 형태로, 또는 제약상 허용되는 투여 형태로, 경구로 또는 임의의 비경구 경로에 의해 투여될 것이다.

[0475] 본 발명의 화합물, 그의 제약상 허용되는 염 및 어느 하나의 물질의 제약상 허용되는 용매화물은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 의도된 투여 경로 및 표준 제약 실시에 대해 선택된 적합한 제약 부형제, 희석제 또는 담체와 혼합되어 투여될 것이다.

[0476] 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는 그의 염 또는 용매화물은 즉시-, 지연-, 변형-, 지속-, 제어-방출 또는 펠스형 전달 적용을 위해 향미제 또는 착색제를 함유할 수 있는 정제, 캡슐 (연질 겔 캡슐 포함), 오블, 엘리시르, 용액 또는 혼탁액의 형태로, 경구로, 협측으로 또는 설하로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 빠른 분산 또는 빠른 용해 투여량 형태를 통해 투여될 수 있다.

[0477] 이러한 정제는 부형제 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 시트르산나트륨, 탄산칼슘, 이염기성 인산칼슘 및 글리신, 봉해제 예컨대 전분 (바람직하게는 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 소듐 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 소듐 및 특정 복합 실리케이트, 및 과립화 결합제 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 수크로스, 젤라틴 및 아카시아를 함유할 수 있다. 추가로, 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트 및 활석이 포함될 수 있다.

[0478] 유사한 유형의 고체 조성물은 또한 젤라틴 캡슐 내의 충전제로서 사용될 수 있다. 이와 관련하여 바람직한 부형제는 락토스, 전분, 셀룰로스, 유당 또는 고분자량 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 수성 혼탁액 및/또는 엘리시르를 위해, 본 발명의 화합물은 다양한 감미제 또는 향미제, 착색 물질 또는 염료, 유화제 및/또는 혼탁화제 및 희석제 예컨대 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜 및 글리세린, 및 그의 조합과 조합될 수 있다.

[0479] 변형 방출 및 펠스형 방출 투여 형태는 부형제 예컨대 즉시 방출 투여 형태를 위한 것으로 상세화된 것들을, 방출 속도 조절제로서 작용하는 추가의 부형제와 함께 함유할 수 있으며, 이들은 디바이스의 본체 상에 코팅되고/거나 그에 포함된다. 방출 속도 조절제는 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 폴리에틸렌 옥시드, 크산탄 검, 카르보머, 암모니오 메타크릴레

이트 공중합체, 수소화 피마자 오일, 카르나우바 왁스, 파라핀 왁스, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 메타크릴산 공중합체 및 그의 혼합물을 포함하나, 이에 독점적으로 제한되지는 않는다. 변형 방출 및 월스형 방출 투여 형태는 방출 속도 변형 부형제의 하나 또는 조합을 포함할 수 있다. 방출 속도 변형 부형제는 투여 형태 내, 즉 매트릭스 내, 및/또는 투여 형태 상, 즉 표면 또는 코팅 상 둘다에 존재할 수 있다.

[0480] 신속 분산 또는 용해 투여 제제 (FDDF)는 하기 성분: 아스파르탐, 아세술팜 칼륨, 시트르산, 크로스카르멜로스 소듐, 크로스포비돈, 디아스코르브산, 에틸 아크릴레이트, 에틸 셀룰로스, 젤라틴, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 스테아르산마그네슘, 만니톨, 메틸 메타크릴레이트, 민트 향미제, 폴리에틸렌 글리콜, 흡수 실리카, 이산화규소, 소듐 스타치 글리콜레이트, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 소르비톨, 크실리톨을 함유할 수 있다.

[0481] 본 발명의 화합물은 또한 투여될 수 있고 비경구로, 예를 들어 정맥내로, 동맥내로 투여될 수 있거나, 또는 이들은 주입 기술에 의해 투여될 수 있다. 이러한 비경구 투여의 경우, 이들은 다른 물질, 예를 들어 용액을 혈액과 등장성이 되도록 하기에 충분한 염 또는 글루코스를 함유할 수 있는 멸균 수용액 형태로 가장 우수하게 사용된다. 수용액은 적합하게는 필요한 경우에 (바람직하게는 3 내지 9의 pH로) 완충되어야 한다. 멸균 조건 하의 적합한 비경구 제제의 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 표준 제약 기술에 의해 용이하게 달성된다.

[0482] 적합하게는 본 발명의 제제는 투여 경로, 예를 들어 경구, 정맥내 등에 대해 최적화된다.

[0483] 투여는 1회 용량으로, 치료 과정 동안 연속적으로 또는 간헐적으로 (예를 들어 분할 용량으로 적절한 간격으로)의 투여일 수 있다. 가장 유효한 수단 및 투여량을 결정하는 방법은 통상의 기술자에게 널리 공지되어 있으며, 요법에 사용되는 제제, 요법의 목적, 치료될 표적 세포(들), 및 치료될 대상체에 따라 달라질 것이다. 치료 의사, 수의사 또는 임상의에 의해 선택될 용량 수준 및 용량 요법에 따라 단일 또는 다중 투여가 수행될 수 있다.

[0484] 치료될 장애 및 환자, 뿐만 아니라 투여 경로에 따라, 조성물은 다양한 용량으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 성인에 대해 전형적인 투여량은 1일에 대상체의 체중 kg당 100 ng 내지 25 mg (적합하게는 약 1 µg 내지 약 10 mg)일 수 있다.

[0485] 적합하게는, 인간 대상체에 대한 초기 용량을 추정하는 경우에, 시험 동물에서의 연구로부터 안내될 수 있다. 예를 들어, 마우스에 대해 특정한 용량이 확인되는 경우에, 적합하게는 인간에 대한 초기 시험 용량은 마우스에 대해 주어진 mg/kg 값의 대략 0.5x 내지 2x일 수 있다.

#### [0486] 다른 형태

[0487] 달리 명시되지 않는 한, 이들 치환기의 널리 공지된 이온, 염, 용매화물, 및 보호된 형태가 상기에 포함된다. 예를 들어, 카르복실산 (-COOH)에 대한 언급은 그의 음이온 (카르복실레이트) 형태 (-COO<sup>-</sup>), 염 또는 용매화물, 뿐만 아니라 통상적인 보호된 형태를 또한 포함한다. 유사하게, 아미노 기에 대한 언급은 아미노 기의 양성자화 형태 (-N<sup>+</sup>HR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), 염 또는 용매화물, 예를 들어 히드로클로라이드 염, 뿐만 아니라 아미노 기의 통상적인 보호된 형태를 포함한다. 유사하게, 히드록실 기에 대한 언급은 그의 음이온 형태 (-O<sup>-</sup>), 염 또는 용매화물, 뿐만 아니라 통상적인 보호된 형태를 또한 포함한다.

#### [0488] 이성질체, 염 및 용매화물

[0489] 특정 화합물은 1종 이상의 특정한 기하이성질체, 광학이성질체, 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 에피머, 아트로피, 입체이성질체, 호변이성질체, 형태이성질체, 또는 아노머 형태로 존재할 수 있으며, 이하에서 집합적으로 "이성질체" (또는 "이성질체 형태")로 지칭되는, 시스- 및 트랜스-형태; E- 및 Z-형태; c-, t-, 및 r- 형태; 엔도- 및 엑소-형태; R-, S-, 및 메소-형태; D- 및 L-형태; d- 및 l- 형태; (+) 및 (-) 형태; 케토-, 엔올-, 및 엔올레이트-형태; 신- 및 안티-형태; 신클리날- 및 안티클리날-형태; 알파- 및 베타-형태; 축방향 및 적도방향 형태; 보트-, 체어-, 트위스트-, 엔벨로프-, 및 하프체어-형태; 및 그의 조합을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0490] 호변이성질체 형태에 대해 하기 논의된 바와 같은 것을 제외하고는, 구체적으로 구조 (또는 구조적) 이성질체 (즉, 공간 내 원자의 위치에 의해서만이 아니라 원자 사이의 연결이 상이한 이성질체)는 본원에 사용된 용어 "이성질체"로부터 배제된다는 것에 유의한다. 예를 들어, 메톡시 기, -OCH<sub>3</sub>에 대한 언급은 그의 구조 이성질체

인 히드록시메틸 기,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 에 대한 언급으로서 해석되어서는 안 된다.

[0491] 구조의 부류에 대한 언급은 그 부류에 해당하는 구조 이성질체 형태를 당연히 포함할 수 있다 (예를 들어  $\text{C}_{1-7}$  알킬은 n-프로필 및 이소-프로필을 포함하고; 부틸은 n-, 이소-, sec-, 및 tert-부틸을 포함하고; 메톡시페닐은 오르토-, 메타-, 및 파라-메톡시페닐을 포함함).

[0492] 상기 배제기준은 호변이성질체 형태, 예를 들어 케토-, 엔올-, 및 엔올레이트-형태, 예를 들어 하기 호변이성질체 쌍: 케토/엔올, 이민/엔아민, 아미드/이미노 알콜, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/엔티올, N-니트로소/히드록시아조, 및 니트로/아시-니트로에는 적용되지 않는다.

[0493] 구체적으로 1개 이상의 동위원소 치환을 갖는 화합물은 용어 "이성질체"에 포함된다는 것에 유의한다. 예를 들어, H는  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D), 및  $^3\text{H}$  (T)를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있고; C는  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ , 및  $^{14}\text{C}$ 를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있고; O는  $^{16}\text{O}$  및  $^{18}\text{O}$ 를 포함한 임의의 동위원소 형태일 수 있는 것 등이다.

[0494] 달리 명시되지 않는 한, 특정한 화합물에 대한 언급은 그의 (완전 또는 부분) 라세미 혼합물 및 다른 혼합물을 포함한 모든 이러한 이성질체 형태를 포함한다.

[0495] 이러한 이성질체 형태의 제조 (예를 들어 비대칭 합성) 및 분리 (예를 들어 분별 결정화 및 크로마토그래피 수단) 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있거나, 또는 본원에 교시된 방법 또는 공지된 방법을 공지된 방식으로 적합화시킴으로써 용이하게 수득된다.

[0496] 달리 명시되지 않는 한, 특정한 화합물에 대한 언급은, 예를 들어 하기 논의된 바와 같은 그의 이온, 염, 용매화물 및 보호된 형태를 또한 포함한다.

[0497] 일부 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염 및 용매화물은 화학식 (I)의 제약상 허용되는 화합물의 염을 포함한다.

[0498] 상기에 구체적으로 명명된 화합물을 포함하는 화학식 (I)의 화합물은, 제약상 허용되는 복합체, 염, 용매화물 및 수화물을 형성할 수 있다. 이를 염은 비독성 산 부가염 (디-산 포함) 및 염기 염을 포함한다.

[0499] 화합물이 양이온성이거나 또는 양이온성일 수 있는 관능기 (예를 들어  $-\text{NH}_2$ 는  $-\text{NH}_3^+$ 일 수 있음)를 갖는 경우에, 산 부가염은 적합한 음이온을 사용하여 형성될 수 있다. 적합한 무기 음이온의 예는 하기 무기 산: 염산, 질산, 아질산, 인산, 황산, 아황산, 브로민화수소산, 아이오딘화수소산, 플루오린화수소산, 인산 및 아인산으로부터 유도된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 유기 음이온의 예는 하기 유기 산: 2-아세티옥시벤조산, 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 캄포르솔폰산, 신남산, 시트르산, 에데트산, 에탄디솔폰산, 에탄솔폰산, 푸마르산, 글루크헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 히드록시말레산, 히드록시나프탈렌 카르복실산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우르산, 말레산, 말산, 메탄솔폰산, 뮤신산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 페닐솔폰산, 프로피온산, 피루브산, 살리실산, 스테아르산, 숙신산, 술파닐산, 타르타르산, 톨루엔솔폰산, 및 발레르산으로부터 유도된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 중합체 유기 음이온의 예는 하기 중합체 산: 탄닌산, 카르복시메틸 셀룰로스로부터 유도된 것들을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이러한 염은 아세테이트, 아디페이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 비카르보네이트, 카르보네이트, 비솔페이트, 술페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 시클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 혼사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 히드로클로라이드/클로라이드, 히드로브로마이드/브로마이드, 히드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸솔포네이트, 나프틸레이트, 2-나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트, 히드로겐 포스페이트, 디히드로겐 포스페이트, 피로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트리플루오로아세테이트 및 크시노포에이트 염을 포함한다.

[0500] 예를 들어, 화합물이 음이온성이거나 또는 음이온성일 수 있는 관능기 (예를 들어  $-\text{COOH}$ 는  $-\text{COO}^-$ 일 수 있음)를 갖는 경우에, 염기 염은 적합한 양이온을 사용하여 형성될 수 있다. 적합한 무기 양이온의 예는 금속 양이온, 예컨대 알칼리 또는 알칼리 토금속 양이온, 암모늄 및 치환된 암모늄 양이온, 뿐만 아니라 아민을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적합한 금속 양이온의 예는 나트륨 ( $\text{Na}^+$ ), 칼륨 ( $\text{K}^+$ ), 마그네슘 ( $\text{Mg}^{2+}$ ), 칼슘 ( $\text{Ca}^{2+}$ ), 아

연 ( $Zn^{2+}$ ), 및 알루미늄 ( $Al^{3+}$ )을 포함한다. 적합한 유기 양이온의 예는 암모늄 이온 (즉,  $NH_4^+$ ) 및 치환된 암모늄 이온 (예를 들어  $NH_3R^+$ ,  $NH_2R_2^+$ ,  $NHR_3^+$ ,  $NR_4^+$ )을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 일부 적합한 치환된 암모늄 이온의 예는 에틸아민, 디에틸아민, 디시클로헥실아민, 트리에틸아민, 부틸아민, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페라진, 벤질아민, 폐닐벤질아민, 콜린, 메글루민, 및 트로메타민, 뿐만 아니라 아미노산, 예컨대 리신 및 아르기닌으로부터 유도된 것들이다. 통상의 4급 암모늄 이온의 예는  $N(CH_3)_4^+$ 이다. 적합한 아민의 예는 아르기닌, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에틸아민, 디에탄올아민, 디시클로헥실아민, 에틸렌디아민, 글리신, 리신, N-메틸글루카민, 올라민, 2-아미노-2-히드록시메틸-프로판-1,3-디올, 및 프로카인을 포함한다. 유용한 산 부가염 및 염기 염의 논의에 대해, 문헌 [S. M. Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977) 66:1-19]을 참조하고; 또한 문헌 [Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (2011)]을 참조한다.

[0501] 제약상 허용되는 염은 다양한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 1의 화합물을 적절한 산 또는 염기와 반응시켜 목적 염을 제공할 수 있다. 또한, 화학식 1의 화합물의 전구체를 산 또는 염기와 반응시켜, 산- 또는 염기-불안정성 보호기를 제거하거나, 또는 전구체의 락톤 또는 락탐 기를 개환시킬 수 있다. 추가로, 화학식 1의 화합물의 염을 적절한 산 또는 염기로의 처리를 통해 또는 이온 교환 수지와의 접촉을 통해 또 다른 염으로 전환시킬 수 있다. 이어서, 반응 후, 용액으로부터 염이 침전되는 경우에는 여과에 의해, 또는 증발에 의해 염을 단리하여, 염을 회수할 수 있다. 염의 이온화도는 완전 이온화 내지 거의 비-이온화로 달라질 수 있다.

[0502] 활성 화합물의 상응하는 용매화물을 제조, 정제, 및/또는 취급하는 것이 편리하거나 바람직할 수 있다. 용어 "용매화물"은 화합물 및 1개 이상의 제약상 허용되는 용매 분자 (예를 들어, EtOH)를 포함하는 분자 복합체를 기재한다. 용어 "수화물"은 용매가 물인 용매화물이다. 제약상 허용되는 용매화물은 용매가 동위원소로 치환된 것 (예를 들어, D<sub>2</sub>O, 아세톤-d6, DMSO-d6)일 수 있는 것들을 포함한다.

[0503] 유기 화합물의 용매화물 및 수화물에 대한 현행 허용 분류 체계는 고립 부위, 채널, 및 금속-이온 배위 용매화물 및 수화물 사이를 구별하는 것이다. 예를 들어, 문헌 [K. R. Morris (H. G. Brittain ed.) Polymorphism in Pharmaceutical Solids (1995)]을 참조한다. 고립 부위 용매화물 및 수화물은 용매 (예를 들어, 물) 분자가, 유기 화합물의 분자에 개입함으로써 서로 직접 접촉으로부터 고립된 것이다. 채널 용매화물에서, 용매 분자는, 다른 용매 분자로 이어지는 격자 채널에 존재한다. 금속-이온 배위 용매화물에서, 용매 분자는 금속 이온에 결합된다.

[0504] 용매 또는 물이 긴밀하게 결합되는 경우에, 복합체는 습도와는 독립적으로 잘 정의된 화학량론을 가질 것이다. 그러나, 채널 용매화물 및 흡습성 화합물에서와 같이 용매 또는 물이 약하게 결합되는 경우에는, 물 또는 용매 함량은 습도 및 건조 조건에 따라 달라질 것이다. 이러한 경우에는, 전형적으로 비-화학량론이 관찰될 것이다.

[0505] 화학식 (I)의 화합물은 PDD의 이민, 카르비놀아민 및 카르비놀아민 에테르 형태를 포함한다. 카르비놀아민 또는 카르비놀아민 에테르는 친핵성 용매 (H<sub>2</sub>O, ROH)가 PDD 모이어티의 이민 결합을 가로질러 첨가되는 경우에 형성된다. 이를 형태 사이의 이들 평형의 밸런스는 화합물이 발견되는 조건, 뿐만 아니라 모이어티 그 자체의 성질에 따라 달라진다.

[0506] 이들 화합물은 고체 형태로, 예를 들어 동결건조에 의해 단리될 수 있다.

[0507] 추가의 특정하고 바람직한 측면이 첨부 독립항 및 종속항에 제시되어 있다. 종속항의 특색은 적절한 경우에, 및 청구범위에 명백하게 제시된 것들 이외의 조합으로 독립항의 특색과 조합될 수 있다.

[0508] 합성 전략

[0509] 화학식 (I)의 화합물은 하기 기재된 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 반응식 및 실시예 중 일부에서는, 유기 화학의 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 산화, 환원 등을 포함한 통상의 반응, 분리 기술 (추출, 증발, 침전, 크로마토그래피, 여과, 연화처리, 결정화 등), 및 분석 절차를 포함한 통상의 반응의 세부사항이 생략될 수 있다. 이러한 반응 및 기술의 세부사항은 문헌 [Richard Larock, Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Ed (2010)], 및 문헌 [Michael B. Smith and others, Compendium of Organic Synthetic Methods (1974 et seq.)]에 의해 편집된 여러 권의 시리즈에서 찾아볼 수 있다. 출발 물질 및 시약은 상업적 공급원으로부터 입수될 수 있거나, 또는 문헌 방법을 사용하여

제조될 수 있다. 반응식 중 일부에서는, 화학적 변환으로부터 생성된 부차 생성물 (예를 들어, 에스테르의 가수분해로부터의 알콜, 이산의 탈카르복실화로부터의 CO<sub>2</sub> 등)이 생략될 수 있다. 추가로, 일부 경우에, 반응 중간체는 후속 단계에 단리 또는 정제 없이 (즉, 계내에서) 사용될 수 있다.

[0510] 하기 반응식 및 실시예 중 일부에서, 특정 화합물을 보호기를 사용하여 제조될 수 있으며, 이는 그렇지 않으면 반응성인 부위에서 바람직하지 않은 화학 반응을 방지한다. 보호기는 또한 용해도를 증진시키거나 또는 화합물의 물리적 특성을 달리 개질하기 위해 사용될 수 있다. 보호기 전략의 논의, 보호기를 설치 및 제거하기 위한 물질 및 방법의 설명, 및 아민, 카르복실산, 알콜, 케톤, 알데하يد 등을 포함한 통상의 관능기에 유용한 보호기의 편집에 대해, 문헌 [T. W. Greene and P. G. Wuts, Protecting Groups in Organic Chemistry, 4th Edition, (2006) 및 P. Kocienski, Protective Groups, 3rd Edition (2005)]을 참조한다.

[0511] 일반적으로, 특정 반응에서는 반응물 중 1종 이상을 과량으로 사용하는 것이 유익할 수 있기는 하지만, 본 명세서 전반에 걸쳐 기재된 화학적 변환은 실질적으로 화학량론적 양의 반응물을 사용하여 수행될 수 있다. 추가로, 본 명세서 전반에 걸쳐 개시된 반응 중 다수는 약 실온 (RT) 및 주위 압력에서 수행될 수 있지만, 반응 속도론, 수율 등에 따라, 일부 반응은 승압에서 또는 더 높은 온도 (예를 들어, 환류 조건) 또는 더 낮은 온도 (예를 들어, -78°C 내지 0°C)를 사용하여 실행될 수 있다. 화학량론적 범위, 온도 범위, pH 범위 등에 대한 개시내용에서의 임의의 언급은, 명백하게 단어 "범위"를 사용하든지 아니든지 간에, 제시된 종점을 또한 포함한다.

[0512] 화학적 변환 중 다수는 또한 반응 속도 및 수율에 영향을 미칠 수 있는 1종 이상의 상용성 용매를 사용할 수 있다. 반응물의 성질에 따라, 1종 이상의 용매는 극성 양성자성 용매 (물 포함), 극성 비양성자성 용매, 비-극성 용매, 또는 일부 조합일 수 있다. 대표적인 용매는 포화 지방족 탄화수소 (예를 들어, n-펜坦, n-헥산, n-헵탄, n-옥탄); 방향족 탄화수소 (예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 크릴렌); 할로겐화 탄화수소 (예를 들어, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 사염화탄소); 지방족 알콜 (예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판-1-올, 프로판-2-올, 부탄-1-올, 2-메틸-프로판-1-올, 부탄-2-올, 2-메틸-프로판-2-올, 펜坦-1-올, 3-메틸-부탄-1-올, 헥산-1-올, 2-메톡시-에탄올, 2-에톡시-에탄올, 2-부톡시-에탄올, 2-(2-메톡시-에톡시)-에탄올, 2-(2-에톡시-에톡시)-에탄올, 2-(2-부톡시-에톡시)-에탄올); 에테르 (예를 들어, 디에틸 에테르, 디-이소프로필 에테르, 디부틸 에테르, 1,2-디메톡시-에탄, 1,2-디에톡시-에탄, 1-메톡시-2-(2-메톡시-에톡시)-에탄, 1-에톡시-2-(2-에톡시-에톡시)-에탄, 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산); 케톤 (예를 들어, 아세톤, 메틸 에틸 케톤); 에스테르 (메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트); 질소-함유 용매 (예를 들어, 포름아미드, N,N-디메틸포름아미드, 아세토니트릴, N-메틸-파롤리돈, 피리딘, 퀴놀린, 니트로벤젠); 황-함유 용매 (예를 들어, 이황화탄소, 디메틸 술폭시드, 테트라하이드로-티오펜-1,1,-디옥시드); 및 인-함유 용매 (예를 들어, 헥사메틸인산 트리아미드)를 포함한다.

[0513] 추가의 특정하고 바람직한 측면이 첨부 독립항 및 종속항에 제시되어 있다. 종속항의 특색은 적절한 경우에, 및 청구범위에 명백하게 제시된 것들 이외의 조합으로 독립항의 특색과 조합될 수 있다.

[0514] 도면의 간단한 설명

[0515] 이제, 본 발명의 실시양태를 첨부 도면을 참조하여 추가로 설명할 것이다.

[0516] 도 1은 NF κB 전사 인자 결합 서열과 C8-연결된 PDD 단량체 13파의 DNA 부가물 형성의 증거를 제공하는 HPLC 크로마토그램을 제시하고;

[0517] 도 2는 NF κB 전사 인자 결합 서열과 C8-연결된 PDD 단량체 17파의 DNA 부가물 형성의 증거를 제공하는 HPLC 크로마토그램을 제시하고;

[0518] 도 3은 NF κB 전사 인자 결합 서열과 C8-연결된 PDD 단량체 20파의 DNA 부가물 형성의 증거를 제공하는 HPLC 크로마토그램을 제시하고;

[0519] 도 4는 NF κB 전사 인자 결합 서열과 C8-연결된 PDD 단량체 24파의 DNA 부가물 형성의 증거를 제공하는 HPLC 크로마토그램을 제시한다.

[0520] 실시예

[0521] 일반적 참고사항

[0522] 합성 빌딩 블록 및 시약은 메이브리지 케미칼(Maybridge Chemicals) (영국), 플루오로켐(Fluorochem) (미국), 챔셔틀 인크(ChemShuttle Inc) (미국) 및 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich) (영국)로부터 구입하였다. 용매는

시그마-알드리치 (영국) 및 피셔 사이언티픽 (영국)으로부터 구입하였다. 무수 반응은 질소의 불활성 분위기 하에 사전-오븐-건조된 유리제품에서 실행하였다. 무수 용매는 추가적 건조 없이 구입한 대로 사용하였다. 박층 크로마토그래피 (TLC)는 실리카 겔 알루미늄 플레이트 (머크(Merck) 60, F254) 상에서 수행하였고, 칼럼 크로마토그래피는 수동으로 실리카 겔 (머크 9385, 230-400 메쉬 ASTM, 40-63  $\mu\text{m}$ ) (박층 크로마토그래피에 의해 모니터링 함: UV (254 nm) 및 스테인으로서 과망가니즈산칼륨의 수성 알칼리성 용액)을 사용하거나, 또는 그레이스 레벨리스(Reveleris)<sup>®</sup> X2 자동화 플래쉬 크로마토그래피 시스템을 사용하여 실행하였다. 모든 NMR 스펙트럼은 실온에서 브루커 DPX400 분광계를 사용하여 수득하였고, 화학적 이동은 용매에 관하여 ppm으로 나타내고 커플링 상수는 Hz로 나타내었다. 모든 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법 (LCMS) 분석은 이동상을 포함하는 물 (A) 및 아세토니트릴 (B)을 갖는 워터스 얼라이언스 2695(Waters Alliance 2695) 상에서 수행하였다. 분석 전반에 걸쳐 산성 조건을 확실하게 하기 위해 포름산 (0.1%)을 아세토니트릴에 첨가하였다. 기능 유형: 다이오드 어레이 (535 스캔). 칼럼 유형: 모놀리식(Monolithic) C18 50 X 4.60 mm. 질량 분광측정법 데이터는 워터스 2695 HPLC와 워터스 2996 PDA에 결합된 워터스 마이크로매스 ZQ 기기를 사용하여 수집하였다. 사용한 워터스 마이크로매스 ZQ 파라미터는 하기이다: 모세관 (kV), 3.38; 콘(Cone) (V), 35; 추출기 (V), 3.0; 공급원 온도 ( $^{\circ}\text{C}$ ), 100; 탈용매화 온도 ( $^{\circ}\text{C}$ ), 200; 콘 유량 (L/h), 50; 탈-용매화 유량 (L/h), 250. 마이크로웨이브 반응물을 안톤 파르 모노웨이브 300 마이크로웨이브 합성 반응기 상에서 실행하였다. 달리 언급되지 않는 한 수율은 단리된 물질 (TLC 또는 NMR에 의해 균일함)을 지칭하고 명칭은 IUPAC 명명법에 따라 지정된다. LCMS 구배 조건은 하기와 같이 기재된다.

[0523]

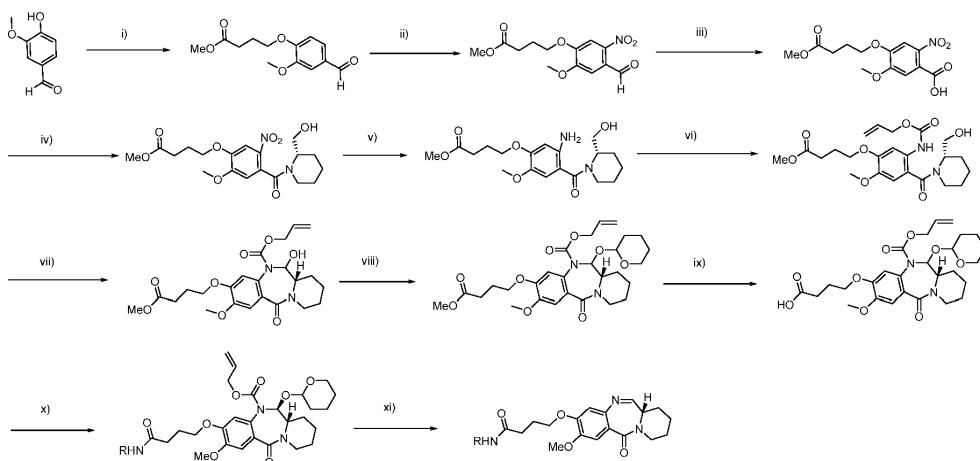
방법 A (10분): 3분에 걸쳐 95% A/5% B에서 50% B. 이어서, 2분에 걸쳐 50% B에서 80% B. 이어서, 1.5분에 걸쳐 80% B에서 95% B 및 1.5분 동안 일정하게 유지하였다. 이어서, 이것을 0.2분에 걸쳐 5% B로 감소시키고 1.8분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 0.5 mL/분이었고, 200  $\mu\text{L}$ 는 질량 분광계에 통과된 불감 부피 T 피스를 통해 분리되었다. UV 검출기의 파장 범위는 220-400 nm이었다.

[0524]

방법 B (5분): 3분에 걸쳐 95% A/5% B에서 90% B. 이어서, 0.5분에 걸쳐 90% B에서 95% B 및 1분 동안 일정하게 유지하였다. 이어서, 이것을 0.5분에 걸쳐 5% B로 감소시켰다. 유량은 1.0 mL/분이었고, 100  $\mu\text{L}$ 은 질량 분광계에 통과된 제로 불감 부피 T 피스를 통해 분리되었다. UV 검출기의 파장 범위는 220-500 nm이었다.

[0525]

일반적 합성 반응식



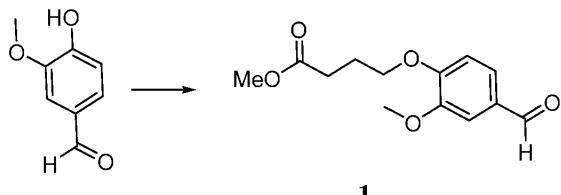
i)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMF, 4-ブロモ부티레이트, r.t.; ii)  $\text{KNO}_3$ , TFA, 0 - 5  $^{\circ}\text{C}$ ; iii)  $\text{KMnO}_4$ , 아세톤,  $\text{H}_2\text{O}$ , 환류; iv) (S)-파페리딘-2-일페판올, DMF cat., Et<sub>3</sub>N,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0  $^{\circ}\text{C}$  - r.t.; v)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOH / EtOAc; vi) 알릴클로로포르메이트, 피리дин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , - 10  $^{\circ}\text{C}$  - r.t.; vii) TEMPO, BAIB,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , r.t.; viii) pTSA, DHP, EtOAc, r.t.; ix) NaOH, 디옥산,  $\text{H}_2\text{O}$ , r.t.; x)  $\text{RNH}_2$ , EDCI, DMAP, DMF, r.t.; xi)  $\text{PPh}_3$ , Pd( $\text{PPh}_3$ )<sub>4</sub>, 피리дин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , r.t.

[0526]

실시예 1

[0528]

메틸 4-(4-포르밀-2-메톡시페녹시)부타노에이트 (1)



[0529]

[0530]

N,N-디메틸포름아미드 (100 mL) 중 바닐린 (20.0 g, 131 mmol), 메틸 4-브로모부타노에이트 (17.5 mL, 139 mmol) 및 탄산칼륨 (27.2 g, 197 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고, 여과에 의해 표제 화합물 (30.2 g, 91%)을 백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0531]

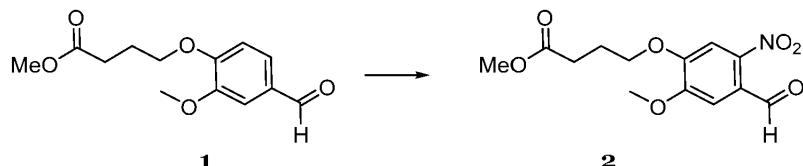
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.84 (s, 1H), 7.46–7.37 (m, 2H), 6.98 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.56 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.20 (quin, J=6.7 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.9, 173.4, 153.8, 149.9, 130.1, 126.8, 111.6, 109.2, 67.8, 56.0, 51.7, 30.3, 24.2; MS m/z (EIMS) = 271.9 (M+Na)<sup>+</sup>; LCMS (방법 A): t<sub>R</sub> = 6.48분.

[0532]

실시예 2

[0533]

메틸 4-(4-포르밀-2-메톡시)-5-니트로페녹시)부타노에이트 (2)



[0534]

0°C에서 TFA (50 mL) 중 질산칼륨 (10.0 g, 98.9 mmol)의 교반 용액에 TFA (50 mL) 중 메틸 4-(4-포르밀-2-메톡시페녹시)부타노에이트 (1) (20.0 g, 79.2 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 진공 하에 농축시키고, 에틸 아세테이트 (400 mL)로 희석하였다. 유기 층을 염수 (3 x 100 mL) 및 포화 탄산수소나트륨 수용액 (2 x 80 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (23.5 g, 100%)을 황색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0536]

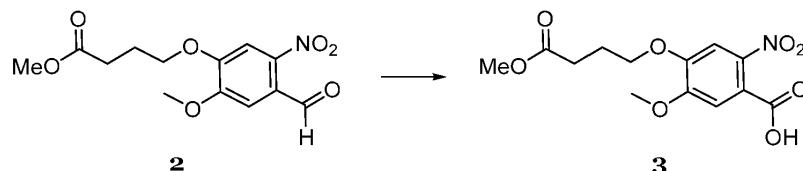
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.42 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.21 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.61–2.53 (m, 2H), 2.22 (quin, J=6.6 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 187.8, 173.2, 153.5, 151.7, 143.8, 125.5, 109.9, 108.1, 68.6, 56.6, 51.8, 30.2, 24.1; MS m/z (EIMS) = 296.1 (M-H)<sup>-</sup>; LCMS (방법 A): t<sub>R</sub> = 6.97분.

[0537]

실시예 3

[0538]

5-메톡시-4-(4-메톡시)-4-옥소부록시)-2-니트로벤조산 (3)



[0539]

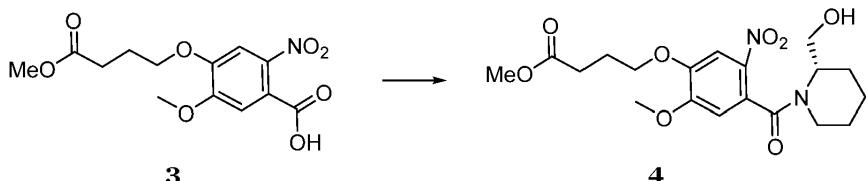
아세톤 (600 mL) 중 메틸 4-(4-포르밀-2-메톡시-5-니트로페녹시)부타노에이트 (2) (23.0 g, 77.4 mmol)의 용액에 물 (400 mL) 중 과망가니즈산칼륨 (46.0 g, 291 mmol)의 뜨거운 (70°C) 용액을 신속하게 첨가하였다. 반응

혼합물을 70°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트에 통과시켰다. 셀라이트의 케이크를 온수 (200 mL)로 세척하였다. HCl 중 중아황산나트륨의 용액 (200 mL)을 여과물에 첨가하였으며, 이를 디클로로메탄 (2 x 400 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 50%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (17.0 g, 70%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0541]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.47 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.13 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 2.54 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.17–2.06 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, MeOD)  $\delta$  175.3, 168.6, 153.8, 151.3, 143.1, 122.8, 112.4, 109.2, 69.6, 57.0, 52.2, 31.2, 25.5; MS m/z (EIMS) = 311.9 ( $M-\text{H}^-$ ); LCMS (방법 A):  $t_R$  = 6.22분.

[0542] 실시예 4

[0543] 메틸 (S)-4-(4-(2-(히드록시메틸)페페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시-5-니트로페녹시)부타노에이트 (4)



[0544]

[0545] 무수 디클로로메탄 (100 mL) 중 5-메톡시-4-(4-메톡시-4-옥소부톡시)-2-니트로벤조산 (3) (8.0 g, 25.5 mmol), 옥살릴 클로라이드 (6.6 mL, 77.0 mmol) 및 무수 N,N-디메틸-포름아미드 (2 방울)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 무수 톨루엔 (20 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 진공 하에 농축시켰다. 무수 디클로로메탄 중 생성된 잔류물의 용액 (10 mL)을 무수 디클로로메탄 (90 mL) 중 (S)-페페리딘-2-일메탄올 (3.8 g, 33.4 mmol) 및 트리에틸아민 (10.7 mL, 77.0 mmol)의 용액에 -10°C에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 염산 (1 M, 50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 5%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (9.2 g, 73%)을 황색 오일로서 수득하였다.

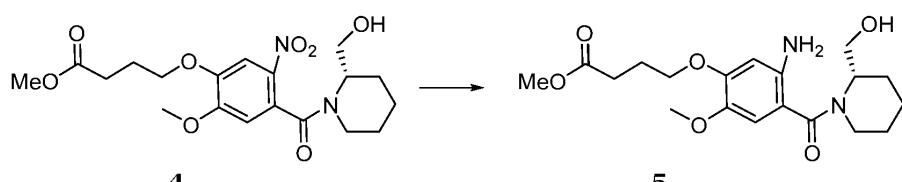
[0546]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.68–7.64 (m, 1H), 6.77–6.70 (m, 1H), 4.16–4.07 (m, 3H), 3.93–3.89 (m, 3H), 3.83 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.15 (d,  $J=1.4$  Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.56–2.50 (m, 3H), 2.21–2.12 (m, 4H), 1.74–1.55 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.3, 168.1, 154.6, 148.2, 137.4, 127.6, 111.4, 108.3, 68.3, 60.6, 56.7, 53.5, 51.7, 43.3, 38.0, 34.9, 30.3, 24.1, 19.7; MS m/z (EIMS) = 411.0 ( $M+\text{H}^+$ ); LCMS (방법 A):  $t_R$  = 6.28분.

[0547]

실시예 5

[0548] 메틸 (S)-4-(5-아미노-4-(2-(히드록시메틸)페페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시페녹시)부타노에이트 (5)



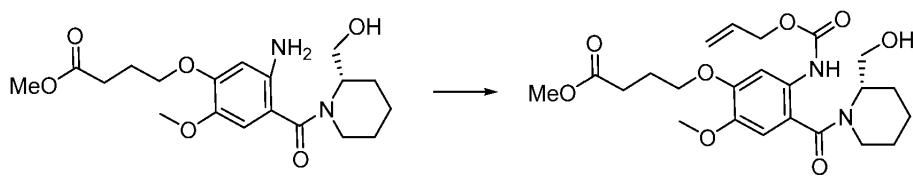
[0549]

[0550] 에탄올 (40 mL) 및 에틸 아세테이트 (10 mL) 중 메틸 (S)-4-(4-(2-(히드록시메틸)페페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시-5-니트로페녹시)부타노에이트 (4) (9.2 g, 22.4 mmol)의 용액에 활성탄 상 팔라듐 (10wt%. 기준) (920 mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 파르 장치에서 3시간 동안 35 psi에서 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 생성된 케이크를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (9.0 g, 90%)을 분홍색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0551]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.69 (s, 1H), 6.27–6.18 (m, 1H), 4.03–3.94 (m, 3H), 3.94–3.82 (m, 3H), 3.81–3.76 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73–3.68 (m, 1H), 3.67–3.65 (m, 3H), 3.56 (d,  $J=4.8$  Hz, 1H), 3.03 (s, 1H), 2.51 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 2.11 (quin,  $J=6.7$  Hz, 2H), 1.68–1.59 (m, 4H), 1.55–1.40 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 171.2, 150.3, 141.8, 141.1, 113.2, 112.3, 102.4, 67.5, 60.8, 60.4, 56.8, 51.6, 30.4, 25.8, 24.3, 21.0, 19.9, 14.2; MS  $m/z$  (EIMS) = 381.0 ( $M+\text{H}^+$ ); LCMS (방법 A):  $t_{\text{R}} = 5.52$ 분.

[0552] 실시예 6

[0553] 메틸 (S)-4-(5-(((알릴옥시)카르보닐)아미노)-4-(2-(히드록실-메틸)페페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시페녹시)부타노에이트 (6)



[0554]

[0555] - 10°C에서 무수 디클로로메탄 (100 mL) 중 메틸 (S)-4-(5-아미노-4-(2-(히드록시메틸)페페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시페녹시)부타노에이트 (5) (9.0 g, 23.7 mmol) 및 페리딘 (4.4 mL, 54.4 mmol)의 용액에 무수 디클로로메탄 (20 mL) 중 알릴클로로포르메이트(2.6 mL, 24.8 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 순차적으로 황산구리 (II)의 포화 수용액 (80 mL), 물 (80 mL) 및 포화 탄산 수소나트륨 수용액 (80 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 전조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물 (11.0 g 조 물질 중 2.0 g)을 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 1%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (930 mg, 정제된 양을 기준으로 하여 47%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0556]

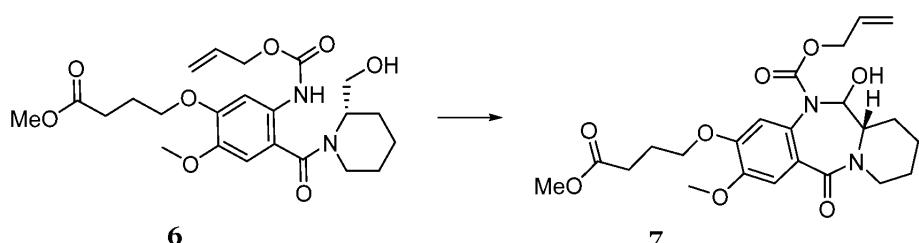
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.30 (br s, 1H), 7.63 (br s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.92 (ddt,  $J=17.2, 10.6, 5.4, 5.4$  Hz, 1H), 5.37–5.28 (m, 1H), 5.20 (dq,  $J=10.4, 1.3$  Hz, 1H), 4.65–4.56 (m, 2H), 4.06 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 3.94–3.82 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.62–3.54 (m, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.10–2.88 (m, 1H), 2.52 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 2.22–2.04 (m, 3H), 1.64 (br s, 4H), 1.56–1.31 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.5, 170.6, 153.9, 149.7, 144.8, 132.6, 130.1, 117.6, 116.9, 110.8, 107.1, 106.0, 67.7, 65.6, 60.7, 56.3, 53.5, 51.6, 43.1, 30.5, 25.7, 24.4, 19.7; MS  $m/z$  (EIMS) = 465.1 ( $M+\text{H}^+$ ); LCMS (방법 A):  $t_{\text{R}} = 6.47$ 분.

[0557]

실시예 7

[0558]

알릴 (6aS)-6-히드록시-2-메톡시-3-(4-메톡시-4-옥소부특시)-12-옥소-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로벤조[e]페리도 [1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (7)



[0559]

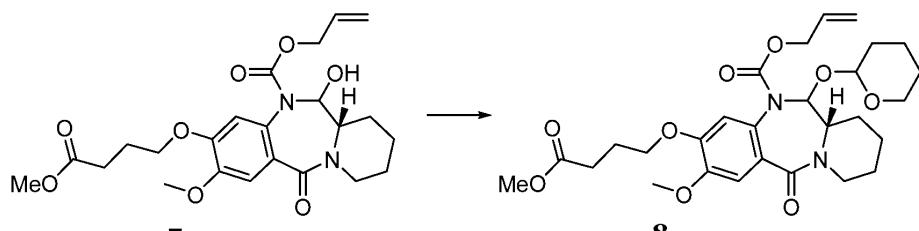
[0560] 디클로로메탄 (45 mL) 중 메틸 (S)-4-(5-(((알릴옥시)카르보닐)아미노)-4-(2-(히드록시메틸)-페페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시페녹시)부타노에이트 (6) (930 mg, 2.0 mmol)의 용액에 TEMPO (32 mg, 0.20 mmol) 및 (디아세톡시아이오도)-벤젠 (773 mg, 2.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 메타중아황산나트륨의 포화 수용액 (20 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL), 물 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 순

차적으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 5%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (825 mg, 89%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[0561] MS m/z (EIMS) = 462.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 6.30분.

[0562] 실시예 8

[0563] 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-메톡시-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (8)



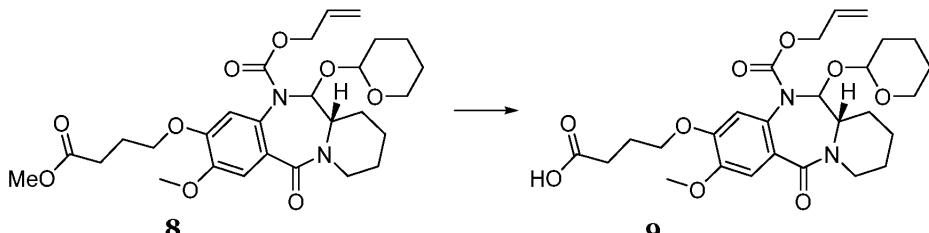
[0564]

[0565] 에틸 아세테이트 (12 mL) 중 알릴 (6aS)-6-히드록시-2-메톡시-3-(4-메톡시-4-옥소부톡시)-12-옥소-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (7) (825 mg, 1.8 mmol), 3,4-디하이드로-2H-페란 (1.7 mL, 18.2 mmol) 및 pTSA (8.5 mg, 1% w/w)의 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 메탄올/ 디클로로메탄 (0%에서 2%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (820 mg, 84%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[0566] MS m/z (EIMS) = 546.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 7.70분.

[0567] 실시예 9

[0568] 4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라-하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄산 (9)



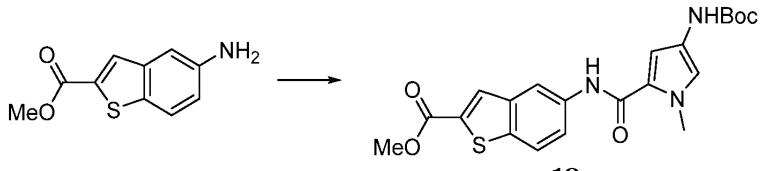
[0569]

[0570] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-메톡시-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (8) (770 mg, 1.4 mmol)의 용액에 0.5 M 수산화나트륨 수용액 (10 mL, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 진공 하에 농축시킨 후, 물 (20 mL)을 첨가하고, 수성 층을 1 M 시트르산 용액 (5 mL)을 사용하여 pH = 1로 산성화시켰다. 이어서, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (700 mg, 93%)을 황색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0571] MS m/z (EIMS) = 532.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 6.98분.

[0572] 실시예 10

[0573] 메틸 5-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (10)



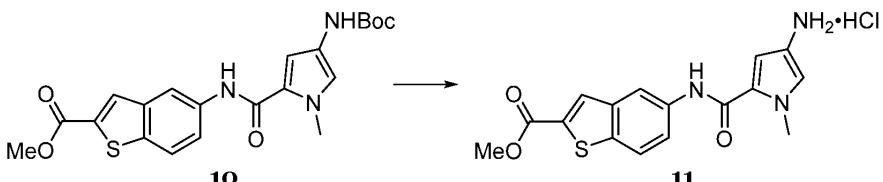
[0574]

[0575] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 (500 mg, 2.1 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (725 mg, 3.8 mmol) 및 4-(디메틸아미노)파리딘 (577 mg, 4.7 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 5-아미노벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (392 mg, 1.9 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 냉수 (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 1 M 시트르산 (30 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (35 mL), 물 (35 mL) 및 염수 (35 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (0%에서 50%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (610 mg, 75%)을 베이지색 고체로서 수득하였다.

[0576] MS m/z (EIMS) = 430.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 7.90분.

[0577] 실시예 11

[0578] 메틸 5-(4-아미노-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)-벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (11)



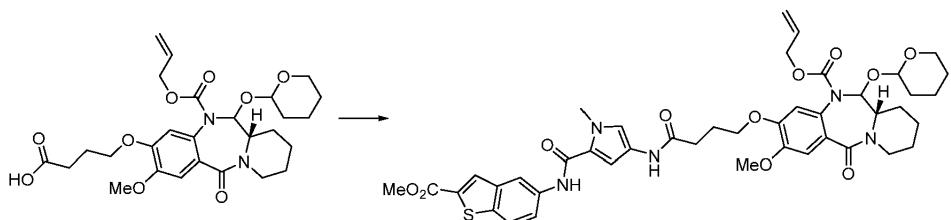
[0579]

[0580] 메틸 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)벤조-[b]티오펜-2-카르복실레이트 (10) (610 mg, 1.4 mmol)을 염산 (디옥산 중 4 M) (3.6 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (600 mg, 99%)을 갈색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0581] MS m/z (EIMS) = 329.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 5.52분.

[0582] 실시예 12

[0583] 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((5-((2-(메톡시카르보닐)벤조-[b]티오펜-5-일)카르바모일)-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노)-4-옥소-부톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사-히드로벤조[e]파리도 [1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (12)



[0584]

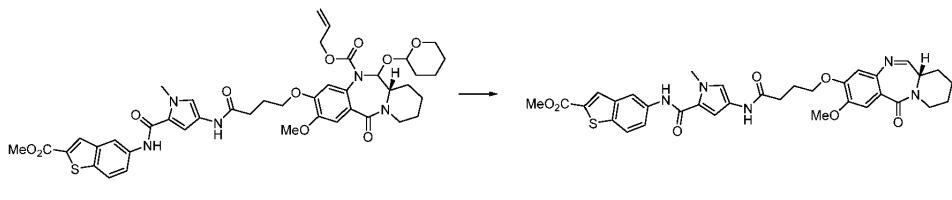
[0585] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]파리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄산 (9) (150 mg, 0.28 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (100 mg, 0.52 mmol) 및 4-(디메틸아미노)파리딘 (80 mg, 0.65 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 5-(4-아미노-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)-벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 히드로클로

라이드 (11) (95 mg, 0.26 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 빙수 (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 1 M 시트르산 (30 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (35 mL), 물 (35 mL) 및 염수 (35 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (190 mg, 87%)을 황색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0586] MS m/z (EIMS) = 844.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 8.10분.

[0587] 실시예 13

[0588] 메틸 (S)-5-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사-히드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (13)



[0589]

[0590] 디클로로메탄 (10 mL) 중 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((5-((2-(메톡시카르보닐)벤조[b]-티오펜-5-일)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라하يد로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]-디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (12) (190 mg, 0.22 mmol)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (13 mg, 5 mol%), 트리페닐-포스핀 (15 mg, 25 mol%) 및 피롤리딘 (22  $\mu$ L, 0.27 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 과량의 피롤리딘이 완전히 제거될 때까지 반응 혼합물을 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0%에서 70%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 40%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0591]

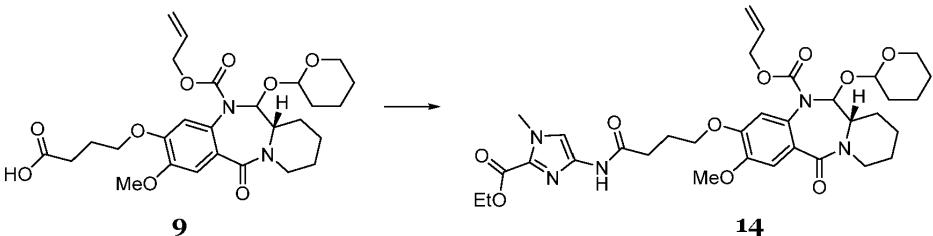
<sup>1</sup>H NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.35 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J=8.7, 2.1$  Hz, 1H), 7.42-7.41 (m, 1H), 7.13 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.56 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.08 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.23-3.16 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.21 (d,  $J=6.4$  Hz, 1H), 2.18 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 1.96 (br s, 2H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  170.0, 167.6, 163.4, 163.2, 160.0, 150.7, 148.0, 140.0, 139.2, 137.6, 135.8, 134.2, 130.6, 123.0, 122.9, 121.5, 121.0, 120.1, 116.2, 111.7, 110.3, 104.3, 68.1, 56.1, 53.5, 52.5, 49.7, 40.0, 36.8, 33.0, 24.9, 24.5, 22.9, 18.3; MS m/z (EIMS) = 658.0 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 6.92분.

[0592]

실시예 14

[0593]

알릴 (6aS)-3-(4-((2-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아미노)-4-옥소부ток시)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하يد로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (14)



[0594]

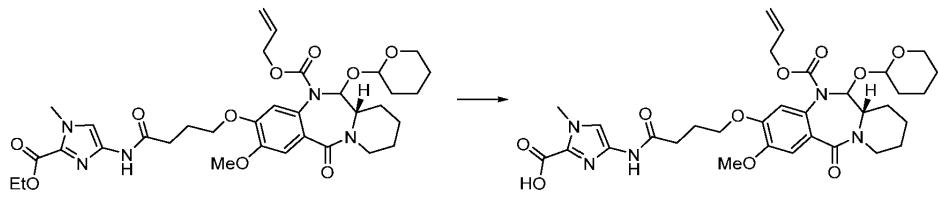
[0595] N,N-디메틸포름아미드 (10 mL) 중 4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하يد로-

2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타히드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄산 (9) (340 mg, 0.64 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (222 mg, 1.2 mmol) 및 4-(디메틸아미노)페리딘 (177 mg, 1.4 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 에틸 4-아미노-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (120 mg, 0.58 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 빙수 (40 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 1 M 시트르산 (60 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (70 mL), 물 (70 mL) 및 염수 (70 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (350 mg, 80%)을 황색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

MS m/z (EIMS) = 683.7 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 7.35분.

실시예 15

4-(4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실산 (15)



14 15

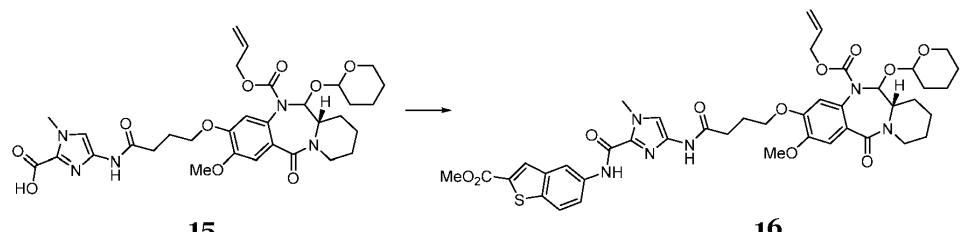
1,4-디옥산 (10 mL) 중 알릴  
 (6aS)-3-(4-((2-(에톡시카르보닐)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아미노)-4-옥소부톡시)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (14) (350 mg, 0.46 mmol)의 용액에 0.5 M 수산화나트륨 수용액 (10 mL, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시킨 후, 물 (20 mL)을 첨가하고, 수성 층을 1 M 시트르산 용액 (10 mL)을 사용하여 pH = 1로 산성화시켰다. 이어서, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 헥산으로 연화처리하고, 여과하고, 건조시켜 표제 화합물 (220 mg, 74%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

MS m/z (EIMS) = 656.2 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 6.53분.

실시예 16

알릴

(6aS)-2-메톡시-3-(4-((2-((2-(메톡시카르보닐)-벤조[b]티오펜-5-일)카르바모일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (16)



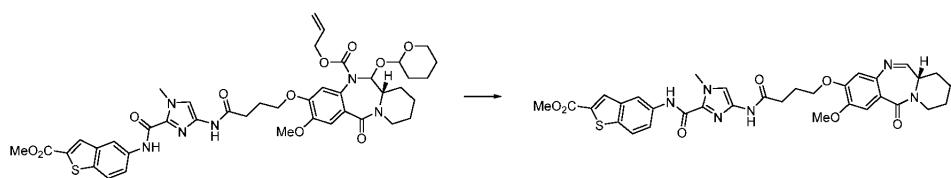
N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 4-(4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실산 (15) (110 mg, 0.17 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르

보디이미드 히드로클로라이드 (59 mg, 0.31 mmol) 및 4-(디메틸아미노)파리딘 (47 mg, 0.38 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 5-아미노벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (32 mg, 0.15 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 빙수 (40 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 1 M 시트르산 (60 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (70 mL), 물 (70 mL) 및 염수 (70 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄 (0%에서 100%)에 이어서 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 10%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (50 mg, 39%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0606] MS m/z (EIMS) = 844.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 8.22분.

[0607] 실시예 17

[0608] 메틸 (S)-5-(4-((4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사-히드로벤조[e]파리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (17)



[0609] 16

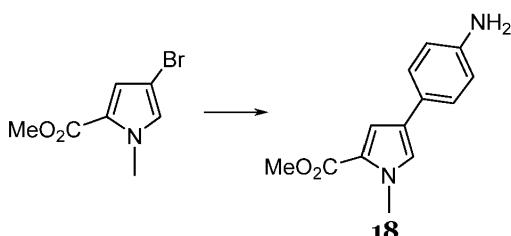
17

[0610] 디클로로메탄 (3 mL) 중 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((2-((2-(메톡시카르보닐)벤조[b]-티오펜-5-일)카르바모일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라히드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로벤조[e]파리도[1,2-a][1,4]-디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (16) (50 mg, 0.06 mmol)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (3.5 mg, 5 mol%), 트리페닐포스핀 (3.9 mg, 25 mol%) 및 피롤리딘 (5.8  $\mu$ L, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 과량의 피롤리딘이 완전히 제거될 때까지 반응 혼합물을 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0%에서 50%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 26%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0611]  $^1$ H NMR ( $CDCl_3$ , 400 MHz)  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.36 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 7.82 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.56 (dd,  $J=8.7$ , 2.1 Hz, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.26-4.17 (m, 2H), 4.10-4.06 (m, 3H), 3.98-3.93 (m, 6H), 3.93-3.85 (m, 1H), 3.74 (td,  $J=5.8$ , 4.0 Hz, 1H), 3.27-3.16 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.29 (quin,  $J=6.4$  Hz, 2H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.83-1.77 (m, 2H), 1.76 (s, 2H);  $^{13}$ C NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.7, 167.5, 163.3, 163.2, 160.3, 156.7, 150.4, 148.0, 140.0, 139.3, 135.8, 135.0, 130.6, 123.2, 120.1, 115.4, 114.9, 110.3, 98.0, 67.8, 65.2, 56.1, 52.6, 49.6, 39.8, 35.9, 32.9, 31.0, 29.3, 24.7, 24.6, 22.9, 18.4; MS m/z (EIMS) = 659.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 7.00분.

[0612] 실시예 18

[0613] 메틸 4-(4-아미노페닐)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (18)



[0614] 18

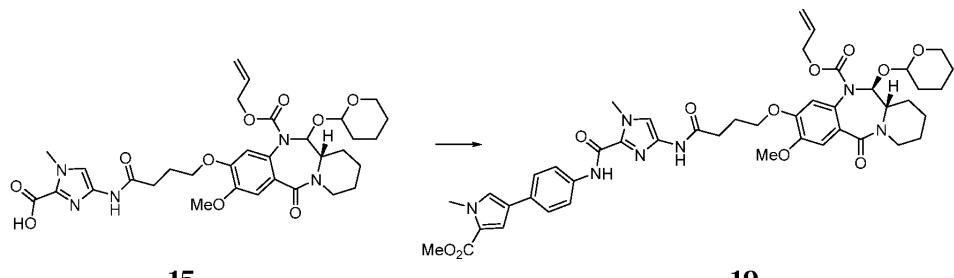
[0615] 툴루엔/에탄올/물 (9:3:1) (총 13 mL) 중 메틸 4-브로모-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 (750 mg, 3.44

mmol), 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보를란-2-일)아닐린 (905 mg, 4.13 mmol) 및 탄산칼륨 (1.43 g, 10.3 mmol)의 혼합물을 질소로 5분 동안 탈기하였다. 이어서, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (230 mg, 6 mol%)을 충전하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 100°C에서 15분 동안 조사하였다. 이어서, 물 (10 mL)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 에틸 아세테이트 (3 x 40 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (0%에서 50%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (145 mg, 18%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0616] MS m/z (EIMS) = 230.9 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 5.17분.

[0617] 실시예 19

[0618] 알릴 (6S,6aS)-2-메톡시-3-(4-((2-((4-(5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라히드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (19)



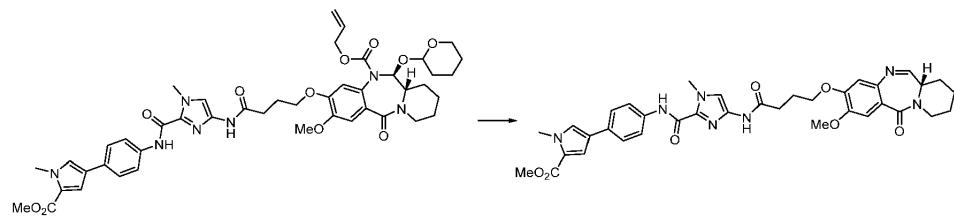
[0619]

[0620] N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 4-(4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라히드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도 -1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실산 (15) (110 mg, 0.17 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (59 mg, 0.31 mmol) 및 4-(디메틸아미노)페리딘 (47 mg, 0.38 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 4-(4-아미노페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (18) (35 mg, 0.15 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 냉수 (40 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 1 M 시트르산 (60 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (70 mL), 물 (70 mL) 및 염수 (70 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0%에서 50%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (54 mg, 37%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0621] MS m/z (EIMS) = 868.1 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 8.22분.

[0622] 실시예 20

[0623] 메틸 (S)-4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (20)



[0624]

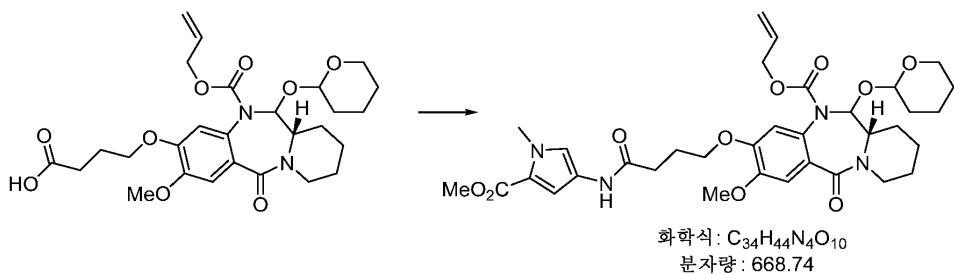
[0625] 디클로로메탄 (3 mL) 중 알릴 (6S,6aS)-2-메톡시-3-(4-((2-((4-(5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아미노)-4-옥소부ток시)-12-옥소-6-((테트라히드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조

[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (19) (54 mg, 0.06 mmol)의 용액에 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (3.6 mg, 5 mol%), 트리페닐포스핀 (4.1 mg, 25 mol%) 및 피롤리딘 (6.2  $\mu$ L, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 과량의 피롤리딘이 완전히 제거될 때까지 반응 혼합물을 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0%에서 50%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (22 mg, 52%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0626]  $^1$ H NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.95 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.19 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.25-4.18 (m, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.26-3.16 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.26 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.67 (dd,  $J=10.9, 5.5$  Hz, 1H);  $^{13}$ C NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.7, 167.5, 163.3, 161.7, 156.5, 150.4, 148.0, 140.0, 135.8, 135.6, 133.7, 130.6, 126.1, 125.5, 123.1, 122.8, 120.0, 114.6, 111.6, 110.2, 67.8, 56.1, 51.2, 49.6, 39.8, 37.0, 35.8, 32.8, 31.0, 29.7, 24.7, 24.5, 22.9, 18.4; MS m/z (EIMS) = 682.1 ( $M+H$ ) $^+$ ; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 7.03분.

[0627] 실시예 21

[0628] 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (21)



9

21

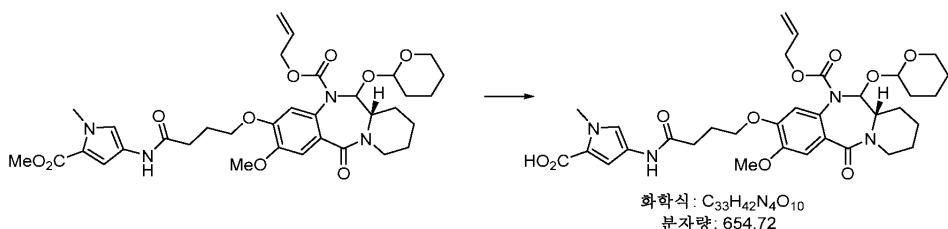
[0629]

[0630]  $\text{N},\text{N}-\text{디메틸포름아미드}$  (4 mL) 중 4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄산 (9) (150 mg, 0.64 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (98 mg, 0.51 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피롤리딘 (79 mg, 0.64 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 4-아미노-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (49 mg, 0.26 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 빙수 (40 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 1 M 시트르산 (60 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (70 mL), 물 (70 mL) 및 염수 (70 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (150 mg, 88%)을 황색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0631] MS m/z (EIMS) = 668.8 ( $M+H$ ) $^+$ ; LCMS (방법 A):  $t_R$  = 7.42분.

[0632] 실시예 22

[0633] 4-((4-((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 (22)



[0634]

**21****22**

[0635]

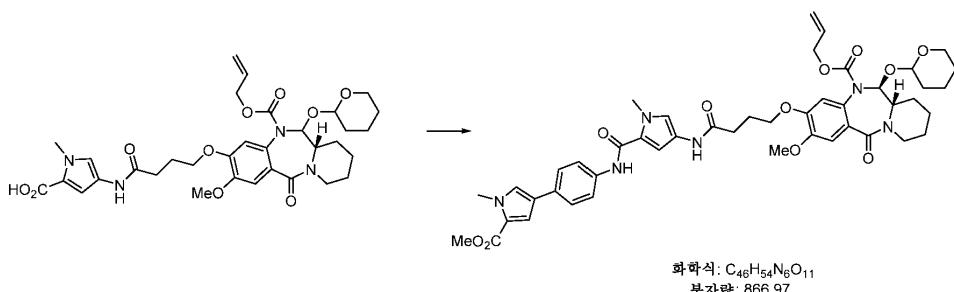
1,4-디옥산 (5 mL) 중 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (21) (150 mg, 0.22 mmol)의 용액에 0.5 M 수산화나트륨 수용액 (5 mL, 5.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시킨 후, 물 (20 mL)을 첨가하고, 수성 층을 1 M 시트르산 용액 (10 mL)을 사용하여 pH = 1로 산성화시켰다. 이어서, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (140 mg, 90%)을 베이지색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0636] MS m/z (EIMS) = 677.0 (M+Na)<sup>+</sup>; LCMS (방법 A): t<sub>R</sub> = 6.92분.

[0637] 실시예 23

[0638]

알릴 (6S,6aS)-2-메톡시-3-(4-((5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (23)



[0639]

**22****23**

[0640]

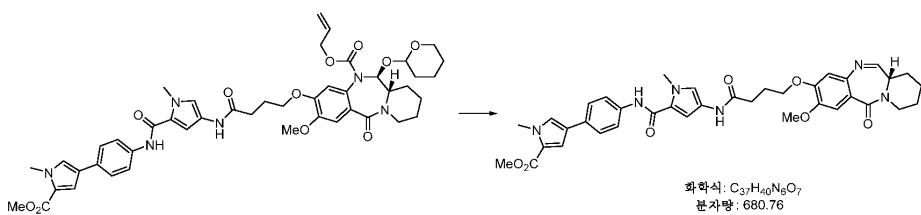
N,N-디메틸포름아미드 (4 mL) 중 4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (22) (140 mg, 0.21 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 허드로클로라이드 (74 mg, 0.39 mmol) 및 4-(디메틸아미노)페리딘 (59 mg, 0.48 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 4-(4-아미노페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (18) (45 mg, 0.19 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 빙수 (40 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 1 M 시트르산 (60 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (70 mL), 물 (70 mL) 및 염수 (70 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0%에서 50%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (160 mg, 95%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0641] MS m/z (EIMS) = 867.0 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS (방법 A): t<sub>R</sub> = 8.10분.

[0642] 실시예 24

[0643]

메틸 (S)-4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (24)



[0644]

디클로로메탄 (3 mL) 중 알릴 (0.09 mmol)과 [e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (23) (80 mg, 0.09 mmol)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (5.3 mg, 5 mol%), 트리페닐-포스핀 (6.1 mg, 25 mol%) 및 피롤리딘 (9.1 μL, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 과량의 피롤리딘이 완전히 제거될 때까지 반응 혼합물을 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0%에서 50%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (23 mg, 37%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0645]

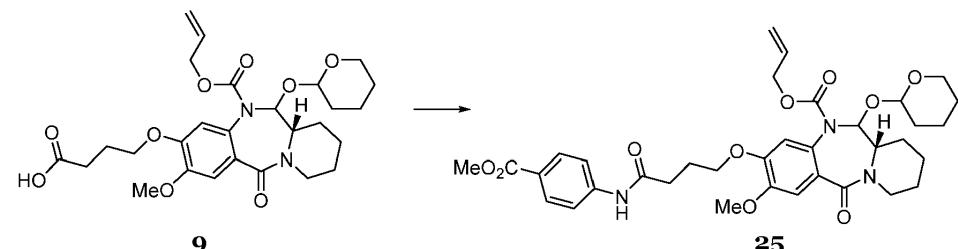
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.09 (s, 1H), 8.04–8.01 (m, 1H), 7.90 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44–7.40 (m, 3H), 7.18 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.50 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.26–4.18 (m, 1H), 4.07 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (d, J=2.9 Hz, 6H), 3.76 (td, J=5.7, 3.9 Hz, 1H), 3.25–3.15 (m, 1H), 2.49 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.24–2.18 (m, 2H), 2.10–2.03 (m, 1H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.86–1.80 (m, 2H), 1.73–1.66 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.9, 167.6, 163.5, 161.7, 159.7, 150.7, 147.9, 139.9, 136.4, 130.2, 126.1, 125.4, 123.3, 123.0, 120.6, 119.8, 114.6, 111.7, 110.2, 103.9, 68.1, 56.1, 53.8, 51.2, 49.7, 39.9, 37.0, 36.7, 33.0, 31.0, 29.3, 24.9, 24.5, 22.9, 18.4; MS m/z (EIMS) = 681.0 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS (방법 A): t<sub>R</sub> = 6.98분.

[0646]

실시예 25

[0647]

알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((4-(메톡시카르보닐)페닐)-아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (25)



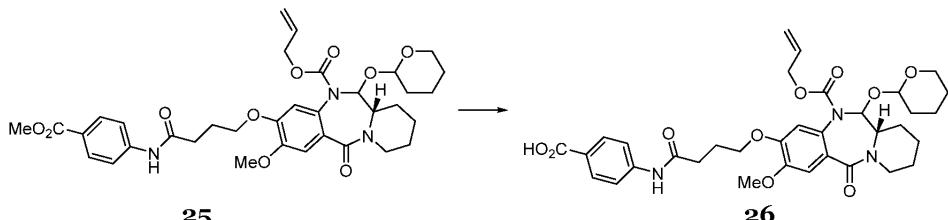
[0648]

무수 디클로로메탄 (5 mL) 중 4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄산 (9) (200 mg, 0.376 mmol)의 용액에 N-[<sup>13</sup>C]-[디메틸아미노]-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]페리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드 (150 mg, 0.394 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (220 μL, 1.58 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 4-아미노벤조에이트 (57.0 mg, 0.376 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 몇 방울의 아세트산을 함유하는 물 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 10%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 44%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0651] MS (ES+):  $m/z = 666$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R = 7.88$ 분.

[0652] 실시예 26

[0653] 4-(4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도 벤조산 (26)



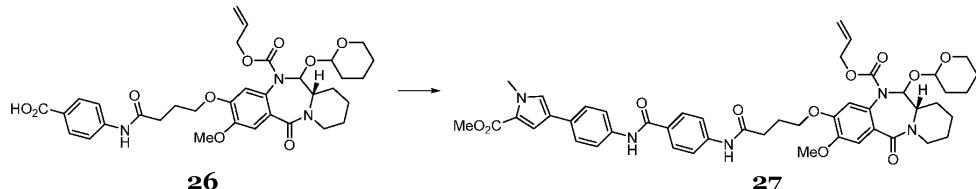
[0654]

[0655] 1,4-디옥산 (2.5 mL) 중 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((4-(메톡시카르보닐)페닐)아미노)-4-옥소부특시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조-[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (25) (90 mg, 0.14 mmol)의 용액에 수산화나트륨 수용액 (0.5 M, 2.5 mL, 1.3 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시킨 후, 물 (20 mL)을 첨가하고, 수성 층을 시트르산 수용액 (1 M, 10 mL)을 사용하여 pH = 1로 산성화시켰다. 이어서, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (86 mg, 98%)을 크림색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0656] MS (ES+):  $m/z = 652$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R = 7.13$ 분.

[0657] 실시예 27

[0658] 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((4-(5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)페닐)아미노)-4-옥소부특시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (27)



[0659]

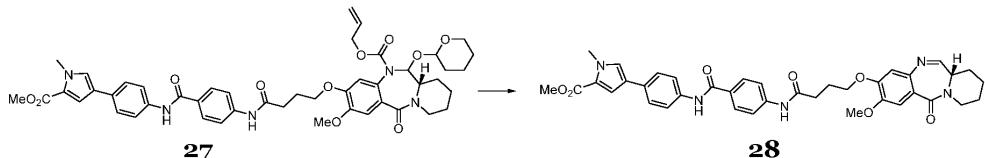
[0660] 무수 디클로로-메탄 (1 mL) 중 4-(4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도 벤조산 (26) (40 mg, 0.061 mmol)의 용액에 N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]-페리딘-1-일메틸렌]-N-메틸 메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드 (25 mg, 0.064 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (36 μL, 0.26 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 4-(4-아미노페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (18) (14 mg, 0.061 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 몇 방울의 아세트산을 함유하는 물 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 10%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (43 mg, 63%)을 황색 오일로서 수득하였다.

[0661] MS (ES+):  $m/z = 864$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R = 8.10$ 분.

[0662] 실시예 28

[0663] 메틸 (S)-4-(4-(4-(4-(2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-

일)옥시)부탄아미도)-벤즈아미도)페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (28)



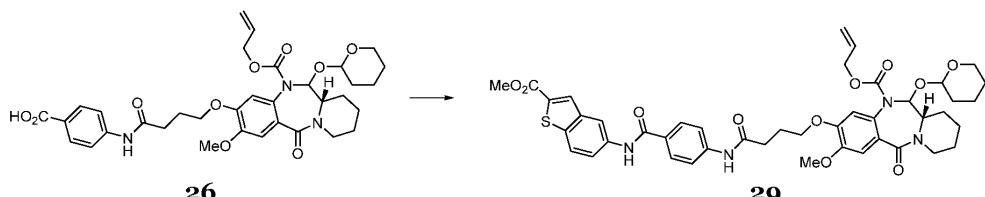
[0664]

[0665] 디클로로메탄 (3 mL) 중 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((4-(5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)페닐)아미노)-4-옥소부통시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (27) (33 mg, 0.038 mmol)의 용액에 테트라카이스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.2 mg, 5 mol%), 트리페닐포스핀 (2.5 mg, 25 mol%) 및 피롤리딘 (4  $\mu$ L, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 과량의 피롤리딘이 완전히 제거될 때까지 반응 혼합물을 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0%에서 100%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.8 mg, 21%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0666]  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.14 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.91 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.65 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 7.60 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H), 7.46–7.50 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.21 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 6.78–6.82 (m, 1H), 4.24 (d,  $J=14.0$  Hz, 1H), 4.11–4.18 (m, 2H), 3.95–3.98 (m, 3H), 3.83–3.86 (m, 6H), 3.74–3.79 (m, 2H), 3.18–3.30 (m, 2H), 2.60–2.66 (m, 2H), 2.28 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 1.97 (d,  $J=6.3$  Hz, 2H), 1.82–1.88 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  215.5, 171.1, 167.5, 165.0, 163.4, 161.7, 150.3, 147.8, 141.3, 140.0, 136.2, 130.8, 128.1, 125.6, 123.5, 123.1, 121.5, 120.6, 119.3, 114.7, 111.7, 110.2, 67.9, 56.1, 51.2, 49.7, 39.8, 37.0, 34.3, 30.9, 25.6, 24.5, 23.0, 18.4; MS (ES+):  $m/z = 678 (\text{M}+\text{H})^+$ ; LCMS (방법 A):  $t_{\text{R}} = 7.05$ 분.

[0667]

[0668] 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((4-((2-(메톡시카르보닐)벤조-[b]티오펜-5-일)카르바모일)페닐)아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라-히드로-2H-피란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로벤조[e]페리도[1,2-a]-[1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (29)



[0669]

[0670] 무수 디클로로-메탄 (1 mL) 중 4-(4(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라히드로-2H-파란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)벤조산 (26) (40 mg, 0.061 mmol)의 용액에 N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]-페리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드 (25 mg, 0.064 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (36 μL, 0.26 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 5-아미노벤조[b]-티오펜-2-카르복실레이트 (13 mg, 0.063 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 몇 방울의 아세트산을 함유하는 물 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 찬류물을 메탄올/ 디클로로메탄 (0%에서 10%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (34 mg, 45%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

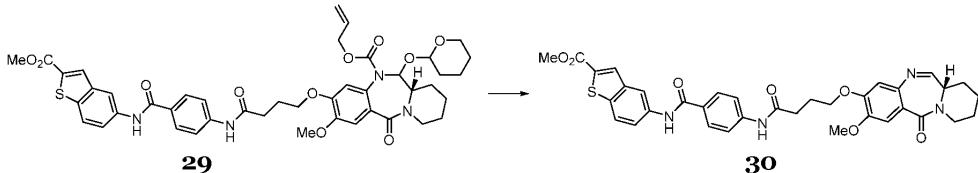
[0671] MS (ES+):  $m/z = 841$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R = 8.15$ 분.

[0672]

실시예 30

[0673]

메틸 (S)-5-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사-히드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (30)



[0674]

[0675]

디클로로메탄 (1.5 mL) 중 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((4-((2-(메톡시카르보닐)벤조[b]-티오펜-5-일)카르바모일)페닐)아미노)-4-옥소부특시)-12-옥소-6-((테트라히드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사히드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (29) (23 mg, 0.028 mmol)의 용액에 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (1.6 mg, 5 mol%), 트리페닐포스핀 (1.8 mg, 25 mol%) 및 피롤리딘 (3.0 μL, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 과량의 피롤리딘이 완전히 제거될 때까지 반응 혼합물을 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로-메탄 (0% 내지 100%)에 이어서 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 100%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (5.4 mg, 30%)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

[0676]

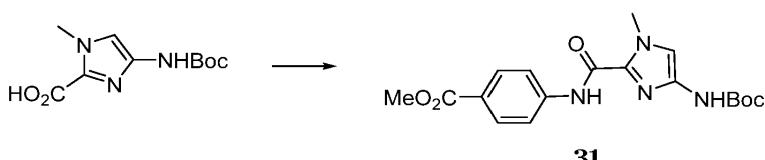
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.48 (br s, 1H), 8.39 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.77-7.84 (m, 3H), 7.65 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.24 (dt, J=13.7, 4.1 Hz, 1H), 4.09-4.17 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.79-3.82 (m, 3H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.49 (d, J=3.9 Hz, 1H), 3.29-3.41 (m, 1H), 3.17-3.28 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.26 (quin, J=6.2 Hz, 2H), 2.05-2.13 (m, 1H), 1.92-2.01 (m, 1H), 1.83-1.87 (m, 1H), 1.07-1.19 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 171.2, 167.5, 165.5, 163.4, 163.2, 150.4, 147.8, 141.5, 140.0, 139.3, 138.0, 135.1, 134.4, 130.6, 128.2, 123.0, 121.4, 120.9, 119.2, 116.4, 111.7, 110.1, 67.9, 56.0, 52.6, 49.7, 39.8, 34.2, 30.9, 24.7, 24.5, 22.9, 18.3; MS (ES+): m/z = 655 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS (방법 A): t<sub>R</sub> = 7.00분.

[0677]

실시예 31

[0678]

메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)벤조에이트 (31)



[0679]

[0680]

무수 디클로로메탄 (3 mL) 중 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복실산 (100 mg, 0.415 mmol)의 용액에 N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]페리딘-1-일메틸렌]-N-메틸-메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드 (165 mg, 0.435 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (242 μL, 1.74 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 4-아미노벤조에이트 (63 mg, 0.42 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 몇 방울의 아세트산을 함유하는 물 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 10%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 26%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

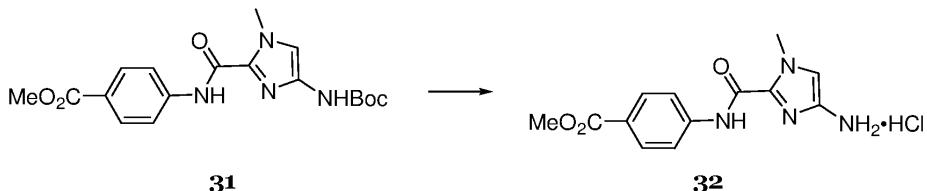
[0681]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9.16 (s, 1H), 8.01-8.07 (m, 2H), 7.69-7.75 (m, 2H), 7.21 (br s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.53 (s, 9H); MS (ES-): m/z = 373 (M-H)<sup>-</sup>; LCMS (방법 A): t<sub>R</sub> = 7.68

분.

[0682] 실시예 32

[0683] 메틸 4-(4-아미노-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)-벤조에이트 히드로클로라이드 (32)



[0684]

[0685] 메틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)-벤조에이트 (31) (40 mg, 0.11 mmol)을 염산 (1,4-디옥산 중 4 M) (2 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (33 mg, 99%)을 갈색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

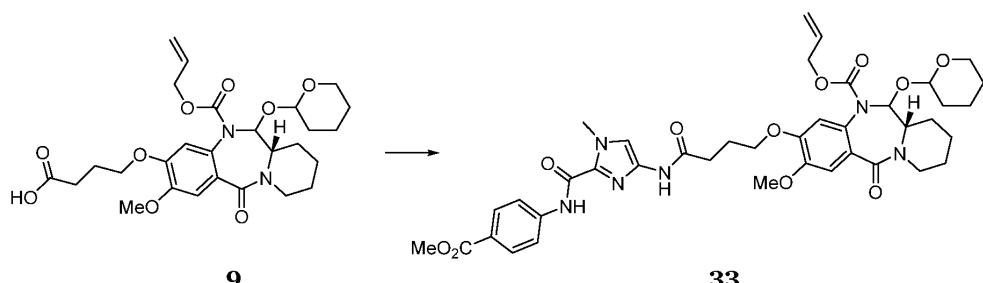
[0686]

$^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.89–7.95 (m, 2H), 7.72–7.78 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.80 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (MeOD, 100 MHz)  $\delta$  168.0, 143.6, 132.5, 131.6, 126.9, 123.3, 120.6, 92.6, 68.1, 52.3, 36.7; MS (ES $+$ ):  $m/z = 275$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; LCMS (방법 A):  $t_{\text{R}} = 5.43$ 분.

[0687] 실시예 33

[0688]

알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((2-((4-(메톡시카르보닐)페닐)-카르바모일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]피리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (33)



[0689]

[0690] 무수 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄산 (9) (50 mg, 0.094 mmol)의 용액에 N-[((디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드 (38 mg, 0.099 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (55  $\mu\text{L}$ , 0.40 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 4-(4-아미노-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)-벤조에이트 히드로클로라이드 (32) (30 mg, 0.094 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 몇 방울의 아세트산을 함유하는 물 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 10%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (72 mg, 97%)을 갈색 오일로서 수득하였다.

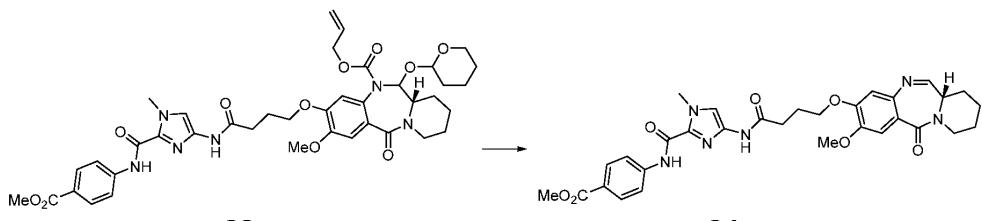
[0691]

MS (ES $+$ ):  $m/z = 789$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; LCMS (방법 A):  $t_{\text{R}} = 7.87$ 분.

[0692] 실시예 34

[0693]

메틸 (S)-4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사-히드로벤조[e]피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르복스아미도)벤조에이트 (34)



[0694]

[0695] 디클로로메탄 (2 mL) 중 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((2-((4-(메톡시카르보닐)페닐)-카르바모일)-1-메틸-1H-이미다졸-4-일)아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]피리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (33) (72 mg, 0.091 mmol)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (5.3 mg, 5 mol%), 트리페닐포스핀 (6.0 mg, 25 mol%) 및 피롤리딘 (9.0 μL, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 과량의 피롤리딘이 완전히 제거될 때까지 반응 혼합물을 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로-메탄 (0%에서 100%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15 mg, 27%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0696]

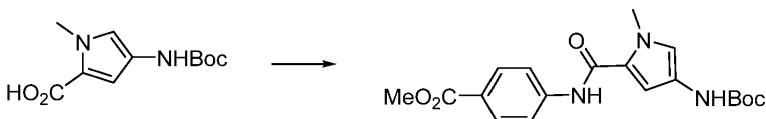
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 9.13 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.43-7.50 (m, 2H), 6.77-6.83 (m, 1H), 4.12-4.23 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.18-3.27 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.56-2.68 (m, 3H), 2.23-2.31 (m, 2H), 1.85 (d, J=10.1 Hz, 4H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 169.3, 167.1, 166.2, 162.9, 156.2, 150.1, 147.6, 147.4, 141.4, 139.6, 135.6, 132.8, 130.5, 130.3, 125.2, 121.1, 118.2, 114.8, 111.2, 109.9, 94.1, 67.4, 63.5, 55.7, 53.4, 51.6, 49.2, 39.4, 38.2, 35.5, 32.5, 31.6, 30.9, 28.9, 24.9, 24.3, 24.1, 22.5, 19.9, 18.0; MS (ES+): m/z = 603 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS (방법 A): t<sub>R</sub> = 6.57분.

[0697]

실시예 35

[0698]

메틸 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)벤조에이트 (35)



[0699]

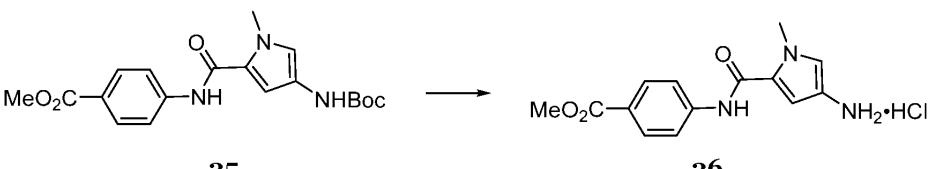
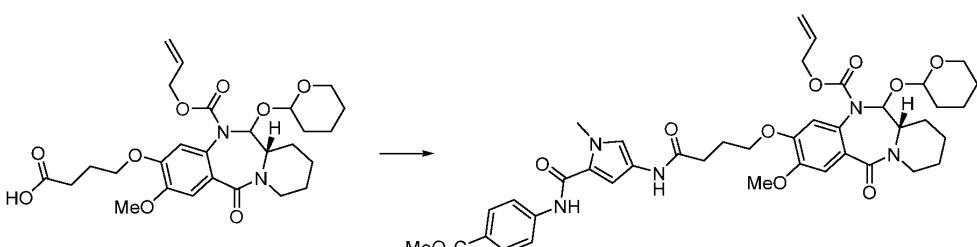
[0700] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복실산 (100 mg, 0.416 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (145 mg, 0.756 mmol) 및 4-(디메틸아미노)피롤리딘 (115 mg, 0.941 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 4-아미노벤조에이트 (57 mg, 0.38 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 빙수 (40 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 시트르산의 수용액 (1 M, 60 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (70 mL), 물 (70 mL) 및 염수 (70 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 10%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (90 mg, 58%)을 백색 고체로서 수득하였다.

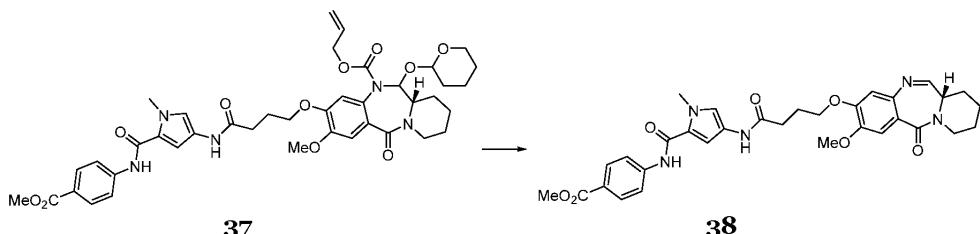
[0701]

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.99-8.07 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 6.25 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 1.52 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 166.6, 159.4, 153.4, 142.3, 130.9, 125.5, 123.1, 122.5, 119.2, 118.7, 140.1, 80.5, 52.0, 36.8, 28.4; MS (ES+): m/z = 374 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS (방법 A): t<sub>R</sub> = 7.52분.

[0702]

실시예 36

- [0703] 메틸 4-(4-아미노-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)-벤조에이트 히드로클로라이드 (36)
- 
- [0704] 35 36
- [0705] 메틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)-벤조에이트 (35) (90 mg, 0.24 mmol)를 염산 (1,4-디옥산 중 4 M) (3 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (79 mg, 99%)을 크림색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.
- [0706]  $^1\text{H}$  NMR (MeOD, 400 MHz)  $\delta$  7.99 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.80 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (MeOD, 100 MHz)  $\delta$  168.2, 161.2, 144.5, 131.5, 126.9, 126.4, 123.7, 120.8, 114.2, 109.0, 52.5, 37.5; MS (ES $^+$ ):  $m/z = 274$  ( $M+\text{H}$ ) $^+$ ; LCMS (방법 A):  $t_{\text{R}} = 4.98$ 분.
- [0707] 실시예 37
- [0708] 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((5-((4-(메톡시카르보닐)페닐)-카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-4-옥소부 톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도-[1,2-a][1,4]디 아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (37)
- 
- [0709] 9 37
- [0710] 무수 디클로로메탄 (0.5 mL) 중 4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)-옥시)부탄산 (9) (50 mg, 0.094 mmol)의 용액에 N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]페리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 혼합물 (38 mg, 0.099 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (55  $\mu$ L, 0.40 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 4-(4-아미노-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)-벤조에이트 히드로클로라이드 (36) (30 mg, 0.094 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 몇 방울의 아세트산을 함유하는 물 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 메탄올/디 클로로메탄 (0%에서 10%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (72 mg, 97%)을 갈색 오일로서 수득하였다.
- [0711] MS (ES $^+$ ):  $m/z = 788$  ( $M+\text{H}$ ) $^+$ ; LCMS (방법 A):  $t_{\text{R}} = 7.77$ 분.
- [0712] 실시예 38
- [0713] 메틸 (S)-4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사-히드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)-벤조에이트 (38)



[0714]

디클로로메탄 (2 mL) 중 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((5-((4-(메톡시카르보닐)페닐)-카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (37) (72 mg, 0.091 mmol)의 용액에 테트라키스-(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (5.3 mg, 5 mol%), 트리페닐포스핀 (6.0 mg, 25 mol%) 및 피롤리딘 (9.0  $\mu$ L, 0.11 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 과량의 피롤리딘이 완전히 제거될 때까지 반응 혼합물을 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0%에서 100%)으로 용리하는 컬럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (15.0 mg, 27%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0716]

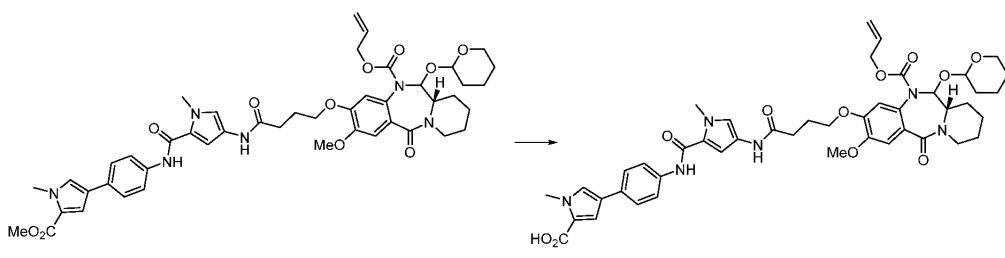
$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  8.41 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d,  $J=5.8$  Hz, 1H), 7.72–7.74 (m, 1H), 7.70–7.72 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.14 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.57 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J=14.1$  Hz, 1H), 4.09 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.74–3.79 (m, 2H), 3.21 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H), 2.47–2.52 (m, 2H), 2.17–2.23 (m, 2H), 1.93 (br s, 3H), 1.79–1.85 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  170.0, 167.6, 166.8, 163.6, 159.8, 150.7, 147.9, 142.9, 139.9, 130.7, 124.9, 122.8, 121.6, 121.5, 120.8, 119.1, 111.8, 110.4, 104.6, 68.1, 56.1, 52.0, 49.7, 39.9, 36.9, 33.0, 31.0, 25.0, 24.5, 22.9, 18.3; MS (ES $+$ ):  $m/z = 602$  ( $M+\text{H}$ ) $^+$ ; LCMS (방법 A):  $t_{\text{R}} = 6.52$ 분.

[0717]

실시예 39

[0718]

4-(4-(4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (39)



[0719]

1,4-디옥산 (5 mL) 중 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((5-((4-(5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-4-옥소부톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (23) (195 mg, 0.225 mmol)의 용액에 수산화나트륨 수용액 (0.5 M, 5 mL, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시킨 후, 물 (20 mL)을 첨가하고, 수성 층을 시트르산 수용액 (1 M, 5 mL)을 사용하여 pH = 1로 산성화시켰다. 이어서, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (190 mg, 99%)을 크림색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0721]

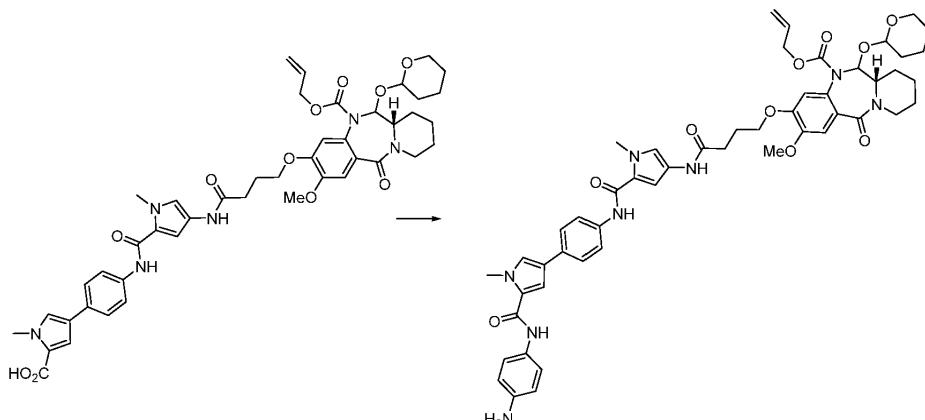
MS (ES $+$ ):  $m/z = 853$  ( $M+\text{H}$ ) $^+$ ; LCMS (방법 B):  $t_{\text{R}} = 3.83$ 분.

[0722]

실시예 40

[0723]

알릴 (6aS)-3-(4-((5-((4-아미노페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-4-옥소부톡시)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (40)

**39****40**

[0724]

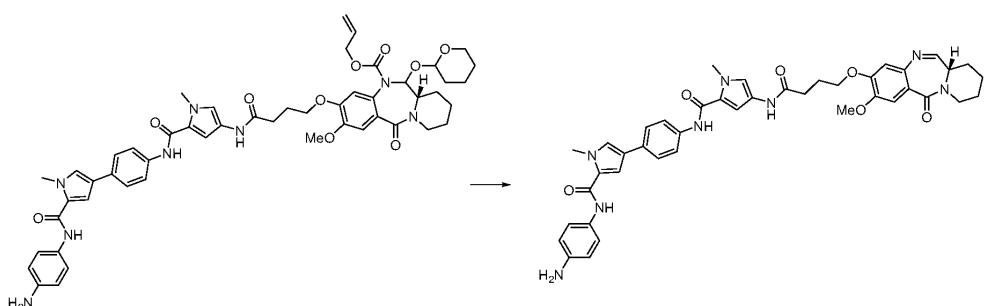
[0725]

무수 디클로로메탄 (1.5 mL) 중 4 4-(4-(4-((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시)-12-옥소-6-((테트라하드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도(페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (39) (320 mg, 0.375 mmol)의 용액에 N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]페리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 혼합물을 페이트 N-옥시드 (150 mg, 0.395 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (220 μL, 1.58 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 벤젠-1,4-디아민 (41 mg, 0.38 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 몇 방울의 아세트산을 함유하는 물 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 10%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제화합물 (250 mg, 71%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[0726] MS (ES+):  $m/z = 944 (\text{M}+\text{H})^+$ ; LCMS (방법 B):  $t_{\text{R}} = 3.45$ 분.

[0727] 실시예 41

[0728] (S)-N-(4-아미노페닐)-4-(4-(4-((2-메톡시)-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄-아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도(페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미드 (41)

**40****41**

[0729]

디클로로메탄 (3 mL) 중 알릴 (6aS)-3-(4-((5-((4-아미노페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-4-옥소부톡시)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (40) (250 mg, 0.265 mmol)의 용액에 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (15 mg, 5 mol%), 트리페닐포스핀 (17 mg, 25 mol%) 및 피롤리딘 (26 μL, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 과

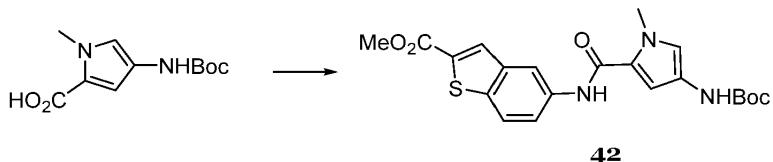
량의 피롤리딘이 완전히 제거될 때까지 반응 혼합물을 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0% 내지 100%)에 이어서 메탄올/아세톤 (0%에서 100%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (118 mg, 59%)을 황색 고체로서 수득하였다.

- [0731]  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  9.88–9.96 (m, 1H), 9.81 (s, 2H), 9.50 (s, 1H), 8.32 (br s, 2H), 8.00 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.67–7.73 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.31–7.35 (m, 2H), 7.30 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.51–6.55 (m, 2H), 4.09–4.17 (m, 1H), 3.99–4.05 (m, 1H), 3.90–3.97 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.68–3.72 (m, 1H), 3.05–3.16 (m, 2H), 2.44 (t, J=7.3 Hz, 2H), 2.02–2.07 (m, 2H), 1.81–1.91 (m, 1H), 1.68–1.78 (m, 2H), 1.56 (d, J=4.9 Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $\text{d}_6$ , 100 MHz)  $\delta$  168.8, 166.3, 164.7, 159.5, 159.2, 150.2, 147.1, 144.7, 139.8, 137.0, 129.6, 128.2, 126.1, 124.6, 124.3, 122.0, 121.8, 120.4, 120.2, 118.8, 113.7, 111.3, 109.6, 104.7, 67.7, 67.2, 55.6, 51.1, 49.2, 38.5, 36.2, 36.1, 35.4, 31.8, 30.2, 24.7, 23.7, 22.5, 17.7; MS (ES+):  $m/z = 757$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_{\text{R}} = 5.80$ 분.

## 실시예 42

[0733]

메틸 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)벤조[b] 티오펜-2-카르복실레이트  
(42)



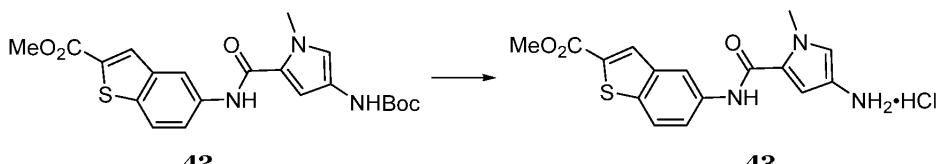
[0734]

[0735] N,N-디메틸포름아미드 (1 mL) 중 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (127 mg, 0.530 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (185 mg, 0.960 mmol) 및 4-(디메틸아미노)페리딘 (147 mg, 1.20 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 5-아미노벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.480 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 빙수 (40 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 시트르산 수용액 (1 M, 60 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (70 mL), 물 (70 mL) 및 염수 (70 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (185 mg, 90%)을 크림색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0736] MS (ES+):  $m/z = 430$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 4.07$ 분.

[0737]

[0738] 메틸 5-(4-아미노-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)-벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 히드로클로라이드 (43)



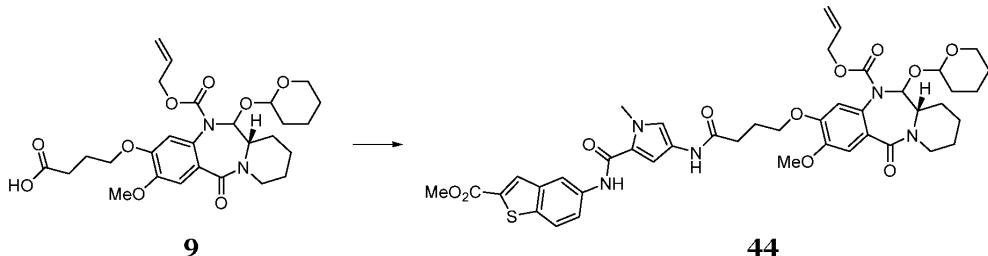
[0739]

[0740] 메틸 5-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)벤조-[b]티오펜-2-카르복실레이트 (42) (150 mg, 0.340 mmol)를 염산 (1,4-디옥산 중 4 M) (1 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (118 mg, 95%)을 연갈색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0741] MS (ES+):  $m/z = 364$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 2.78$ 분.

[0742] 실시예 44

[0743] 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-(4-((5-((2-(메톡시카르보닐)벤조-[b]티오펜-5-일)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-4-옥소-부톡시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사-히드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (44)



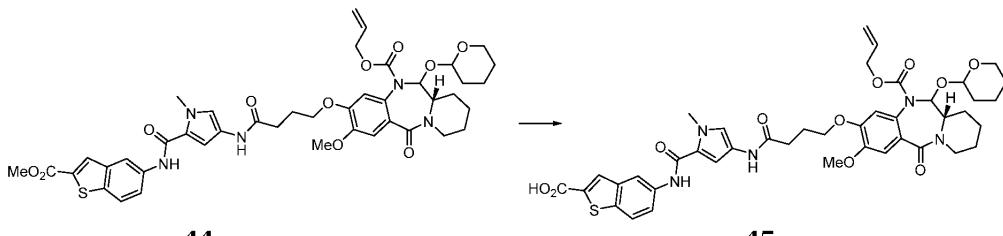
[0744]

[0745] N,N-디메틸포름아미드 (3 mL) 중 4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄산 (9) (300 mg, 0.560 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로로라이드 (238 mg, 1.23 mmol) 및 4-(디메틸아미노)페리딘 (189 mg, 1.55 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 5-(4-아미노-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 히드로클로로라이드 (43) (225 mg, 0.620 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 빙수 (40 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 협한 유기 추출물을 순차적으로 시트르산 수용액 (1 M, 60 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (70 mL), 물 (70 mL) 및 염수 (70 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0%에서 30%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (348 mg, 66%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0746] MS (ES+):  $m/z = 844$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 4.23$ 분.

[0747] 실시예 45

[0748] 5-(4-((4-((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (45)



[0749]

[0750] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 4-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄산 (44) (327 mg, 0.387 mmol)의 용액에 수산화나트륨 수용액 (0.5 M, 5 mL, 2.5 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시킨 후, 물 (20 mL)을 첨가하고, 수성 층을 시트르산 수용액 (1 M, 5 mL)을 사용하여 pH = 1로 산성화시켰다. 이어서, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 이어서, 협한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물 (315 mg, 99%)을 갈색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

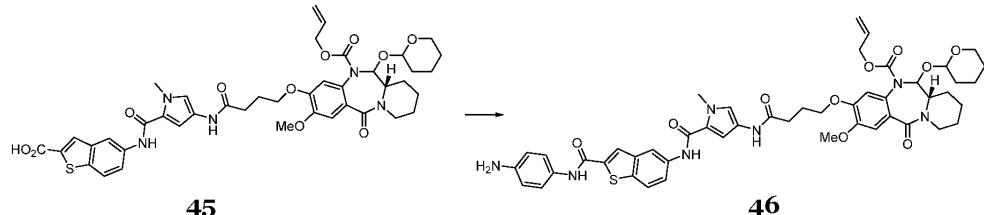
[0751] MS (ES+):  $m/z = 831$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 3.82$ 분.

[0752]

실시예 46

[0753]

알릴 (6aS)-3-(4-((5-((2-((4-아미노페닐)카르바모일)벤조[b]티오펜-5-일)카르바모일)-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노)-4-옥소-부톡시)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (46)



[0754]

[0755]

무수 디클로로메탄 (1 mL) 중 5-(4-((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미도)벤조[b]티오펜-2-카르복실산 (45) (50 mg, 0.060 mmol)의 용액에 N-[디메틸아미노]-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]페리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드 (28 mg, 0.072 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (35 μL, 0.25 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 벤젠-1,4-디아민 (7.0 mg, 0.066 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 몇 방울의 아세트산을 함유하는 물 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0%에서 50%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.8 mg, 12%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0756]

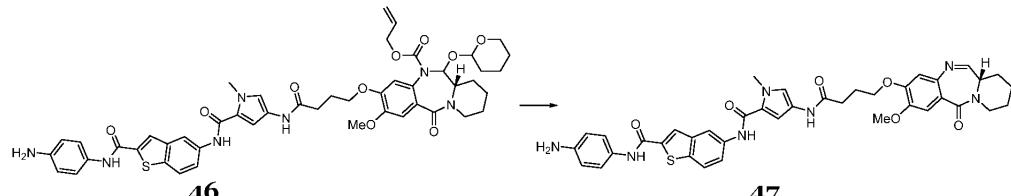
MS (ES+):  $m/z = 921$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 3.48$ 분

[0757]

실시예 47

[0758]

(S)-N-(2-((4-아미노페닐)카르바모일)벤조[b]티오펜-5-일)-4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-피롤-2-카르복스아미드 (47)



[0759]

[0760]

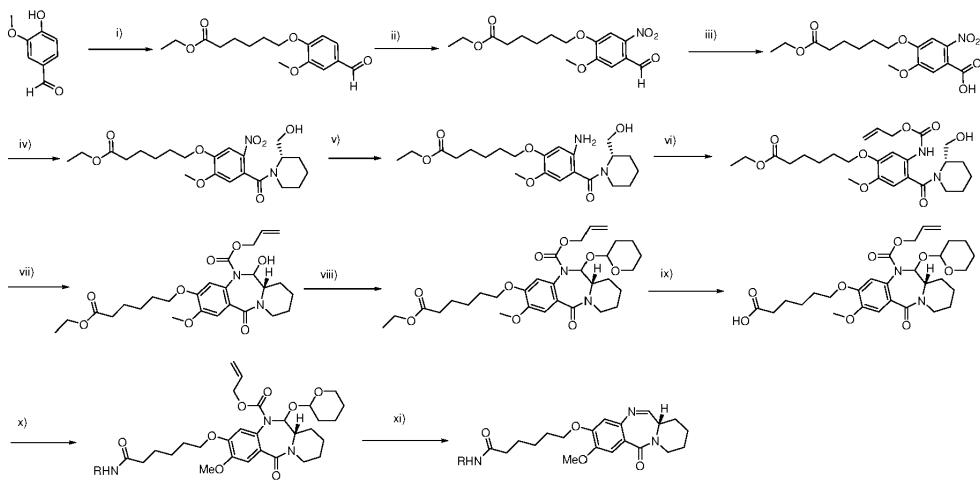
디클로로메탄 (1 mL) 중 알릴 (6aS)-3-(4-((5-((2-((4-아미노페닐)카르바모일)벤조[b]티오펜-5-일)카르바모일)-1-메틸-1H-피롤-3-일)아미노)-4-옥소부톡시)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (46) (6.8 mg, 0.0074 mmol)의 용액에 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.4 mg, 5 mol%), 트리페닐-포스핀 (0.5 mg, 25 mol%) 및 피롤리딘 (1 μL, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 과량의 피롤리딘이 완전히 제거될 때까지 반응 혼합물을 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0% 내지 100%)에 이어서 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 5%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (1.7 mg, 31%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0761]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10.13 (s, 1H), 9.98–10.03 (m, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.35–8.42 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.01 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 7.95 (d,  $J=8.9$  Hz, 1H), 7.33–7.40 (m, 2H), 7.23–7.28 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.57 (d,  $J=8.7$  Hz, 2H), 5.00 (br. s., 2H), 4.10–4.14 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.65–3.74 (m, 2H), 3.15–3.19 (m, 1H), 3.06–3.14 (m, 1H), 2.45 (t,  $J=7.5$  Hz, 3H), 2.11–2.13 (m, 1H), 2.00–2.08 (m, 4H) 1.74 (dd,  $J=9.0$ , 5.3 Hz, 3H); MS (ES+):  $m/z = 734$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B)

A):  $t_R = 5.63$ 분.

[0762] 일반적 합성 반응식

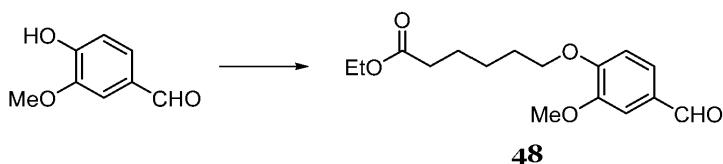


i)  $K_2CO_3$ , DMF, 에틸 브로모헥사노에이트, r.t.; ii)  $KNO_3$ , TFA, 0 ~ 5 °C; iii)  $KMnO_4$ , 아세톤,  $H_2O$ , 환류; iv) HATU, (S)-피페리딘-2-일메탄올,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ , 0 °C - r.t.; v)  $H_2$ ,  $Ni(Ra)$ ,  $MeOH$ ; vi) 알릴클로로포르메이트, 피리딘,  $CH_2Cl_2$ , -10 °C - r.t.; vii) TEMPO, BAIB,  $CH_2Cl_2$ , r.t.; viii)  $pTSA$ , DHP,  $EtOAc$ , r.t.; ix)  $NaOH$ , 디옥сан,  $H_2O$ , r.t.; x)  $RNH_2$ , EDCI, DMAP, DMF, r.t.; xi)  $PPh_3$ ,  $Pd(PPh_3)_4$ , 피플리딘,  $CH_2Cl_2$ , r.t.

[0763]

[0764] 실시예 48

[0765] 에틸 6-(4-포르밀-2-메톡시페녹시)헥사노에이트 (48)



[0766]

[0767]  $N,N$ -디메틸포름알데히드 (50 mL) 중 바닐린 (6.5 g, 42.7 mmol), 에틸 6-브로모헥사노에이트 (8.0 mL, 45.0 mmol) 및 탄산칼륨 (8.70 g, 63.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, 분리하고, 에틸 아세테이트 (120 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 연황색 오일 (12.5 g, 99%)로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

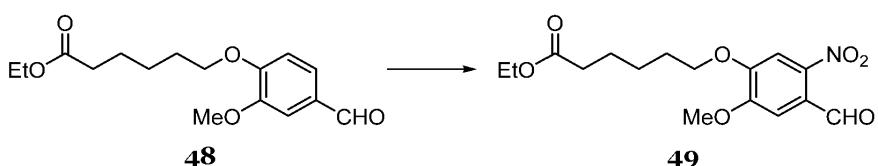
[0768]

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.84 (s, 1H), 7.42–7.44 (dd,  $J=8.2$ , 1.9 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 4.08–4.15 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.34 (t,  $J=7.5$  Hz, 2H), 1.87–1.94 (m, 2H), 1.68–1.75 (m, 2H), 1.49–1.56 (m, 2H), 1.25 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H); MS (ES+):  $m/z = 317$  ( $M+Na$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 3.82$ 분.

[0769]

실시예 49

[0770] 에틸 6-(4-포르밀-2-메톡시-5-니트로페녹시)헥사노에이트 (49)



[0771]

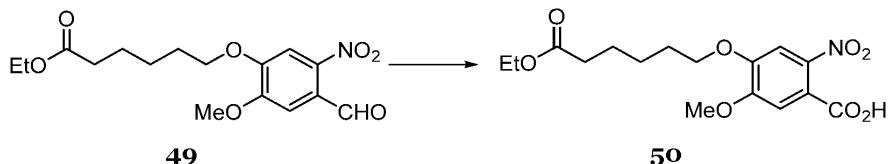
[0772] 실온에서 트리플루오로아세트산 (25 mL) 중 질산칼륨 (5.4 g, 53 mmol)의 교반 용액에 트리플루오로아세트산 (25 mL) 중 에틸 6-(4-포르밀-2-메톡시페녹시)헥사노에이트 (48) (12.5, 42 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응

혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (200 mL) 중에 용해시켰다. 이를 염수 (3 x 50 mL)에 이어서 포화 탄산수소나트륨 수용액 (2 x 40 mL)으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체 (14.4 g, 100%)로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0773]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.43 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.10–4.16 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 2.35 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.84–1.96 (m, 2H), 1.69–1.76 (m, 2H), 1.50–1.58 (m, 2H), 1.25 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H); MS (ES+):  $m/z = 340 (\text{M}+\text{H})^+$ ; LCMS (방법 B):  $t_{\text{R}} = 4.02$ 분.

[0774] 실시예 50

[0775] 4-((6-에톡시-6-옥소헥실)옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조산 (50)



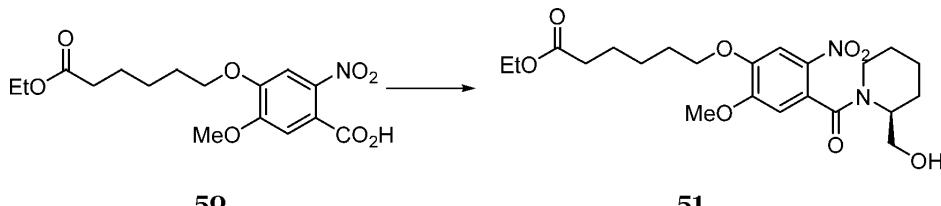
[0776]

[0777] 아세톤 (200 mL) 중 에틸 6-(4-포르밀-2-메톡시-5-니트로페녹시)헥사노에이트 (49) (7.8 g, 23.0 mmol)의 용액에 물 (100 mL) 중 파망가니즈산칼륨의 뜨거운 ( $70^\circ\text{C}$ ) 용액 (13.6 g, 86.0 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을  $70^\circ\text{C}$ 에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트에 통과시켰다. 이어서, 케이크를 온수 (100 mL)로 세척하였다. 염산 중 중아황산나트륨의 용액 (100 mL)을 여과물에 첨가하고, 디클로로메탄 (2 x 200 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체 (5.0 g, 61%)로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0778]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.96–4.03 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 2.24 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.70–1.77 (m, 2H), 1.55–1.62 (m, 2H), 1.39–1.45 (m, 2H), 1.13 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H); MS (ES+):  $m/z = 354 (\text{M}-\text{H})^+$ ; LCMS (방법 B):  $t_{\text{R}} = 3.63$ 분.

[0779] 실시예 51

[0780] 에틸 (S)-6-(4-(2-(히드록시메틸)페페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시-5-니트로페녹시)헥사노에이트 (51)



[0781]

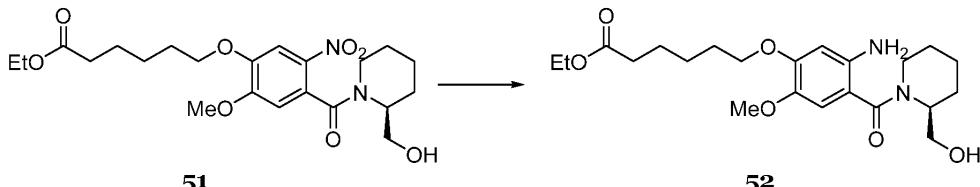
[0782] 디클로로메탄 (40 mL) 중 4-((6-에톡시-6-옥소헥실)옥시)-5-메톡시-2-니트로벤조산 (50) (2.0 g, 5.6 mmol) 및 트리메틸아민 (4.70 mL, 33.8 mmol)의 교반 용액에 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N,N'-테트라메틸우로늄 헥사-플루오로포스페이트 (2.2 g, 5.9 mmol)를 1 부분으로 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서 디클로로메탄 (10 mL) 중 (S)-페페리딘-2-일메탄올 (647 mg, 5.63 mmol)의 용액을 적가하고 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (40 mL)으로 켄칭하고, 상을 분리하고, 수성 층을 추가로 디클로로메탄 (20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수 (40 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 호박색 오일을 수득하였다. 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 에틸 아세테이트/헥산 (0%에서 100%)로 용리시키면서 정제를 수행하여 표제 화합물 (1.2 g, 48%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0783]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60–7.63 (m, 1H), 6.75–6.77 (m, 1H), 4.02–4.13 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.70–3.78 (m, 1H), 3.39–3.68 (m, 1H), 3.11–3.18 (m, 3H), 2.32 (t,  $J=7.6$  Hz, 2H), 1.83–1.91 (m, 2H), 1.39–

1.72 (m, 11H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H); MS (ES+): m/z = 453 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS (방법 B): t<sub>R</sub> = 3.63분.

[0784] 실시예 52

[0785] 에틸 (S)-6-(5-아미노-4-(2-(히드록시메틸)파페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시페녹시)헥사노에이트 (52)



[0786]

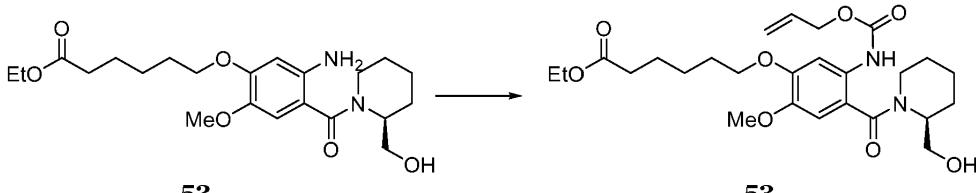
[0787] 메탄올 (20 mL) 중 에틸 (S)-6-(4-(2-(히드록시메틸)파페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시-5-니트로페녹시)헥사노에이트 (51) (1.2 g, 2.7 mmol)의 용액에 라니 ®-니켈 (H<sub>2</sub>O 중 슬러리) (120 mg)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 파르 장치에서 1.5시간 동안 50 psi에서 수소화한 다음, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (991 mg, 87%)을 회색 오일로서 수득하였으며, 이는 정차 시 응고된다. 생성된 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0788]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.69 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.13 (m, 4H), 3.98 (t, J=6.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67-3.57 (m, 1H), 3.19-3.22 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.32-2.36 (m, 2H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 6H), 1.47-1.55 (m, 3H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3H); MS (ES+): m/z = 423 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS (방법 B): t<sub>R</sub> = 3.23분.

[0789] 실시예 53

[0790] 에틸 (S)-6-(5-(((알릴옥시)카르보닐)아미노)-4-(2-(히드록시-메틸)파페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시페녹시)헥사노에이트 (53)



[0791]

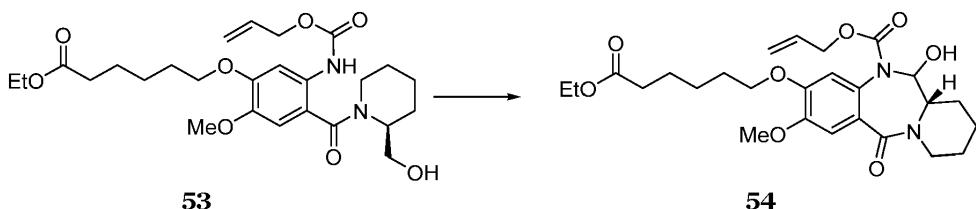
[0792] -10°C에서 무수 디클로로메탄 (20 mL) 중 에틸 (S)-6-(5-아미노-4-(2-(히드록시메틸)파페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시페녹시)헥사노에이트 (52) (1.23 g, 2.91 mmol) 및 피리딘 (542 μL, 6.69 mmol)의 용액에, 디클로로메탄 (12 mL) 중 알릴 클로로포르메이트 (278 μL, 2.62 mmol)의 용액을 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하고, 황산구리(II) (25 mL)의 포화 수용액으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (10 mL)으로 회석하고, 분리하고, 연속적으로 물 (20 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (588 mg, 40%)을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 생성된 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0793]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (br s, 1H), 7.70 (br s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.90-6.00 (m, 1H), 5.33-5.38 (m, 1H), 5.24 (dd, J=10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.05 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.02-3.12 (m, 1H), 2.33 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.67-1.74 (m, 10H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.26 (t, J=7.1 Hz, 3H); MS (ES+): m/z = 507 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS (방법 B): t<sub>R</sub> = 3.70분.

[0794] 실시예 54

[0795] 알릴 ((6aS)-3-((6-에톡시-6-옥소헥실)옥시)-6-히드록시-2-메톡시-12-옥소-6,6a,7,8,9,10-헥사하드로벤조[e]파리도[1,2-a][1,4]-디아체핀-5(12H)-카르복실레이트 (54)



[0796]

[0797] 디클로로메탄 (80 mL) 중 에틸 (S)-6-(5-((알릴옥시)카르보닐)아미노)-4-(2-(히드록시메틸)-피페리딘-1-카르보닐)-2-메톡시페녹시)헥사노에이트 (53) (1.7 g, 3.4 mmol)의 용액에 2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시 (53 mg, 0.30 mmol) 및 (디아세톡시아이오도)벤젠 (1.3 g, 4.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 빙조 중에 두고, 메타중야황산나트륨의 포화 수용액 (35 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 디클로로메탄 (30 mL)으로 희석하고, 분리하고, 순차적으로 포화 탄산수소나트륨 수용액 (30 mL), 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 정제를 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 에틸 아세테이트/헥산 (0%에서 80%)로 용리시키면서 수행하여 목적 화합물 (1.1 g, 66%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0798]

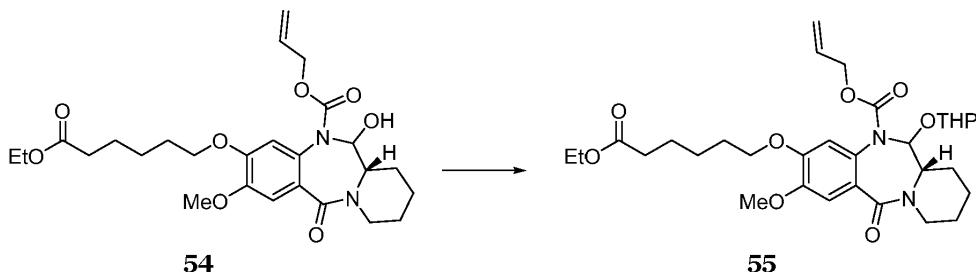
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70–7.72 (m, 1H), 7.09–7.13 (m, 1H), 5.80–5.98 (m, 1H), 5.25–5.38 (m, 1H), 5.14–5.19 (m, 2H), 4.63–4.72 (m, 2H), 4.35–4.50 (m, 1H), 4.13 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.03–4.08 (m, 1H), 3.96–4.01 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.81–3.83 (m, 1H), 3.45–3.53 (m, 1H), 3.03–3.10 (m, 1H), 2.33 (t, J=7.6 Hz, 2H), 1.83–1.90 (m, 2H), 1.62–1.74 (m, 10H), 1.48–1.53 (m, 2H); MS (ES+): m/z = 505 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS (방법 B): t<sub>R</sub> = 3.57분.

[0799]

실시예 55

[0800]

알릴 (6aS)-3-((6-에톡시-6-옥소헥실)옥시)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]피리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (55)



[0801]

[0802] 디클로로메탄 (50 mL) 중 알릴 (6aS)-3-((6-에톡시-6-옥소헥실)옥시)-6-히드록시-2-메톡시-12-옥소-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]피리도-[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (54) (1.1 g, 2.2 mmol)의 함유 용액에 3,4-디하이드로-2H-피란 (2.00 mL, 22.4 mmol) 및 p-톨루엔су阜산 1수화물 (113 mg, 1% w/w)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 디클로로메탄 (50 mL)으로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 에틸 아세테이트/헥산 (0%에서 70%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제한 후, 표제 화합물을 황색 오일 (863 mg, 66%)로서 수득하였다.

[0803]

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.16 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.10 (m, 1H), 5.76–5.81 (m, 1H), 5.03–5.14 (m, 2H), 4.57–4.69 (m, 2H), 4.37–4.49 (m, 1H), 4.26–4.34 (m, 1H), 4.12 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.94–4.01 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.62–3.68 (m, 1H), 3.46–3.68 (m, 2H), 3.03–3.12 (m, 1H), 2.33 (t, J=7.4 Hz, 2H), 1.66–1.89 (m, 11H), 1.47–1.57 (m, 6H), 1.25 (t, J=7.1 Hz, 3H); MS (ES+): m/z = 589 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS (방법 B): t<sub>R</sub> = 4.32분.

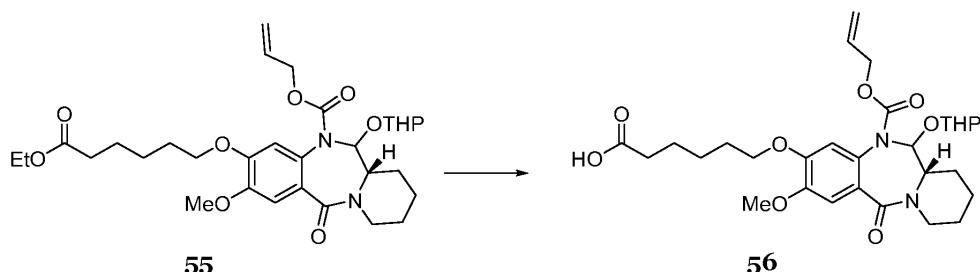
[0804]

실시예 56

[0805]

6-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라-하이드로-2H-피란-2-일)옥시)-

5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)헥산산 (56)



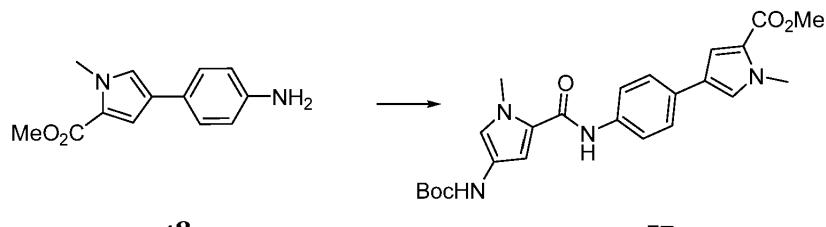
[0806]

[0807] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 알릴 (6aS)-3-((6-에톡시-6-옥소헥실)옥시)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]-디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (55) (200 mg, 0.34 mmol)의 용액에 수산화나트륨 수용액 (0.5 M, 1.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시킨 후, 물 (6 mL)을 첨가한 다음, 수성 층을 아세트산을 사용하여 pH = 1로 산성화시켰다. 이어서, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2x 40 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 추출물을 염수 (40 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일 (181 mg, 95%)로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0808]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.99–6.19 (m, 1H), 5.71–5.81 (m, 1H), 5.02–5.12 (m, 2H), 4.51–4.67 (m, 1H), 4.36–4.48 (m, 1H), 4.23–4.31 (m, 1H), 3.88–4.00 (m, 7H), 3.46–3.66 (m, 2H), 3.02–3.12 (m, 1H), 2.36 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 1.79–1.81 (m, 2H), 1.65–1.75 (m, 10H), 1.49–1.55 (m, 7H); MS (ES $+$ ):  $m/z = 561$  ( $M+\text{H}$ ) $^+$ ; LCMS (방법 B):  $t_{\text{R}} = 3.78$ 분.

[0809] 실시예 57

[0810] 메틸 4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-페롤-2 카르복스아미도)페닐)-1-메틸-1H-페롤-2 카르복실레이트 (57)



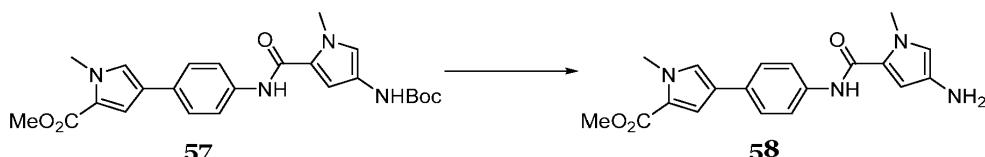
[0811]

[0812]  $N,N$ -디메틸포름아미드 (4 mL) 중 4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (18) (59 mg, 0.23 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (67 mg, 0.36 mmol) 및 4-(디메틸아미노)페리딘 (65 mg, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 메틸 4-(4-아미노페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (41 mg, 0.18 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수 (40 mL)에 끊고, 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 순차적으로 1 M 시트르산 (60 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (70 mL), 물 (70 mL) 및 염수 (70 mL)로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트/디클로로메탄 (0%에서 50%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (36 mg, 45%)을 크림색 고체로서 수득하였다.

[0813] MS (ES $+$ ):  $m/z = 453$  ( $M+\text{H}$ ) $^+$ ; LCMS (방법 B):  $t_{\text{R}} = 4.07$ 분.

[0814] 실시예 58

[0815] 메틸 4-(4-(4-아미노-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)-페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (58)



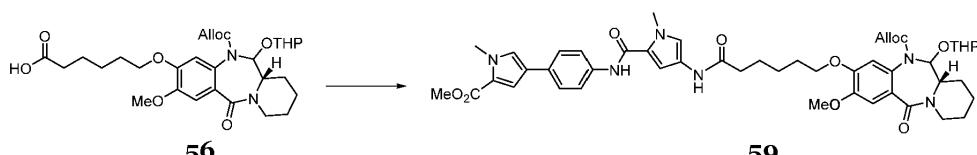
[0816]

[0817] 메틸 4-(4-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)-페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (57) (150 mg, 0.330 mmol)을 염산 (1,4-디옥산 중 4 M) (1 mL) 중에 용해시키고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (114 mg, 99%)을 갈색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0818] MS (ES+):  $m/z = 353 (M+H)^+$ ; LCMS (방법 B):  $t_R = 2.88$ 분.

[0819] 실시예 59

[0820] 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-((6-((5-((4-(5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-6-옥소헥실)옥시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (59)



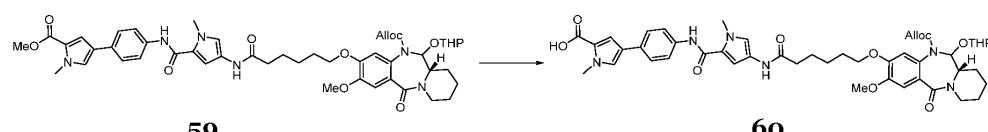
[0821]

[0822] N,N-디메틸포름아미드 (5 mL) 중 6-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)헥산산 (56) (194 mg, 0.360 mmol)의 용액에 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (126 mg, 0.660 mmol) 및 4-(디메틸아미노)페리딘 (121 mg, 0.990 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 4-(4-(4-아미노-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)-페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (58) (150 mg, 0.330 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 빙수 (20 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 ( $3 \times 75$  mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 시트르산 수용액 (1 M, 50 mL), 포화 탄산수소나트륨 수용액 (50 mL), 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (133 mg, 45%)을 황색 오일로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0823] MS (ES+):  $m/z = 896 (M+H)^+$ ; LCMS (방법 B):  $t_R = 4.25$ 분.

[0824] 실시예 60

[0825] 4-(4-(6-(((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)헥산아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)-페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (60)



[0826]

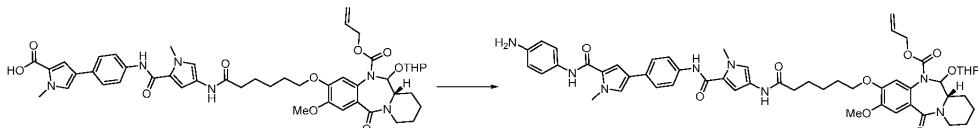
[0827] 1,4-디옥산 (3 mL) 중 알릴 (6aS)-2-메톡시-3-((6-((5-((4-(5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-6-옥소헥실)옥시)-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (59) (200 mg, 0.340 mmol)의 용액에 수산화나트륨 수용액 (1 M, 1.2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시킨 후, 물 (6 mL)을 첨가하고, 수성 층을 아세트산을 사용하여 pH = 1로 산성화시켰다.

이어서, 수성 층을 에틸 아세테이트 ( $2 \times 40$  mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 추출물을 염수 (40 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일 (181 mg, 95%)로서 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0828] MS (ES+):  $m/z = 882$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 3.92$ 분.

[0829] 실시예 61

[0830] 알릴 (6aS)-3-((6-((5-((4-아미노페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-6-옥소헥실)옥시)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (61)



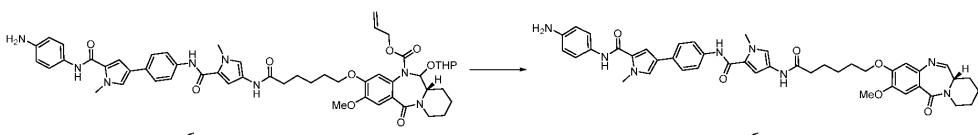
[0831]

[0832] 무수 디클로로메탄 (2 mL) 중 4-(4-(4-(6-((6aS)-5-(알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)헥산아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (60) (123 mg, 0.14 mmol)의 용액에 N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]페리딘-1-일 메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드 (54 mg, 0.14 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (117  $\mu$ L, 0.84 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 벤젠-1,4-디아민 (15.1 mg, 0.14 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄 ( $2 \times 50$  mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 몇 방울의 아세트산을 함유하는 물 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0%에서 50%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (63 mg, 46%)을 황색 고체로서 수득하였다.

[0833] MS (ES+):  $m/z = 972$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 3.55$ 분

[0834] 실시예 62

[0835] 메틸 5-(4-((tert-부톡시카르보닐)아미노)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도)벤조[b]티오펜-2-카르복실레이트 (62)



[0836]

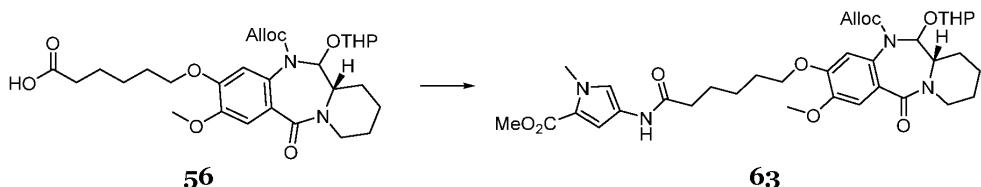
[0837] 디클로로메탄 (1 mL) 중 알릴 (6aS)-3-((6-((5-((4-아미노페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-6-옥소헥실)옥시)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (61) (25 mg, 0.026 mmol)의 용액에 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (2.5 mg, 5 mol%), 트리페닐포스핀 (1.7 mg, 25 mol%) 및 페롤리딘 (21  $\mu$ L, 0.260 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 과량의 페롤리딘이 완전히 제거될 때까지 반응 혼합물을 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세테이트/헥산 (0%에서 100%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (6.8 mg, 33%)을 연황색 고체로서 수득하였다.

[0838]  $^1$ H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  9.81–9.85 (m, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 8.00 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 7.69–7.72 (m, 2H), 7.47–7.49 (m, 2H), 7.38–7.43 (m, 1H), 7.30–7.35 (m, 2H), 7.18–7.24 (m, 1H), 7.11–7.13 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94–6.98 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.63–6.72 (m, 2H), 6.52–6.54 (m, 1H),

3.95–4.14 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.65–3.69 (m, 1H), 3.17 (d, J=5.2 Hz, 2H), 2.28 (t, J=6.5 Hz, 2H), 1.72–1.78 (m, 4H), 1.62–1.68 (m, 4H), 1.42–1.48 (m, 3H)  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 169.5, 166.3, 164.6, 159.5, 159.2, 150.3, 147.1, 144.8, 139.8, 137.0, 129.6, 128.2, 126.6, 124.6, 124.3, 122.7, 122.1, 121.8, 121.7, 120.5, 120.4, 118.7, 113.7, 111.3, 109.6, 109.3, 104.7, 68.1, 55.6, 36.3, 36.1, 35.5, 28.3, 25.2, 25.1, 23.7, 22.5, 17.7; MS (ES+): m/z = 785 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS (방법 A): t<sub>R</sub> = 3.08분.

[0839] 실시예 63

[0840] 알릴 (6S,6aS)-2-메톡시-3-((6-((5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-6-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]-디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (63)



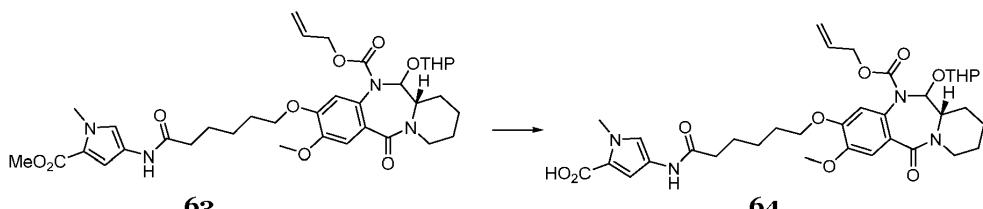
[0841]

[0842] 무수 디클로로메탄 (3 mL) 중 6-(((6S,6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]-디아제핀-3-일)헥산산 (56) (109 mg, 0.190 mmol)의 용액에 N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]페리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드 (76 mg, 0.20 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (115 μL, 1.14 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 메틸 4-아미노-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실레이트 (37 mg, 0.24 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산 수소나트륨 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 몇 방울의 아세트산을 함유하는 물 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (0%에서 30%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (82 mg, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0843] MS (ES+): m/z = 697 (M+H)<sup>+</sup>; LCMS (방법 B): t<sub>R</sub> = 3.98분.

[0844] 실시예 64

[0845] 4-((6S,6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]-디아제핀-3-일)헥산아미도-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (64)



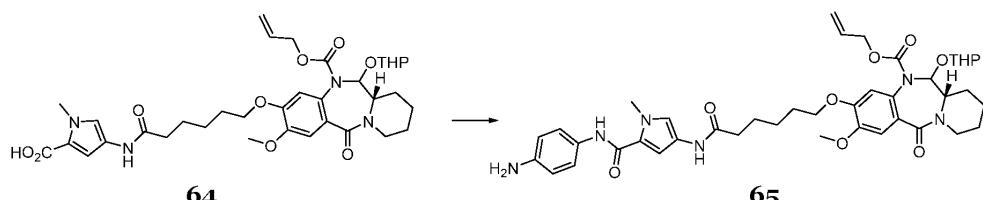
[0846]

[0847] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 알릴 (6S,6aS)-2-메톡시-3-((6-((5-(메톡시카르보닐)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-6-옥소-6-((테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]-디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (63) (76 mg, 0.11 mmol)의 용액에 수산화나트륨 수용액 (0.5 M, 1.0 mL, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시킨 후, 물 (20 mL)을 첨가하고, 수성 층을 시트르산 수용액 (1 M, 10 mL)을 사용하여 pH = 1로 산성화시켰다. 이어서, 수성 층을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 추출물을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물 (74 mg, 98%)을 크림색 고체로서 수득하였다. 생성물을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[0848] MS (ES+):  $m/z = 683$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 3.68$ 분.

[0849] 실시예 65

[0850] 알릴 (6S,6aS)-3-((6-((5-((4-아미노페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-6-옥소헥실)옥시)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (65)



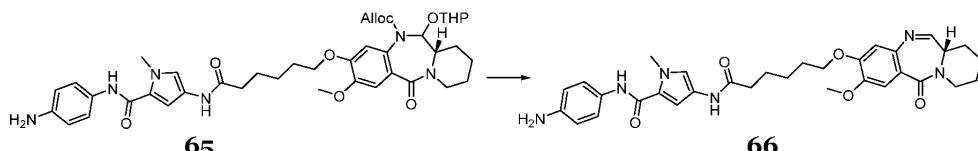
[0851]

[0852] 무수 디클로로메탄 (1 mL) 중 4-(6-(((6S,6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)헥산아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (64) (60 mg, 0.090 mmol)의 용액에 N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]페리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥시드 (67.0 mg, 0.175 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (73  $\mu$ L, 0.52 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 벤젠-1,4-디아민 (10 mg, 0.10 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 이어서, 합한 유기 추출물을 몇 방울의 아세트산을 함유하는 물 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 아세톤/디클로로메탄 (30%에서 50% + 5% MeOH)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (18 mg, 26%)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[0853] MS (ES+):  $m/z = 773$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 3.27$ 분.

[0854] 실시예 66

[0855] (S)-N-(4-아미노페닐)-4-(6-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)헥산-아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미드 (66)



[0856]

[0857] 디클로로메탄 (1 mL) 중 알릴 (6S,6aS)-3-((6-((5-((4-아미노페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-6-옥소헥실)옥시)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (65) (18 mg, 0.020 mmol)의 용액에 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (1.3 mg, 5 mol%) 및 피롤리딘 (2.3  $\mu$ L, 0.030 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음 과량의 피롤리딘이 완전히 제거될 때까지 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 100%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11.6 mg, 86%)을 회백색 고체로서 수득하였다.

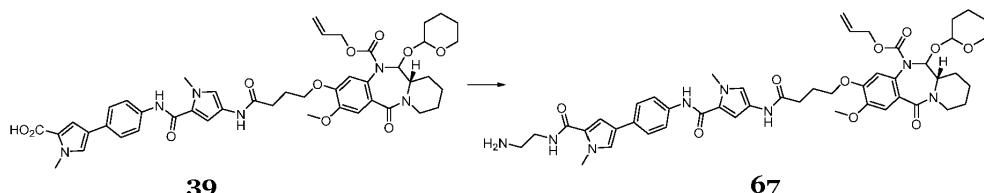
[0858]  $^1$ H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  9.78 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.00 (d,  $J=5.7$  Hz, 1H), 7.32 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (d,  $J=1.8$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J=1.9$  Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.56 (d,  $J=8.6$  Hz, 2H), 4.13 (dd,  $J=5.7$ , 3.4 Hz, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.17 (s, 1H), 3.07-3.11 (m, 1H), 2.26 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1.75 (dd,  $J=13.8$ , 7.0 Hz, 6H), 1.60-1.65 (m, 5H); MS (ES+):  $m/z = 587$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 2.72$ 분, MS (ES+):  $m/z = 587$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R = 5.23$ 분.

[0859]

실시예 67

[0860]

알릴 (6aS)-3-(4-((5-((4-((2-아미노에틸)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)아미노)-4-옥소부톡시)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라하이드로-2H-페란-2-일)옥시)-6,6a, 7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (67)



[0861]

[0862]

무수 디클로로메탄 (6 mL) 중 4-(4-(4-((6aS)-5-((알릴옥시)카르보닐)-2-메톡시-12-옥소-6-(테트라-히드로-2H-페란-2-일)옥시)-5,6,6a,7,8,9,10,12-옥타하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]-디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도(페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복실산 (39) (270 mg, 0.317 mmol)의 용액에 N-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]페리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 혼합물 (126 mg, 0.333 mmol) 및 무수 트리에틸아민 (185 μL, 1.33 mmol)을 채웠다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 에탄-1,2-디아민 (379 mg, 6.33 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (20 mL)으로 켄칭하고, 디클로로메탄 (2 x 50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 몇 방울의 아세트산을 함유하는 물 (30 mL)로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 생성된 잔류물을 메탄올 (2 M)/디클로로메탄 중 암모니아 (0%에서 10%)로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (180 mg, 63%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0863]

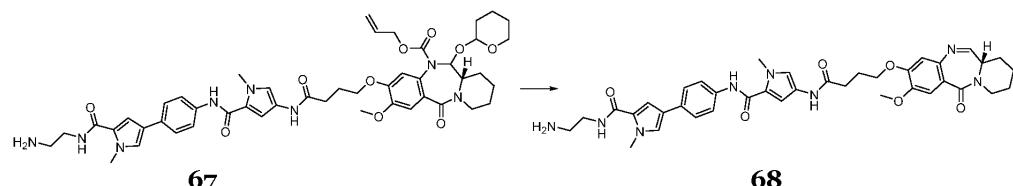
MS (ES+):  $m/z = 896$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 3.12$ 분.

[0864]

실시예 68

[0865]

(S)-N-(2-아미노에틸)-4-(4-(4-((2-메톡시-12-옥소-6a,7,8,9,10,12-헥사하이드로벤조[e]페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-3-일)옥시)부탄아미도)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미도(페닐)-1-메틸-1H-페롤-2-카르복스아미드 (68)



[0866]

[0867]

디클로로메탄 (4 mL) 중 알릴 (6aS)-3-(4-((5-((4-((2-아미노에틸)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)페닐)카르바모일)-1-메틸-1H-페롤-3-일)옥시)-6,6a,7,8,9,10-헥사하이드로벤조[e]-페리도[1,2-a][1,4]디아제핀-5(12H)-카르복실레이트 (67) (22 mg, 0.025 mmol)의 용액에 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (1.4 mg, 5 mol%) 및 페롤리딘 (3.0 μL, 0.037 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음 과량의 페롤리딘이 완전히 제거될 때까지 고진공에 30분 동안 적용하였다. 이어서, 생성된 잔류물을 메탄올/디클로로메탄 (0%에서 20%)으로 용리하는 칼럼 크로마토그래피 (실리카)에 의해 정제하여 표제 화합물 (11 mg, 62%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0868]

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 10.01 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 9.21 (br s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.01 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=1.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.09-4.19 (m, 2H), 3.99-4.05 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (m, 6H), 3.65-3.72 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.16 (d, J=5.3 Hz, 3H), 2.96 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.45 (t, J=7.4 Hz, 2H), 2.00-2.09 (m, 4H); (DMSO-d<sub>6</sub>, 100 MHz) δ 203.1, 168.8, 166.3, 164.7, 161.6, 159.6, 150.2, 147.1, 139.8, 137.0, 129.5, 125.9, 124.2, 122.0,

120.6, 120.4, 111.2, 109.8, 109.3, 98.8, 95.4, 85.9, 78.8, 71.0, 67.7, 55.6, 49.2, 48.5, 36.3, 31.8, 30.2, 24.7, 22.5, 17.7; MS (ES+):  $m/z = 709$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 B):  $t_R = 2.80$ 분, MS (ES+):  $m/z = 709$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>; LCMS (방법 A):  $t_R = 5.38$ 분.

[0869] 실시예 69: HPLC에 의한 DNA 부가물 형성의 증거

C8-연결된 PDD 단량체와 듀플렉스 전사 인자 컨센서스 서열의 상호작용을, 엑스-브지리(X-bridge) MS C18 2.5  $\mu M$  OST 칼륨 (2.3 x 50 mm) 및 0.5 mL/분의 유량의 이동상으로서 40% 아세토니트릴/물 및 100 mM TEAB (테트라에틸암모늄 브로마이드)/물의 구배, 및 254 nm에서의 UV 검출을 이용하는 HPLC 검정을 사용하여 연구하였다. 4:1 몰비의 리간드:올리고뉴클레오티드를 사용하였으며, 여기서 각각의 단일 가닥 올리고뉴클레오티드를 1 M 암모늄 아세테이트 중에 용해시켜 1 mM의 원액을 형성하였다. 올리고뉴클레오티드를 처음에 그의 1 mM 용액 중에서 70°C로 10분 동안 가열함으로써 어닐링하고, 8시간에 걸쳐 서서히 냉각시키고, -20°C에서 밤새 저장하였다. 이어서, 어닐링된 원액을 100 mM 암모늄 아세테이트로 희석함으로써 25  $\mu M$ 의 올리고뉴클레오티드의 작업 용액을 제조하였다. 리간드를 DMSO 중에 희석하여 10 mM의 원액을 형성하고, 이를 -20°C에서 4개월 이하 동안 저장하였다. 원액을 100 mM 암모늄 아세테이트로 희석함으로써 100  $\mu M$ 의 약물의 작업 용액을 제조하였다. 리간드의 작업 용액을 실온에서 올리고뉴클레오티드의 작업 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 다양한 시간 간격 동안 인큐베이션하였다.

[0871] 실시예 70: 형광 공명 에너지 전달 (FRET) 검정

FRET 검정에 사용되는 올리고뉴클레오티드 서열을 영국 사우샘프턴 소재의 유로젠텍(Eurogentec)으로부터 구입하였으며, TAMRA (6-카르복시테트라메틸로다민) 및 FAM (6-카르복시플루오레세인)이 각각 수용자 및 공여자 형광단이었다. 20  $\mu M$  원액으로부터, FRET 완충제 중 400nM 용액 (50mM 칼륨, 50mM 칼코딜레이트, pH 7.4로 최적화됨)을 사용 전에 제조하였다. 올리고뉴클레오티드를, 샘플을 90°C로 10분 동안 가열하는 것을 통해 어닐링하고, 이어서 실온으로 냉각시키고, 상기 온도에서 5시간 동안 저장하였다. 처음 5 mM DMSO 원액으로부터, FRET 완충제를 사용하여 희석을 수행하였다. 어닐링된 DNA (50  $\mu L$ ) 및 샘플 용액 (50  $\mu L$ )을 96-웰 플레이트 (매사추세츠주 월섬 소재의 MJ 리서치(MJ Research))의 각 웰에 첨가하고, DNA 엔진 옵티콘(DNA Engine Opticon) (MJ 리서치)에서 프로세싱하였다. 각각의 판독 전에 일정한 온도를 30초 동안 유지하면서, 형광 판독을 0.5°C 간격으로 30-100°C 범위에 걸쳐 행하였다. 450-495 nm의 입사 방사선과, 515-545 nm에서의 검출을 사용하였다. 미가공 데이터를 프로그램 오리진(Origin) (버전 7.0, 오리진랩 코포레이션(OriginLab Corp.))에 입력하고, 10-포인트 실행 평균을 사용하여 그래프를 평활화한 다음, 정규화시켰다. 용융 온도의 결정은 스크립트를 사용하여 평활화된 용융 곡선의 1차 도함수의 최대치에서의 값을 기준으로 하였다. 비교 목적을 위해 각각의 샘플의 용융 온도와 블랭크의 용융 온도 사이의 차이 ( $\Delta T_m$ )를 사용하였다.

[0873] 표 1: 전사 인자 듀플렉스 DNA 서열과 함께 24시간 인큐베이션 후 결정된  $\Delta T_m$

화합물	1 $\mu M$ 리간드 농도에서의 $\Delta T_m$			
	NFKB (1 차 전이)	NFKB (2 차 전이)	AP-1 (1 차 전이)	AP-1 (2 차 전이)
13	12	23	11	19
17	11	26	13	18
20	9	12	8	13
24	10	14	9	15

[0874] [0875] 실시예 71: MTT 검정에 의한 C8-연결된 PDD 단량체의 세포독성 분석

[0876] 세포 배양

[0877] MDA MB231 (삼중 음성 인간 유방암)을 아메리칸 타입 컬쳐 컬렉션(American Type Culture Collection)으로부터 입수하였다. 세포주를 75 cm<sup>2</sup> 플라스크 (스위스 소재의 TPP) 내에서 가습 5% CO<sub>2</sub> 분위기 하에 37°C에서 단층 배양틀 중에서 유지시켰다. MDA MB231 세포주를 고글루코스 DMEM (4.5g/l; 인비트로젠(Invitrogen)), 태아 소혈청 (10%, 영국 소재의 바이오세라(Biosera)), 비필수 아미노산 (1x; 인비트로젠), L-글루타민 (2mM; 인비트로

젠) 및 페니실린-스트렙토마이신 (1% v/v, 인비트로젠) 중에서 유지시켰다. HeLa 세포주를 태아 소 혈청 (10% v/v; 인비트로젠), L-글루타민 (2mM; 인비트로젠), 비필수 아미노산 (1x; 인비트로젠) 및 페니실린-스트렙토마이신 (1% v/v, 인비트로젠)이 보충된 둘베토(Dulbecco) 변형 이글 배지 (DMEM; 인비트로젠) 중에서 유지시켰다. 계대배양을 위해, 세포를 PBS (깁코(GIBCO) 14040, 영국 소재의 인비트로젠)로 세척하고, 트립신 (깁코 25300, 영국 소재의 인비트로젠)과 함께 인큐베이션하고, 새로운 배지에 다시 시팅하였다. 시팅을 위해, PBS로 세척하고 티립신 처리하고 8°C에서 8000 rpm로 5분 동안 원심분리하고 새로운 배지에 재현탁시킨 세포의 비-부착 혼탁액에 대해, 노이바우어(Neubauer) 혈구계 (독일 소재의 어시스턴트(Assistant))를 사용하여 현미경 (미국 소재의 니콘(Nikon))에 의해 세포를 계수하였다.

[0878]

MTT 검정

[0879]

세포를 적절한 배지를 사용하여 5% CO<sub>2</sub> 가습 분위기 하에 37°C에서 정상 세포 배양 조건으로 성장시켰다. 세포 계수를 10<sup>5</sup>개 세포/ml로 조정하고, 세포주에 따라 웨당 5,000-20,000개의 세포를 첨가하였다. 세포를 24시간 동안 인큐베이션하고, 적절한 억제제 농도 1 μl를 웰에 삼중으로 첨가하였다. 각각의 화합물에 대한 72시간 연속 노출 후, 세포독성을 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐테트라졸륨 브로마이드 (MTT) (영국 소재의 랭커스터 신테시스 리미티드(Lancaster Synthesis Ltd)) 비색 검정을 사용하여 결정하였다.<sup>[34]</sup> 흡광도를 λ = 570 nm에서 분광광도측정법 (엔비전(Envision) 플레이트 판독기, 미국 소재의 퍼킨엘머(PerkinElmer))에 의해 정량화하였다. IC<sub>50</sub> 값을 그래프패드 프리즘(GraphPad Prism)® 소프트웨어를 사용하여 용량-반응 분석에 의해 계산하였다.

[0880]

표 2: C8-연결된 PDD 단량체에 대해 72시간 노출 후 결정된 IC<sub>50</sub> 값 (nM).

화합물	IC <sub>50</sub> (나노몰)	
	MDA MB 231 (삼중 음성 유방암 세포주)	HeLa (자궁경부암 세포주)
13	64± 9.6	0.6± 0.4
17	21± 1.8	1.2± 0.8
20	0.3± 0.22	0.14± 0.09
24	0.8± 0.66	1± 0.12

[0881]

[0882]

## 참고문헌

1. Antonow, D., and Thurston, D. E. (2011) *Chem Rev* 111, 2815-2864.
2. Cipolla, L., Araujo, A. C., Airolidi, C., and Bini, D. (2009) *Anticancer Agents Med Chem* 9, 1-31.
3. Gerratana, B. (2012) *Med Res Rev* 32, 254-293.
4. Hartley, J. A. (2011) *Expert Opin Investig Drugs* 20, 733-744.
5. Kamal, A., Reddy, K. L., Devaiah, V., Shankaraiah, N., and Reddy, D. R. (2006) *Mini Rev Med Chem* 6, 53-69.
6. Hurley, L. H., Reck, T., Thurston, D. E., Langley, D. R., Holden, K. G., Hertzberg, R. P., Hoover, J. R., Gallagher, G., Jr., Fauchette, L. F., Mong, S. M., (1988) *Chem Res Toxicol* 1, 258-268.
7. Wells, G., Martin, C. R., Howard, P. W., Sands, Z. A., Laughton, C. A., Tiberghien, A., Woo, C. K., Masterson, L. A., Stephenson, M. J., Hartley, J. A., Jenkins, T. C., Shnyder, S. D., Loadman, P. M., Waring, M. J., and Thurston, D. E. (2006) *J Med Chem* 49, 5442-5461.
8. Brucoli, F., Hawkins, R. M., James, C. H., Jackson, P. J., Wells, G., Jenkins, T. C., Ellis, T., Kotecha, M., Hochhauser, D., Hartley, J. A., Howard, P. W., and Thurston, D. E. (2013) *J Med Chem* 56, 6339-6351.
9. Kotecha, M., Kluza, J., Wells, G., O'Hare, C. C., Forni, C., Mantovani, R., Howard, P. W., Morris, P., Thurston, D. E., Hartley, J. A., and Hochhauser, D. (2008) *Mol Cancer Ther* 7, 1319-1328.
10. Puvvada, M. S., Hartley, J. A., Jenkins, T. C., and Thurston, D. E. (1993) *Nucleic Acids Res* 21, 3671-3675.
11. Clingen, P. H., De Silva, I. U., McHugh, P. J., Ghadessy, F. J., Tilby, M. J., Thurston, D. E., and Hartley, J. A. (2005) *Nucleic Acids Res* 33, 3283-3291.
12. Puvvada, M. S., Forrow, S. A., Hartley, J. A., Stephenson, P., Gibson, I., Jenkins, T. C., and Thurston, D. E. (1997) *Biochemistry* 36, 2478-2484.
13. Barkley, M. D., Cheatham, S., Thurston, D. E., and Hurley, L. H. (1986) *Biochemistry* 25, 3021-3031.
14. Seifert, J., Pezeshki, S., Kamal, A., and Weisz, K. (2012) *Organic & Biomolecular Chemistry* 10, 6850-6860.
15. Smellie, M., Bose, D. S., Thompson, A. S., Jenkins, T. C., Hartley, J. A., and Thurston, D. E. (2003) *Biochemistry* 42, 8232-8239.
16. Kopka, M. L., Goodsell, D. S., Baikalov, I., Grzeskowiak, K., Cascio, D., and Dickerson, R. E. (1994) *Biochemistry* 33, 13593-13610.
17. Kizu, R., Draves, P. H., and Hurley, L. H. (1993) *Biochemistry* 32, 8712-8722.
18. Leimgruber, W., Stefanovic, V., Schenker, F., Karr, A., and Berger, J. (1965) *J Am Chem Soc* 87, 5791-5793.
19. Arima, K., Kosaka, M., Tamura, G., Imanaka, H., and Sakai, H. (1972) *J Antibiot (Tokyo)* 25, 437-444.
20. Sato, S., Iwata, F., Yamada, S., Kawahara, H., and Katayama, M. (2011) *Bioorg Med Chem Lett* 21, 7099-7101.
21. Thurston D.E. and Bose D.S., *Chem Rev* (1994); 94:433-465.
22. Damayanthi, Y., et al.; *Journal of Organic Chemistry* (1999), 64, 290-292;
23. Kumar, et al., *Heterocyclic Communications* (2002) 8, 19-26.
24. Kumar, R., Lown, J. W.; *Oncology Research*, (2003) 13, 221-233.
25. Baraldi, P. G. et al., *Journal of Medicinal Chemistry* (1999) 42, 5131-5141.
26. Wells, G., et al., *Proc. Am. Assoc. Canc. Res.* (2003) 44, 452.
27. Thurston, D. E.; Howard, P. W. WO 2004/043963.
28. Bose, D. S., Thompson, A. S., Ching, J. S., Hartley, J. A., Berardini, M.D., Jenkins, T. C., Neidele, S., Hurley, L. H., and Thurston, D. E. (1992) *J. Am. Chem. Soc.* 114, 4939.

29. Wu, J., Clingen, P. H., Spanswick, V. J., Mellinas-Gomez, M., Meyer, T., Puzanov, I., Jodrell, D., Hochhauser, D., and Hartley, J. A. (2013) *Clin Cancer Res* 19, 721-730.
30. Jenkins, T. C., Hurley, L. H., Neidle, S., and Thurston, D. E. (1994) *J Med Chem* 37, 4529-4537.
31. Hochhauser, D., Meyer, T., Spanswick, V. J., Wu, J., Clingen, P. H., Loadman, P., Cobb, M., Gumbrell, L., Begent, R. H., Hartley, J. A., Jodrell, D., (2009) *Clin Cancer Res* 15, 2140-2147.

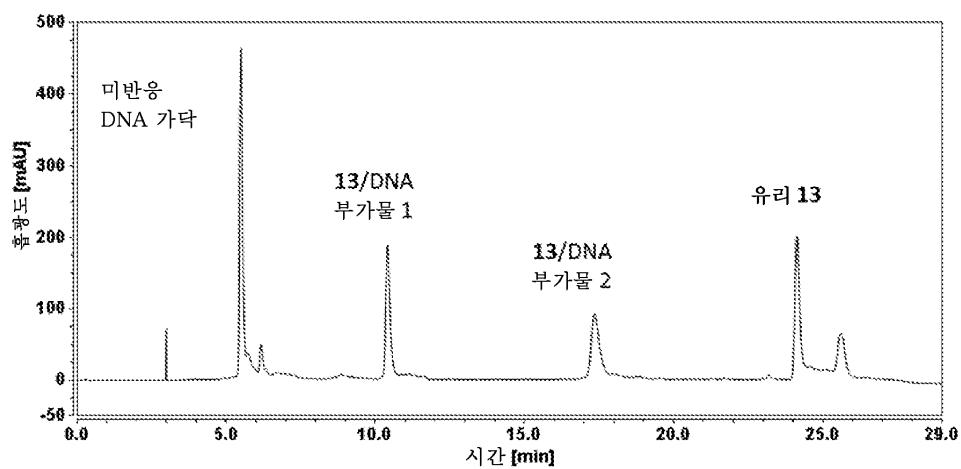
[0884]

[0885]

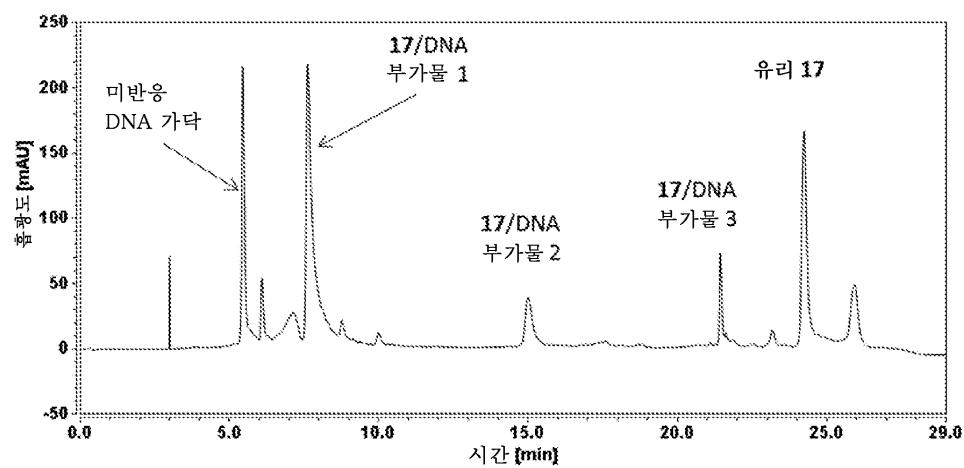
상기 명세서에 언급된 모든 간행물은 본원에 참조로 포함된다. 본 발명의 예시적 실시양태는 첨부 도면을 참조하여 본원에 상세하게 개시되었지만, 본 발명은 정확한 실시양태에 제한되지는 않으며, 첨부된 청구범위 및 그의 등가물에 의해 정의된 바와 같은 본 발명의 범주로부터 벗어나지 않으면서 그 안에서 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 다양한 변화 및 변형이 실시될 수 있는 것으로 이해된다.

## 도면

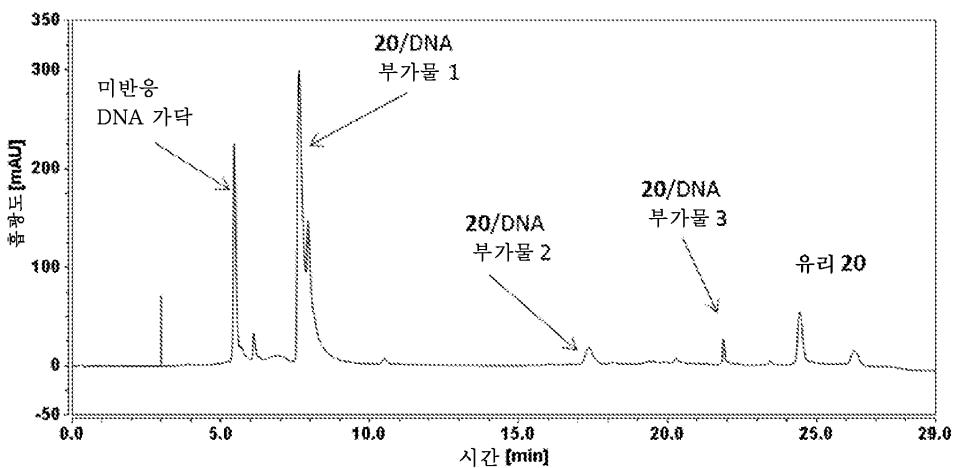
## 도면1



## 도면2



## 도면3



## 도면4

