(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0107324
(43) 공개일자 2024년07월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/454* (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) *A61K 47/55* (2017.01)
A61P 29/00 (2023.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01) *C07D 491/048* (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/14 (2013.01)
A61K 31/454 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7019045
(22) 출원일자(국제) 2022년11월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월07일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2022/132769
(87) 국제공개번호 WO 2023/088406
국제공개일자 2023년05월25일
(30) 우선권주장
202111371514.4 2021년11월18일 중국(CN)
(뒷면에 계속)

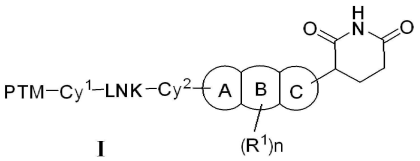
(71) 출원인
치아타이 티안큉 파마수티컬 그룹 주식회사
중국 지앙수 프로빈스 222062 렌윈강 시티 위저우 사우스 로드 넘버 369
(72) 발명자
장, 윈셍
중국, 지앙수 222062 렌윈강 위저우 사우스 로드 넘버 369
렌, 징
중국, 지앙수 222062 렌윈강 위저우 사우스 로드 넘버 369
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 아이피에스

전체 청구항 수 : 총 43 항

(54) 발명의 명칭 **융합 이미드 유도체**

(57) 요 약

화학식 I로 표시되는 융합 이미드 유도체, 이의 제조방법, 이를 함유하는 약학 조성물, 및 관련 질환(암 등)의 치료에 있어서의 이의 용도를 제공한다.



I

(52) CPC특허분류
A61K 31/497 (2013.01)
A61K 47/55 (2017.08)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 491/048 (2013.01)
C07D 491/107 (2013.01)
C07D 498/04 (2013.01)
C07D 498/10 (2013.01)

(72) 발명자
왕, 지안
중국, 지앙수 222062 렌윈강 위저우 사우스 로드 넘버 369
쑤, 셍
중국, 지앙수 222062 렌윈강 위저우 사우스 로드 넘버 369
양, 시아오준
중국, 지앙수 222062 렌윈강 위저우 사우스 로드 넘버 369
뎅, 리
중국, 지앙수 222062 렌윈강 위저우 사우스 로드 넘버 369
후앙, 융캉
중국, 지앙수 222062 렌윈강 위저우 사우스 로드 넘버 369
왕, 퀭린
중국, 지앙수 222062 렌윈강 위저우 사우스 로드 넘버 369

(30) 우선권주장
202210824373.5 2022년07월13일 중국(CN)
202211378992.2 2022년11월04일 중국(CN)
202211413934.9 2022년11월11일 중국(CN)

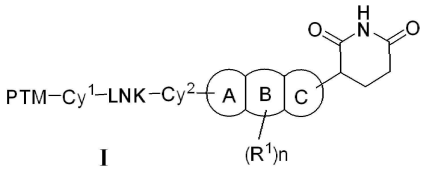
명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[화학식 I]



I

상기,

고리 A는 C_{5-10}사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하거나, 또는

고리 B는 페닐로부터 선택되고;

고리 C는 이속사졸릴 및 푸라닐로 이루어진 군에서 선택되고;

각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 및 C_{1-4} 할로알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

n은 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군에서 선택되고;

Cy^1은 단일 결합, C_{3-12} 사이클로알킬, 및 4-원 내지 12-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 C_{3-12} 사이클로알킬 또는 4-원 내지 12-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^a로 임의로 치환되며;

LNK는 단일 결합, C_{1-12} 알킬렌, 및 C_{1-12} 헤테로알킬렌으로 이루어진 군에서 선택되고; Cy^2는 C_{3-12} 사이클로알킬 및 4-원 내지 12-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되며;

각각의 R^a 및 각각의 R^b는 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디-C_{1-4} 알킬아미노로 이루어진 군에서 선택되고;

PTM은 표적 단백질에 결합하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 PTM은 AR, ER, 키나아제, 포스파타제, MDM2, 인간 BET 브로모도메인 단백질, Hsp90, HDAC, 인간 라이신 메틸트랜스퍼라제, RAF 수용체, FKBP, 혈관신생 인자, 면역억제 관련 수용체 또는 단백질, 아레네 수용체, 갑상선 호르몬 수용체, HIV 프로테아제, HIV 인테그라제, HCV 프로테아제, HBV 프로테아제, 또는 아실 단백질 티오에스테라제 1 및/또는 2에 작용하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되고;

임의로 PTM은 ALK, BET, CDK, PARP, EGFR, γ 세크레타제, CBFβWEE1, MEK, BCR-ABL, MET, RAS, BTK, VEGFR, JAK, HER2, HDAC, Akt, PI3K, mTOR, AR, ER, PDEδ 및 c-Myc에 작용하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되고; 또는

PTM은 ALK, BRD4, CDK4/6, PARP, EGFR, γ 세크레타제, CBFβWEE1, MEK, BCR-ABL, MET, KRAS, EGFR, BTK, AR,

ER, PDE δ 또는 RAF에 작용하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되고; 또는

PTM은 BTK 또는 WEE1에 작용하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되고; 또는

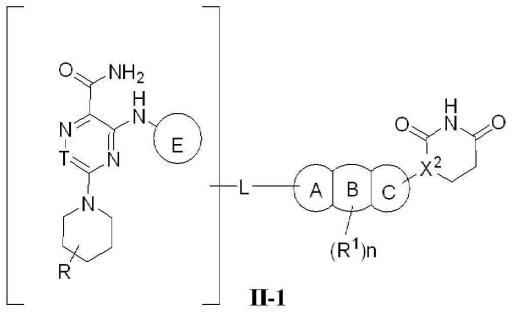
PTM은 BTK에 작용하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되는,

화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 3

하기 화학식 II-1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[화학식 II-1]



II-1

상기,

T는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되고;

R은 수소 및 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되며;

고리 E는 페닐, 벤조사이클로알케닐, 및 벤조헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되고;

L은 연결기로 이루어진 군에서 선택되고,

상기 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1 또는 n은 제1항에 정의된 바와 같다.

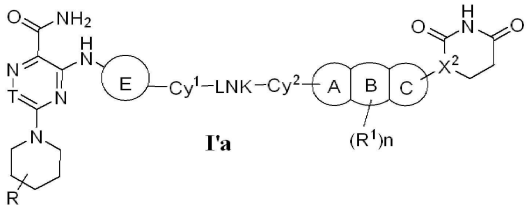
청구항 4

제3항에 있어서, 상기 L은 $-Cy^1-LNK-Cy^2-LNK-$, $-Cy^1-LNK-Cy^2-$, 및 $-Cy^1-Cy^2-LNK-$로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 Cy^1, LNK, 및 Cy^2는 제1항에서 정의한 바와 같은 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 I'a의 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서 선택되는 것으로서,

[화학식 I'a]



I'a

상기,

T는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되고;

R은 수소 및 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 상기 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되며;

고리 E는 페닐, 벤조사이클로알케닐, 및 벤조헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되고;

고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, n, Cy^1, LNK, 및 Cy^2는 제1항 또는 제3항에서 정의한 바와 같은 것인,

화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, X^2는 CH에서 선택되거나; 또는 X^2는 N에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 고리 E는 페닐, 벤조 C_{5-12} 사이클로알케닐, 및 벤조 5-원 내지 12-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는

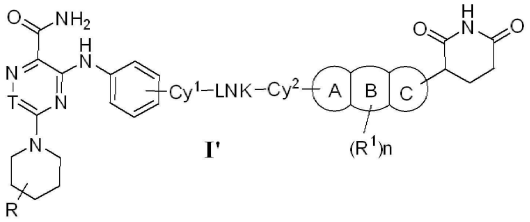
고리 E는 페닐, 벤조 C_{5-6} 사이클로알케닐, 및 벤조 5-원 내지 11-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는

고리 E는 페닐, 벤조 5-원 헤테로사이클로알케닐, 벤조 6-원 헤테로사이클로알케닐, 10-원 헤테로사이클로알케닐, 및 벤조 11-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 I'의 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서 선택되는 것으로서,

[화학식 I']



I'

상기,

T는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되고;

R은 수소 및 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 고리 A 는 C_{5-8} 사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고, 고리 A 는 C_{5-7} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고; 고리 A 는 C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고; 또는

고리 A 는 C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고; 또는

고리 A 는 C_5 사이클로알케닐, C_6 사이클로알케닐, 5-원, 6-원, 7-원, 8-원, 또는 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고; 또는

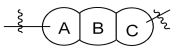
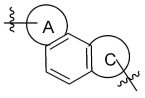
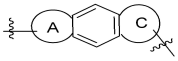
고리 A 는 사이클로펜테닐, 바이사이클로헥세닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 디히드로옥사지닐, 아자스피로옥테닐, 아자스피로노네닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고; 또는

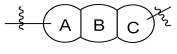
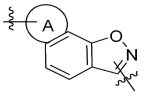
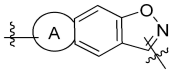
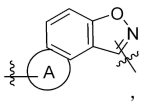
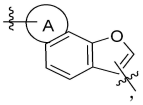
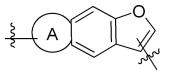
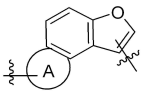
고리 A 는 C_{5-6} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고; 또는

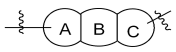
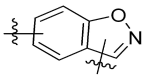
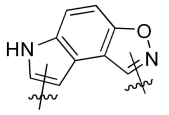
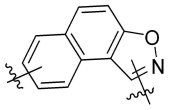
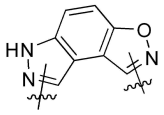
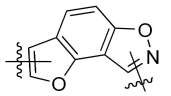
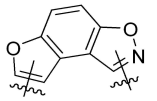
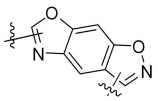
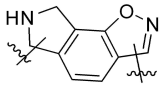
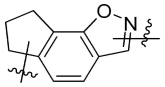
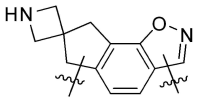
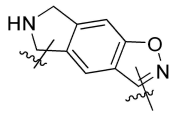
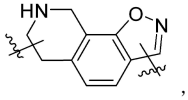
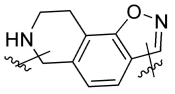
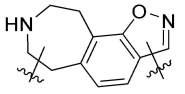
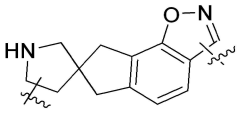
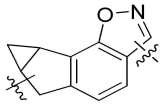
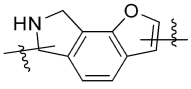
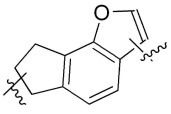
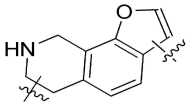
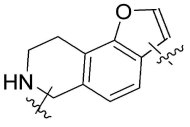
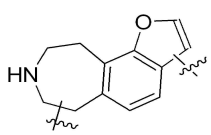
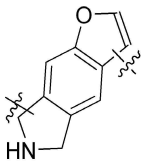
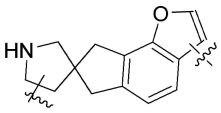
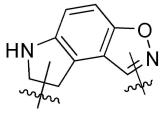
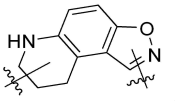
고리 A 는 사이클로펜테닐, 바이사이클로헥세닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 디히드로옥사지닐, 아자스피로옥테닐, 및 아자스피로노네닐로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

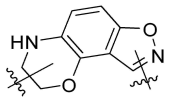
청구항 10

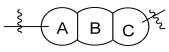
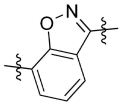
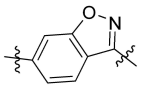
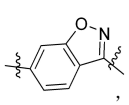
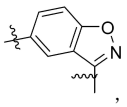
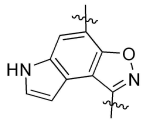
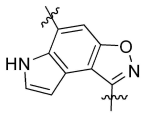
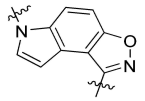
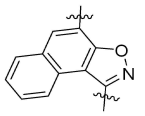
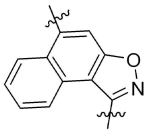
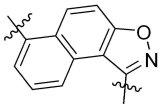
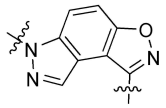
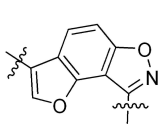
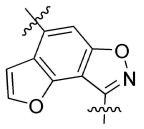
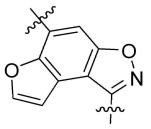
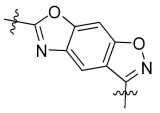
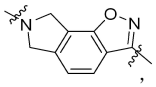
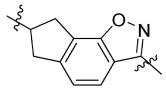
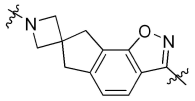
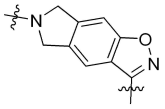
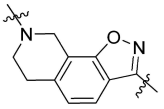
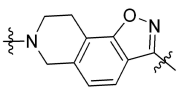
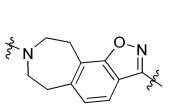
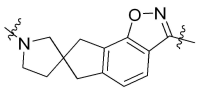
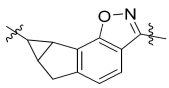
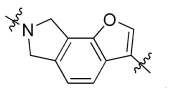
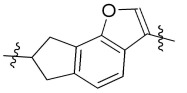
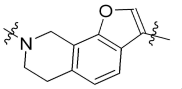
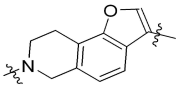
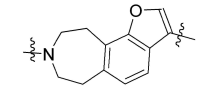
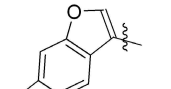
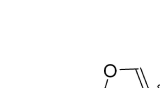
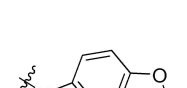
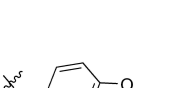
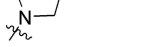
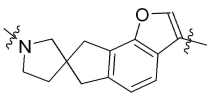
제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 구조적 모이어티  는  및  로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

상기 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

상기 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및

 로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

상기 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  , , , 로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

각각의 R^1은 독립적으로 불소, 염소, 브롬, -OH, $-NH_2$, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

각각의 R^1은 독립적으로 불소, 염소, 및 브롬으로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

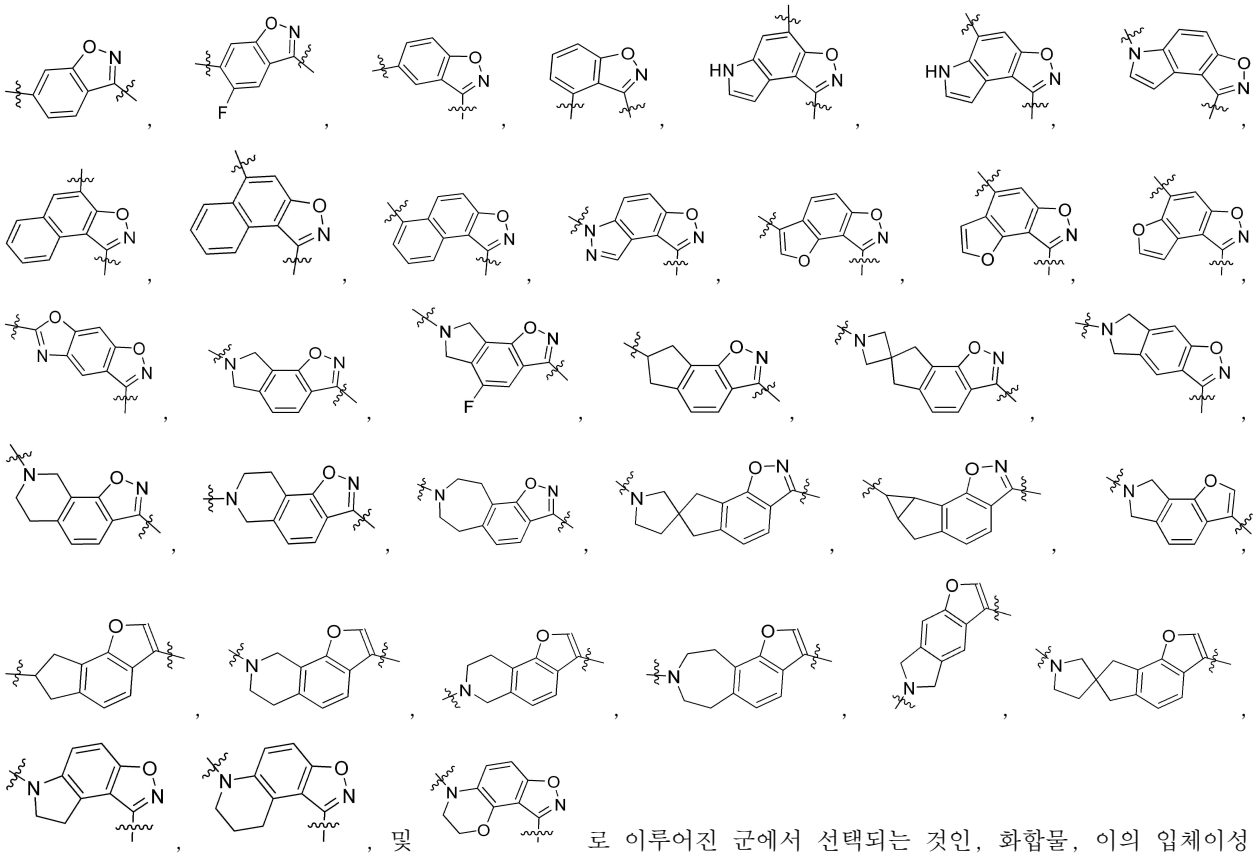
각각의 R^1은 독립적으로 불소로부터 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, n은 0, 1, 및 2로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는, n은 0 및 1로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 13

제 1 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조적 모이어티 는 ,



로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 14

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는 -Cy^1-, -Cy^1-LNK, -Cy^1-Cy^2-, -Cy^1-LNK-Cy^2-, -Cy^2-, 및 -LNK-Cy^2-로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

상기 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는 -Cy^1-, -Cy^1-Cy^2-, 및 -Cy^2-로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 15

제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, Cy^1 은 단일 결합 및 하나 이상의 R^a 로 임의 치환된 하기로 이루어진 군으로부터 선택되거나: C_{4-11} 사이클로알킬 또는 4-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬; 또는

Cy^1 은 단일 결합 및 하나 이상의 R^a 로 임의 치환된 하기로 이루어진 군으로부터 선택되거나: C_{6-9} 사이클로알킬 또는 4-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬; 또는

Cy^1 은 단일 결합 및 하나 이상의 R^a 로 임의 치환된 하기로 이루어진 군으로부터 선택되거나: C_6 사이클로알킬, C_9 사이클로알킬, 및 4-원, 5-원, 6-원, 7-원, 8-원, 9-원, 10-원, 또는 11-원 헤테로사이클로알킬; 또는

Cy^1 은 단일 결합 및 하나 이상의 R^a 로 임의 치환된 하기로 이루어진 군으로부터 선택되거나: C_6 사이클로알킬, C_9 사이클로알킬, 및 4-원, 6-원, 또는 8-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬; 또는

Cy^1 은 단일 결합; 또는

Cy^1 은 하나 이상의 R^a 로 임의 치환된 C_6 사이클로알킬 및 C_9 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

Cy^1 은 하나 이상의 R^a 로 임의 치환된 4-원, 6-원, 및 8-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

Cy^1 은 하나 이상의 R^a 로 임의 치환된 8-원, 9-원, 10-원, 및 11-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

Cy^1 은 단일 결합 및 하나 이상의 R^a 로 임의 치환된 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염: 사이클로헥실, 스피로노나닐, 아제티디닐, 옥타히드로사이클로펜타피롤릴, 피페리디닐, 모노아자스피로노나닐, 디아자스피로노나닐, 아자비사이클로노나닐, 모노아자스피로운데카닐, 또는 디아자스피로데카닐.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 LNK는 단일 결합, C_{1-6} 알킬렌, 및 C_{1-6} 헤테로알킬렌으로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는

LNK는 단일 결합 및 C_{1-4} 알킬렌으로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는

LNK는 단일 결합 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는

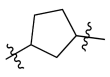
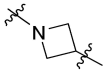
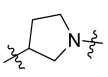
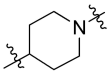
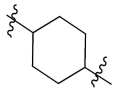
LNK는 단일 결합 및 $-CH_2-$로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, Cy^2는 C_{4-11} 사이클로알킬 및 4-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하며, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^b로 선택적으로 치환되거나; 또는

Cy^2는 C_{4-6} 사이클로알킬 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하며, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^b로 선택적으로 치환되거나; 또는

Cy^2는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제티디닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하며, 상기 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐은 하나 이상의 R^b로 선택적으로 치환되거나; 또는

Cy^2는  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노 및 디-C_{1-3} 알킬아미노로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는

R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는

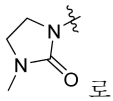
R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$ 및 -CN으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기R은 수소 및 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환되거나; 또는

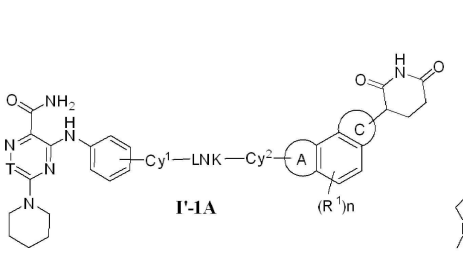
R은 수소 및 5-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환되거나; 또는

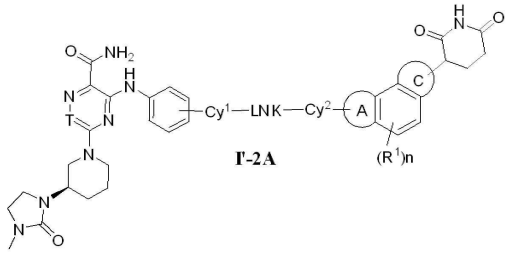
R은 수소 및 이미다졸리닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 이미다졸리닐은 =O 또는 메틸로 임의로 치환되거나; 또는

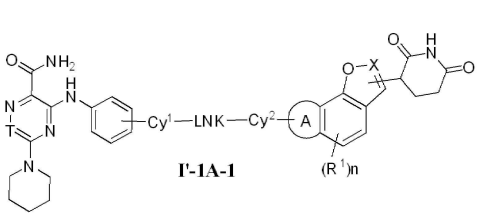
R은 수소 및  로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

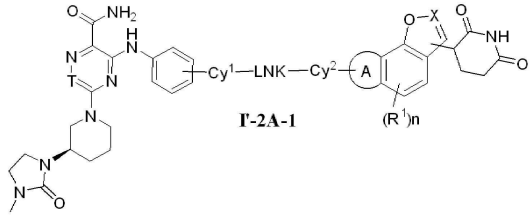
청구항 20

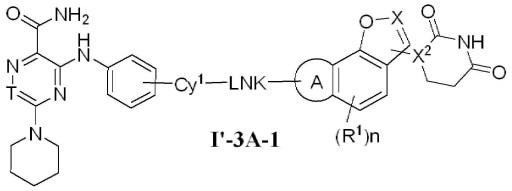
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 I, 화학식 II, 화학식 I'a 또는 화학식 I'의 화합물은 화학식 I'-1A, 화학식 I'-2A, 화학식 I'-1A-1, 화학식 I'-2A-1, 화학식 I'-3A-1, 화학식 I'-3A-2, 화학식 I'-4A-1 및 화학식 I'-4A-2의 화합물로 이루어진 군에서 선택되고,

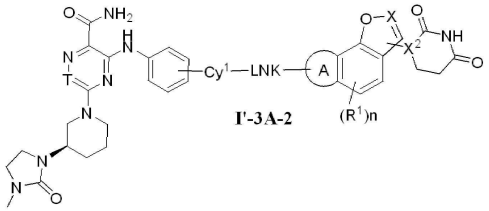


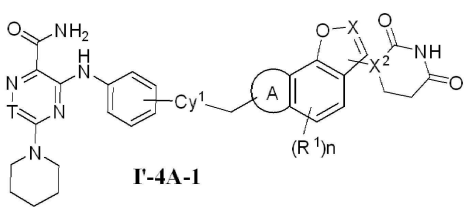


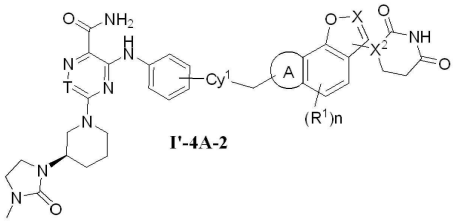








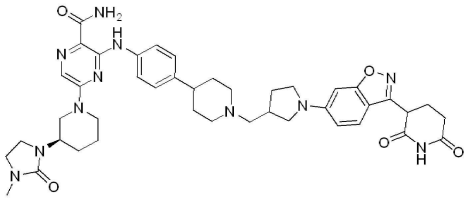
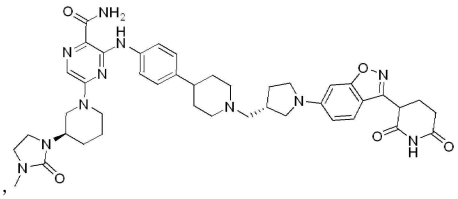
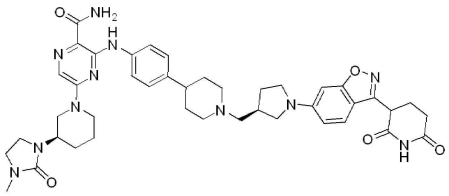
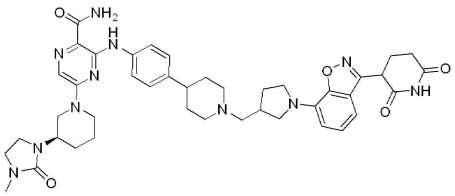
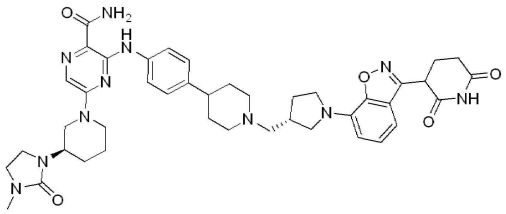
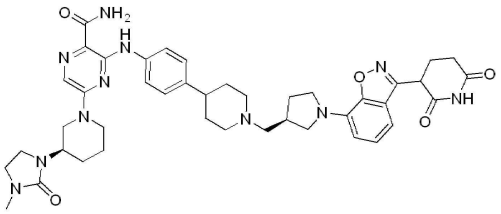
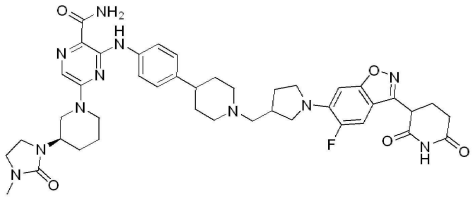
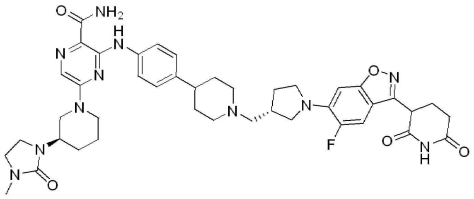
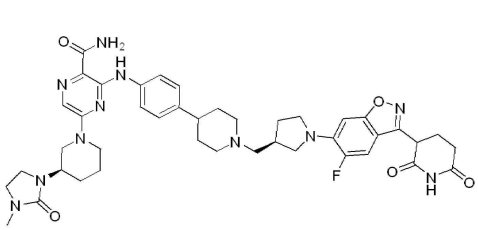
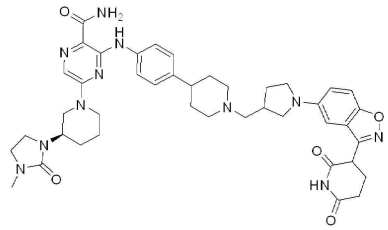


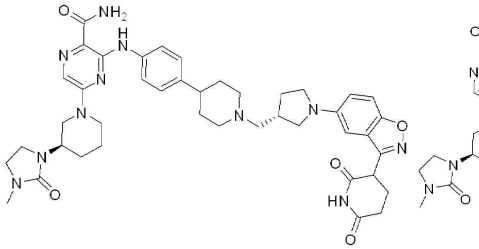
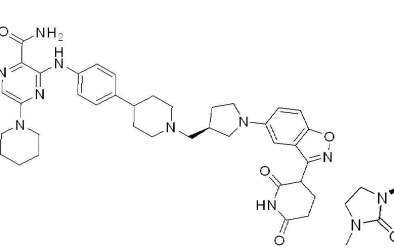


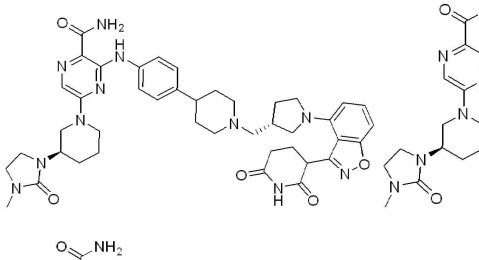
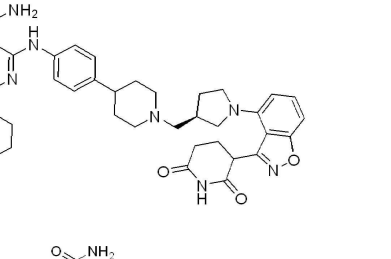
상기 X는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

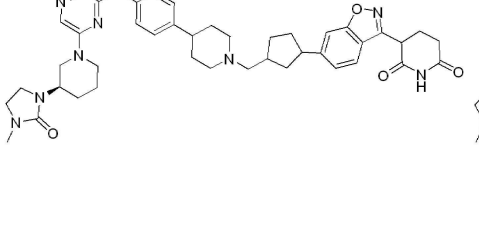
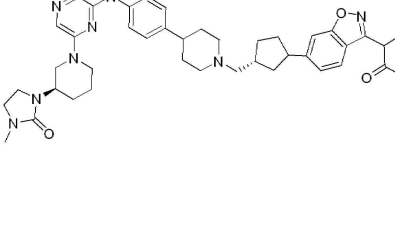
청구항 21

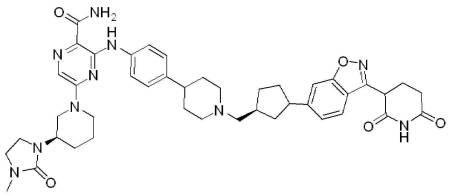
하기 화학식의 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

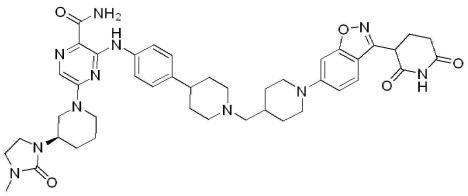

,










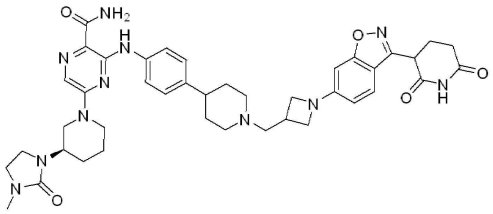



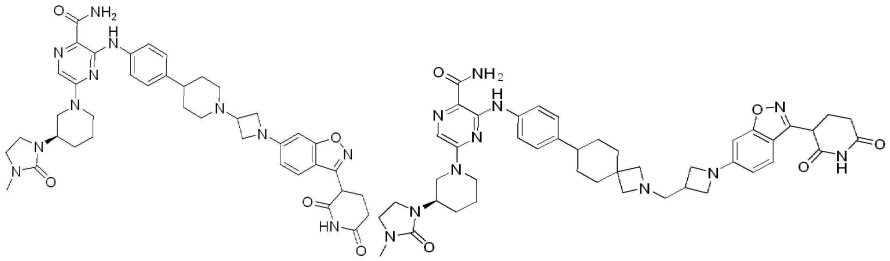



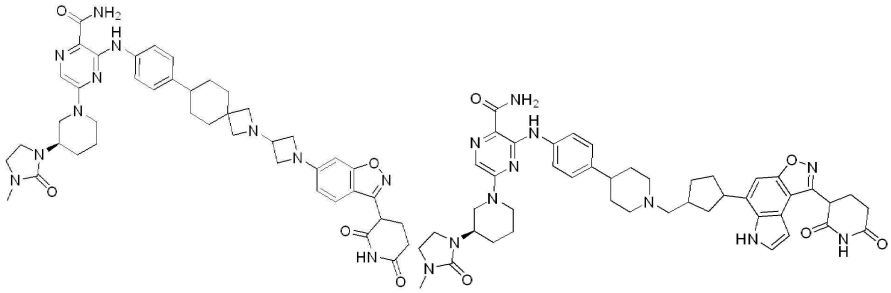



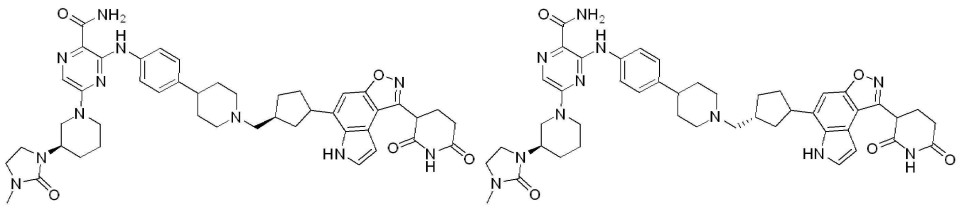


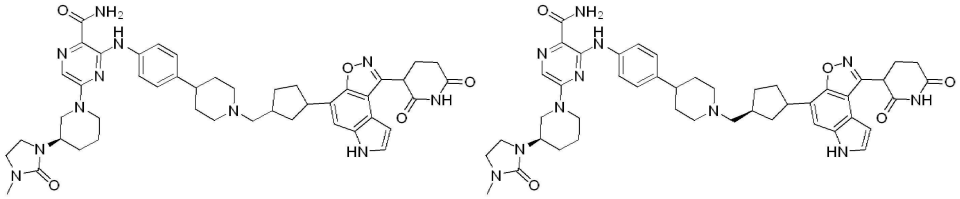


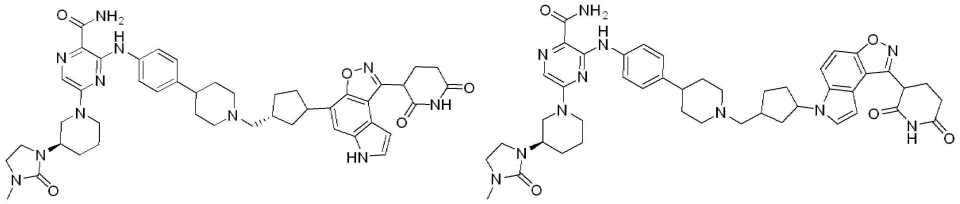


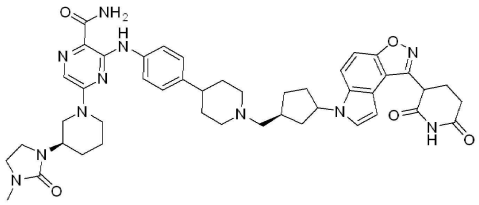


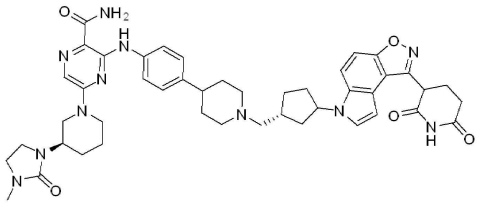


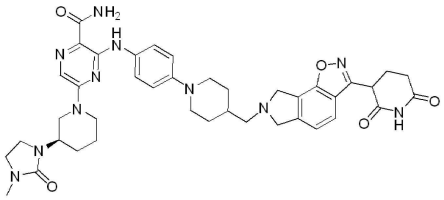


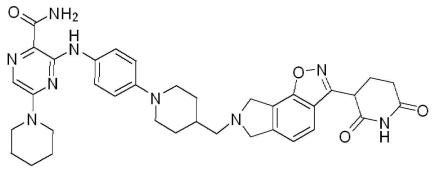


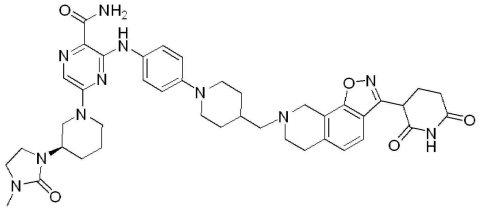


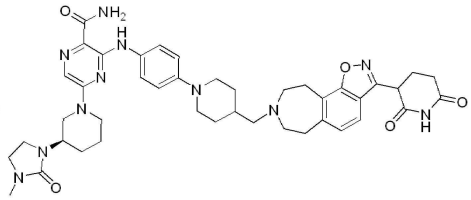


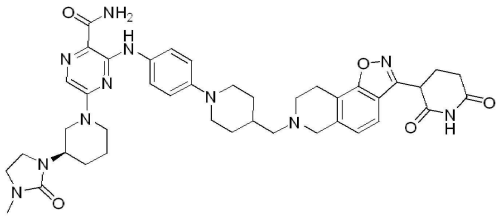


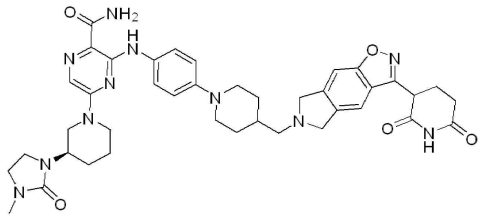


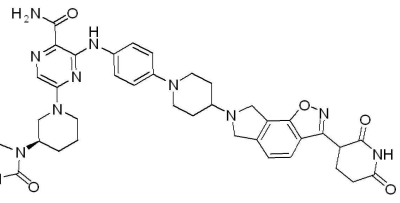


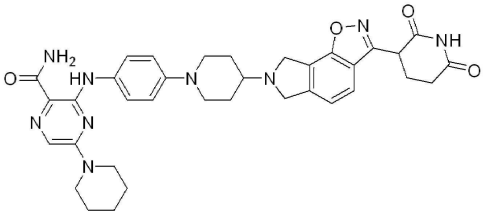


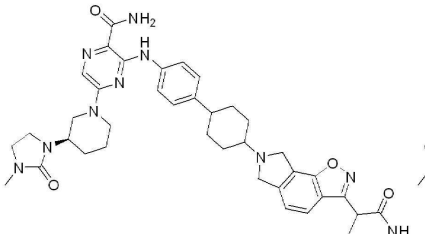


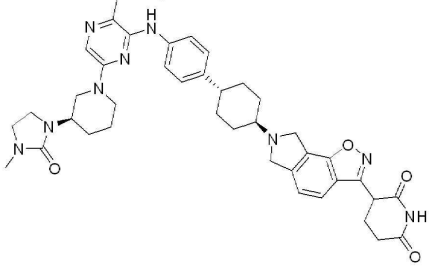


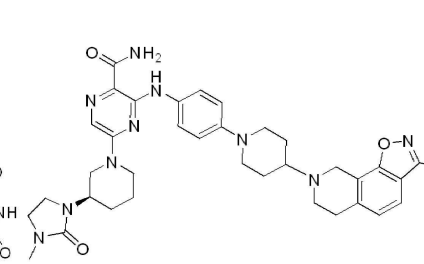


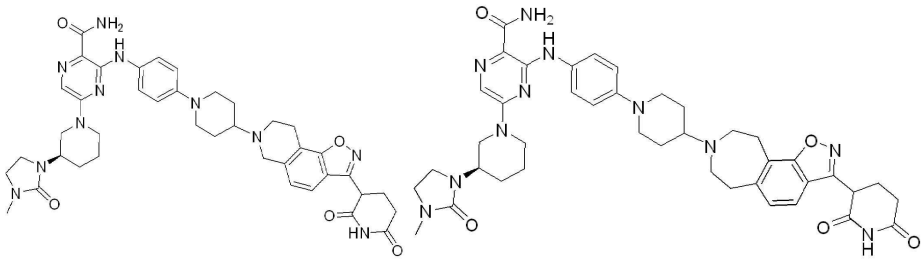


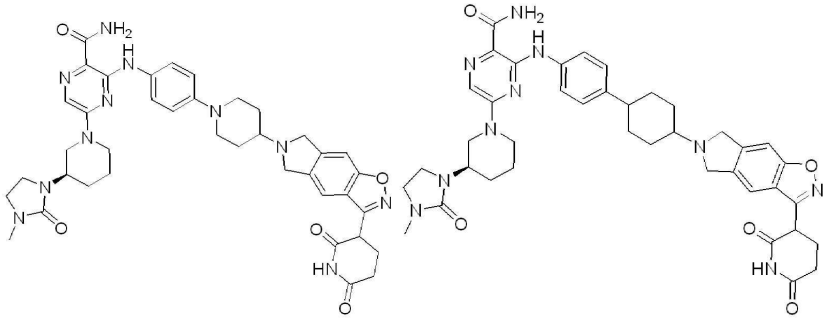


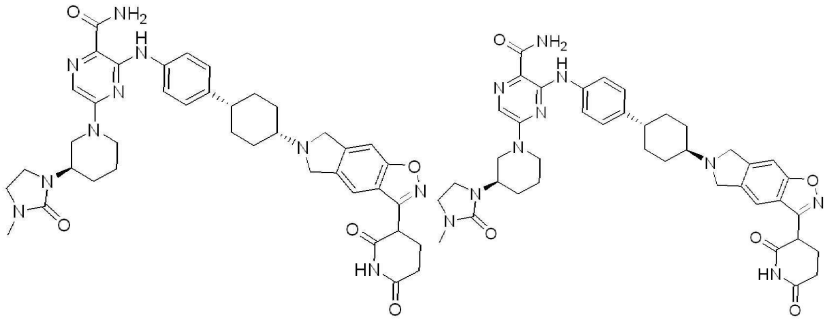


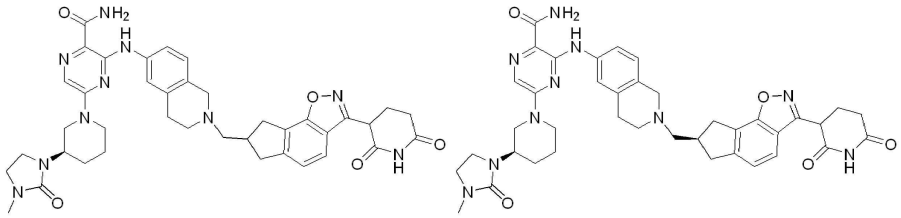


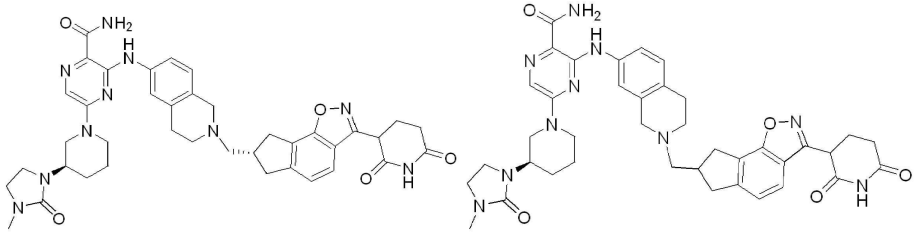


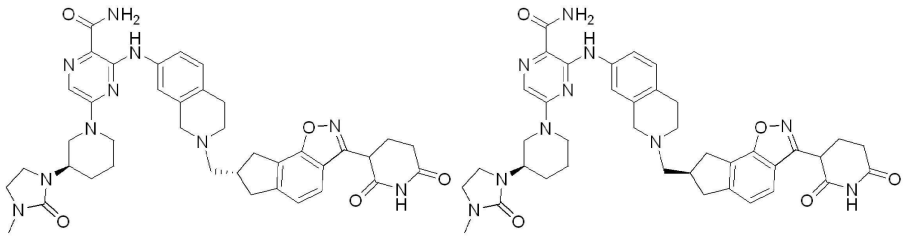


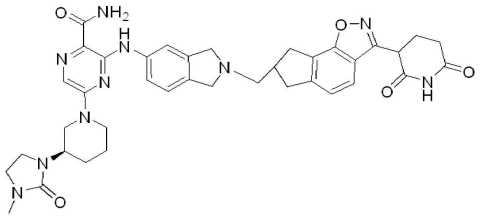
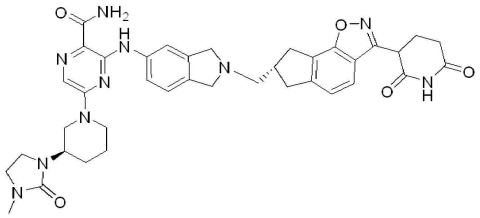
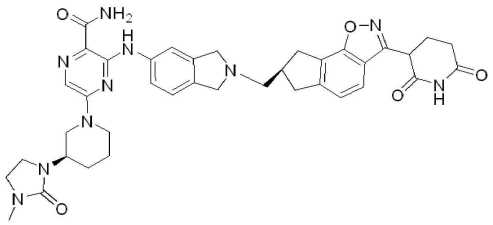
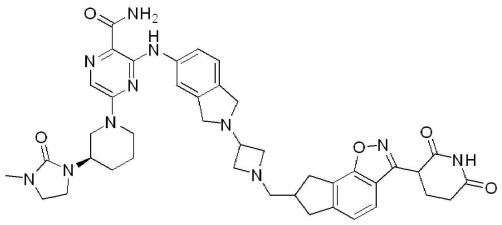
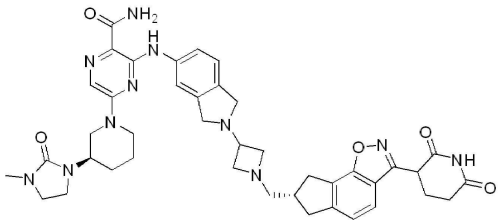
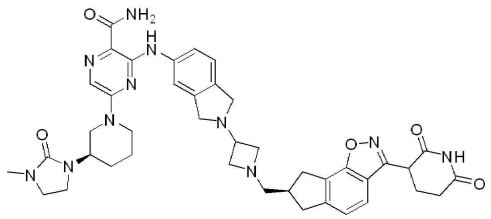
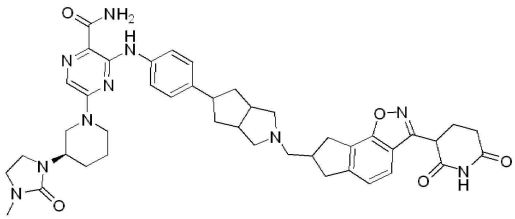
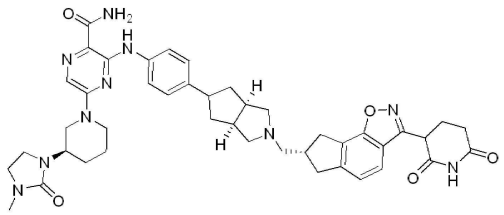
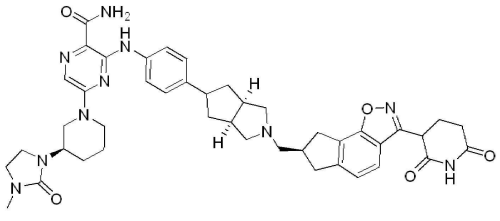
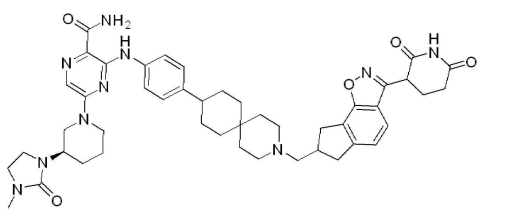
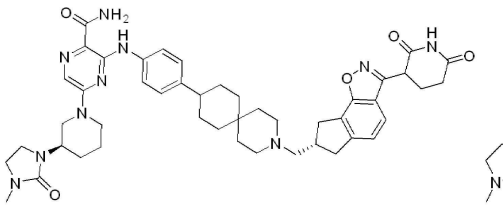
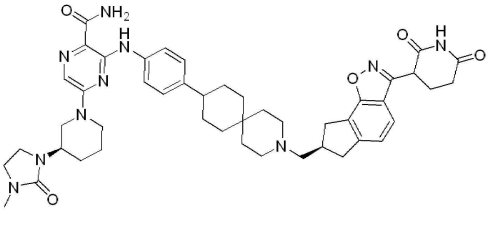
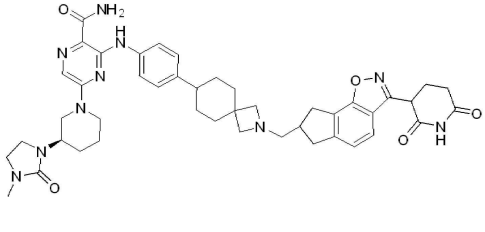
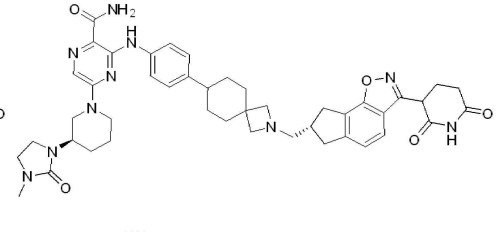
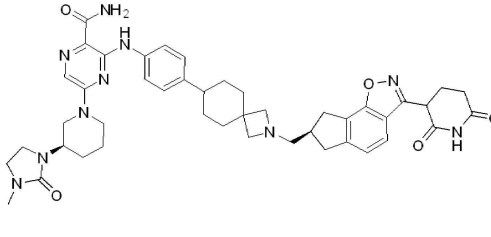
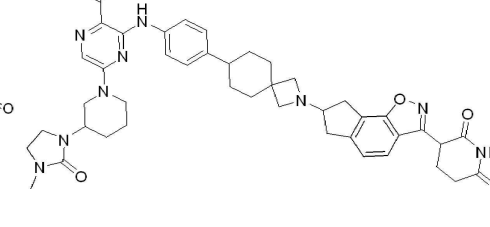


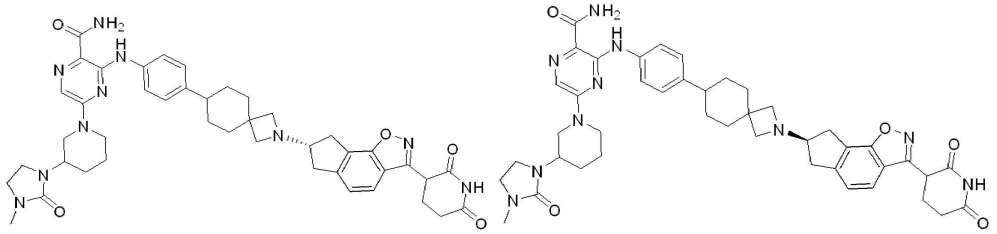


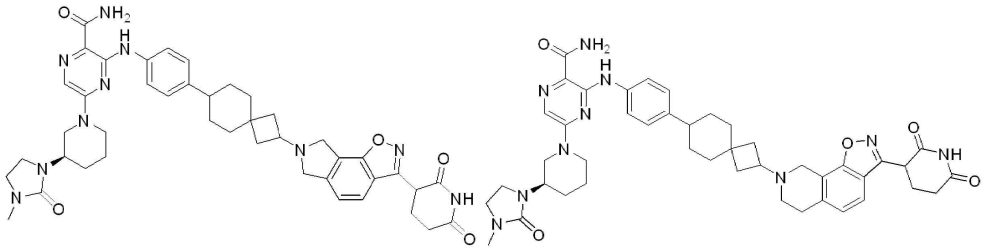


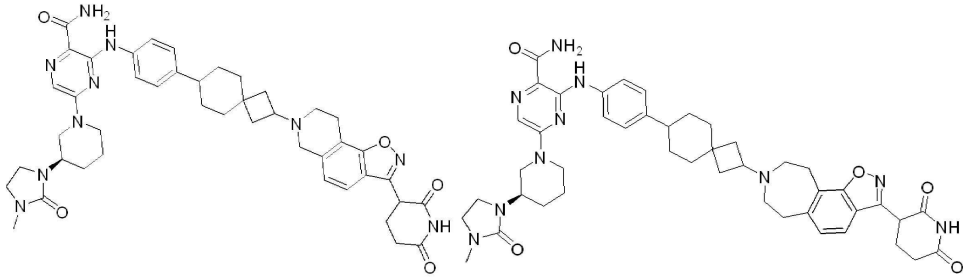


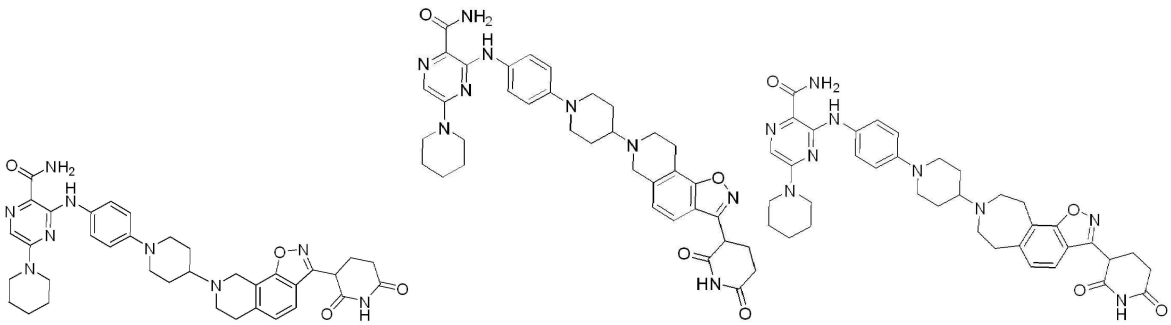


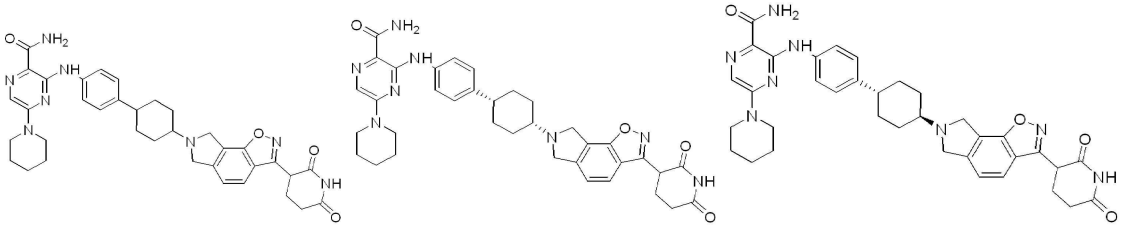

















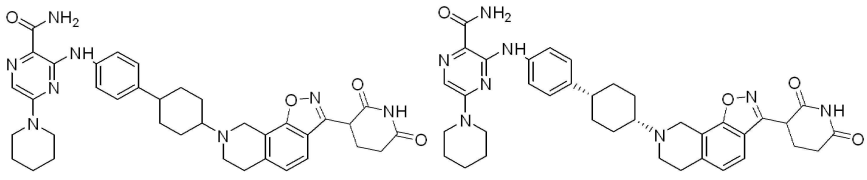


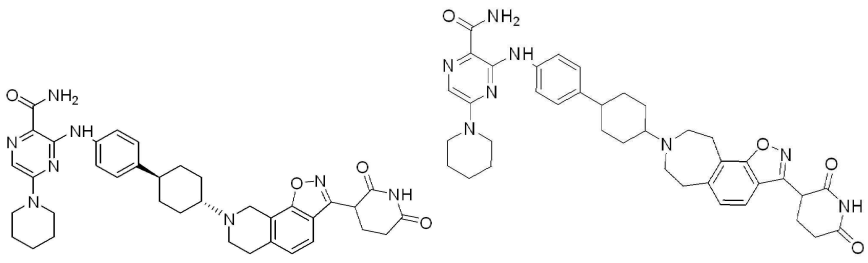


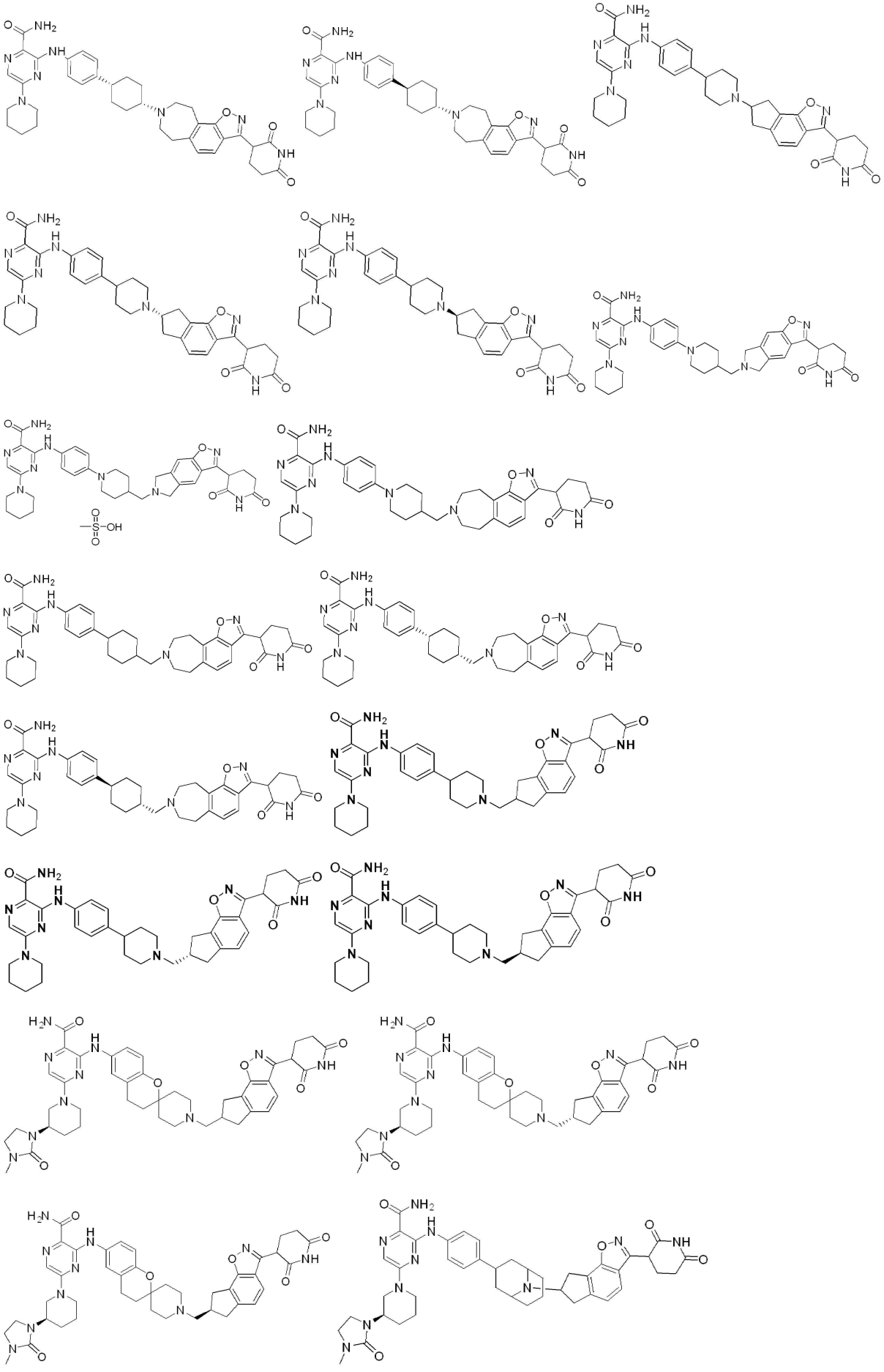


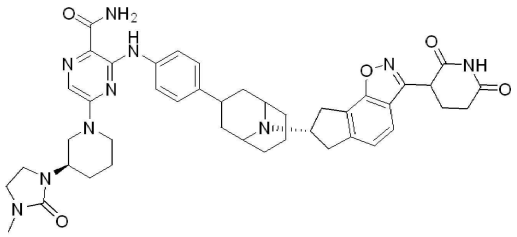


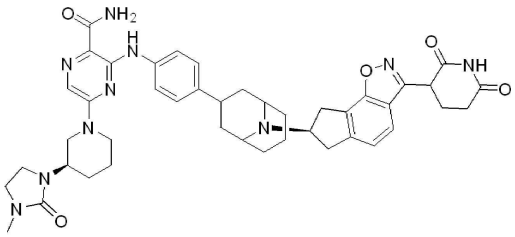


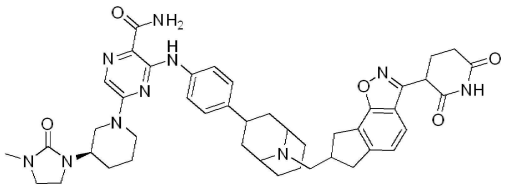


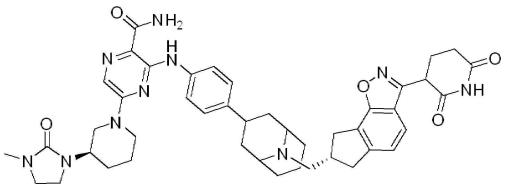


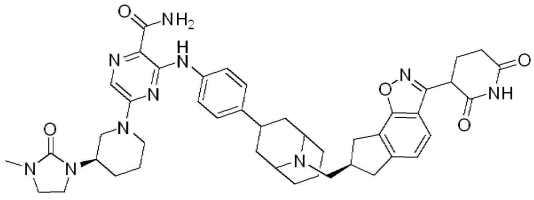


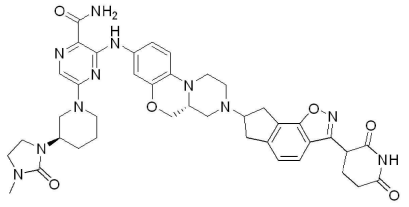


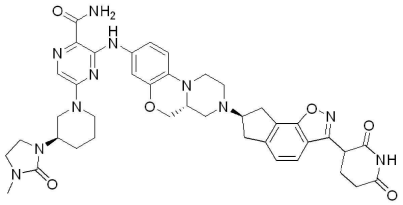


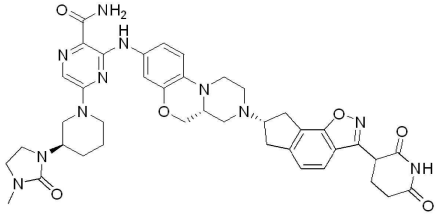


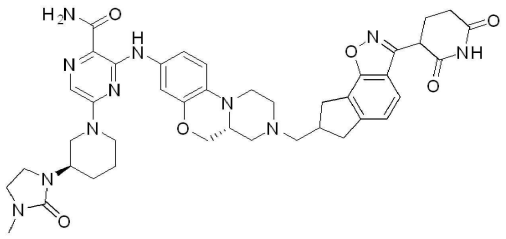


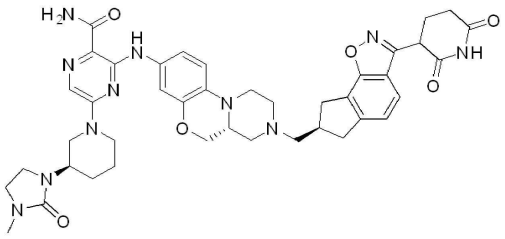


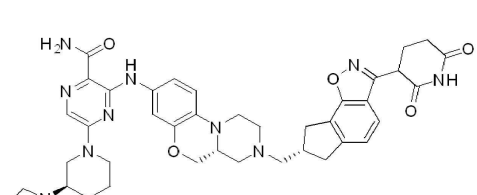


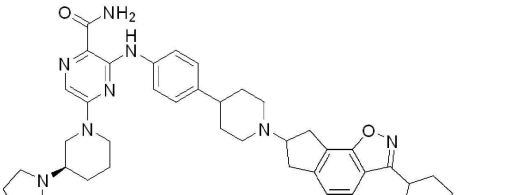


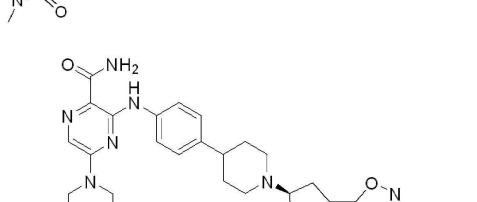


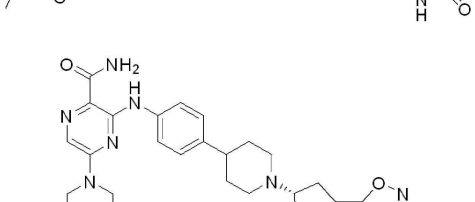




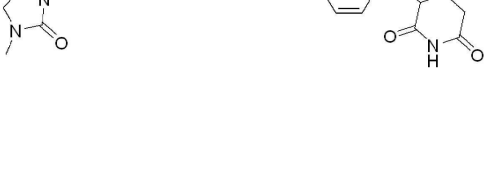


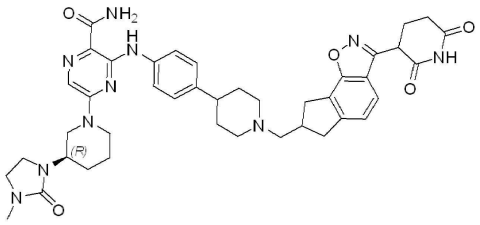


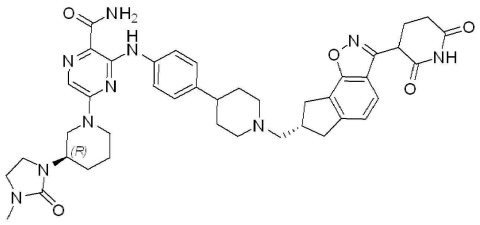


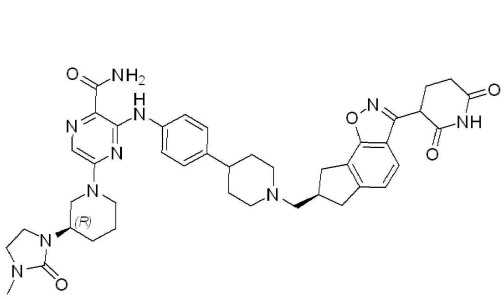


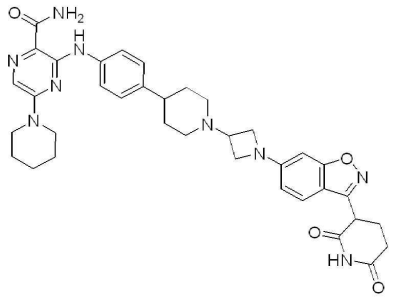


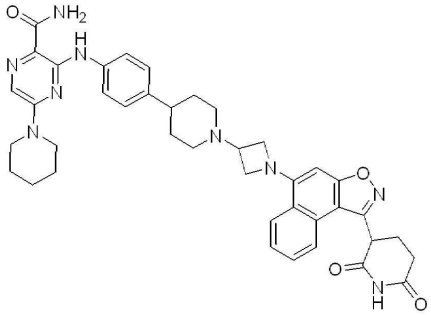


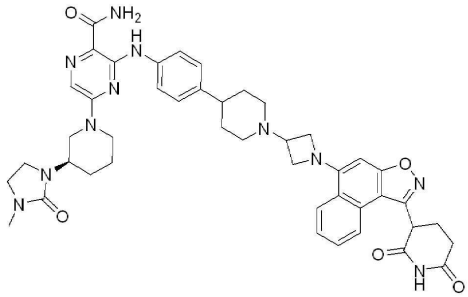


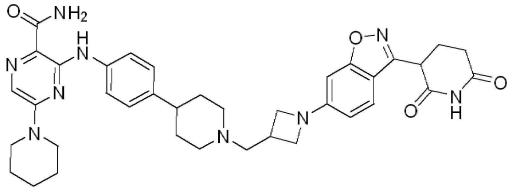


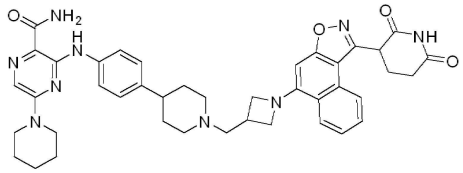


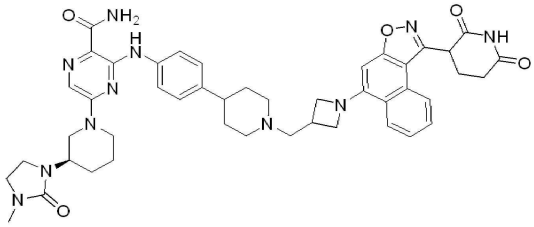


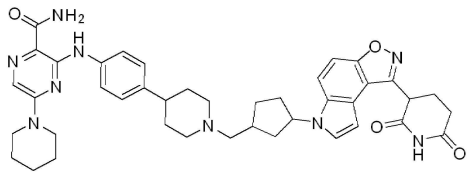


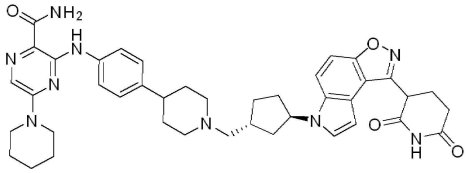


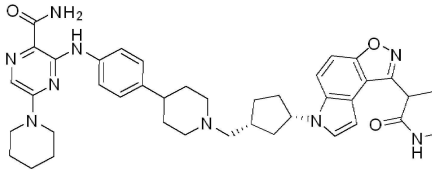


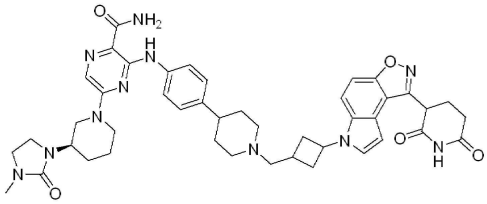


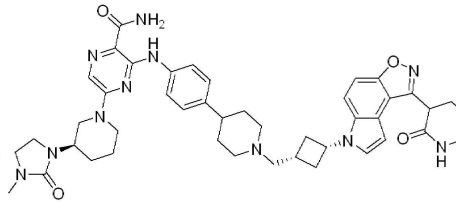


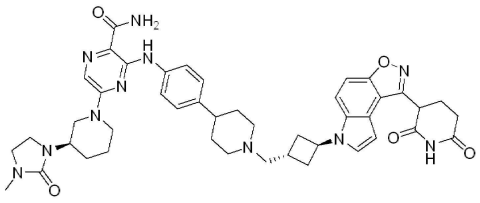
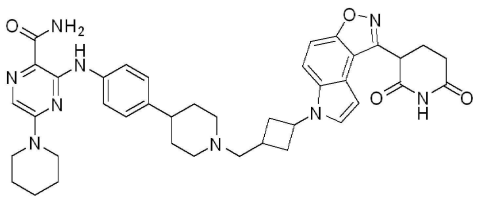
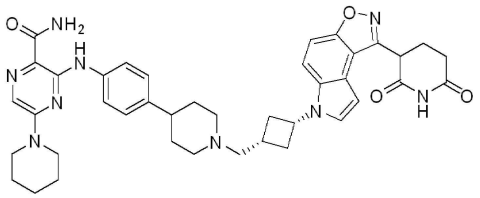
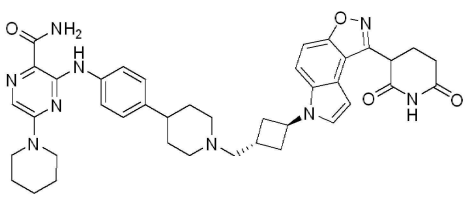
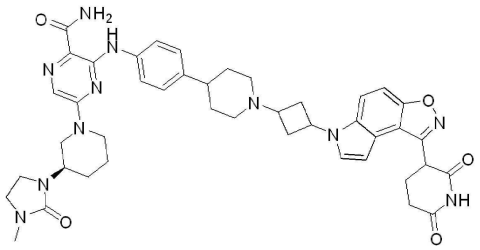
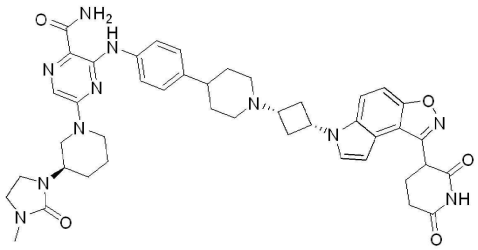
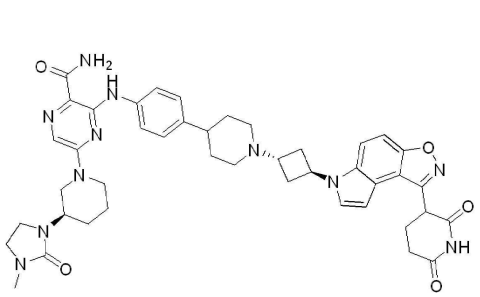
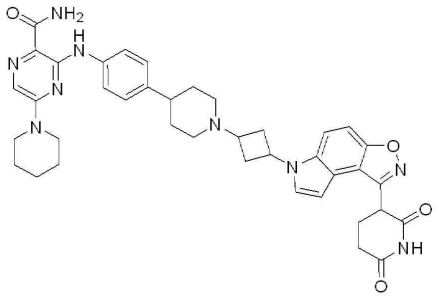
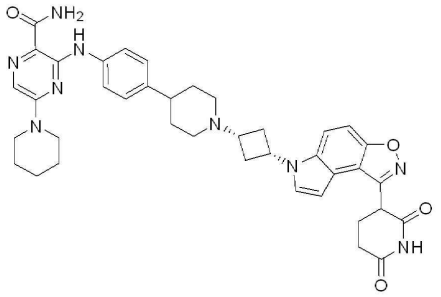
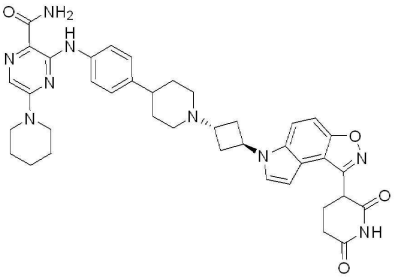
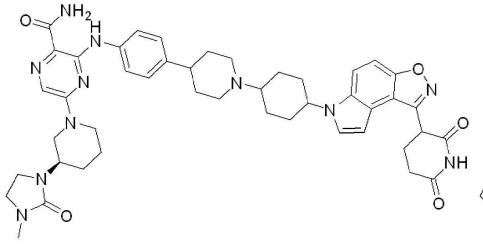
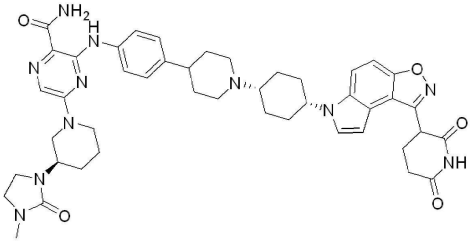
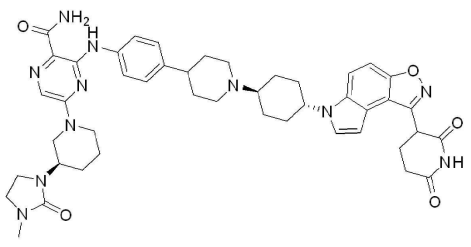


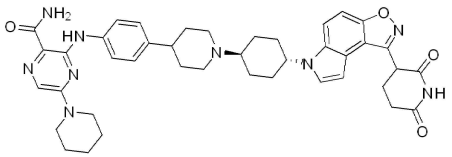


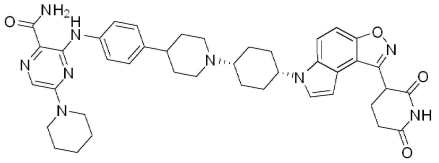


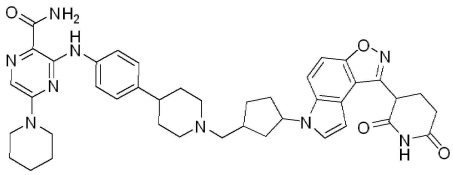


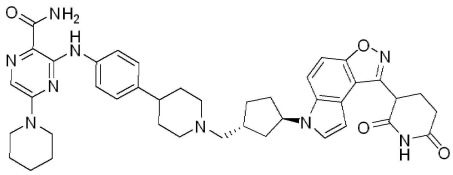


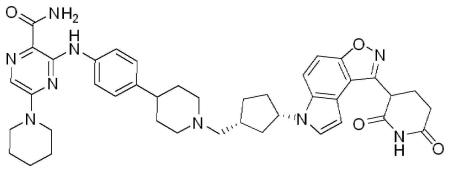














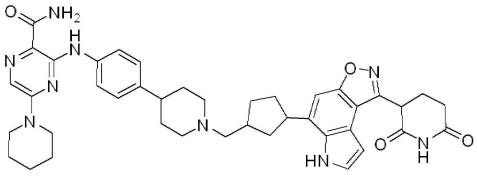


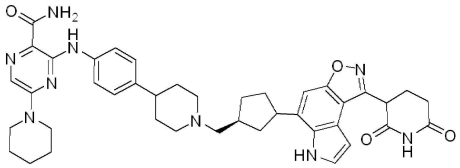


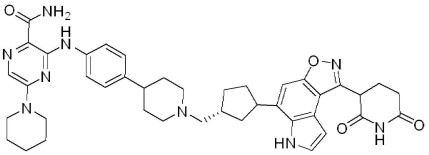


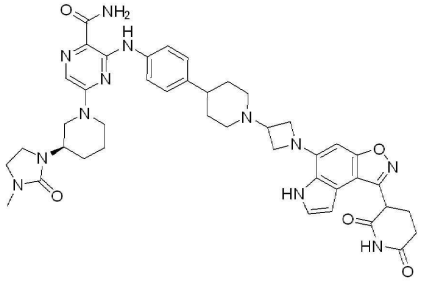


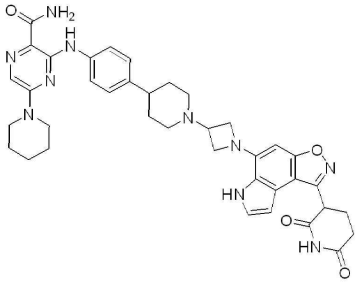


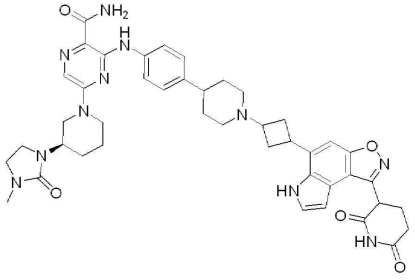


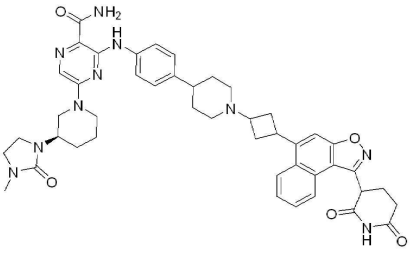


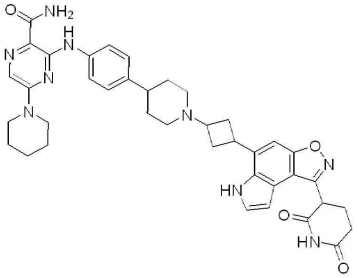


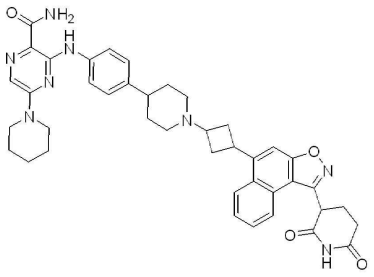


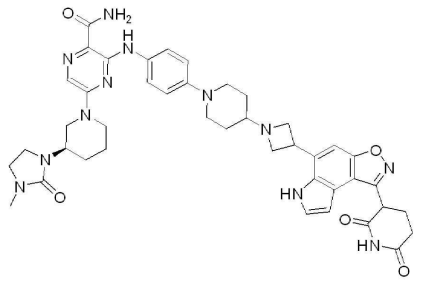


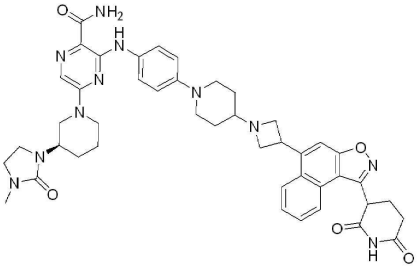


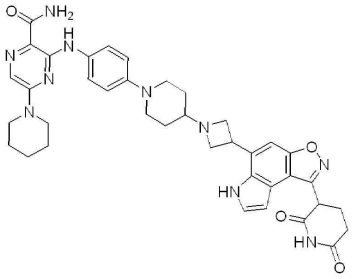


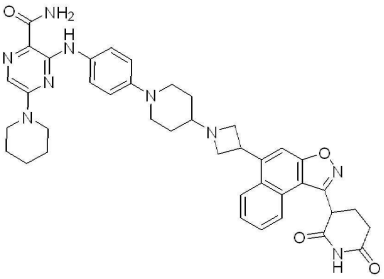


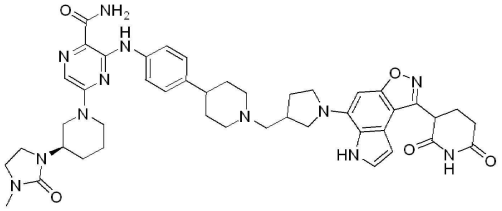


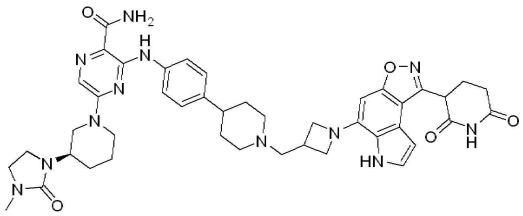


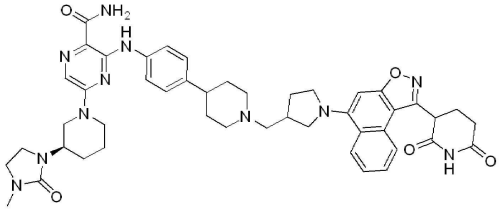


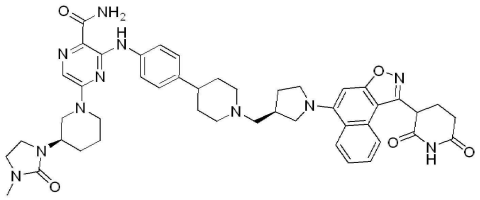


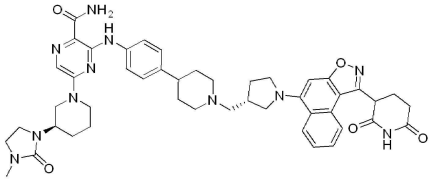


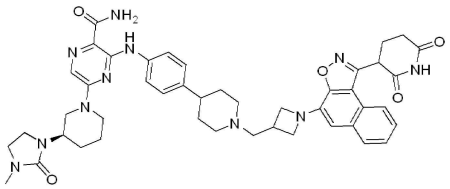


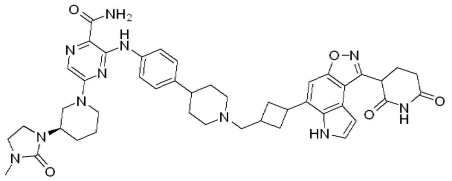


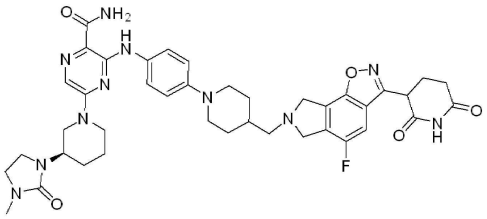


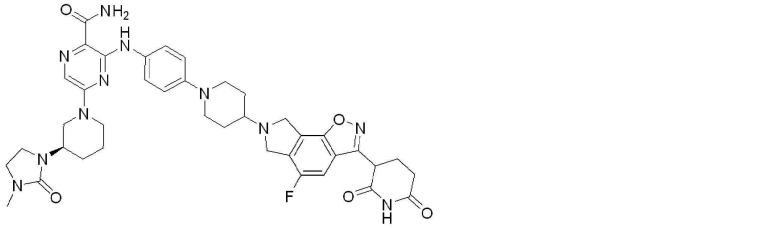


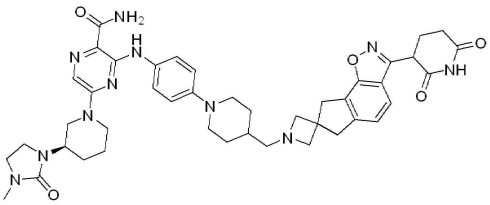


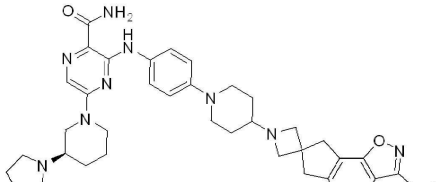


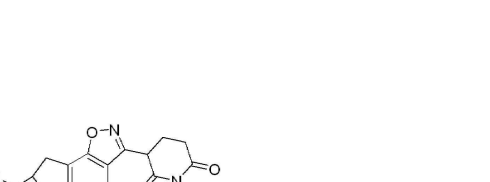






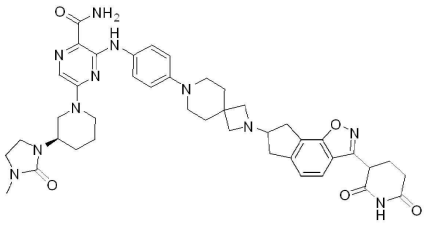


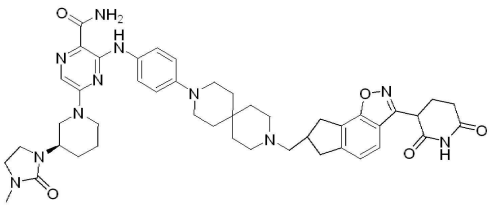


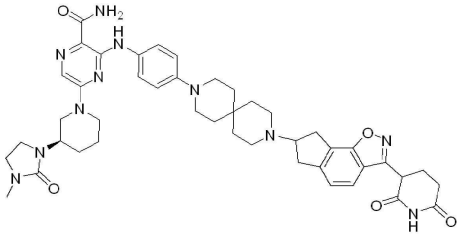


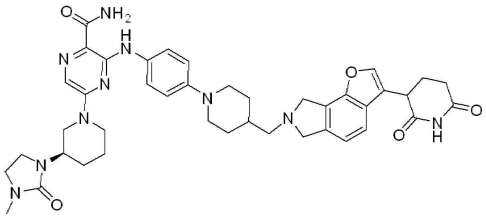




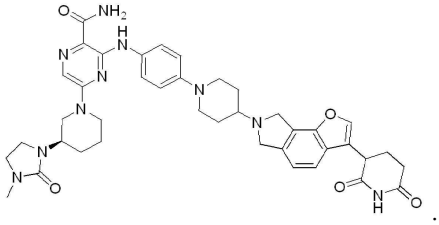








또는

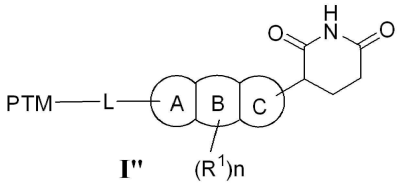


.

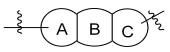
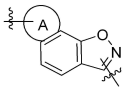
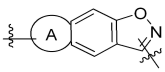
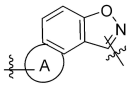
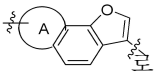
청구항 22

하기 화학식 I''의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서,

[화학식 I'']



I''

상기  는  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택되고,

고리 A는 C_{5-10} 사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고;

PTM은 제1항 또는 제2항에 정의된 바와 같고;

L은 연결기로부터 선택되고;

R^1 및 n은 제1항 및 제9항 내지 제10항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같다.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 고리 A는 C_{5-8} 사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 고리 A는 C_{5-7} 사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

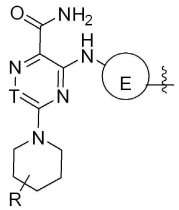
고리 A는 C_5 사이클로알케닐, C_6 사이클로알케닐, 5-원, 6-원, 7-원, 8-원 또는 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

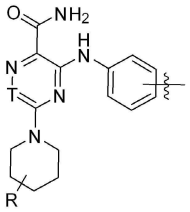
고리 A는 사이클로펜테닐, 바이사이클로헥세닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 아자스피로옥테닐, 디히드로옥사지닐, 아자스피로노네닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

고리 A는 사이클로펜테닐, 바이사이클로헥세닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 디히드로옥사지닐, 테트라히드로아제피닐, 아자스피로옥테닐, 및 아자스피로노네닐로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 PTM은  로부터 선택되거나, 또는 PTM은

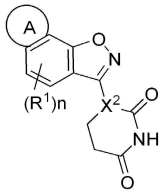


로부터 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 25

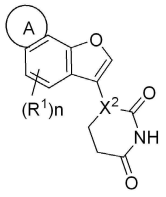
화학식 I'''-1a 또는 I'''-2a의 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

[화학식 I'''-1a]



I'''-1a,

[화학식 I'''-2a]



I'''-2a,

상기 고리 A는 C_{5-10} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; n은 제1항 또는 제12항에 정의된 바와 같으며;

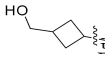
각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, C_{1-4} 알콕시, -CHO, C_{3-6} 사이클로알킬, 3-원 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 C_{3-6} 사이클로알킬, 3-원 내지 10-원

헤테로사이클로알킬, 또는 C_{1-4} 알킬은 할로겐, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-4} 알킬-OH로 임의로 치환되거나; 또는 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, C_{1-4} 알콕시, -CHO, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 C_{1-4} 알킬은 할로겐, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-4} 알킬-OH로 임의로 치환되며; X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, C_{1-3} 알콕시, -CHO, C_{3-4} 사이클로알킬, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 C_{3-4} 사이클로알킬 또는 C_{1-3} 알킬은 할로겐, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3} 알킬-OH로 선택적으로 치환되거나; 또는

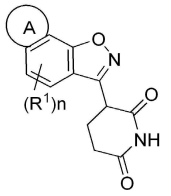
각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, 메톡시, -CHO, 사이클로부틸, 및 메틸로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 사이클로부틸 또는 메틸은 할로겐, -OH, $-NH_2$, 또는 CH_2OH로 선택적으로 치환되거나; 또는

각각의 R^1은 독립적으로 F, -OH, $-NH_2$, $-CH_2OH$, =O, -CHO, $-CH_2NH_2$, 및  로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 27

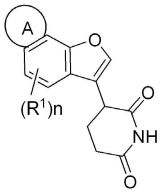
제25항에 있어서, 상기 화학식 I'''-1a 또는 I'''-2a의 화합물은 각각 하기 화학식 I'''-1 또는 I'''-2의 화합물로부터 선택되는 것으로서,

[화학식 I'''-1]



I'''-1,

[화학식 I'''-2]



I'''-2,

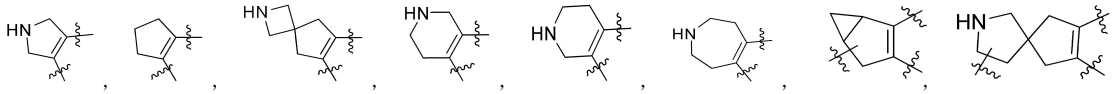
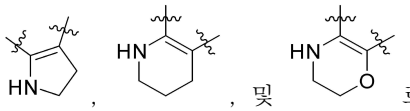
상기 고리 A는 C_{5-10} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 임의로 R^1 및 n은 제1항 및 제11항 내지 제12항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 것인, 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

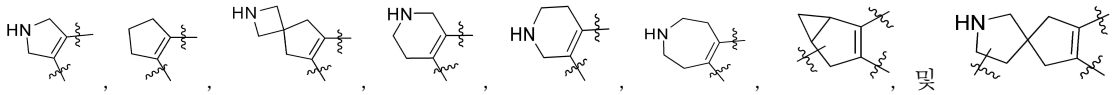
청구항 28

제27항에 있어서, 상기 고리 A는 C_{5-8} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 고리 A는 C_{5-7}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

고리 A는 C_5사이클로알케닐, C_6사이클로알케닐 및 5-원, 6-원, 7-원, 8-원 또는 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

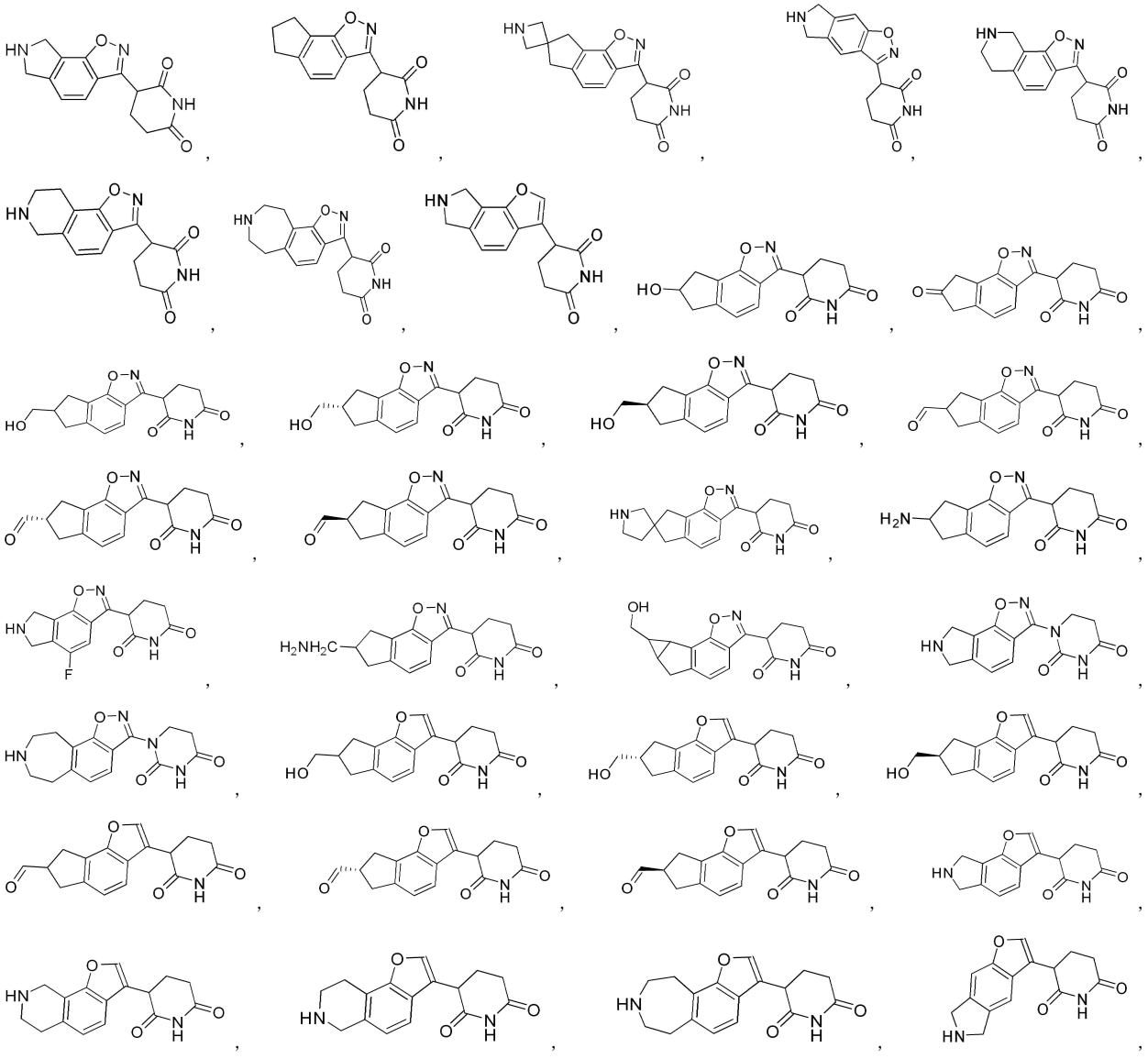
고리 A는 사이클로펜테닐, 바이사이클로헥세닐, 디하이드로피롤릴, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로아제피닐, 디하이드로옥사지닐, 아자스피로옥테닐 및 아자스피로노네닐로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

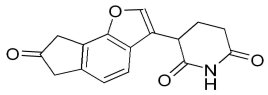
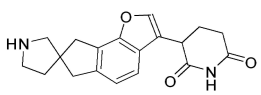
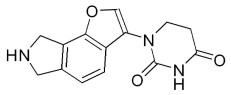
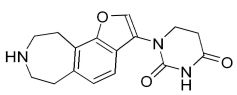
고리 A는  ,  , 및 로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는

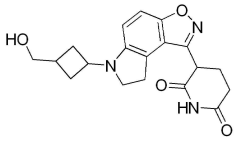
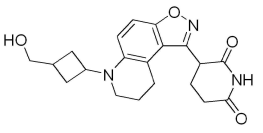
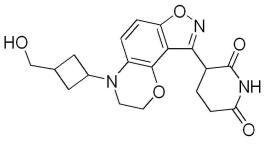
고리 A는  , 및 로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 모이어티, 이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 29

하기 화학식의 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



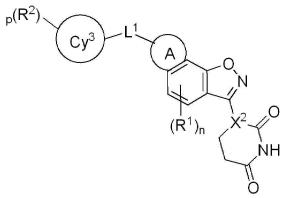
 ,  ,  ,  ,

 ,  , 또는  .

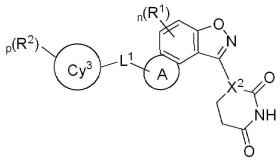
청구항 30

하기 화학식 I'''-1c 또는 I'''-2d의 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서:

[화학식 I'''-1c]



[화학식 I'''-1d]



상기 고리 A, n 및 R^1은 제1항 내지 제2항, 제9항, 제11항 내지 제12항, 제22항 내지 제23항, 제25항 및 제27항 내지 제28항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같고;

X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

L^1은 C_{0-3} 알킬렌으로부터 선택되고;

Cy^3은 C_{3-8} 사이클로알킬 및 3-원 내지 8-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R^2는 -CHO, OH, SH, NH_2, COOH, 및 하나 이상의 SH, OH 또는 NH_2로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

p는 0, 1, 2 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

청구항 31

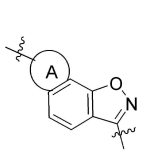
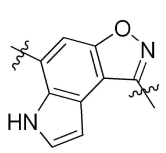
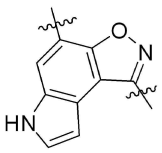
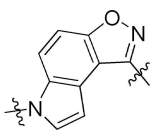
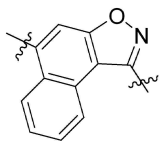
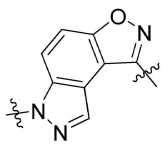
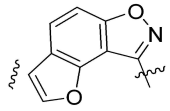
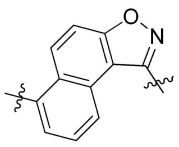
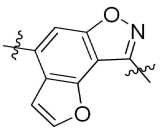
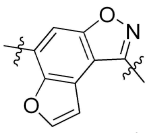
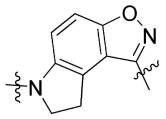
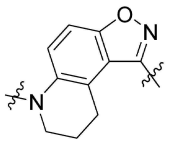
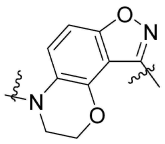
제30항에 있어서, 상기 고리 A는 C_{5-9} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고; 고리 A는 C_{5-7} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고; 고리 A는 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고; 또는

고리 A는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고; 또는

고리 A는 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 디히드로옥사지닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 및 푸라닐로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용

가능한 염.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 33

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, L^1은 단일 결합 및 $-CH_2-$로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 모이어티, 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 34

제30항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 Cy^3는 C_{3-6} 사이클로알킬 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

Cy^3는 C_{4-6} 사이클로알킬, 4-원 헤테로사이클로알킬, 및 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나, 또는

Cy^3는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제티디닐 및 피페리디닐로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 35

제30항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^2는 -CHO, OH, 및 하나 이상의 OH 또는 NH_2로 치환된 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는

R^2는 -CHO, OH, 및 하나 이상의 OH로 치환된 메틸로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는

R^2는 -CHO, OH, 및 $-CH_2OH$로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

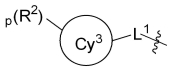
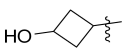
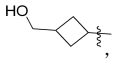
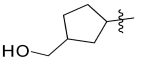
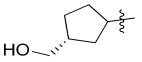
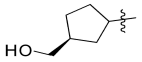
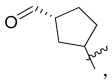
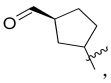
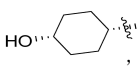
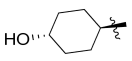
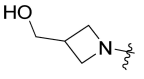
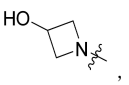
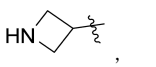
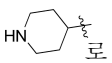
청구항 36

제30항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 p는 0, 1 및 2로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는

p는 0 및 1로 이루어진 군에서 선택되거나; 또는

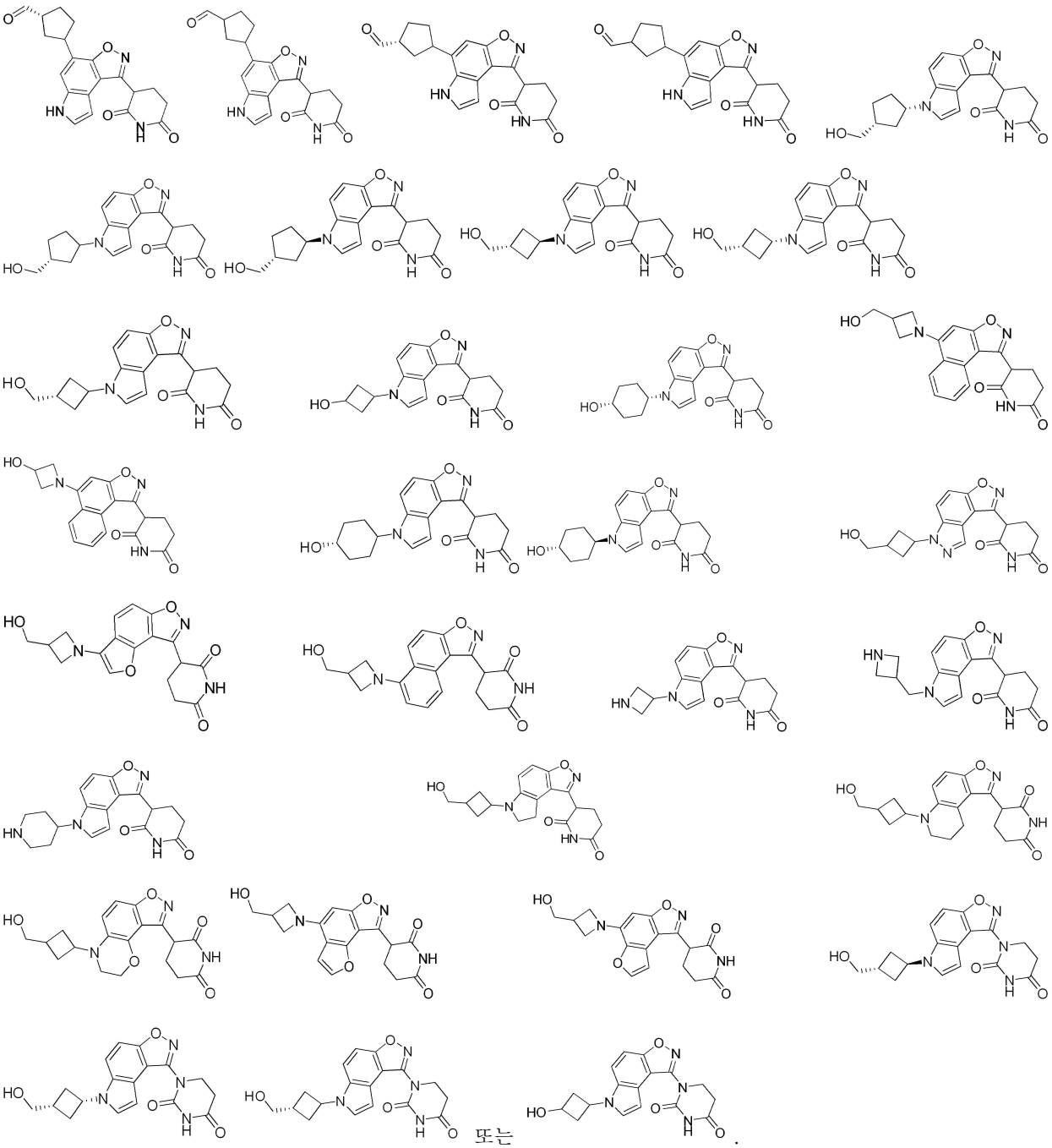
p는 0에서 선택되거나; 또는 p는 1에서 선택되는 것인, 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 37

제30항에 있어서, 상기 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  로 이루어진 군에서 선택되는 것인, 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

하기 화학식의 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



또는 .

청구항 39

프로탁 (Protac) 분자에서의 제25항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체 또는 이의 유도체의 용도로서;

임의로 프로탁 분자의 일부를 구성하기 위한 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체 또는 이의 유도체의 용도;

임의로 프로탁 분자의 형태로 존재하는 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체 또는 이의 유도체;

임의로 단백질을 분해하기 위한 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체 또는 이의 유도체의 용도로서, 상기 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체 또는 이의 유도체는 프로탁 분자의 형태의 단백질을 분해하기 위한 것인;

임의로 프로탁 분자의 형태의 단백질을 분해하기 위한 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체 또는 이의 유도체의 용도; 또는

단백질 분해제를 제조하기 위한 상기 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체 또는 이의 유도체의 용도; 또는

프로탁 분자를 제조하기 위한 상기 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체 또는 이의 유도체의 용도.

청구항 40

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 41

표적 리간드에 결합하는 표적 단백질을 분해하여 치료되는 장애의 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 제40항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 42

생체 내에서 세레블론 단백질과의 결합에 의해 치료되는 장애의 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 제40항에 따른 약학 조성물의 용도.

청구항 43

BTK-관련 질환의 예방 또는 치료용 약제의 제조를 위한, 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 제40항에 따른 약학 조성물의 용도로서,

임의로 상기 BTK-관련 질환은 BTK 표적 단백질 리간드에 결합하는 단백질을 분해하여 치료되는 장애로 이루어진 군에서 선택되는 것인;

임의로 상기 BTK-관련 질환은 생체 내에서 세레블론 단백질과의 결합에 의해 치료되는 장애로 구성된 군에서 선택되는 것인;

임의로 상기 질환은 자가면역질환, 염증성 질환, 암으로 구성된 군에서 선택되는 것임.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 각각 2021년 11월 18일, 2021년 12월 31일, 2022년 7월 13일, 2022년 10월 14일, 2022년 11월 4일 및 2022년 11월 11일에 출원된 중국 특허 출원 제202111371514.4호, 제202111667477.1호, 제202210824373.5호, 제202211261799.0호, 제202211378992.2호, 및 제202211413934.9호의 국제 출원으로서, 상기 중국 특허 출원들의 우선권과 이익을 주장한다. 상기 중국 특허 출원의 개시 내용은 그 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 본 출원은 융합 이미드 유도체 및 단백질 분해제, 이의 제조방법, 이를 포함하는 약학 조성물 및 이의 관련 질환(예컨대, 암)의 치료에 있어서의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 브루톤 티로신 키나아제 (BTK)는 B세포에서 주로 발현되며, 림프계, 조혈계 및 혈액계에 분포하고 있으며, 구조적 상동성이 높은 TEC, ITK/TSK/EMT, TXK, BMX도 포함하는 비-수용체형 티로신 키나아제 Tec 패밀리의 구성원이다. 최근 B 세포, 특히 B 세포 비-호지킨 림프종 (B cell non-Hodgkin lymphoma)과 류마티스 관절염에 대한 연구에서 BTK가 비정상적으로 발현되는 경우가 많다는 것이 밝혀졌다. BTK는 B세포와 골수세포에서 주로 발현되므로, 상대적으로 우수한 표적화 특성과 안전성을 가진 표적이다.

[0006] 단백질 분해 표적화 키메라 (Proteolysis targeting chimera, Protac) 분자는 표적 단백질과 E3 유비퀴틴 리가아제에 동시에 결합할 수 있는 이작용성 화합물이다. 이러한 화합물은 표적 단백질이 세포의 프로테아좀에 의해 인식되도록 유도하고, 표적 단백질의 분해를 유발하여 세포에서 표적 단백질의 함량을 효과적으로 감소시킬 수 있다. 서로 다른 표적 단백질과 결합할 수 있는 리간드를 프로탁 (Protac) 분자에 도입함으로써 다양한 질환의 치료에 프로탁 기술을 적용할 수 있게 되었으며, 이 기술 역시 최근에 많은 관심을 받고 있다.

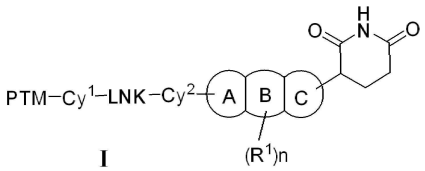
발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] **발명의 개요**

[0008] 일 측면에서, 본 출원은 하기 화학식 I의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0009] [화학식 I]

[0010] 

I

[0011] 상기,

[0012] 고리 A는 C_{5-10}사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하거나, 또는

[0013] 고리 A는 C_{5-6}사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하거나,

[0014] 고리 B는 페닐로부터 선택되고;

[0015] 고리 C는 이속사졸릴 및 푸라닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0016] 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 및 C_{1-4} 할로알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

[0017] n은 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0018] Cy^1은 단일 결합, C_{3-12} 사이클로알킬, 및 4-원 내지 12-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 C_{3-12} 사이클로알킬 또는 4-원 내지 12-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^a로 임의로 치환되며;

[0019] LNK는 단일 결합, C_{1-12} 알킬렌, 및 C_{1-12} 헤테로알킬렌으로 이루어진 군에서 선택되고; Cy^2는 C_{3-12} 사이클로알킬 및 4-원 내지 12-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테

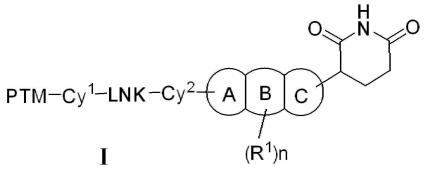
로사이클로알킬은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되며;

[0020] 각각의 R^a 및 각각의 R^b는 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디-C_{1-4} 알킬아미노로 이루어진 군에서 선택되고;

[0021] PTM은 표적 단백질에 결합하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된다.

[0022] 일부 구현예에서, 본 출원은 하기 화학식 I의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서;

[0023] [화학식 I]

[0024] 

I

[0025] 상기,

[0026] 고리 A는 C_{5-6}사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고,

[0027] 고리 B는 페닐로부터 선택되고;

[0028] 고리 C는 이속사졸릴 및 푸라닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0029] 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 및 C_{1-4} 할로알킬로 이루어진 군에서 선택되고;

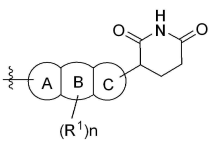
[0030] n은 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군에서 선택되고;

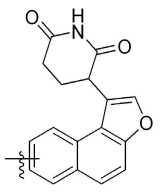
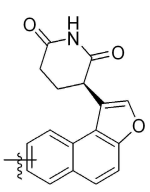
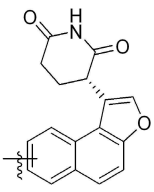
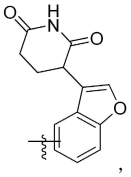
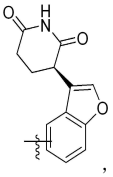
[0031] Cy^1은 단일 결합, C_{3-12} 사이클로알킬, 및 4-원 내지 12-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 C_{3-12} 사이클로알킬 또는 4-원 내지 12-원 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^a로 임의로 치환되며;

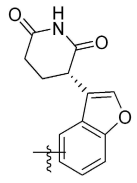
[0032] LNK는 단일 결합, C_{1-12} 알킬렌, 및 C_{1-12} 헤테로알킬렌으로 이루어진 군에서 선택되고; Cy^2는 C_{3-12} 사이클로알킬 및 4-원 내지 12-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 R^b로 임의로 치환되며;

[0033] 각각의 R^a 및 각각의 R^b는 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알킬아미노, 및 디-C_{1-4} 알킬아미노로 이루어진 군에서 선택되고;

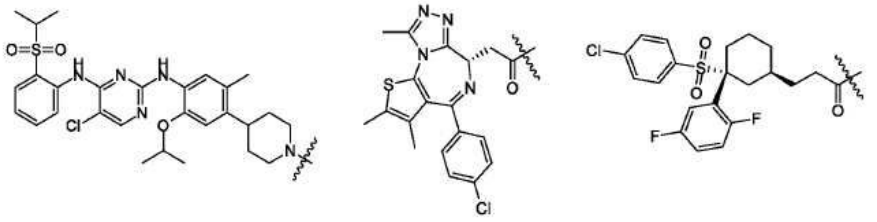
[0034] PTM은 표적 단백질에 결합하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택된다.

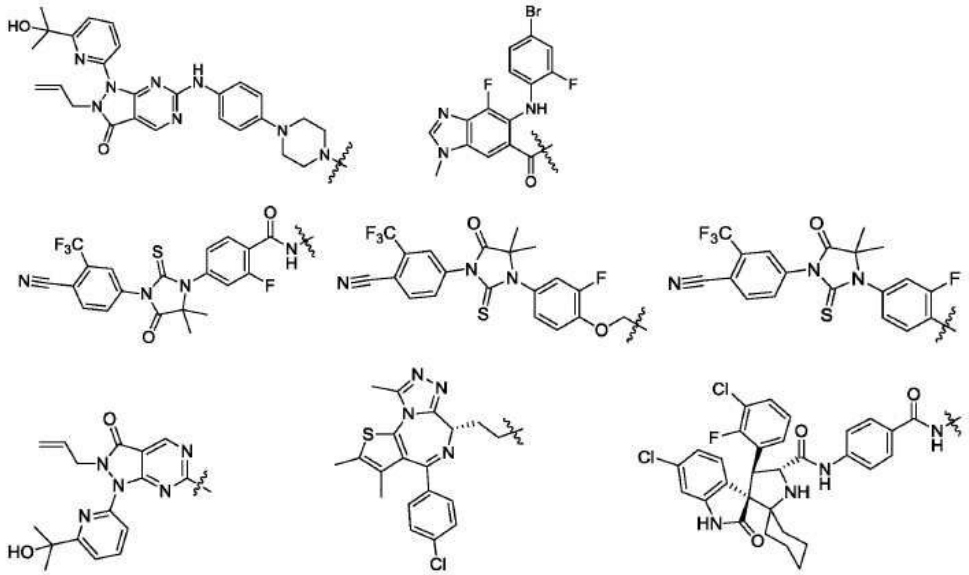
[0035] 일부 구현예에서, 화학식 I의 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서, 상기 구조적 모이어티 

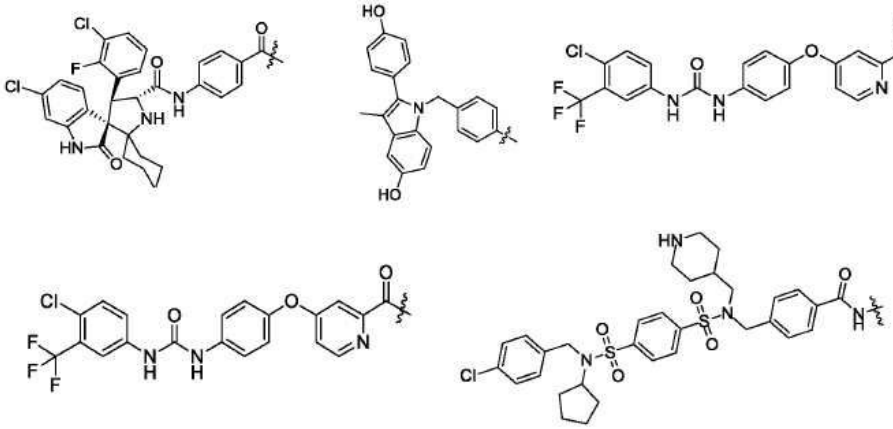
는  ,  ,  ,  ,  ,

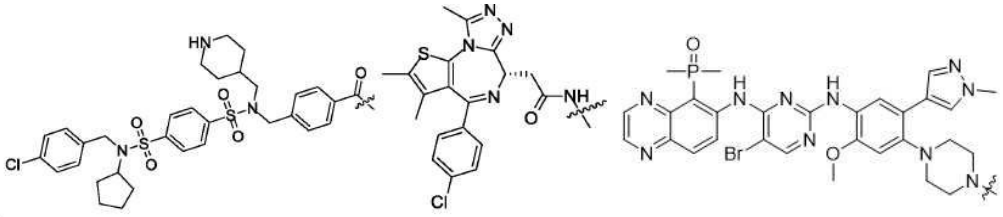


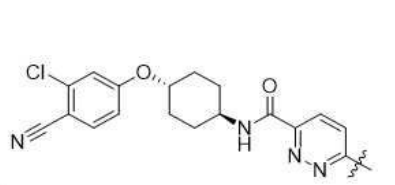
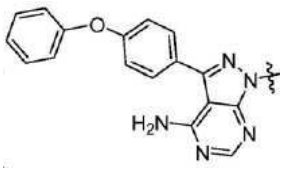
및 로 이루어진 군으로부터 선택되고, PTM은 하기 구조적 모이어티로 이루어진 군으로부터 선택되지 않는다:

[0036] 

[0037] 

[0038] 

[0039] 

[0040]  ,  또는  .

[0041] 일부 다른 구현예에서, Cy^1은 하나 이상의 R^a로 임의 치환된 4-원 내지 12-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0042] 본 출원의 일부 구현예에서, 고리 A가 존재하는 경우, Cy^2 또는 LNK(Cy^2가 존재하지 않는 경우)는 고리 B에 직접 공유 결합될 수 있으며, 마찬가지로  는 고리 B에 직접 공유 결합될 수도 있다.

[0043] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 PTM은 AR, ER, 키나아제, 포스파타제, MDM2, 인간 BET 브로모도메인 단백질, Hsp90, HDAC, 인간 리신 메틸트랜스퍼라제, RAF 수용체, FKBP, 혈관신생 인자, 면역억제-관련 수용체 또는 단백질, 아레네 수용체, 갑상선 호르몬 수용체, HIV 프로테아제, HIV 인테그라아제, HCV 프로테아제, HBV 프로테아제, 또는 아실 단백질 티오에스테라아제 1 및/또는 아실 단백질 티오에스테라아제 2에 작용하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0044] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 PTM은 ALK, BET, CDK, PARP, EGFR, γ 세크레타아제, CBFβ WEE1, MEK, BCR-ABL, MET, RAS, BTK, VEGFR, JAK, HER2, HDAC, Akt, PI3K, mTOR, AR, ER, PDEδ 및 c-Myc에 작용하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

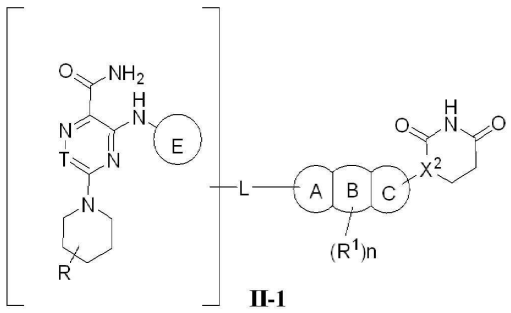
[0045] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 PTM은 ALK, BRD4, CDK4/6, PARP, EGFR, γ 세크레타아제, CBFβ WEE1, MEK, BCR-ABL, MET, KRAS, EGFR, BTK, AR, ER, PDEδ 또는 RAF에 작용하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0046] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 PTM은 BTK 또는 WEE1에 작용하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0047] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 PTM은 BTK에 작용하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0048] 또 다른 측면에서, 본 출원은 화학식 II-1로 표시되는 화합물, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서,

[0049] [화학식 II-1]

[0050] 
II-1

[0051] 상기,

[0052] T는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0053] R은 수소 및 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되며;

[0054] 고리 E는 페닐, 벤조사이클로알케닐 (예를 들어, 벤조 4-원 내지 12-원 사이클로알케닐, 또는 벤조 4-원 내지 10-원 사이클로알케닐, 또는 벤조 4-원 내지 8-원 사이클로알케닐), 및 벤조헤테로사이클로알케닐 (예를 들어, 벤조 4-원 내지 12-원 헤테로사이클로알케닐 또는 벤조 5-원 내지 11-원 헤테로사이클로알케닐)로 이루어진 군

에서 선택되고;

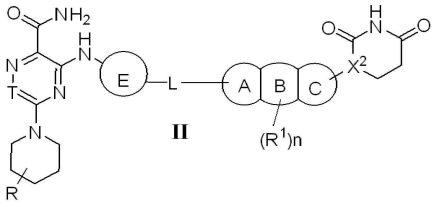
[0055] X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0056] L은 연결기로 이루어진 군에서 선택되고;

[0057] 상기 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1 또는 n은 하기 정의된 바와 같다.

[0058] 또 다른 측면에서, 본 출원은 화학식 II의 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서,

[0059] [화학식 II]

[0060] 

[0061] T는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0062] R은 수소 및 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되며;

[0063] 고리 E는 페닐, 벤조사이클로알케닐, 및 벤조헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0064] X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되고;

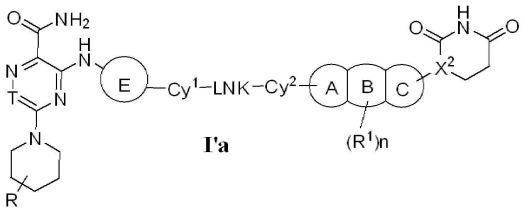
[0065] L은 연결기로 이루어진 군에서 선택되고,

[0066] 상기 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1 또는 n은 하기 정의된 바와 같다.

[0067] 일부 구현예에서, L은 $-Cy^1-LNK-Cy^2-LNK-$, $-Cy^1-LNK-Cy^2-$, 및 $-Cy^1-Cy^2-LNK-$로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 Cy^1, LNK, 및 Cy^2는 본원에 기술된 바와 같다. 일부 구현예에서, L은 $-Cy^1-LNK-Cy^2-$로부터 선택되고, 상기 Cy^1, LNK 및 Cy^2는 본원에 기재된 바와 같다.

[0068] 또 다른 측면에서, 본 출원은 화학식 I'a의 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서,

[0069] [화학식 I'a]

[0070] 

[0071] 상기,

[0072] T는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되고;

[0073] R은 수소 및 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 상기 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되며;

[0074] 고리 E는 페닐, 벤조사이클로알케닐, 및 벤조헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0075] X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되고;

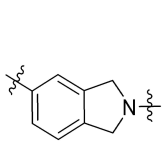
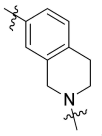
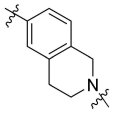
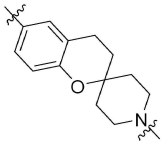
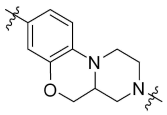
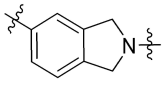
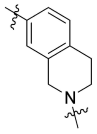
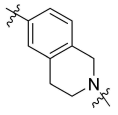
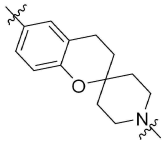
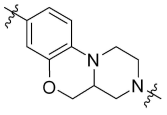
[0076] 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, n, Cy^1, LNK, 및 Cy^2는 제1항 또는 제3항에서 정의한 바와 같다.

[0077] 일부 구현예에서, X^2는 CH로부터 선택되고; 일부 구현예에서, X^2는 N으로부터 선택된다.

[0078] 일부 구현예에서, 고리 E는 페닐, 벤조 C_{5-12} 사이클로알케닐, 및 벤조 5-원 내지 12-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

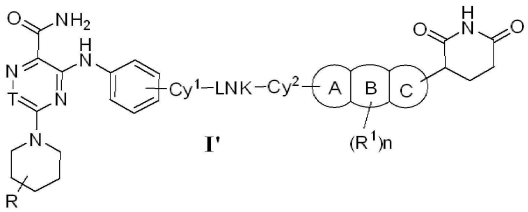
[0079] 일부 구현예에서, 고리 E는 페닐, 벤조 C_{5-6} 사이클로알케닐, 및 벤조 5-원 내지 11-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0080] 일부 구현예에서, 고리 E는 페닐, 벤조 5-원 헤테로사이클로알케닐, 벤조 6-원 헤테로사이클로알케닐, 벤조 10-원 헤테로사이클로알케닐, 및 벤조 11-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0081] 일부 구현예에서, 고리 E는 페닐,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 E는 페닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 E는  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0082] 또 다른 측면에서, 본원에 기술된 화학식 I의 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 I'의 화합물, 이의 입체이성질체, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되며,

[0083] [화학식 I']

[0084] 

[0085] 상기,

[0086] T는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0087] R은 수소 및 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된다.

[0088] 일부 구현예에서, 고리 A는 부재하거나, C_{5-10} 사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0089] 일부 구현예에서, 고리 A는 부재하거나, 또는 C_{5-8} 사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0090] 일부 구현예에서, 고리 A는 부재하거나, C_{5-7} 사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0091] 일부 구현예에서, 고리 A는 부재하거나, C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0092] 일부 구현예에서, 고리 A는 부재하거나, C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0093] 일부 구현예에서, 고리 A는 부재하거나, C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0094] 일부 구현예에서, 고리 A는 존재하지 않거나 C_5 사이클로알케닐, C_6 사이클로알케닐, 5-원, 6-원, 7-원, 8-원 또는 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐 및 옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0095] 일부 구현예에서, 고리 A는 존재하지 않거나 사이클로펜테닐, 바이사이클로헥세닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 디히드로옥사지닐, 아자스피로옥테닐, 아자스피로노네닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0096] 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 C_{5-10} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 C_{5-8} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 C_{5-7} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 5-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 6-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 7-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 8-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 9-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 부재하거나, C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐(바람직하게는 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐 또는 5-원 내지 7-원 헤테로사이클로알케닐), 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 바람직한 구현예에서, 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐, N, O 및 S(바람직하게는 1-2개의 N 원자, 예를 들어, 1개의 N 원자를 함유함)로 이루어진 군으로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 함유하는 5-원 내지 7-원 헤테로사이클로알케닐, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 부재하거나 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 존재하지 않거나 사이클로펜테닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0097] 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐, 바이사이클로헥세닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 디히드로옥사지닐, 아자스피로옥테닐, 및 아자스피로노네닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0098] 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐 및 바이사이클로헥세닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 디히드로피롤릴, 디히드로옥사지닐, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 아자스피로옥테닐, 및 아자스피로노네닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0099] 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0100] 일부 구현예에서, 고리 A는 부재하거나, C_{5-7} 사이클로알케닐, 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0101] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 부재하거나, C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0102] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 부재하거나, C_5 사이클로알케닐, 5-원, 6-원, 7-원 또는 8-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

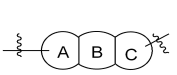
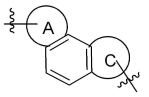
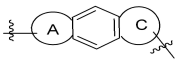
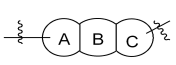
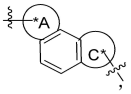
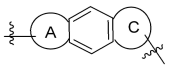
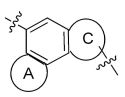
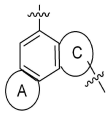
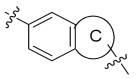
[0103] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 존재하지 않거나 사이클로펜테닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 아자스피로옥텐, 페닐, 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

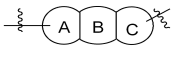
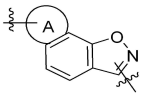
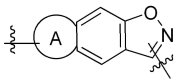
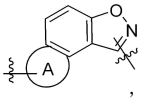
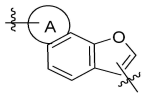
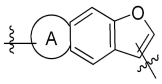
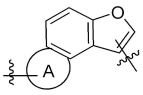
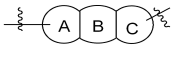
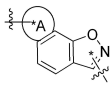
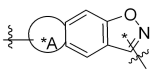
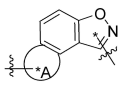
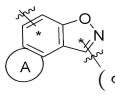
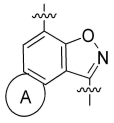
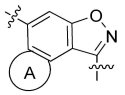
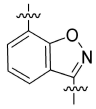
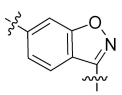
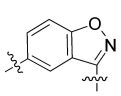
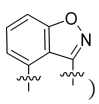
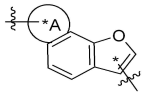
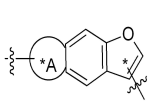
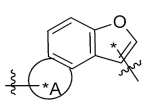
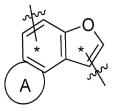
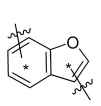
[0104] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 부재한다.

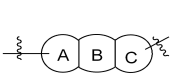
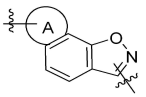
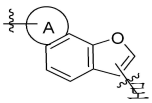
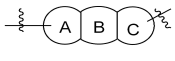
[0105] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

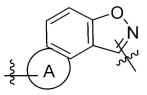
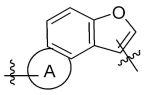
[0106] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 및 아자스피로옥텐으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 및 아자스피로옥텐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

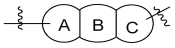
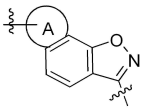
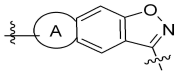
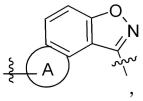
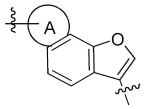
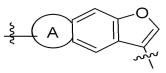
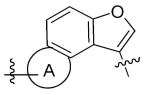
[0107] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 페닐 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

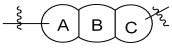
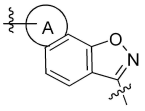
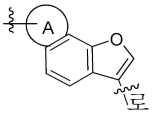
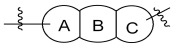
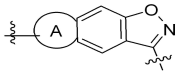
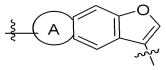
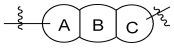
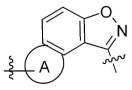
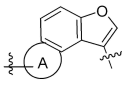
[0108] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 고리 A에 연결된 결합 에서 *는 상기 결합이 고리 A 상의 원자에 연결됨을 나타내고; 고리 C에 연결된 결합 에서 *는 상기 결합이 고리 C 상의 원자에 연결됨을 나타낸다 (이하, 유사하게 위치한 *는 동일하거나 유사한 의미를 나타낸다).

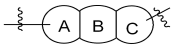
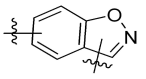
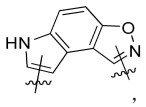
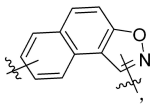
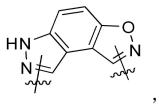
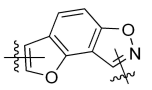
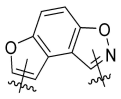
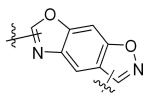
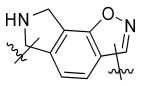
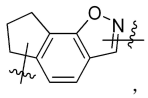
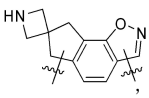
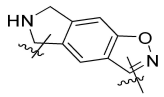
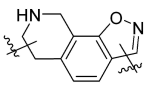
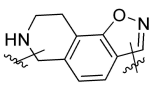
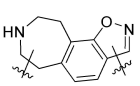
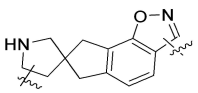
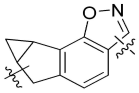
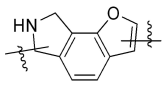
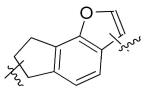
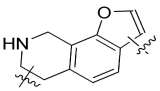
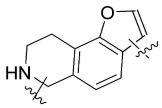
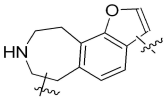
[0109] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  (예를 들어,  또는 ),  (예를 들어,  ,  ,  , 또는 ),  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 *는 상기 기재된 *와 동일하거나 유사한 방식으로 정의된다.

[0110] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티

는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

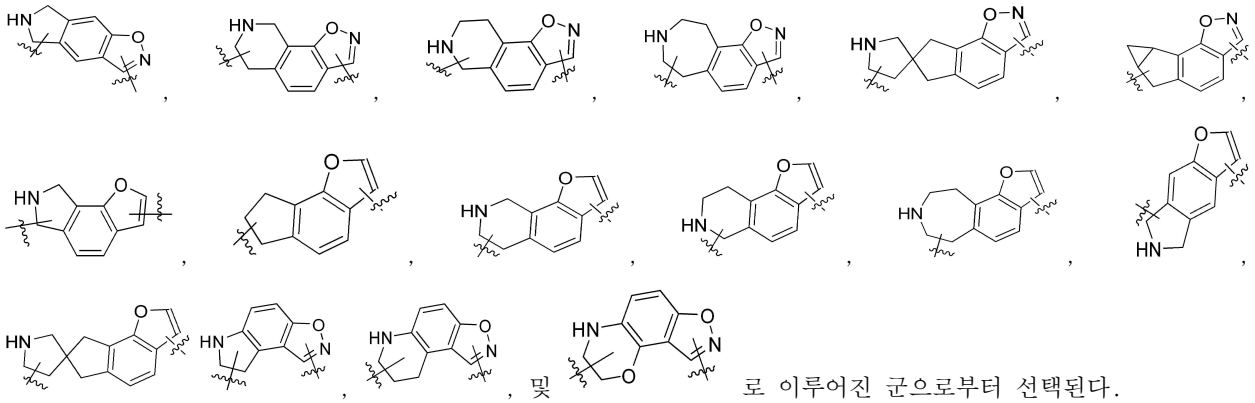
[0111] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0112] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

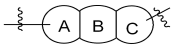
[0113] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0114] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 는 , , , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

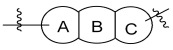
[0115] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 는 , , ,



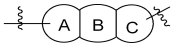
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

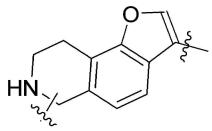
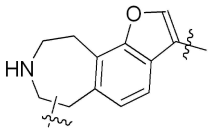
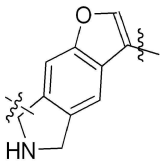
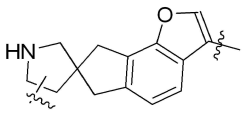
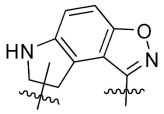
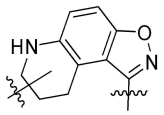
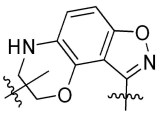
[0116] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는

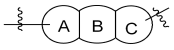
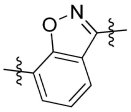
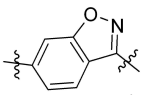
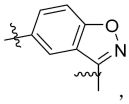
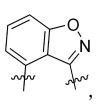
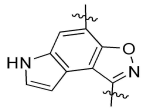
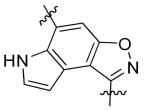
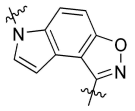
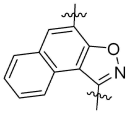
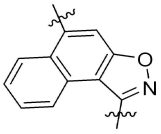
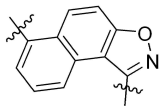
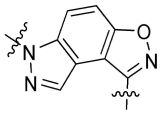
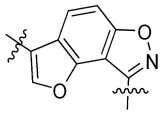
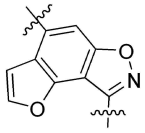
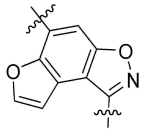
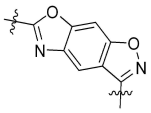
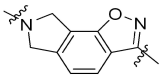
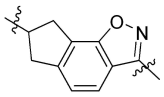
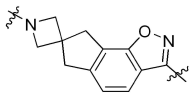
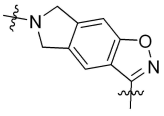
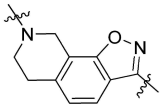
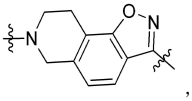
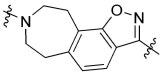
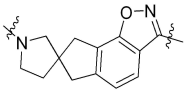
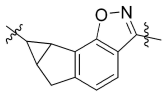
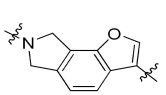
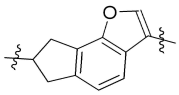
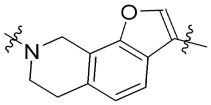
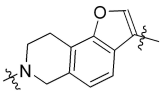
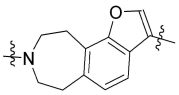
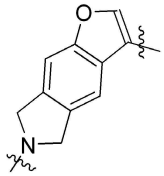
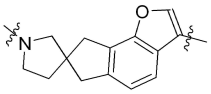
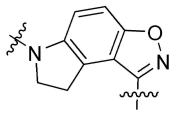
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0117] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0118] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는


,

,

,

,

,

, 및

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0119] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, 및

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0120] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 는

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

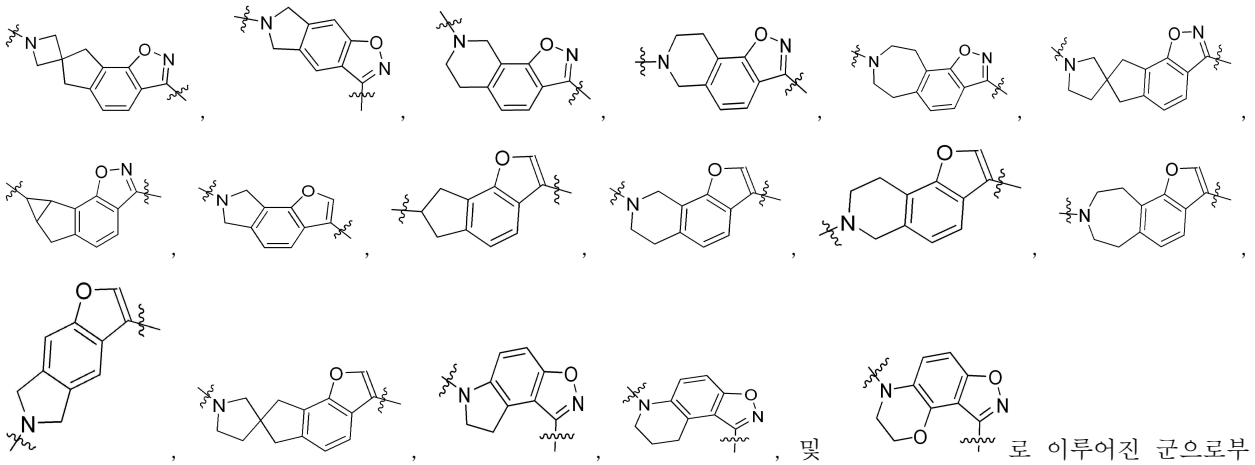
, 및

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

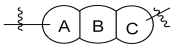
[0121] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 는

,

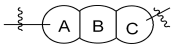
,



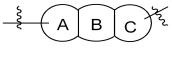
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

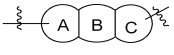
[0122] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티  는

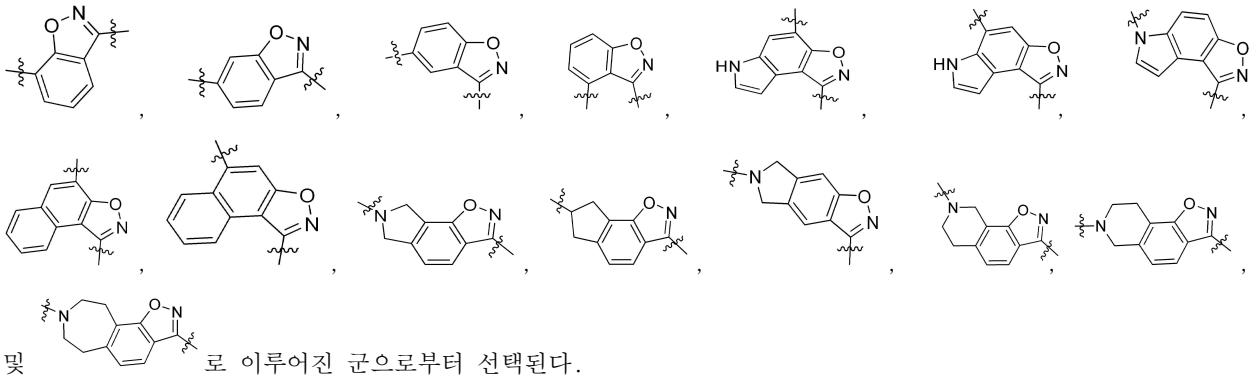
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0123] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티  는

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0124] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티  는

로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는



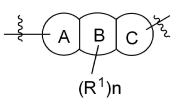
및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

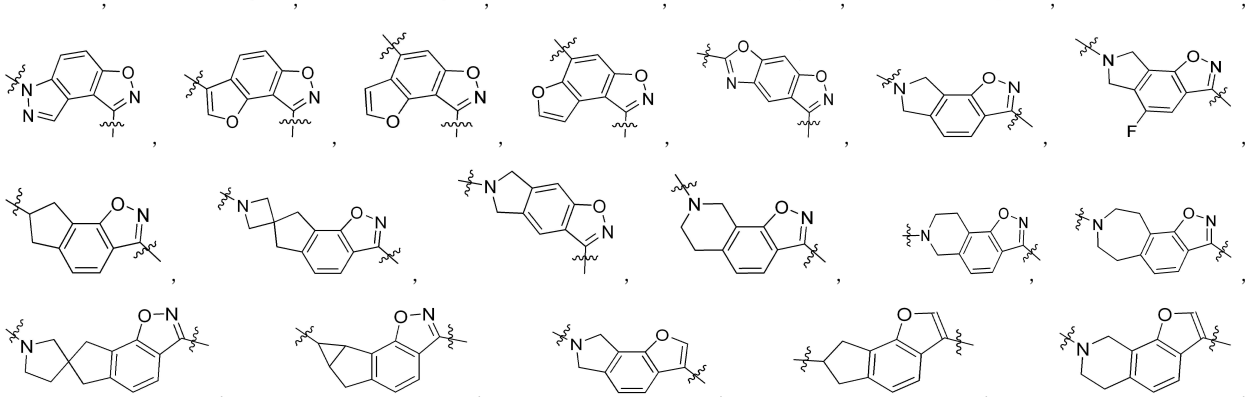
[0125] 일부 구현예에서, 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{1-3} 할로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

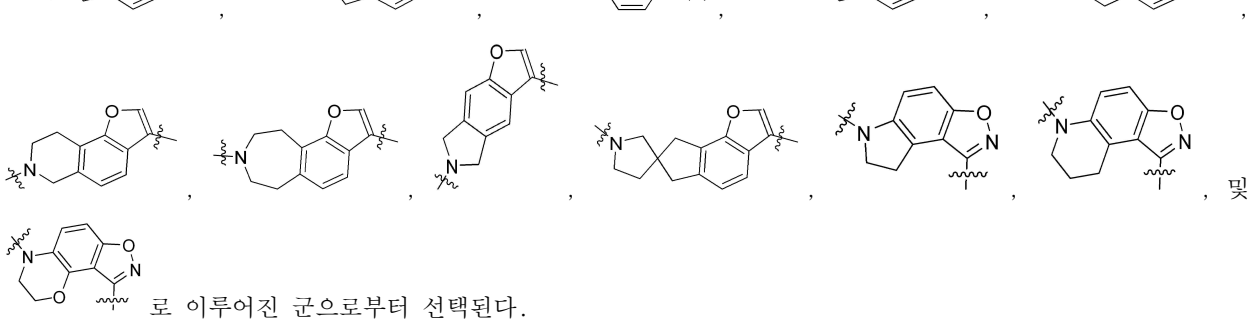
[0126] 일부 구현예에서, 각각의 R^1은 독립적으로 불소, 염소, 브롬, -OH, $-NH_2$, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 R^1은 독립적으로 불소, 염소 및 브롬으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

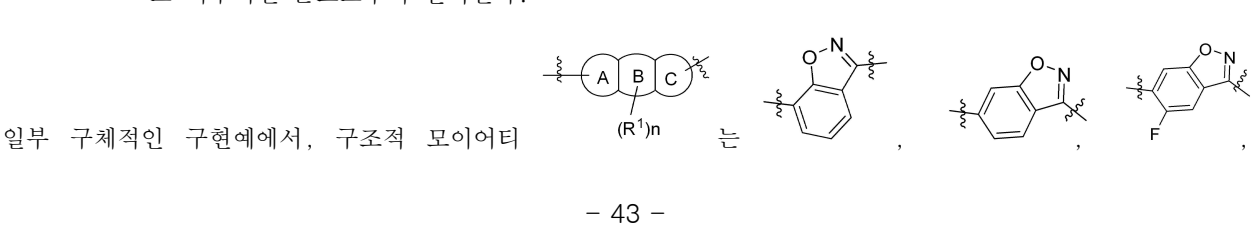
[0127] 일부 구현예에서, 각각의 R^1은 독립적으로 불소로부터 선택된다.

[0128] 일부 구현예에서, n은 0, 1, 및 2로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, n은 0 및 1로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0129] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는

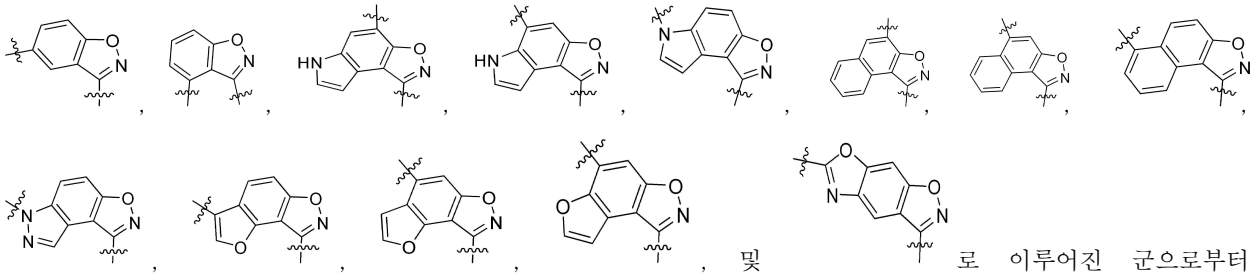


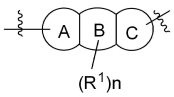
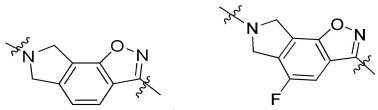


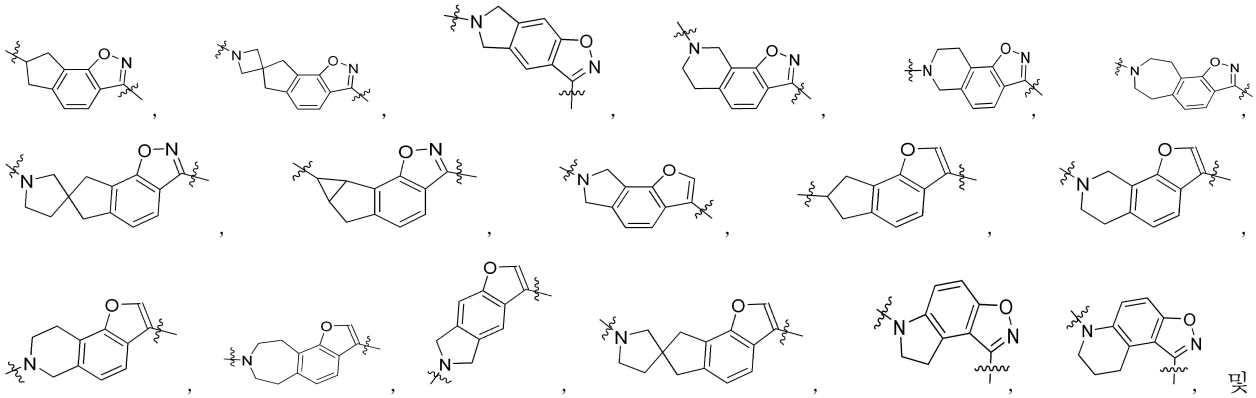


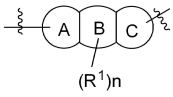
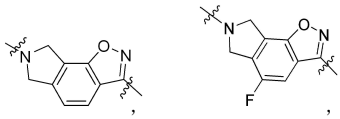
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

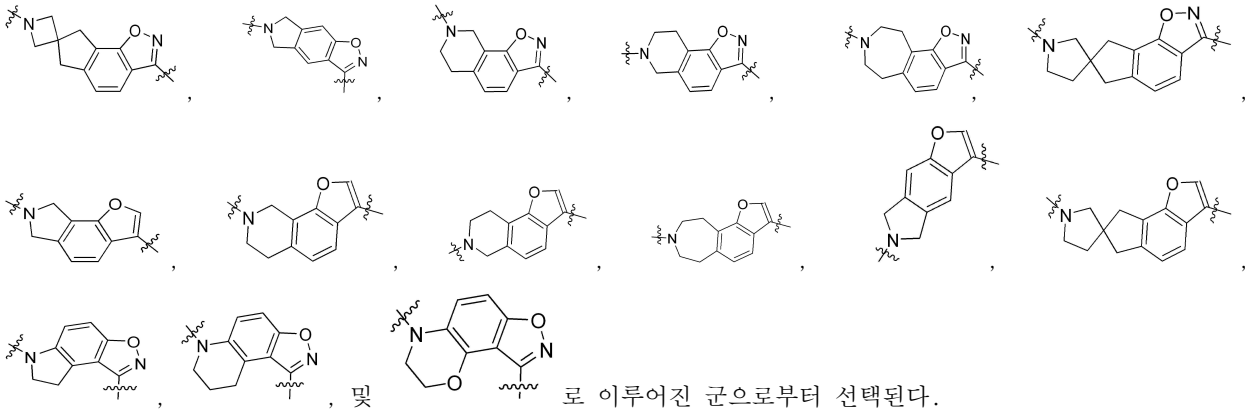
[0130] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 는

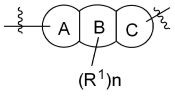
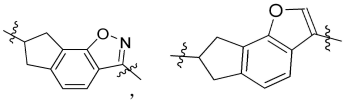

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

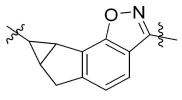
[0131] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는 

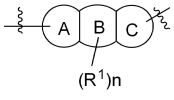
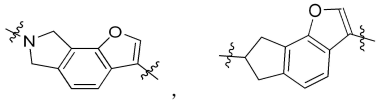

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

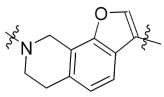
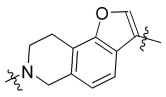
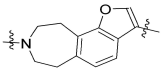
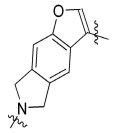
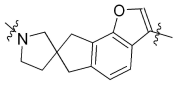
[0132] 일부 구체적 인 구현예에서, 구조적 모이어티  는 

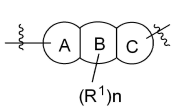
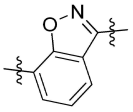
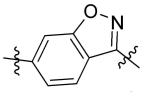
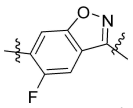
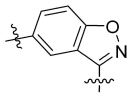
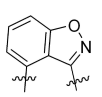
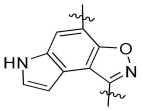
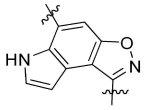
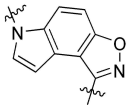
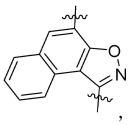
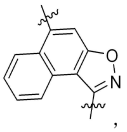
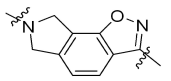
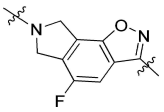
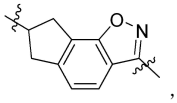
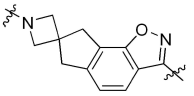
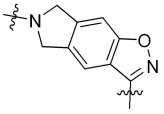
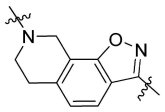
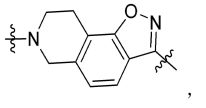
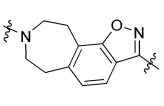
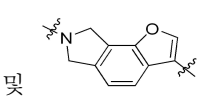
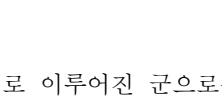
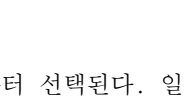
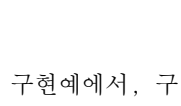
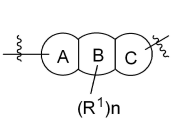
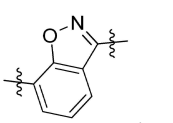
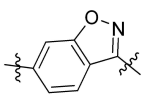
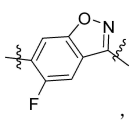
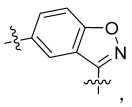
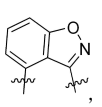
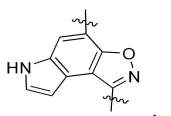
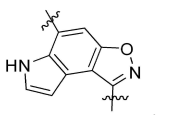
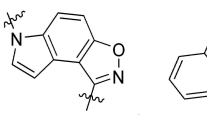

로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0133] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는 


로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0134] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는 


, 
, 
, 
, 및 
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0135] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티 
는 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
,
, 
, 및 
로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 구조적 모이어티
는
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
,
,
,
,
,
,
,
,
,
,
,
,
,
,
, 및
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0136] 일부 구현예에서, PTM은 이고,

[0137] 상기 T는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0138] R은 수소 및 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되고;

[0139] 고리 E는 페닐, 벤조사이클로알케닐, 및 벤조헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

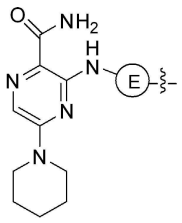
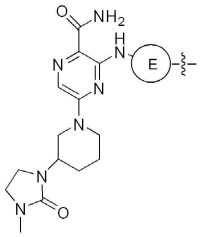
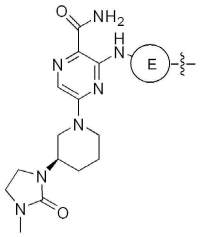
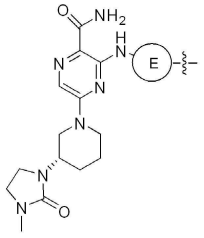
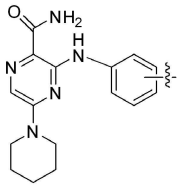
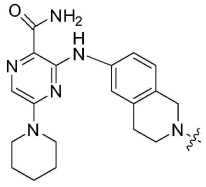
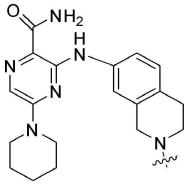
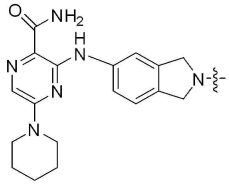
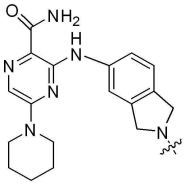
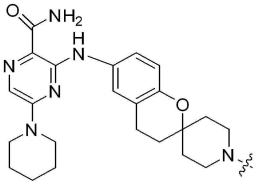
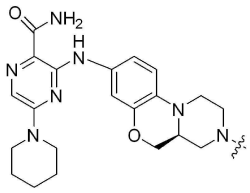
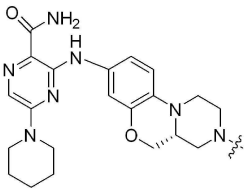
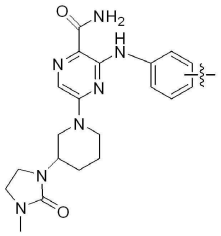
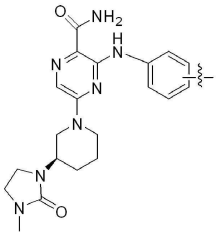
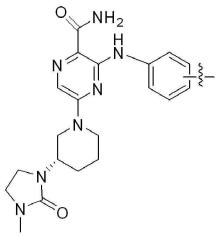
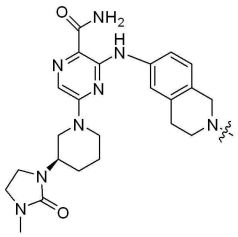
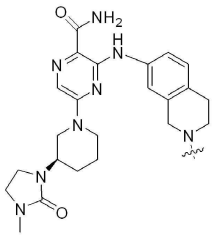
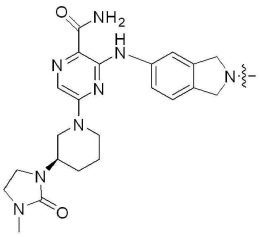
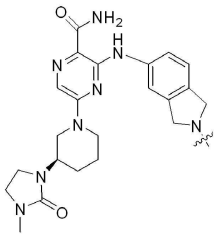
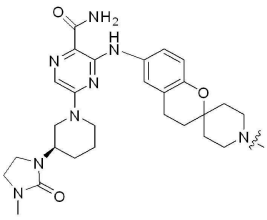
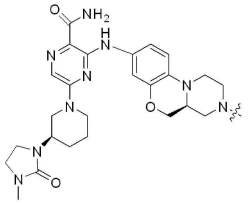
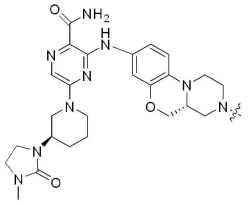
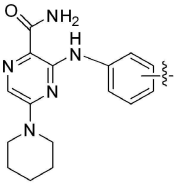
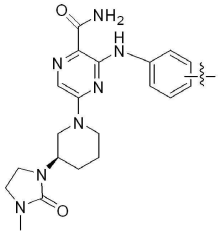
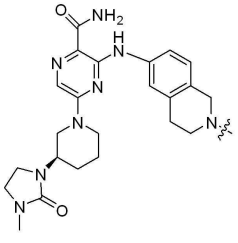
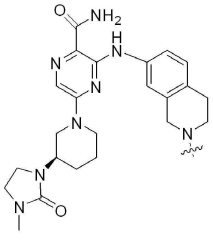
[0140] 일부 구체적인 구현예에서, T는 CH로부터 선택된다.

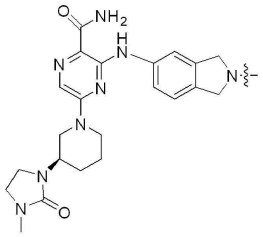
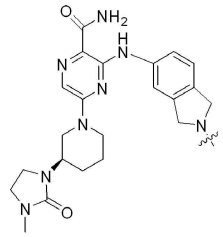
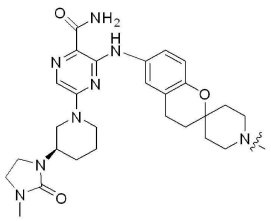
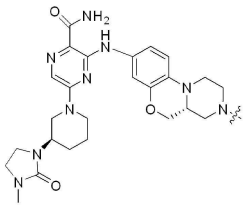
[0141] 일부 구체적인 구현예에서, R은 수소, 이미다졸리디노닐, 및 C_{1-4} 알킬로 치환된 이미다졸리디노닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 R은 수소, 이미다졸리디노닐, 1-메틸-이미다졸리디노닐, 1-에틸-이미다졸리디노닐, 및 1-프로필-이미다졸리디노닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0142] 일부 구체적인 구현예에서, 고리 E는 페닐, 벤조피페리디닐, 벤조디하이드로피롤릴, 스피로[벤조피란-피페리딘], 및 벤조디하이드로옥사지노피페라진으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리

E는 페닐로부터 선택된다.

[0143] 일부 구체적인 구현예에서, 고리 E는 페닐로부터 선택되고, L은 -Cy^1-LNK-Cy^2-로부터 선택되고, X^2는 CH로부터 선택되며, 여기서 Cy^1, LNK 및 Cy^2는 본원에 기술된 바와 같다.

[0144] 일부 구현예에서, PTM은  ,  ,  , 또는  이고, 고리 E는 상기 정의된 바와 같다. 바람직하게는, PTM은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이다. 보다 바람직하게는, PTM은  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  , 또는  이다.

[0145] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는 -Cy^1-, -Cy^1-LNK-, -Cy^1-Cy^2-, -Cy^1-LNK-Cy^2-, -Cy^2-, 및 -LNK-Cy^2-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는 -Cy^1-, -Cy^1-Cy^2-, 및 -Cy^2-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는 -Cy^1-LNK-, -Cy^1-LNK-Cy^2-, 및 -LNK-Cy^2-로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는 -Cy^1-LNK-로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는 -Cy^1-LNK-Cy^2-로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는 -LNK-Cy^2-로부터 선택된다.

[0146] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는 -Cy^1-, -Cy^1-LNK, -Cy^1-Cy^2-, 및 -Cy^1-LNK-Cy^2-로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0147] 일부 구현예에서, Cy^1은 결합 및 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 하기 기로 이루어진 군으로부터 선택된다: C_{4-11} 사이클로알킬 또는 4-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬.

[0148] 일부 구현예에서, Cy^1은 결합 및 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 하기 기로 이루어진 군으로부터 선택된다: C_{6-9} 사이클로알킬 또는 4-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬. 일부 구현예에서, Cy^1은 단일 결합, 및 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 하기 기로 이루어진 군으로부터 선택된다: C_{6-9} 사이클로알킬 (예를 들어, C_6 사이클로알킬 및 C_9 사이클로알킬), 및 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 (예를 들어, N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개 또는 1-2개의 헤테로원자)를 함유하는 5-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬.

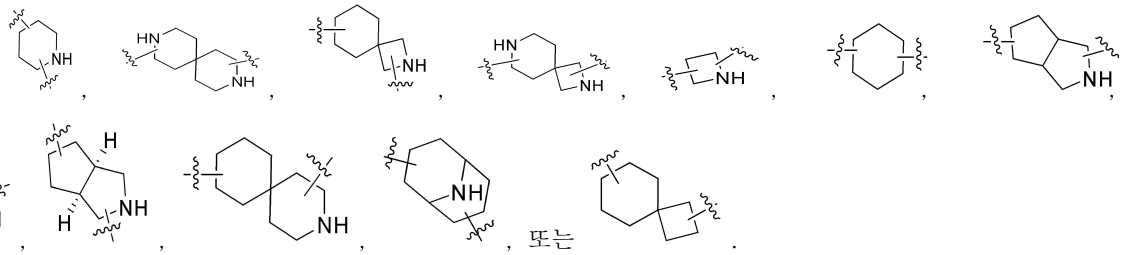
[0149] 일부 구현예에서, Cy^1은 단일 결합, 및 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 하기 기로 이루어진 군으로부터 선택된다: C_6 사이클로알킬, C_9 사이클로알킬, 및 4-원, 5-원, 6-원, 7-원, 8-원, 9-원, 10-원, 또는 11-원 헤테로사이클로알킬.

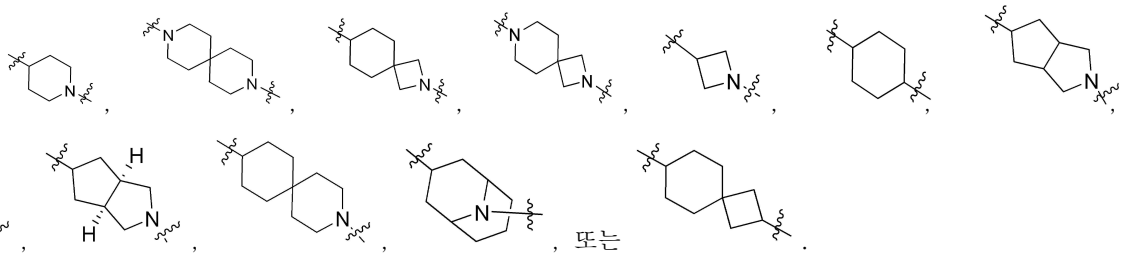
[0150] 일부 구현예에서, Cy^1은 단일 결합, 및 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 하기 기로 이루어진 군으로부터 선택된다: C_6 사이클로알킬, C_9 사이클로알킬, 및 4-원, 6-원, 또는 8-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬.

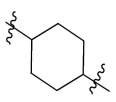
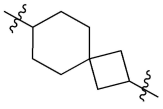
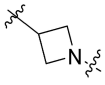
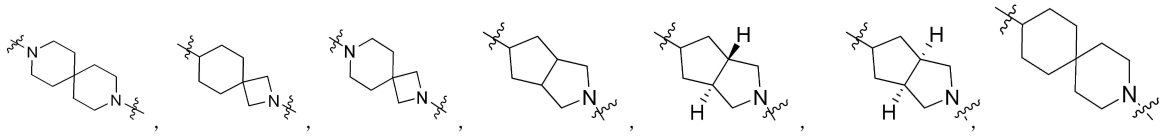
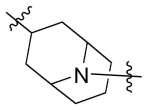
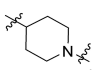
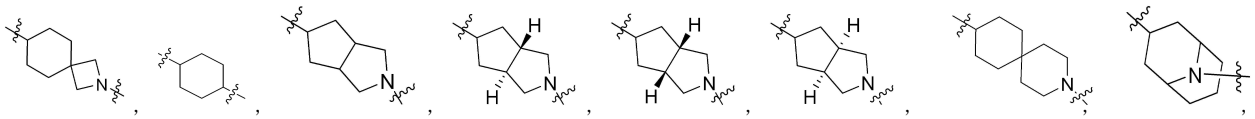
[0151] 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은 단일 결합으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은 C_6 사이클로알킬 및 C_9 사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 사이클로알킬은 1개 이상의 R^a로 임의로 치환된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은 4-원, 6-원, 및 8-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 1개 이상의 R^a로 임의로 치환된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은 4-원 및 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 1개 이상의 R^a로 임의로 치환된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은 8-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 1개 이상의 R^a로 임의로 치환된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은 8-원, 9-원, 10-원, 및 11-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 1개 이상의 R^a로 임의로 치환된다.

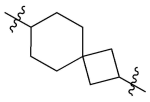
[0152] 일부 구현예에서, Cy^1은 결합 및 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 하기 기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 사이클로헥실, 스피로노나닐, 아제티디닐, 옥타히드로사이클로펜타피롤릴, 피페리디닐, 모노아자스피로노나닐, 디아자스피로노나닐, 아자비사이클로노나닐 (예를 들어, 모노아자비사이클로노나닐), 모노아자스피로운데카닐, 또는 디아자스피로데카닐.

[0153] 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은 사이클로헥실 및 스피로노나닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은 아제티디닐 및 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은 옥타히드로사이클로펜타피롤릴, 모노아자스피로노나닐, 디아자스피로노나닐, 아자비사이클로노나닐, 모노아자스피로운데카닐, 및 디아자스피로데카닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은 단일 결합, 피페리디닐, 사이클로헥실, 스피로노나닐, 모노아자스피로노나닐, 옥타히드로사이클로펜타피롤릴, 모노아자스피로운데카닐, 모노옥사모노아자스피로운데카닐, 및 아자비사이클로노나닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0154] 일부 구현예에서, Cy^1은 단일 결합 및 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 하기 기로 이루어진 군으로부터 선택된다:  , 또는 .

[0155] 일부 구현예에서, Cy^1은 단일 결합 및 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 하기 기로 이루어진 군으로부터 선택된다:  , 또는 .

[0156] 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^1은 단일 결합,  ,  .

및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

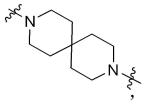
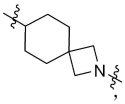
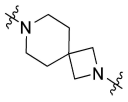
[0157] 일부 다른 구현예에서, Cy^1은 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 4-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0158] 일부 다른 구현예에서, Cy^1은 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 5-원, 6-원, 7-원, 8-원, 9-원, 10-원, 및 11-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0159] 일부 다른 구현예에서, Cy^1은 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 6-원, 9-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0160] 일부 다른 구현예에서, Cy^1은 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 6-원, 9-원, 및 11-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0161] 일부 다른 구현예에서, Cy^1은 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 피페리디닐, 모노아자스피로노난, 디아자스피로노난, 및 디아자스피로운데칸으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0162] 일부 다른 구현예에서, Cy^1은 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된  ,  ;  ; 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0163] 일부 구현예에서, LNK는 단일 결합, C_{1-6} 알킬렌, 및 C_{1-6} 헤테로알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0164] 일부 구현예에서, LNK는 단일 결합 및 C_{1-4} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

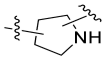
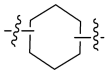
[0165] 일부 구현예에서, LNK는 결합 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

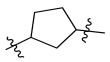
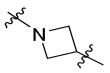
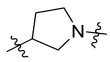
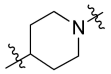
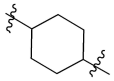
[0166] 일부 구현예에서, LNK는 단일 결합 및 $-CH_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, LNK는 단일 결합으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, LNK는 $-CH_2-$로부터 선택된다.

[0167] 일부 구현예에서, Cy^2는 부재하거나, C_{4-11} 사이클로알킬 및 4-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1개 이상의 R^b로 임의로 치환된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^2는 부재한다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^2는 C_{4-11} 사이클로알킬 및 4-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1개 이상의 R^b로 임의로 치환된다.

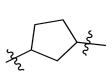
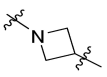
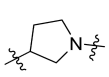
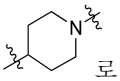
[0168] 일부 구현예에서, Cy^2는 부재하거나, C_{4-6} 사이클로알킬 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1개 이상의 R^b로 임의로 치환된다. 일부 구체적인 구현예에서, Cy^2는 C_{4-6} 사이클로알킬 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1개 이상의 R^b로 임의로 치환된다. 일부 구현예에서, Cy^2는 부재하거나, 또는 C_{4-6} 사이클로알킬 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1개 이상의 R^b로 임의로 치환되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 N, O, 및 S (예를 들어, N 또는 O)로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3 (예를 들어, 1-2)개의 헤테로원자를 포함한다.

[0169] 일부 구현예에서, Cy^2는 부재하거나, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제티디닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐은 1개 이상의 R^b로 임의로 치환된다.

[0170] 일부 구현예에서, Cy^2는 부재하거나 또는  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0171] 일부 구현예에서, Cy^2는 부재하거나 또는  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

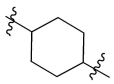
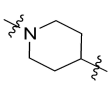
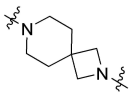
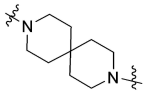
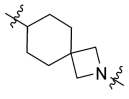
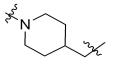
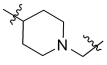
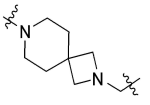
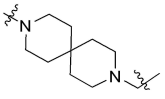
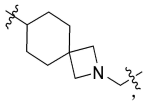
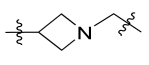
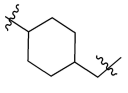
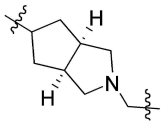
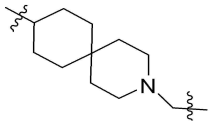
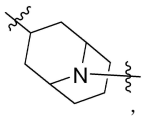
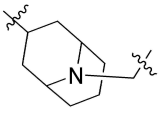
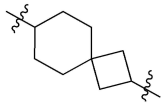
[0172] 일부 다른 구현예에서, Cy^2는 부재하거나, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 아제티디닐, 피롤리디닐, 및 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 아제티디닐, 피롤리디닐, 또는 피페리디닐은 1개 이상의 R^b로 임의로 치환된다.

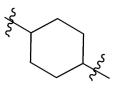
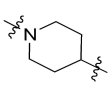
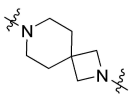
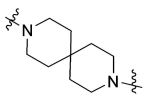
[0173] 일부 다른 구현예에서, Cy^2는  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

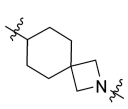
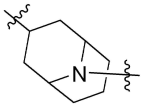
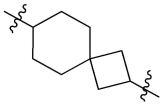
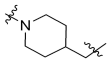
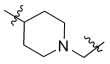
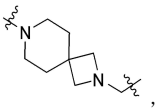
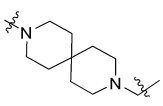
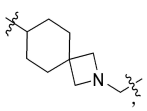
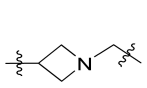
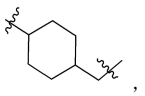
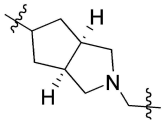
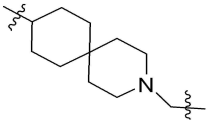
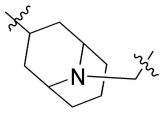
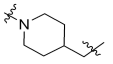
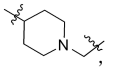
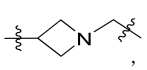
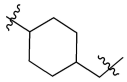
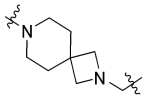
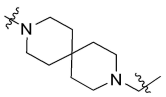
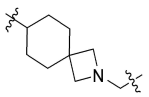
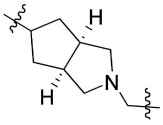
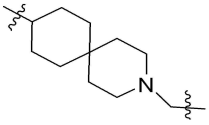
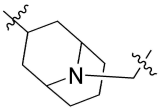
[0174] 일부 구현예에서, R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 할로알킬, C_{1-3} 알킬아미노, 및 디-C_{1-3} 알킬아미노로 이루어진 군으로부터 선택된다.

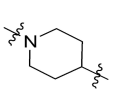
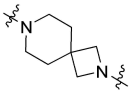
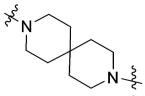
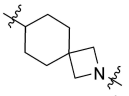
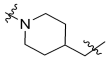
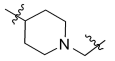
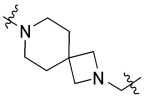
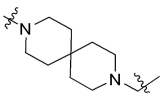
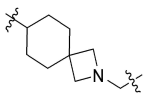
[0175] 일부 구현예에서, R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

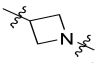
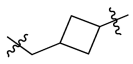
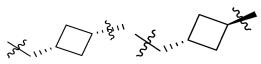
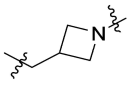
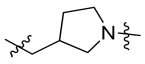
[0176] 일부 구현예에서, R^a 및 R^b는 각각 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, 및 -CN으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0177] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-는 단일 결합, $-CH_2-$,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0178] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-는  ,  ,  ,  ,

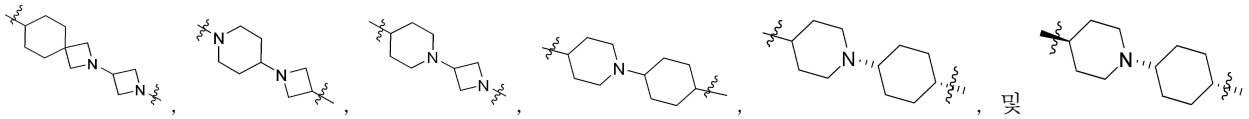
 ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy[1]-LNK-는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy[1]-LNK-는  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy[1]-LNK-는  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0179] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy[1]-LNK-는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

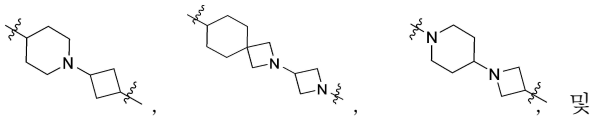
[0180] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 -LNK-Cy[2]-는 단일 결합, -CH_2-,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0181] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티 -LNK-Cy[2]-는 단일 결합, -CH_2-, , , , , , , , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

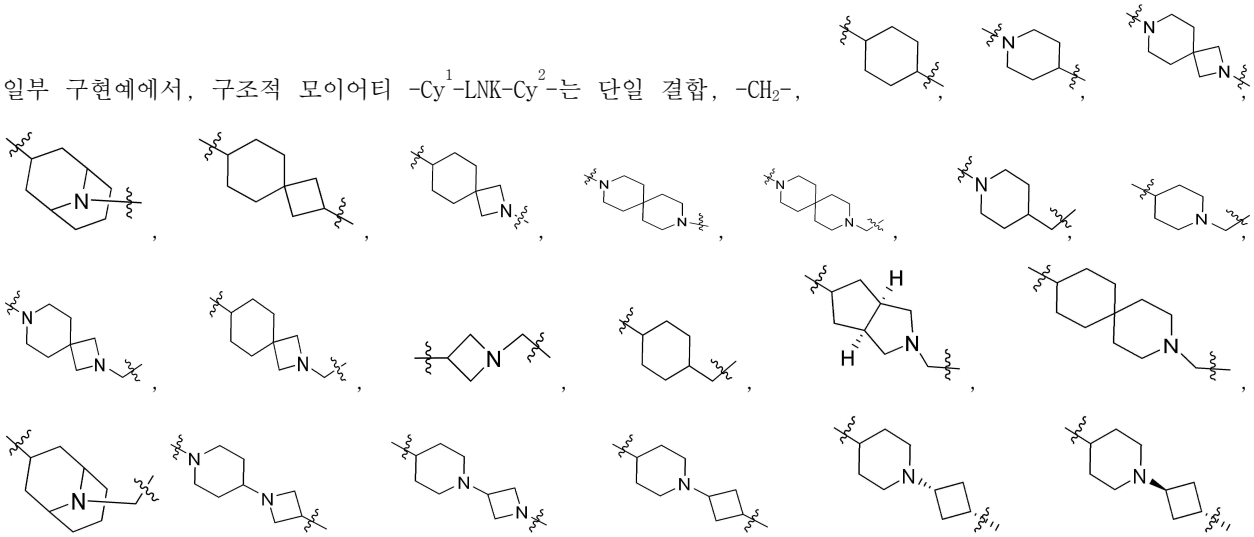
[0182] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy[1]-Cy[2]-는 , , ,



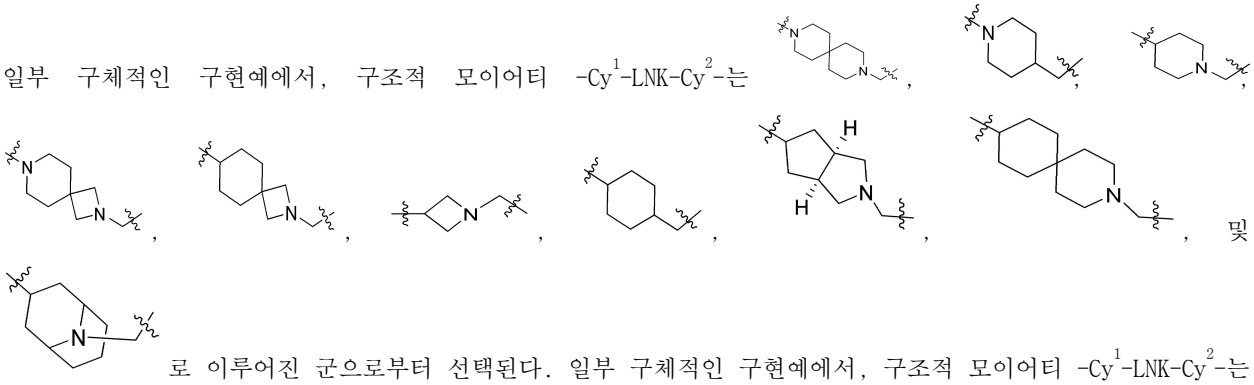
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0183] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-Cy^2-는 

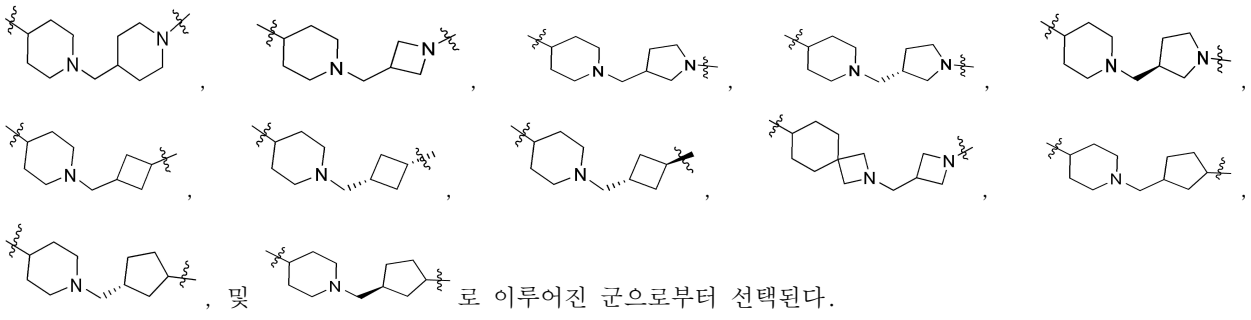
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0184] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는 단일 결합, -CH_2-, 

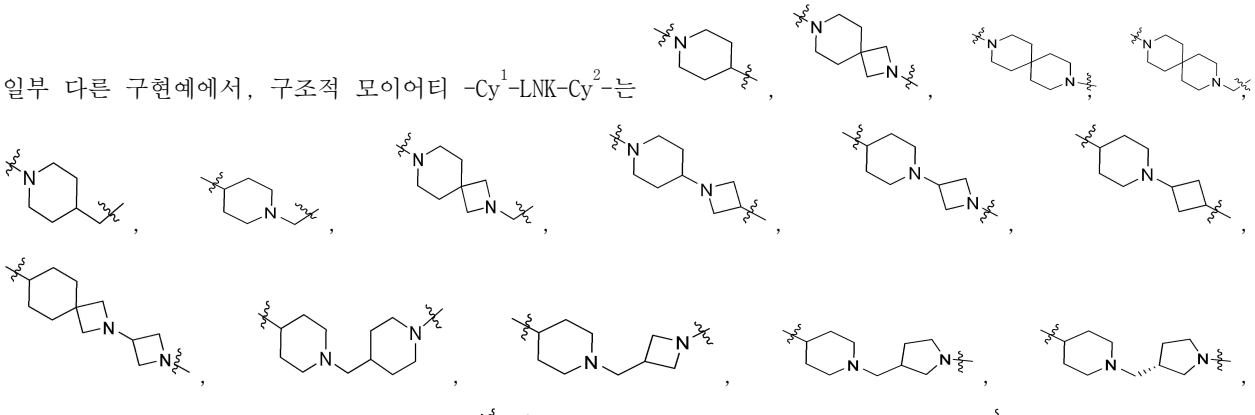
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

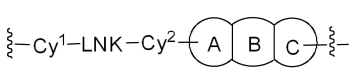
[0185] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는 

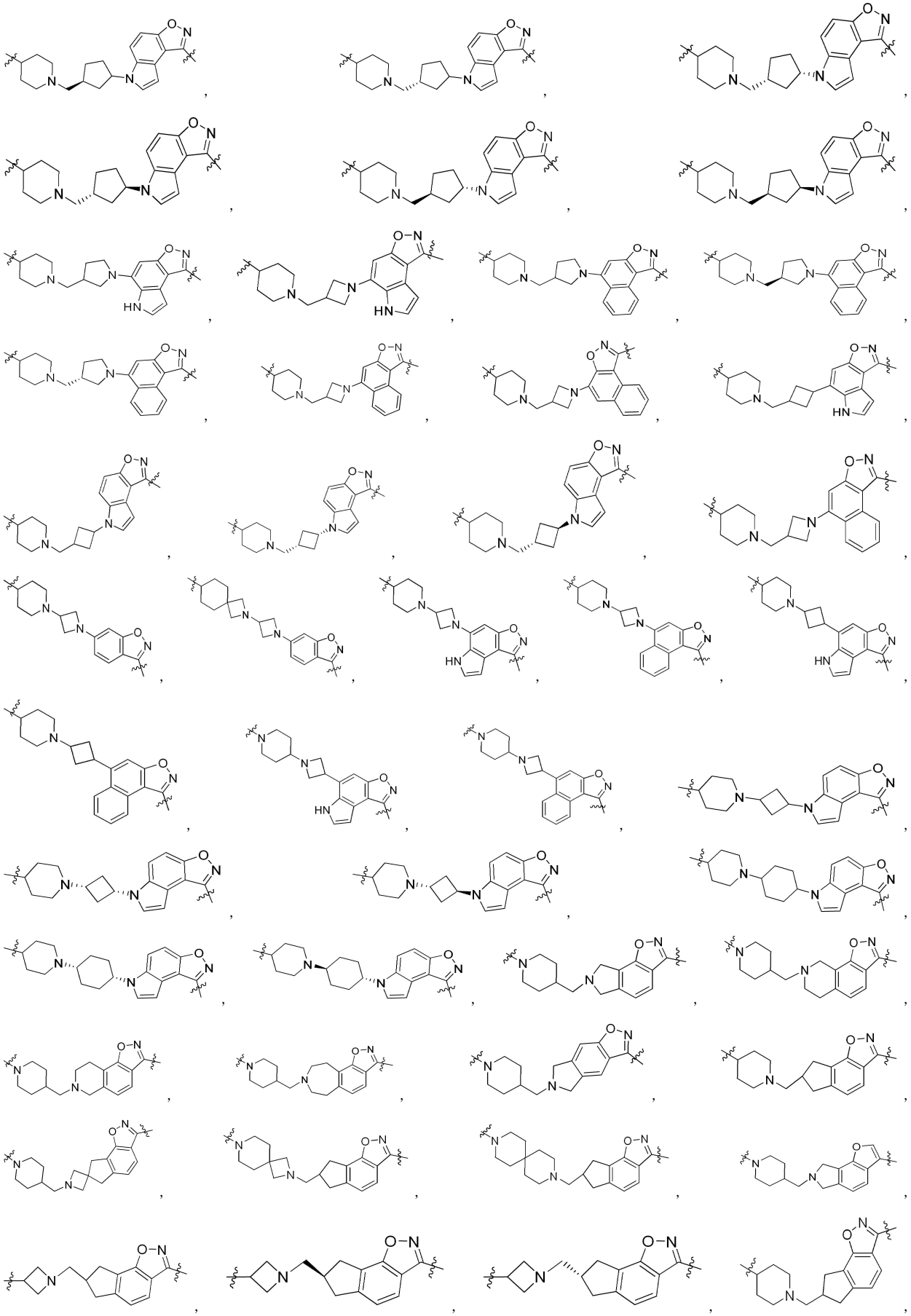
로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는

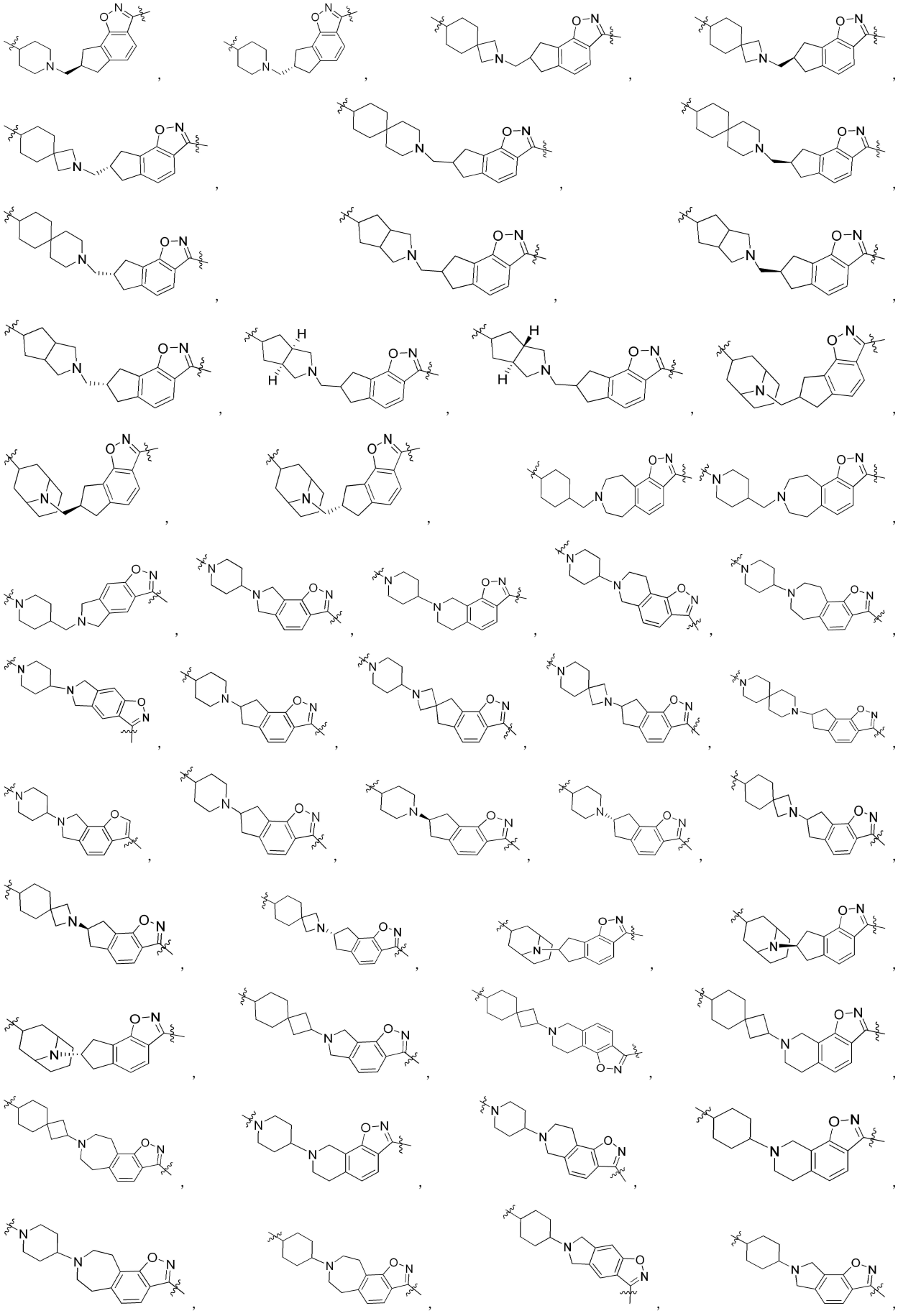


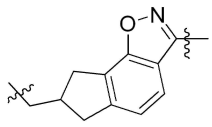
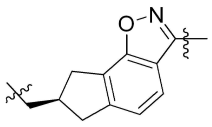
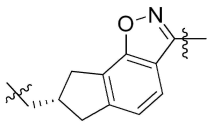
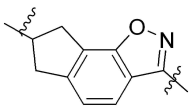
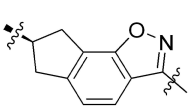
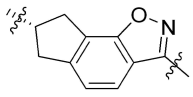
[0186] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-Cy^2-는

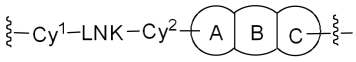
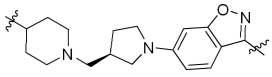
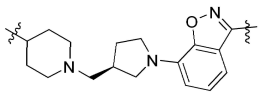
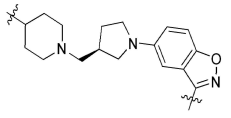
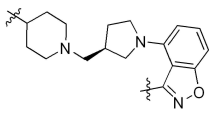
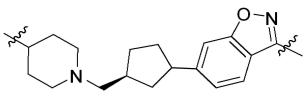
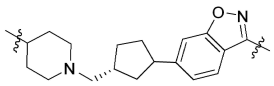
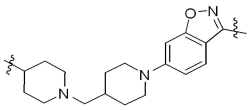
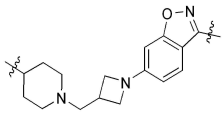
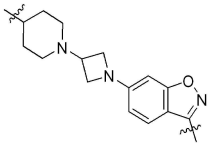
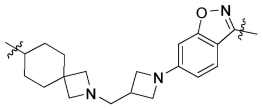
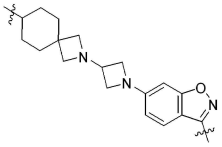
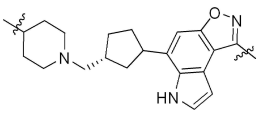
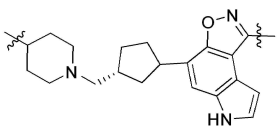
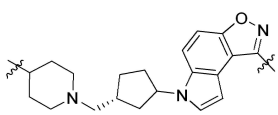
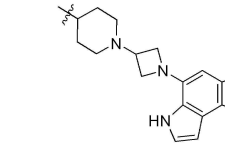
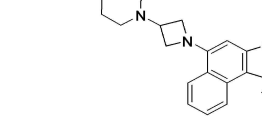
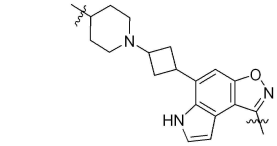
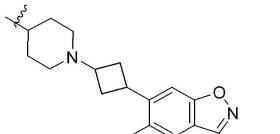
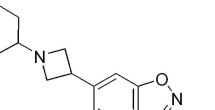
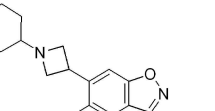
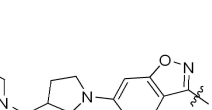
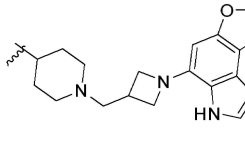
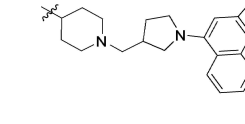
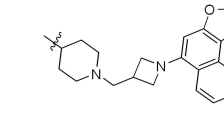
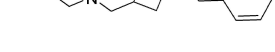
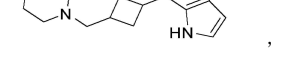
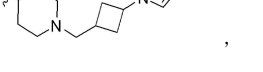
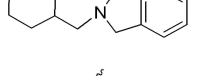
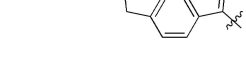
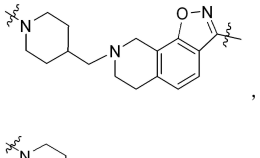


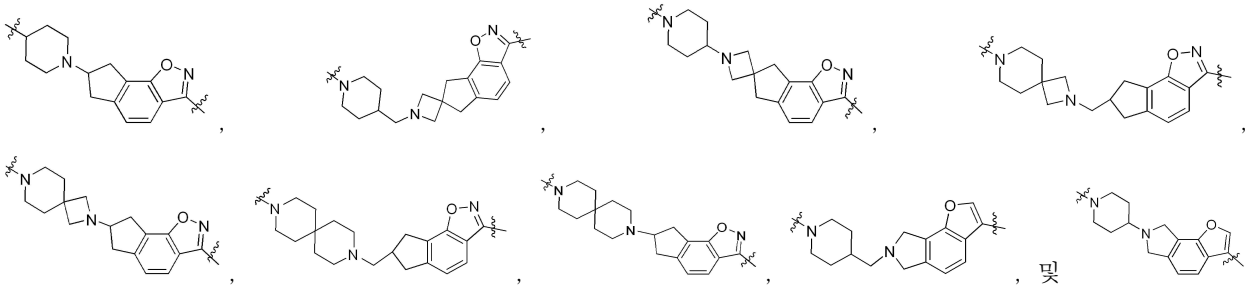
[0187] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는





 ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0188] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , , , , ,



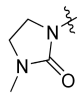
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0189] 일부 구현예에서, T는 CH로부터 선택된다. 일부 구현예에서, T는 N으로부터 선택된다.

[0190] 일부 구현예에서, R은 수소 및 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환된다.

[0191] 일부 구현예에서, R은 수소 및 5-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-3} 알킬로 임의로 치환된다.

[0192] 일부 구현예에서, R은 수소 및 이미다졸리닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 이미다졸리닐은 =O 또는 메틸로 임의로 치환된다.

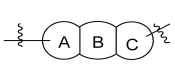
[0193] 일부 구현예에서, R은 수소 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

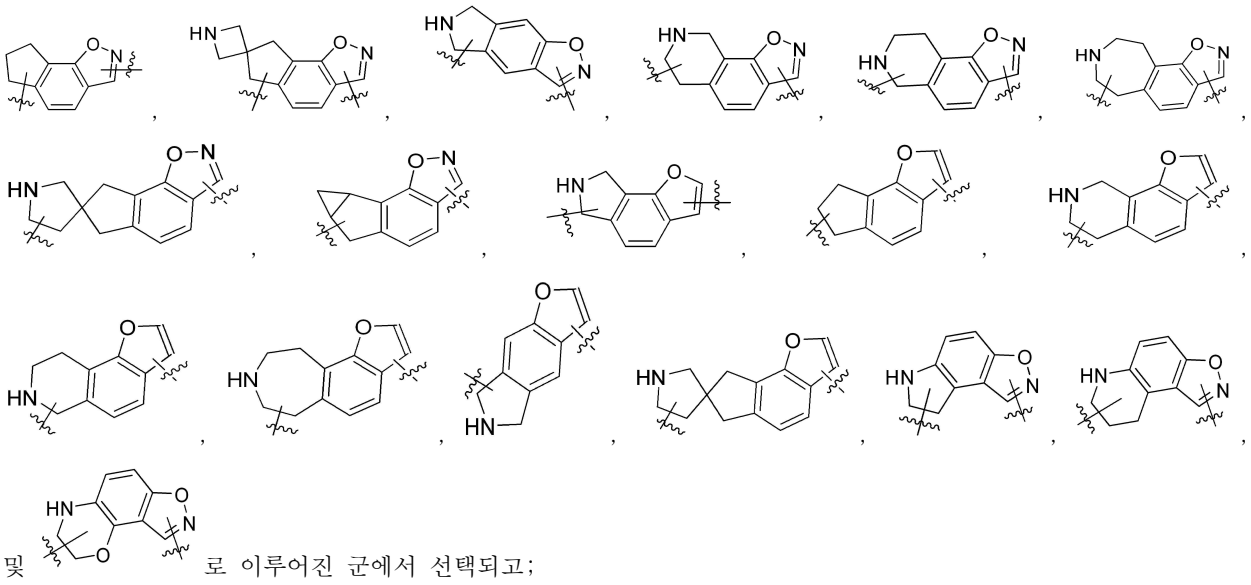
[0194] 일부 구현예에서, 본 출원은 화학식 I의 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로, 상기 고리 A는 C_{5-8} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐(바람직하게는 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐 또는 5-원 내지 7-원 헤테로사이클로알케닐), 및 페닐로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고; 또는 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐(바람직하게는 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐 또는 5-원 내지 7-원 헤테로사이클로알케닐), 및 페닐로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고; 바람직하게는 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐, N, O, 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1-2개의 헤테로원자(바람직하게는 1-2개의 N 원자, 예를 들어, 1개의 N 원자)를 함유하는 5-원 내지 7-원 헤테로사이클로알케닐, 및 페닐로 이루어진 군에서 선택되거나 부재하고; 또는 바람직하게는 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐, 및 N, O, 및 S로 이루어진 군에서 선택된 1-2개의 헤테로원자(바람직하게는 1-2개의 N 원자, 예를 들어, 1개의 N 원자)를 함유하는 5-원 내지 7-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0195] 고리 B는 페닐이고;

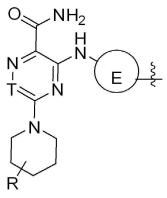
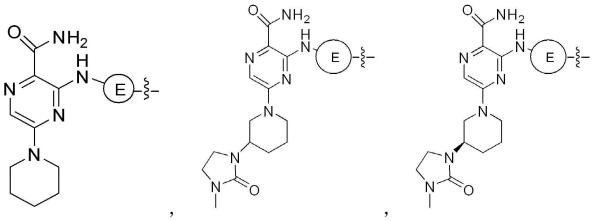
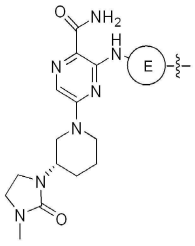
[0196] 고리 C는 이속사졸릴 및 푸라닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0197] 각각의 R^1은 독립적으로 불소, 염소, 및 브롬으로 이루어진 군에서 선택되고; n은 0, 1, 및 2, 바람직하게는 0 및 1로 이루어진 군에서 선택되고;

[0198] 바람직하게는,  는



및 로 이루어진 군에서 선택되고;

[0199] PTM은  이고; 바람직하게는 PTM은  또는  이고;

[0200] 상기 T는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택되고; 바람직하게는 CH로부터 선택되고;

[0201] R은 수소 및 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군에서 선택되고, 상기 헤테로사이클로알킬은 =O 또는 C_{1-6} 알킬로 임의로 치환되며; 바람직하게는, R은 수소, 이미다졸리디노닐, 및 C_{1-4} 알킬로 치환된 이미다졸리디노닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 R은 수소, 이미다졸리디노닐, 1-메틸-이미다졸리디노닐, 1-에틸-이미다졸리디노닐, 및 1-프로필-이미다졸리디노닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0202] 고리 E는 페닐, 벤조사이클로알케닐, 및 벤조헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고; 바람직하게는, 고리 E는 페닐, 벤조피페리디닐, 벤조디하이드로피롤릴, 스피로[벤조피란-피페리딘], 및 벤조디하이드로옥사지노피페라진으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0203] Cy^1은 단일 결합 및 하나 이상의 R^a로 임의로 치환된 하기 기로 이루어진 군으로부터 선택된다: C_{6-9} 사이클로알킬 또는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개의 헤테로원자 (예를 들어, N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1-3개 또는 1-2개의 헤테로원자)를 함유하는 5-원 내지 11-원 헤테로사이클로알킬;

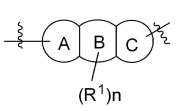
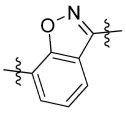
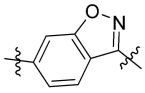
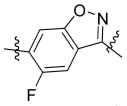
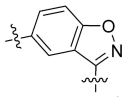
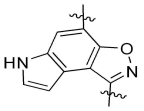
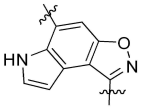
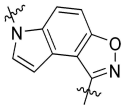
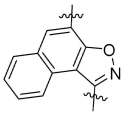
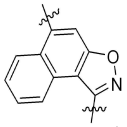
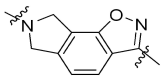
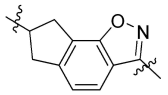
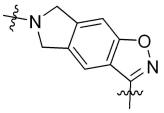
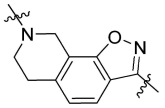
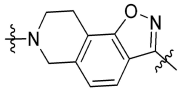
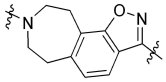
[0204] LNK는 단일 결합 및 C_{1-4} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는, 단일 결합 및 C_{1-4} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

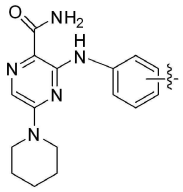
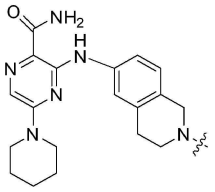
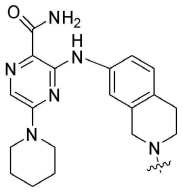
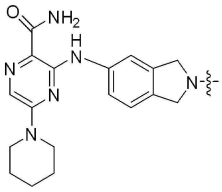
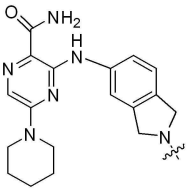
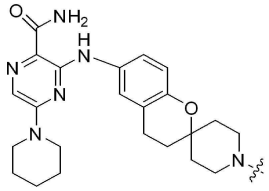
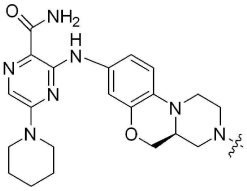
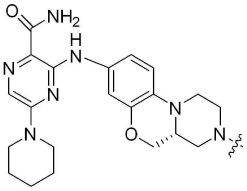
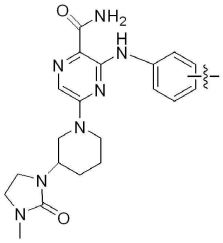
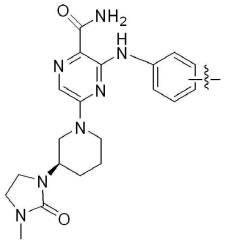
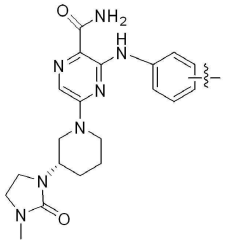
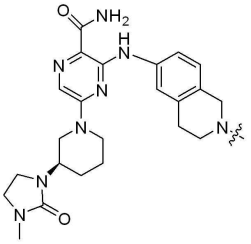
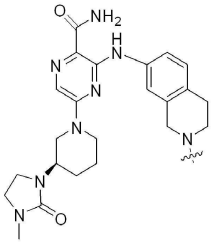
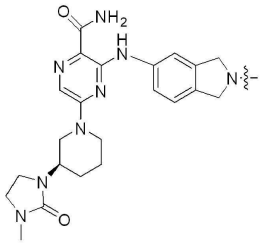
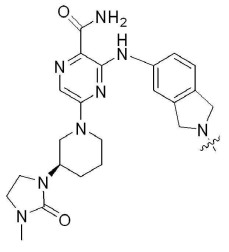
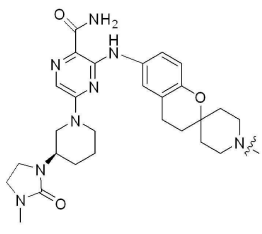
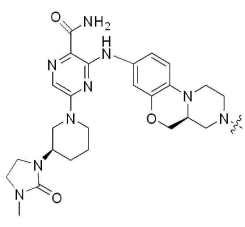
[0205] Cy^2는 부재하거나, C_{4-6} 사이클로알킬 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬은 1개 이상의 R^b로 임의로 치환되고; 바람직하게는, Cy^2는 부재하거나, C_{4-6} 사이클로알킬 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 헤테로사

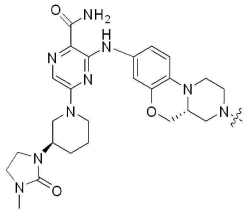
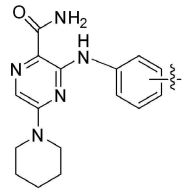
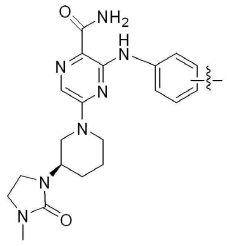
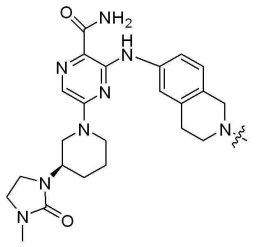
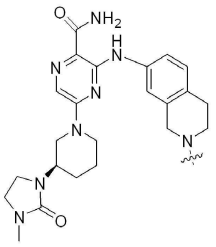
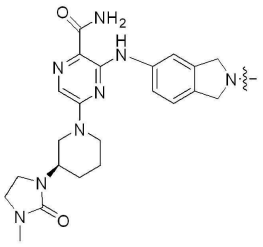
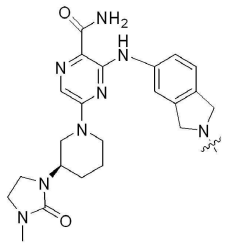
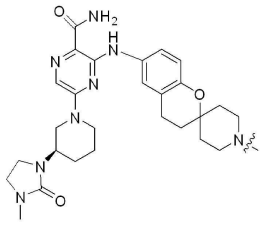
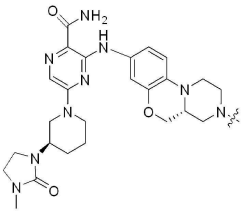
이클로알킬은 N 및 O로 이루어진 군으로부터 선택된 1-2개의 헤테로원자를 포함한다.

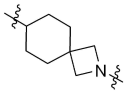
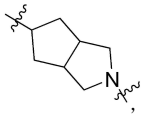
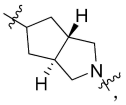
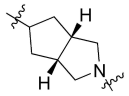
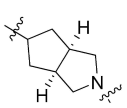
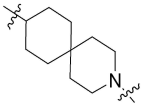
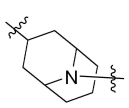
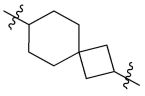
[0206] 일부 구체적인 구현예에서, 본 출원은 화학식 I의 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로,

[0207] 상기 고리 A가 존재하지 않거나 사이클로펜테닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 고리 A가 사이클로펜테닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 및 테트라히드로아제피닐로 이루어진 군으로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 고리 A가 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 및 테트라히드로아제피닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

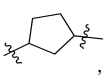
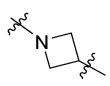
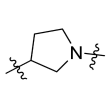
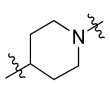
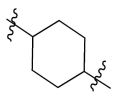
[0208] 바람직하게는, 구조적 모이어티  가  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0209] PTM는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는


이고; 바람직하게는 PTM은 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 또는 
이고;

[0210] Cy^1은 단일 결합, 피페리디닐, 사이클로헥실, 스피로노나닐, 모노아자스피로노나닐, 옥타히드로사이클로펜타피롤릴, 모노아자스피로운데카닐, 모노옥사모노아자스피로운데카닐, 및 아자비사이클로노나닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는, Cy^1은 단일 결합, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 및 
로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0211] LNK는 단일 결합 및 C_{1-3} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는, LNK는 단일 결합 및 $-CH_2-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

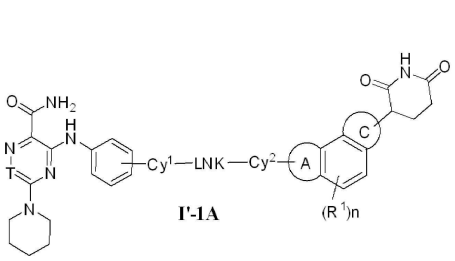
[0212] 일부 구현예에서, Cy^2는 부재하거나, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제티디닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 아제티디닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐은 1개 이상의 R^b로 임의로 치환되고; 바람직하게는, Cy^2는 부재하거나 또는 
, 
, 
, 
, 
, 및 
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

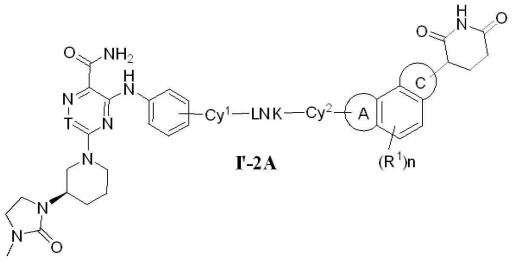
[0213] 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알케닐 또는 헤테로사이클로알킬의 헤테로원자는 N, NH, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알케닐 또는 헤테로사이클로알킬의 헤테로원자는 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 헤테로아릴의 헤테로원자는 N, O, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 헤테로알킬렌의 헤테로원자는 N, NH, O, S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

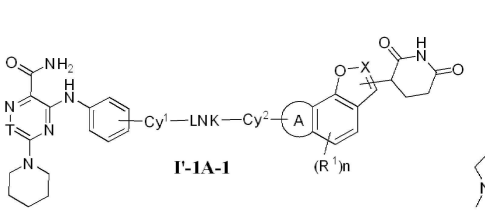
[0214] 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로알킬렌 또는 헤테로아릴의 헤테로원자의 수는 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로알킬렌, 또는 헤테로아릴의 헤테로원자의 수는 1, 2, 3, 및 4로 이루어진 군으로부터 선택

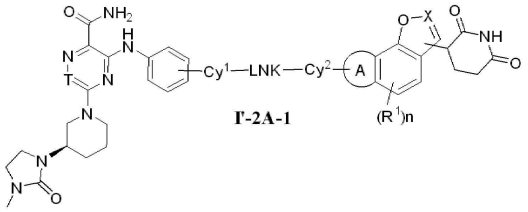
된다. 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알케닐, 헤테로사이클로알킬, 헤테로알킬렌, 또는 헤테로아릴의 헤테로 원자의 수는 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

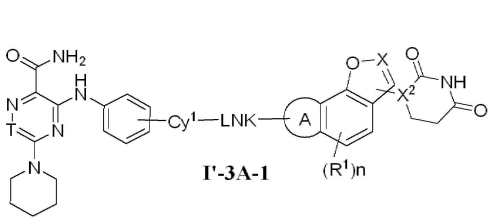
[0215] 본 출원은 또한 화학식 I'-1A, 화학식 I'-2A, 화학식 I'-1A-1, 화학식 I'-2A-1, 화학식 I'-3A-1, 화학식 I'-3A-2, 화학식 I'-4A-1 및 화학식 I'-4A-2의 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이며,

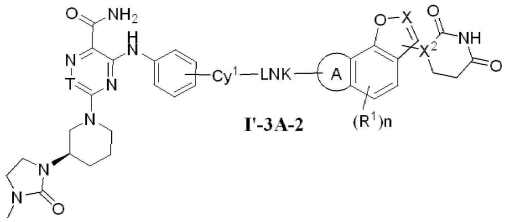
[0216] 

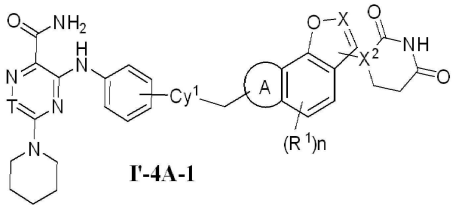


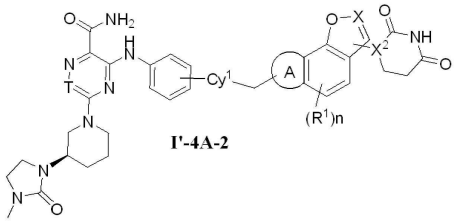
[0217] 



[0218] 

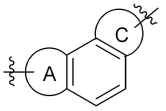
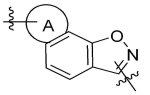
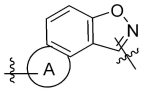
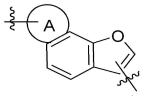
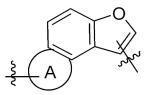
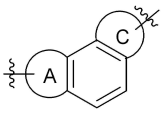
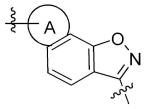
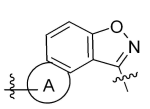
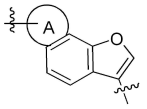
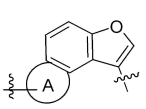


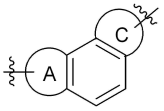
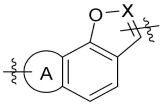
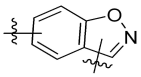
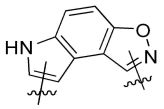
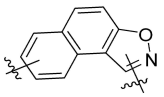
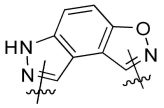
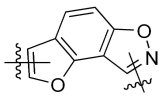
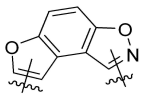
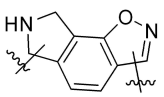
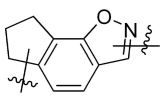
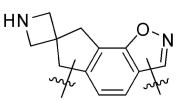
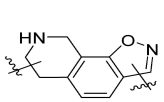
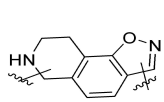
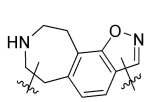
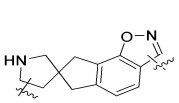
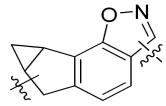
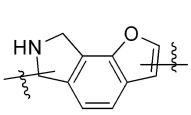
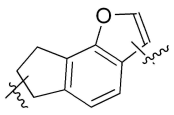
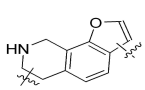
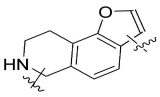
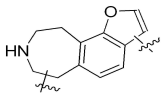
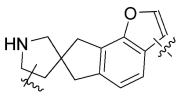
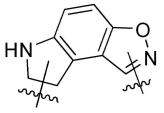
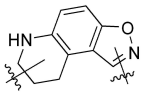
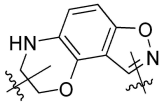


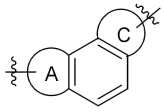
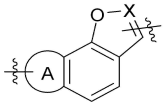
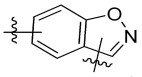
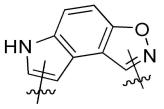
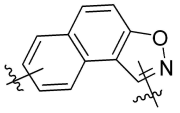
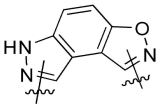
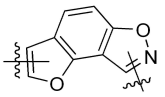
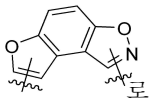
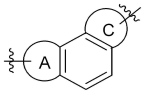
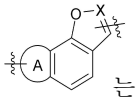
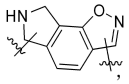
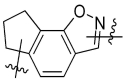
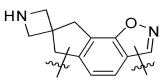
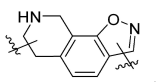
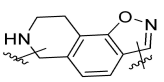


[0219] 상기 고리 A, 고리 C, Cy^1, Cy^2, LNK, R^1, n, T 및 X^2는 본원에 정의된 바와 같고;

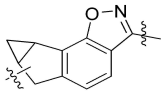
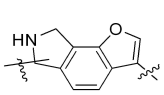
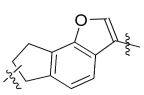
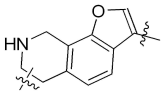
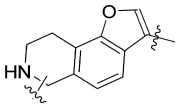
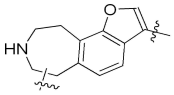
[0220] X는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

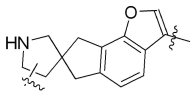
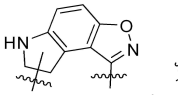
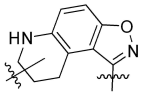
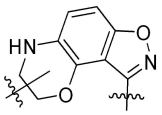
[0221] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

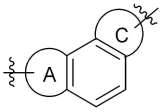
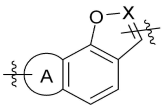
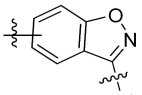
[0222] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  또는  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

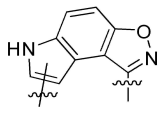
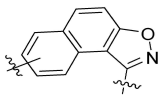
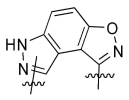
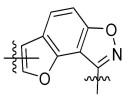
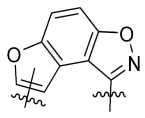
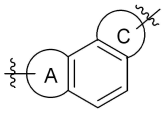
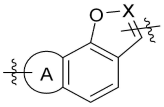
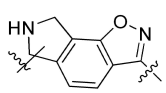
[0223] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  또는  는  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  또는  는  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

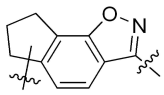
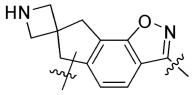
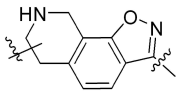
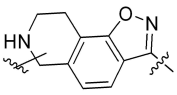
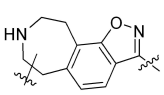
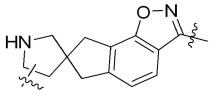
[0224] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 또는 는 , , , , , , , , , , , , ,

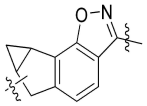
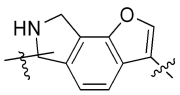
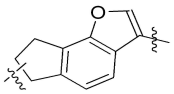
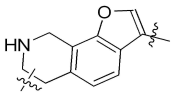
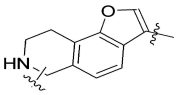
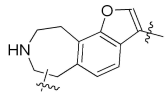
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

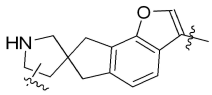
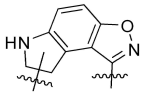
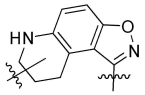
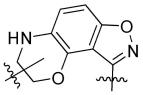
 ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

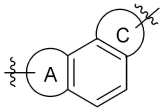
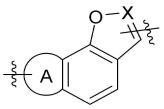
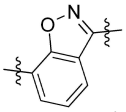
[0225] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  또는  는  ,

 ,  ,  ,  , and  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  또는  는  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0226] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  또는  는  , ,

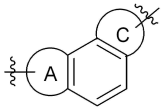
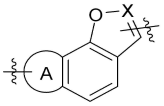
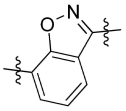
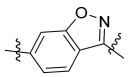
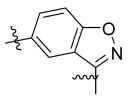
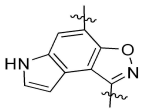
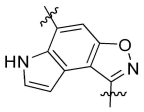
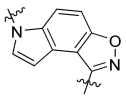
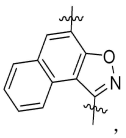
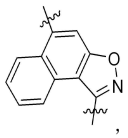
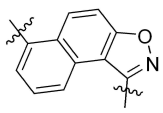
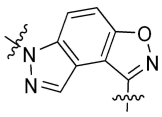
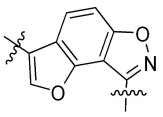
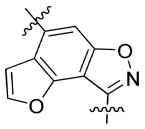
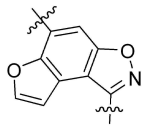
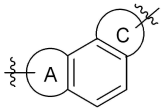
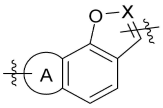
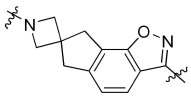
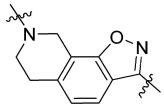
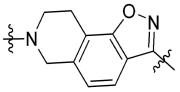
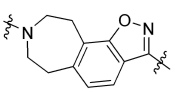
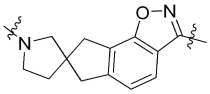
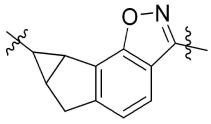
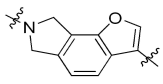
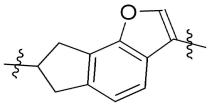
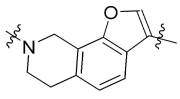
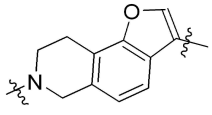
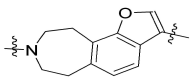
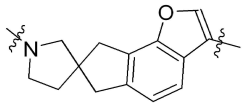
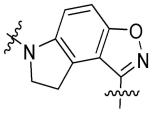
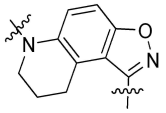
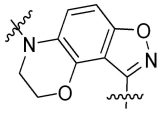
, , , , , , ,

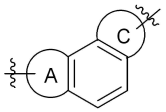
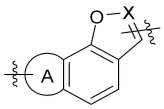
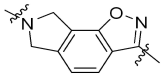
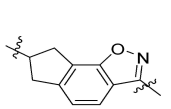
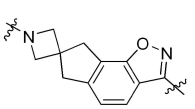
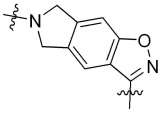
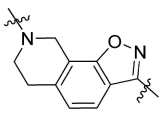
, , , , , ,

, , , , , ,

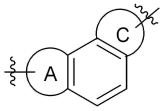
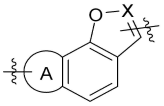
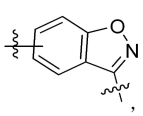
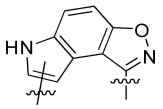
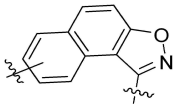
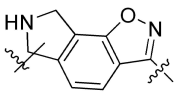
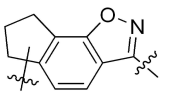
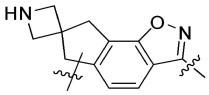
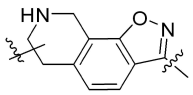
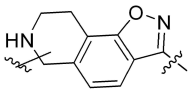
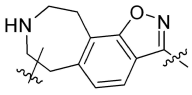
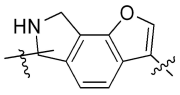
, , , , , ,

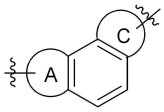
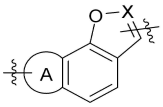
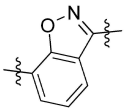
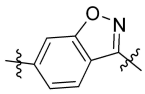
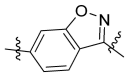
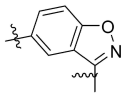
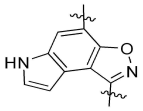
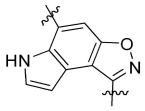
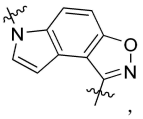
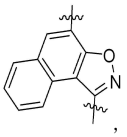
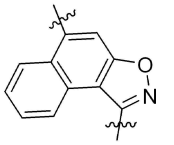
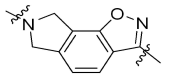
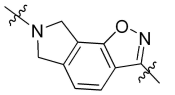
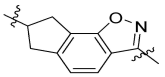
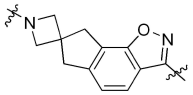
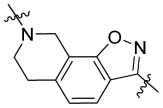
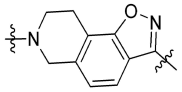
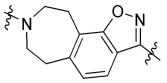
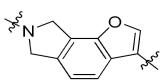
, , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0227] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  또는  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  또는  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  또는  는  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

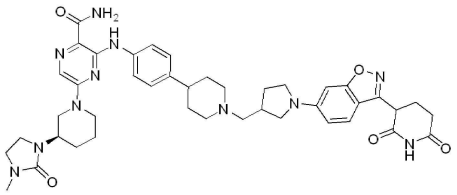
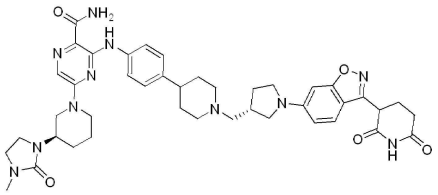
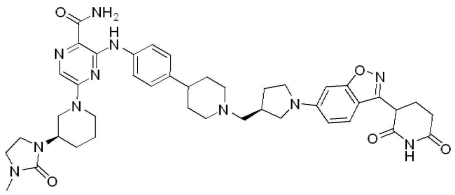
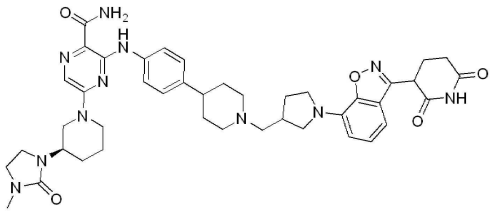
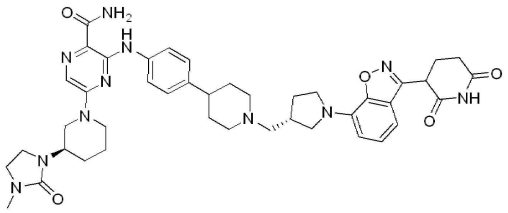
[0228] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티 또는 는 , , , , , , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

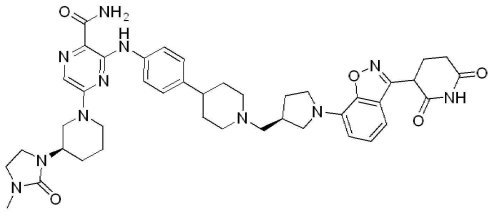
[0229] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티  또는  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

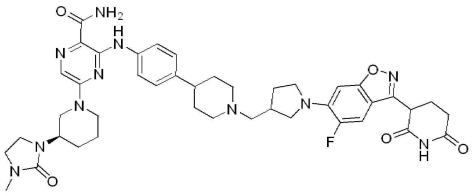
[0230] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티  또는  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

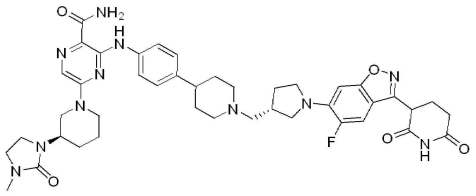
[0231] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 -Cy^1-LNK-, -LNK-Cy^2-, -Cy^1-Cy^2-, 또는 -Cy^1-LNK-Cy^2-는 본원에 기술된 바와 같다.

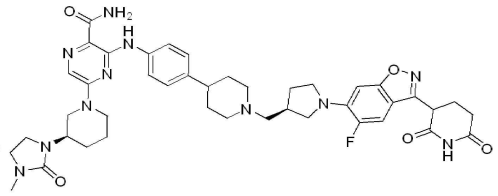
[0232] 본 출원은 또한 하기 화학식으로 이루어진 군으로부터 선택된 화학식의 화합물, 이의 입체이성질체, 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

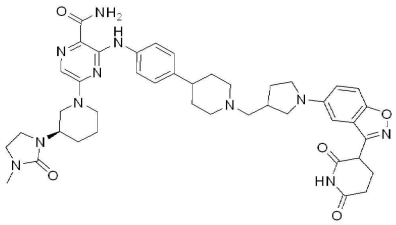
[0233] 





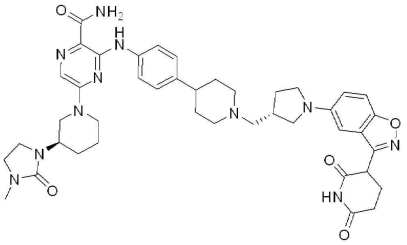


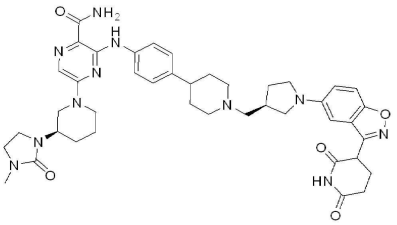


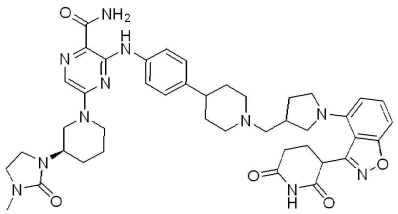


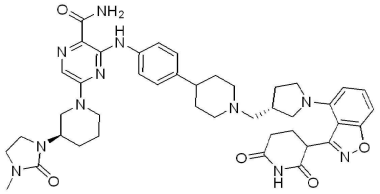


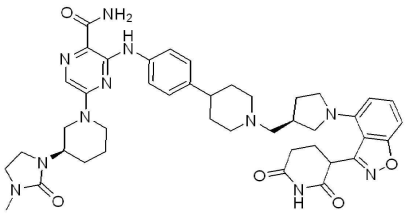


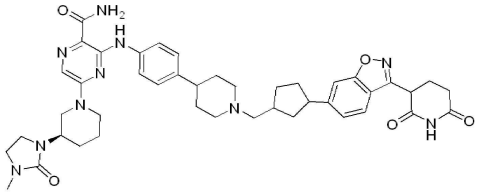


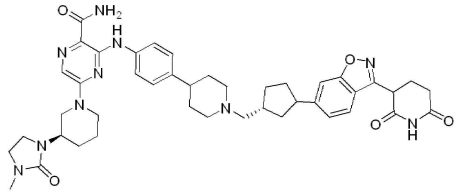


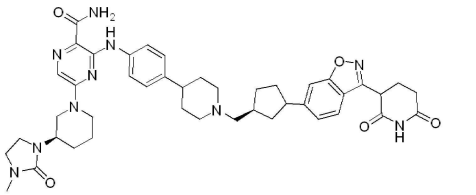


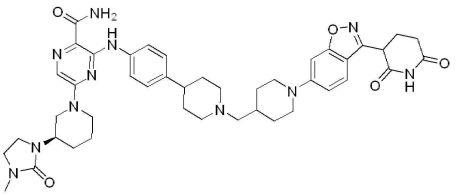


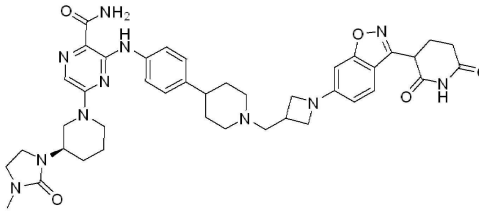


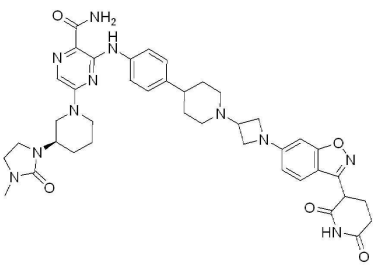


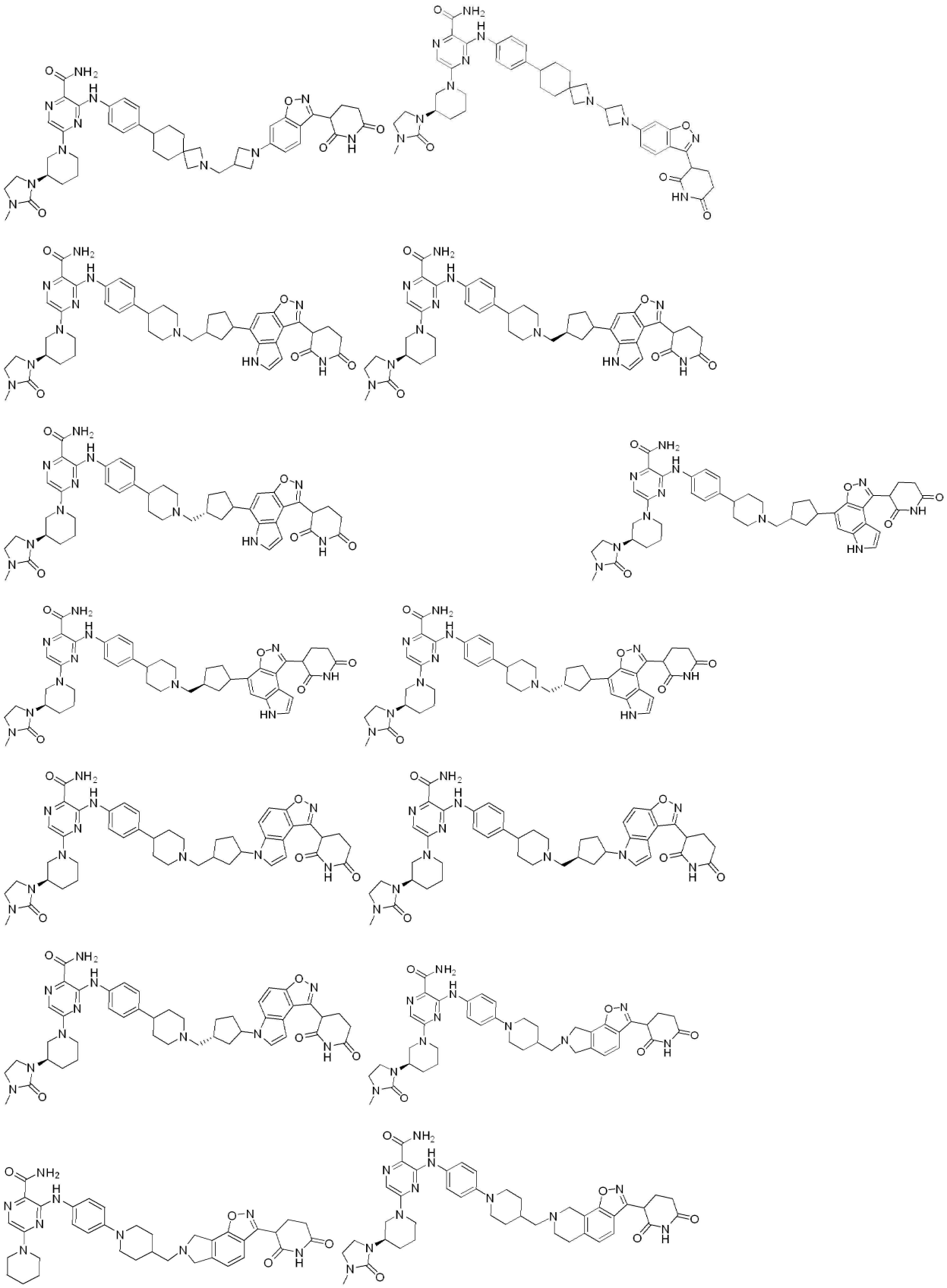


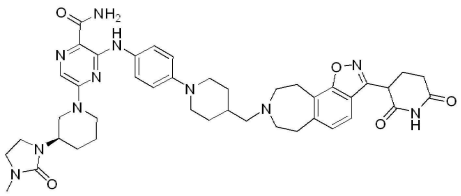


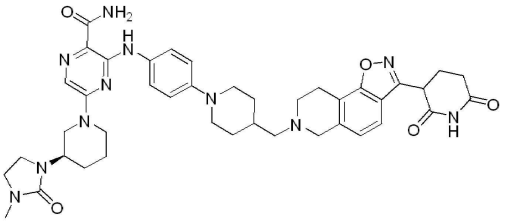


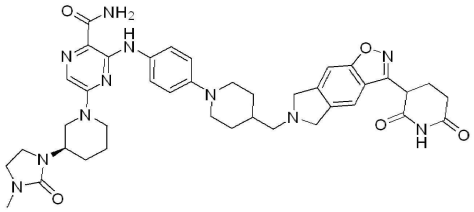


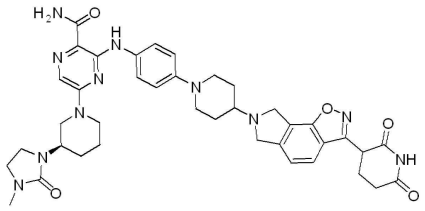


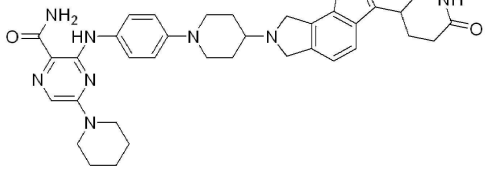


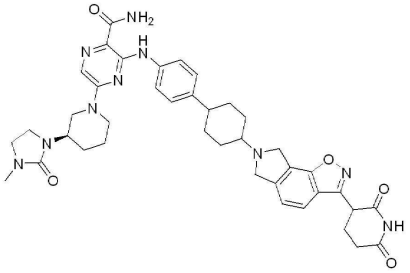


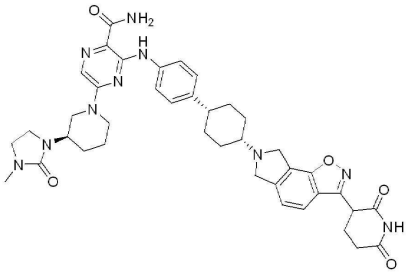


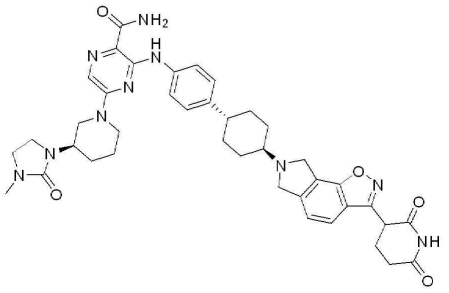


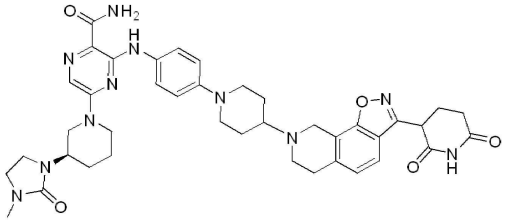


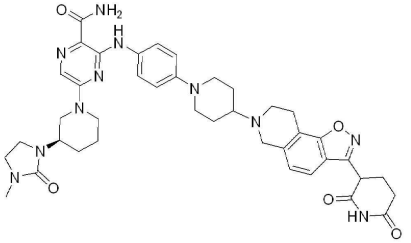


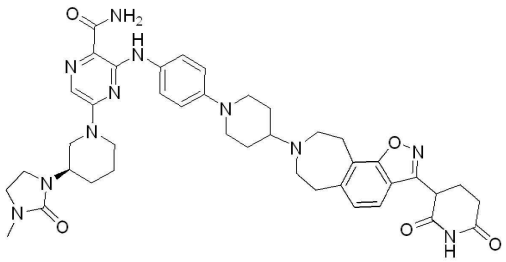


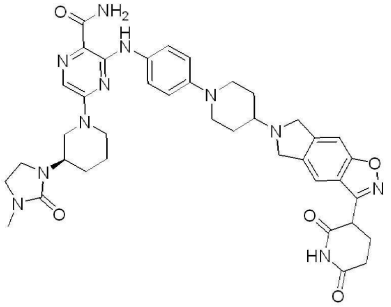


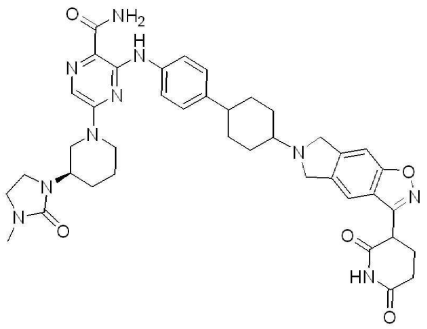


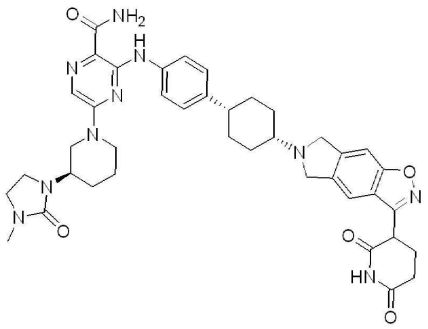


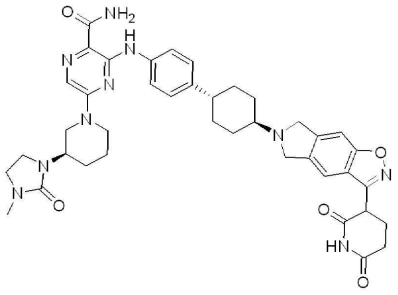


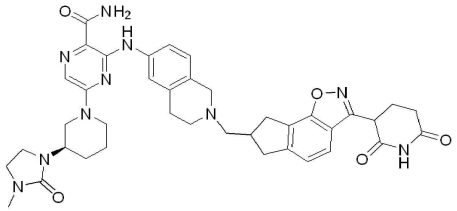


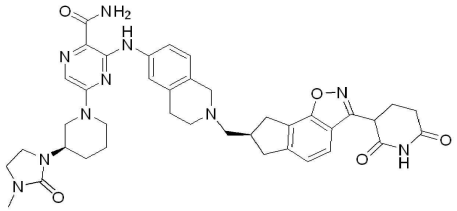


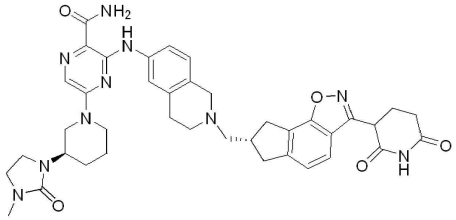


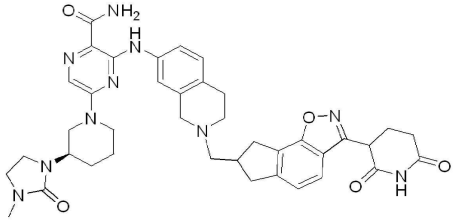


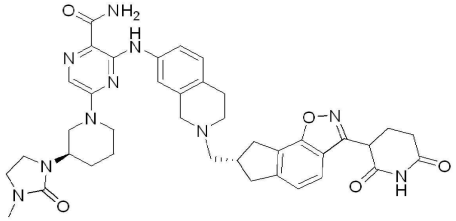


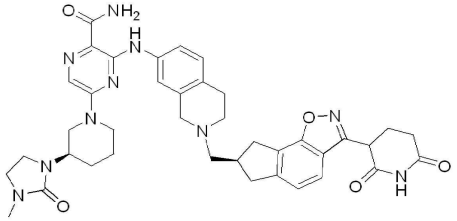


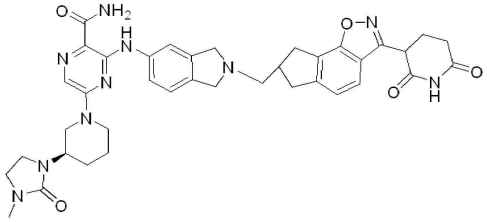


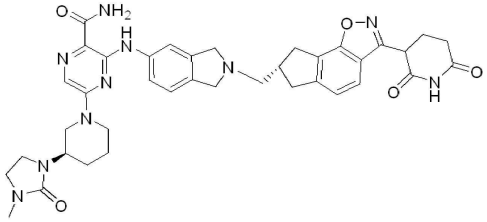


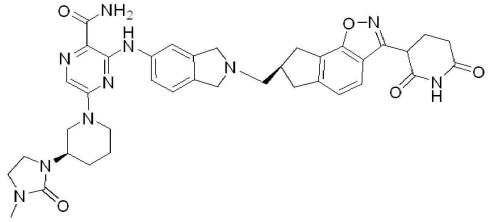


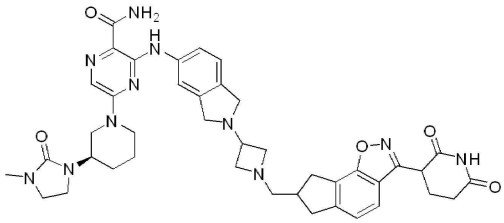


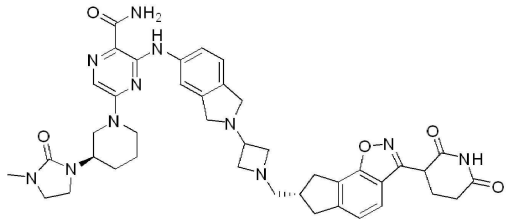


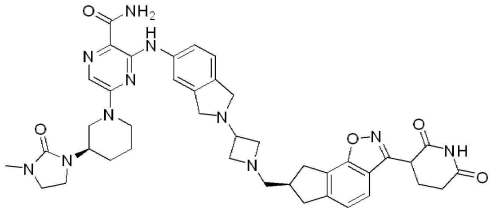
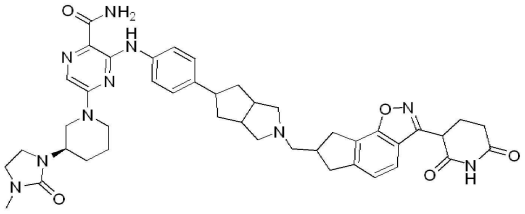
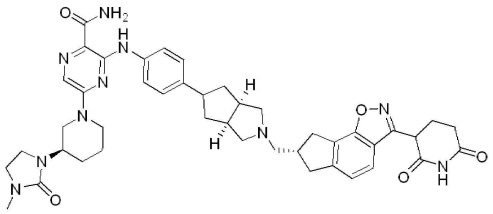
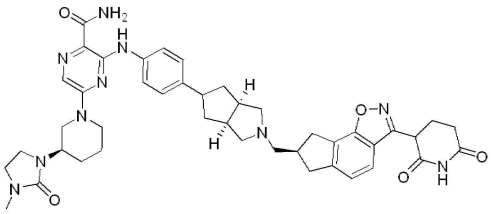
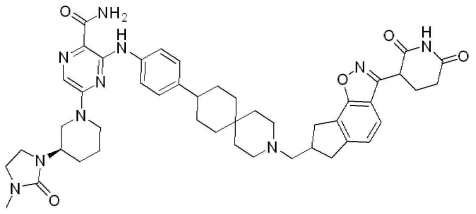
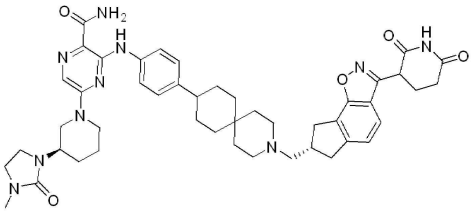
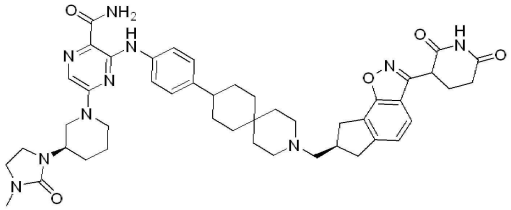
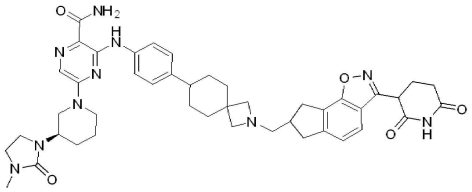
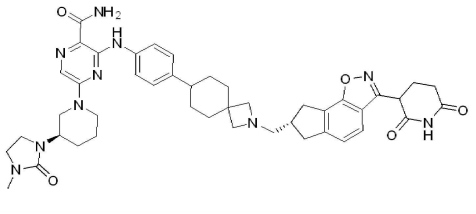
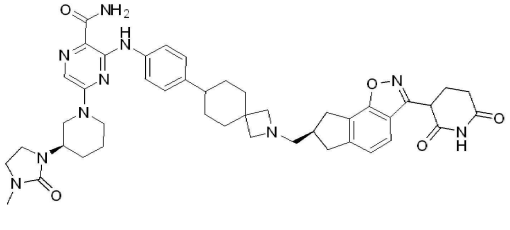
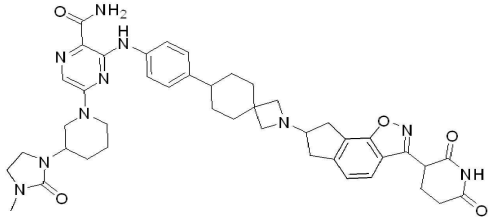
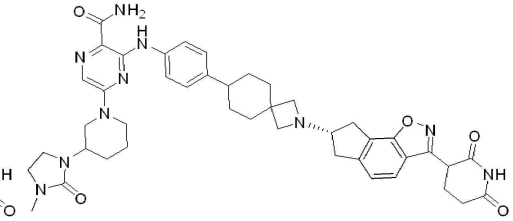
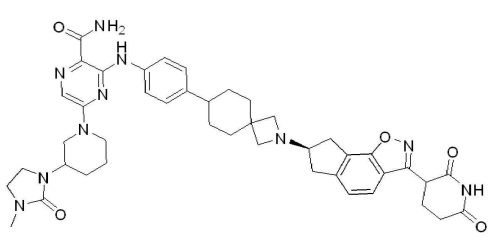
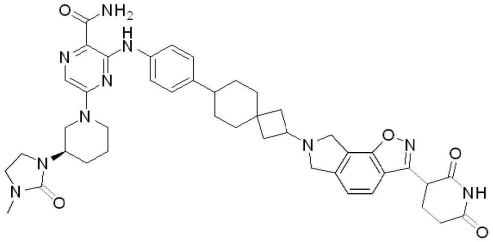


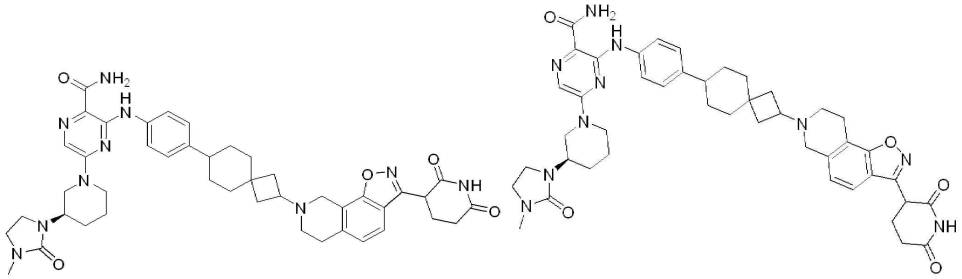


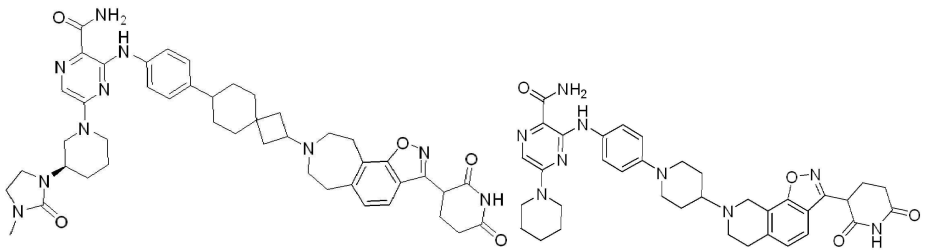


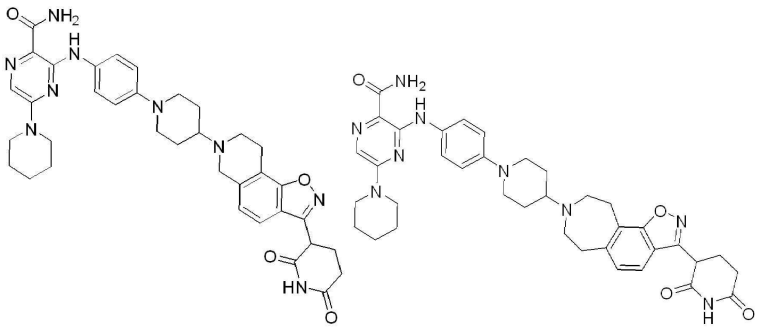


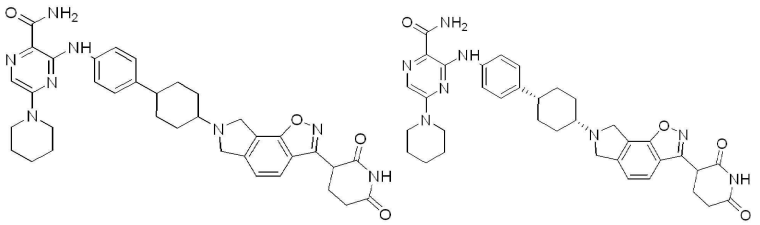


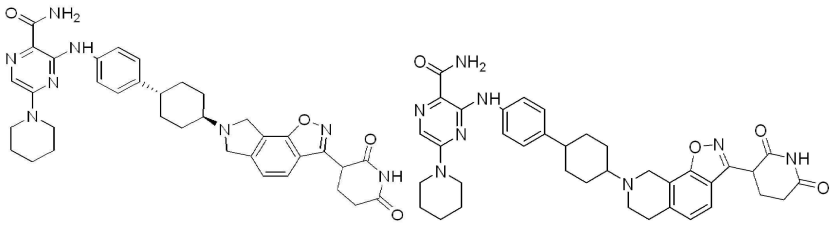















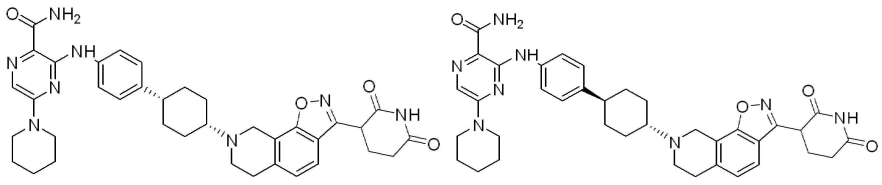


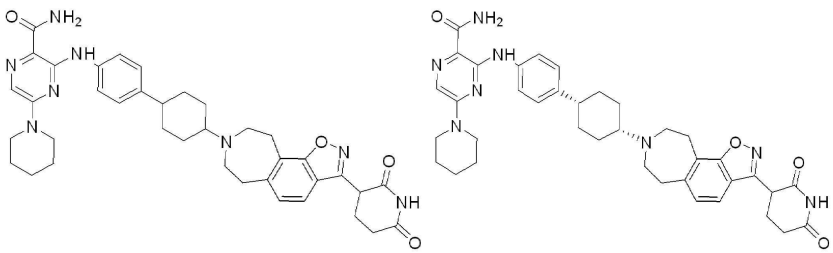


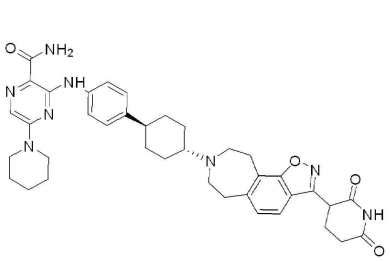


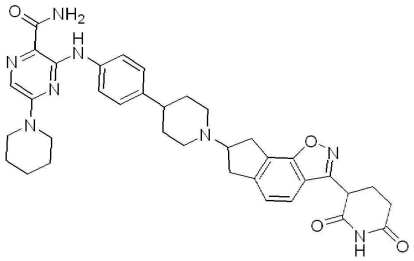


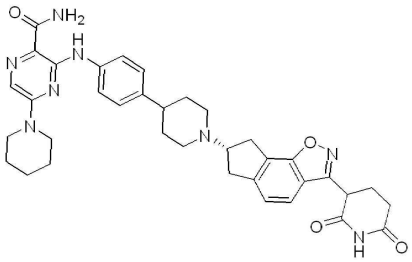


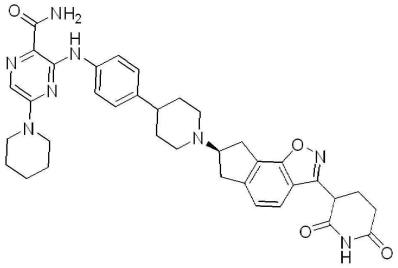


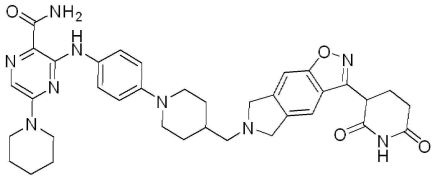


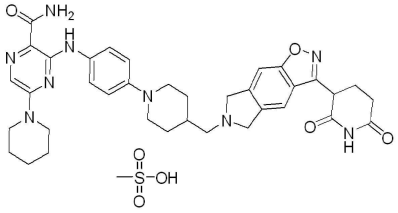


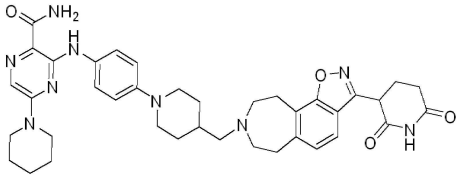


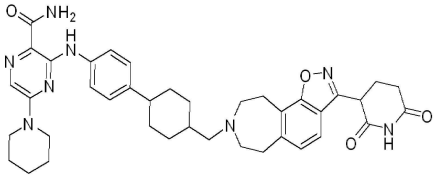


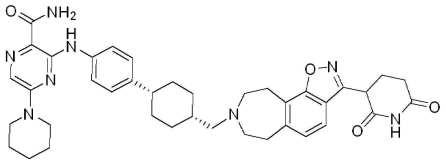


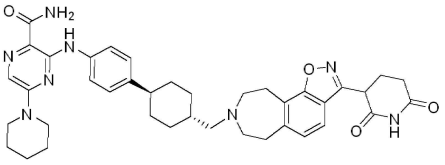


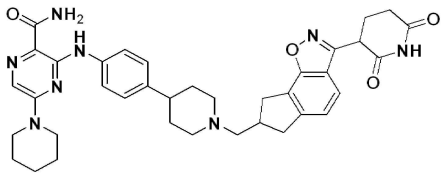


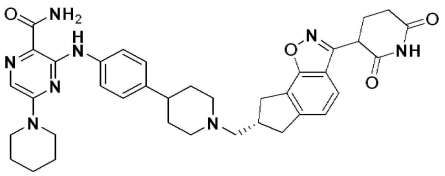


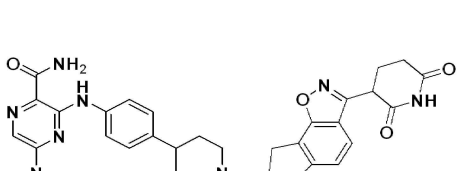


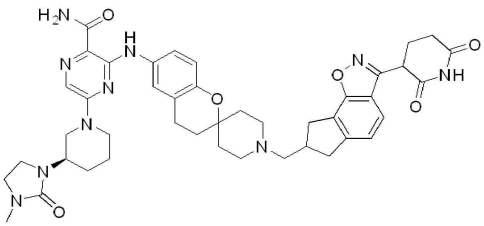


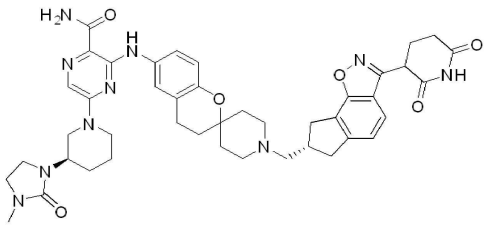


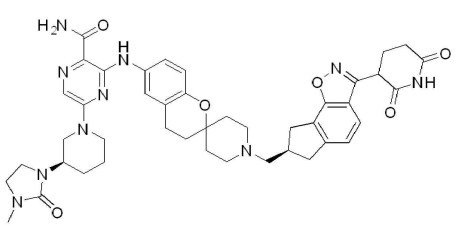


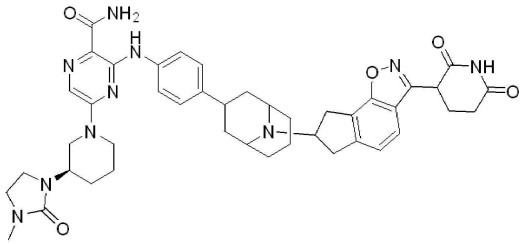


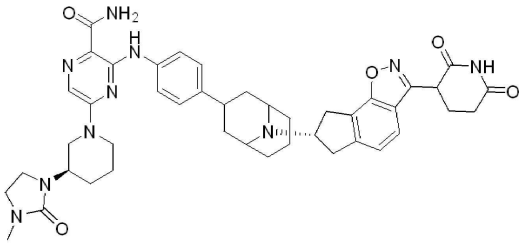


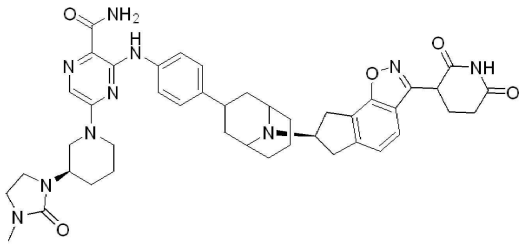


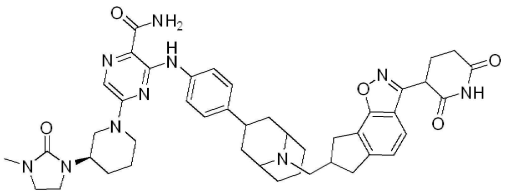


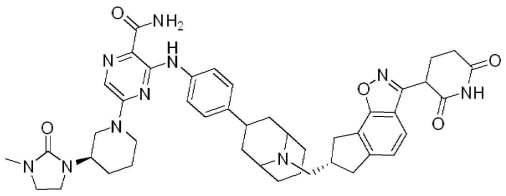


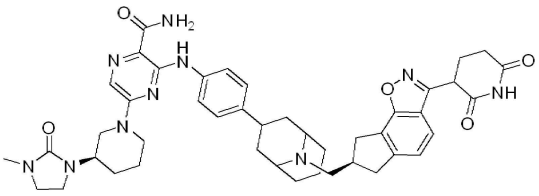


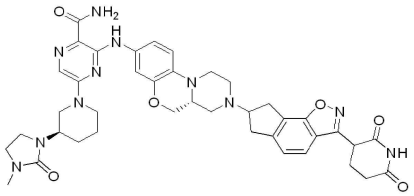


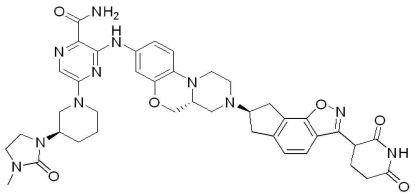


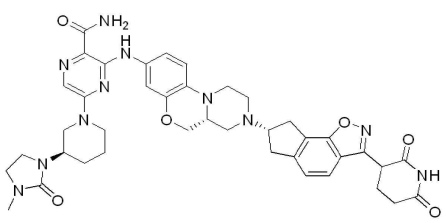


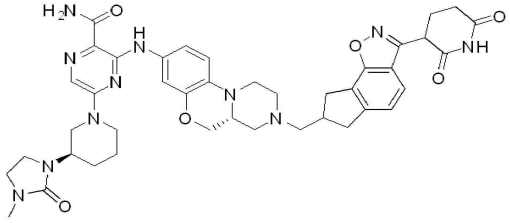


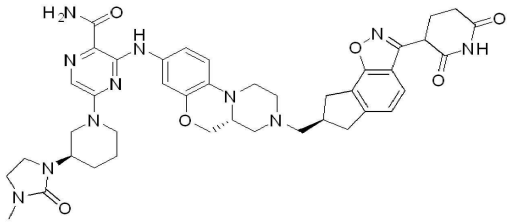


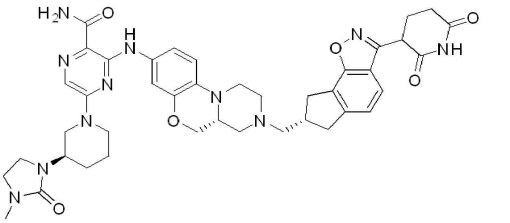


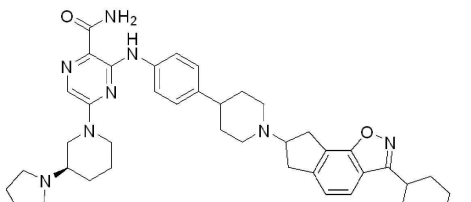


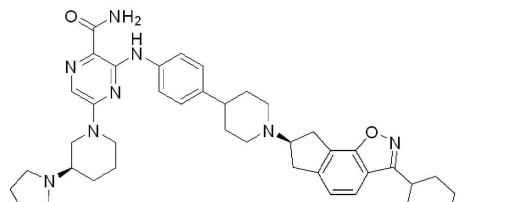


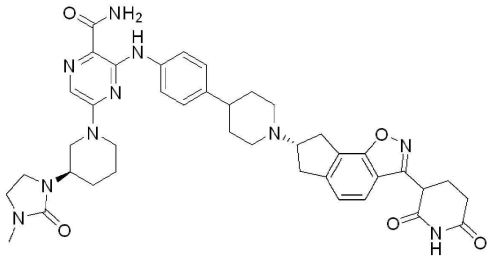


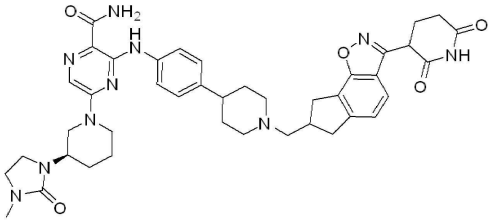


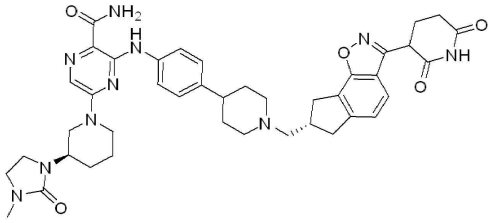


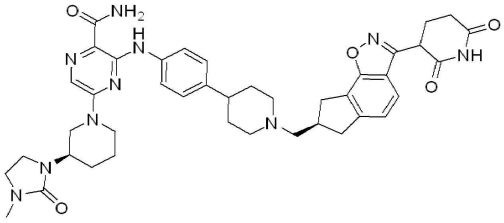


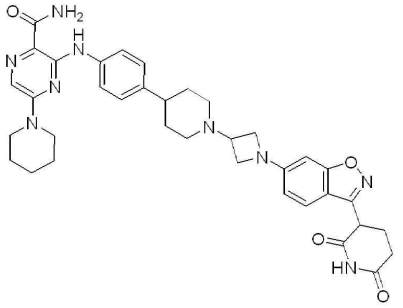


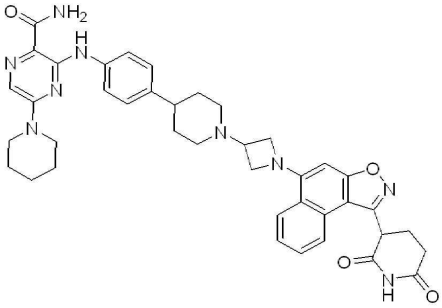


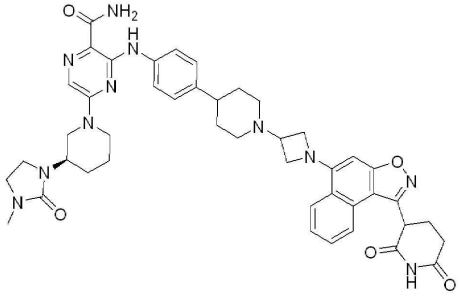


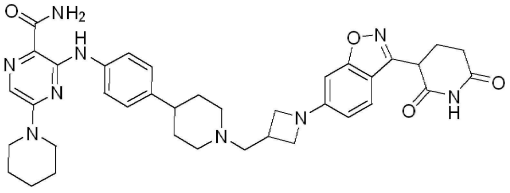


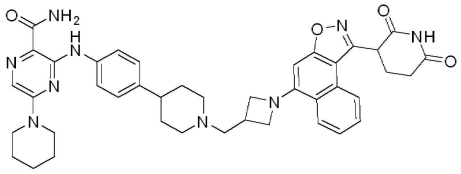


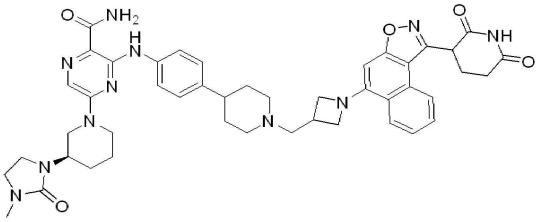


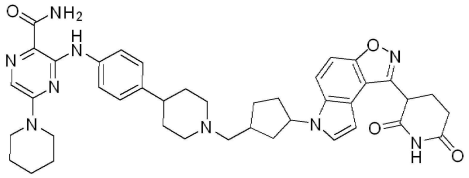


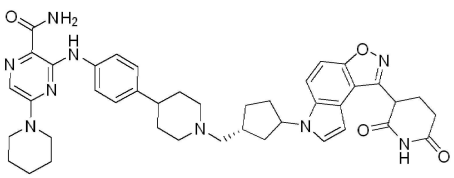


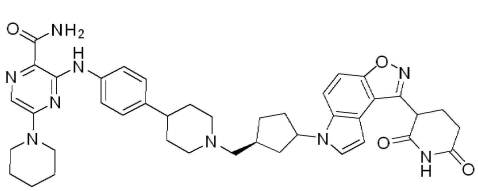


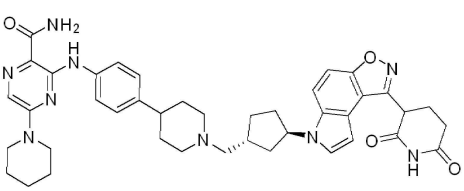




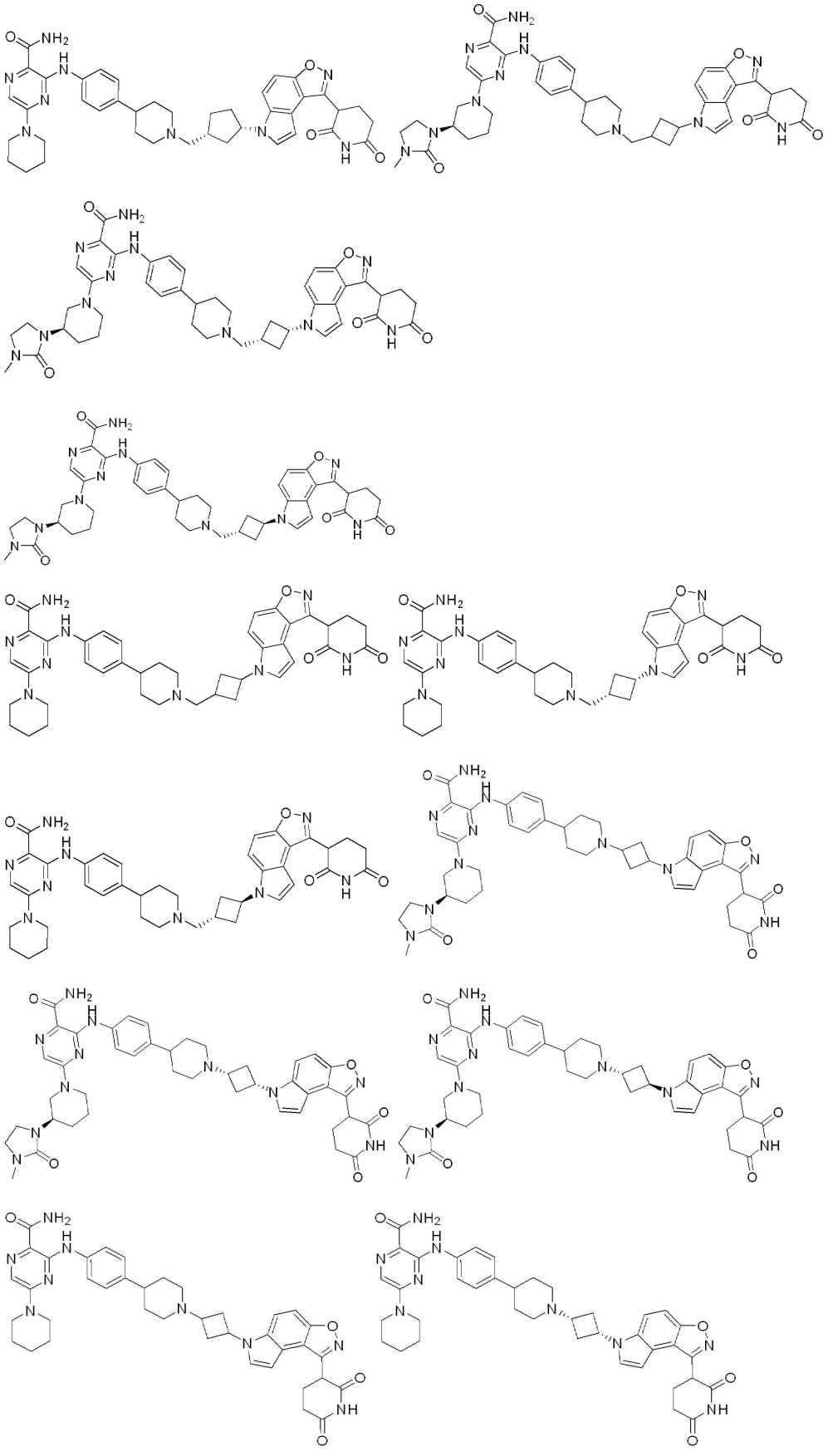




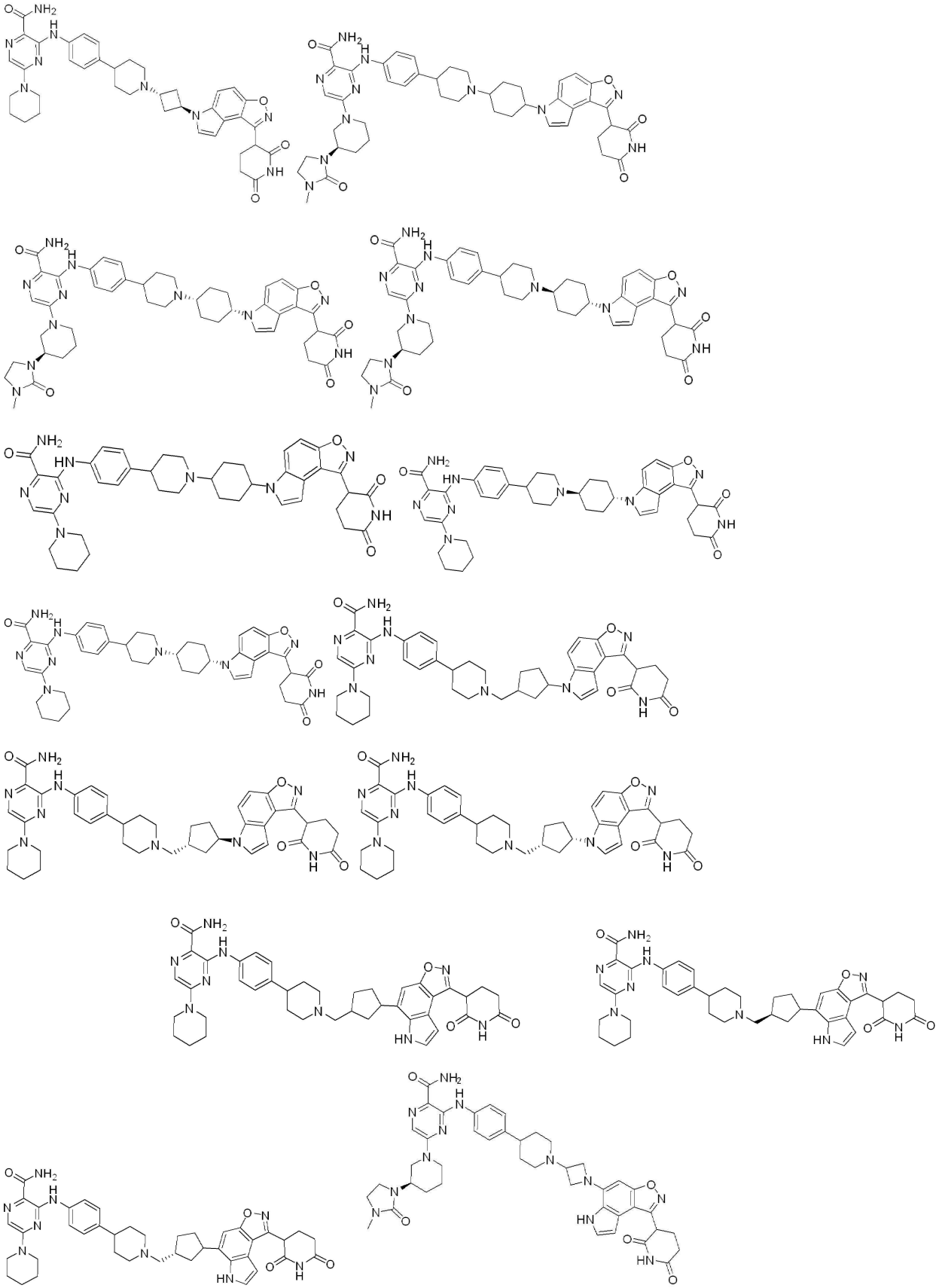


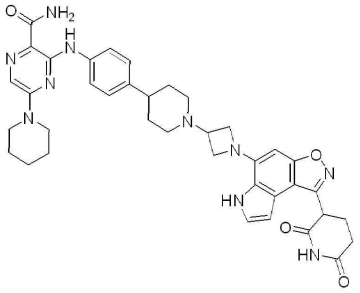


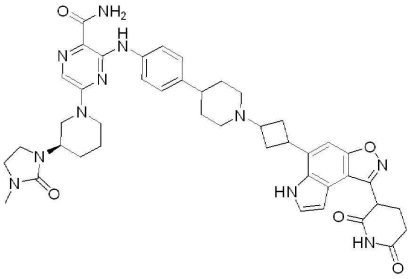
[0234]

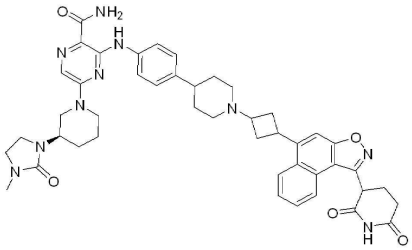


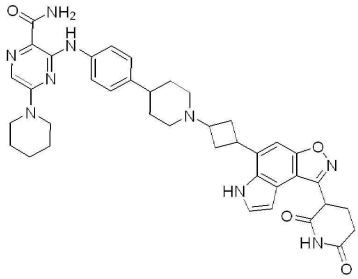
[0235]

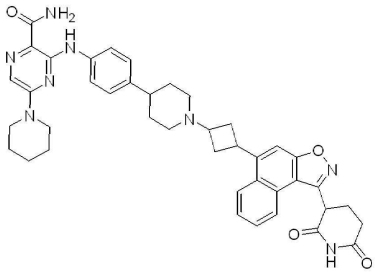


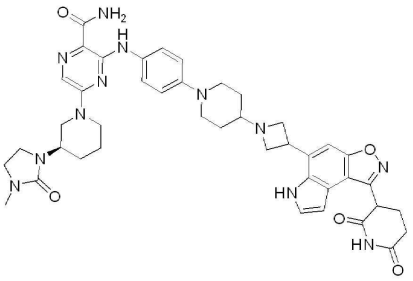


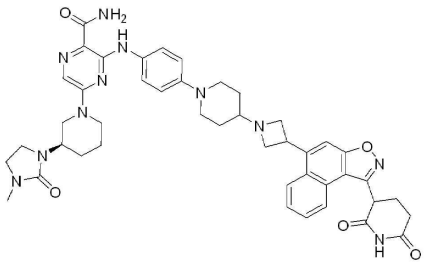


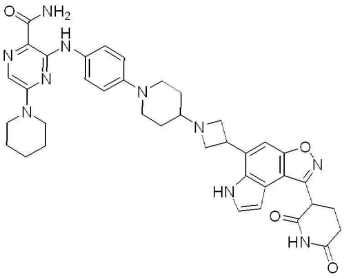


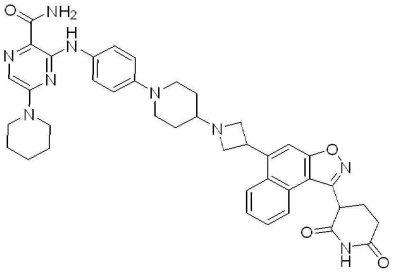


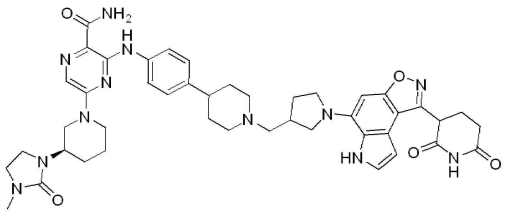


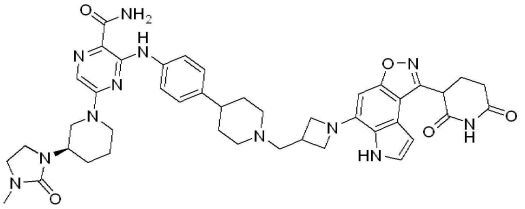


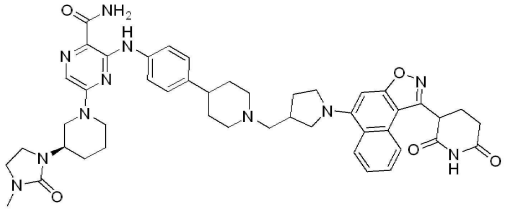


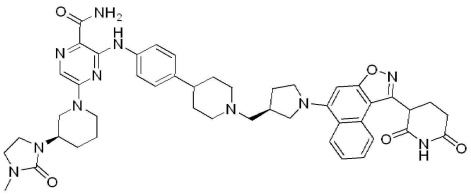


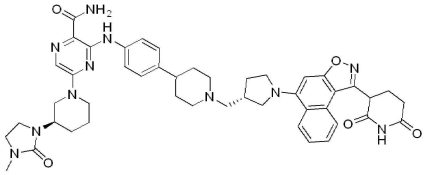


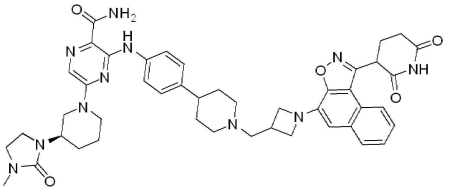


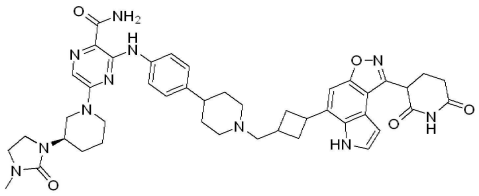


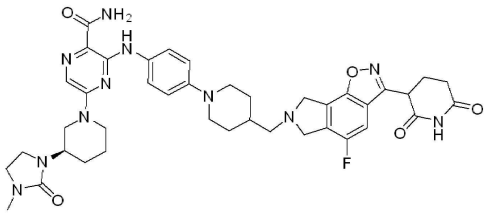


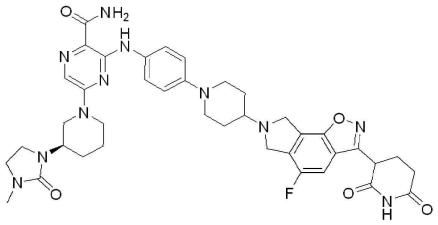


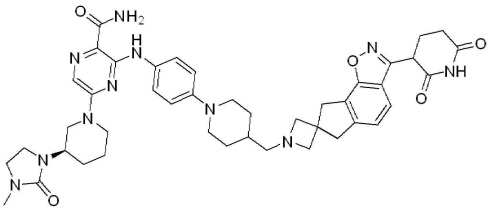


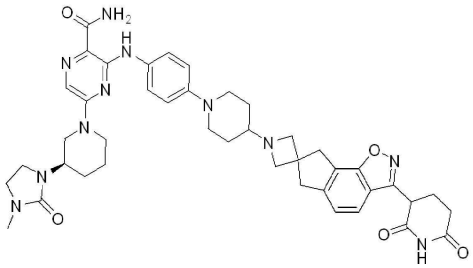


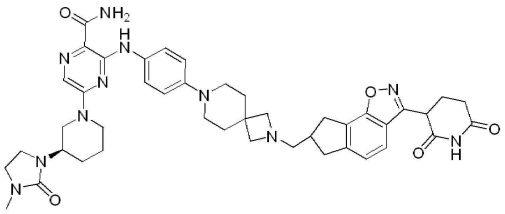


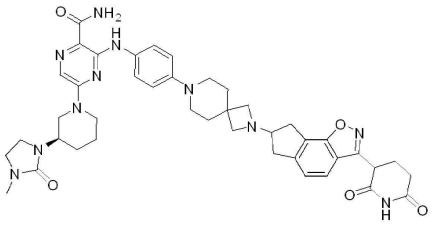


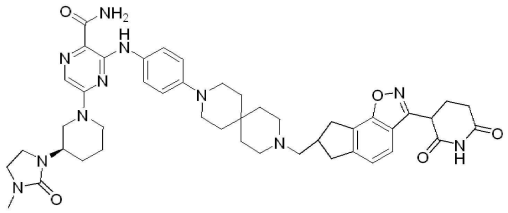


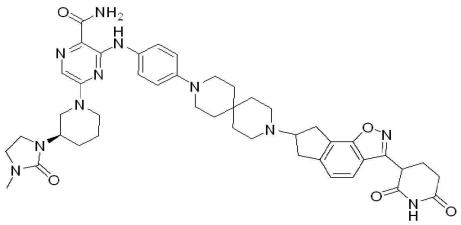


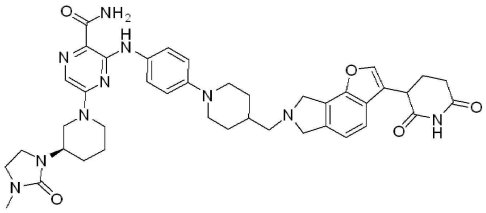




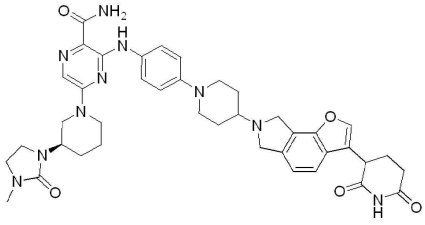








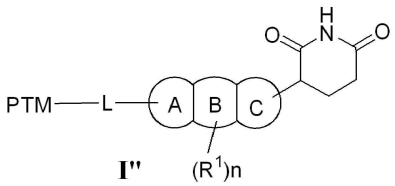
또는

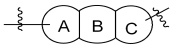
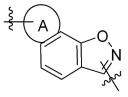
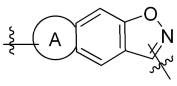
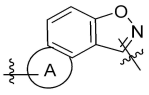
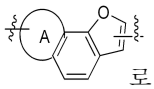


.

[0236] 또 다른 측면에서, 본 출원은 화학식 I''의 화합물, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로,

[0237] [화학식 I'']

[0238] 

[0239] 상기  는  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되고;

[0240] 고리 A는 C_{5-10}사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-8}사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-7}사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-6}사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-10}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-8}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-6}사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

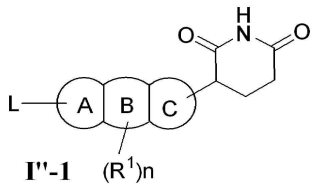
[0241] PTM은 표적 단백질에 결합하는 약물 및 이의 유도체로 이루어진 군에서 선택되고;

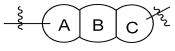
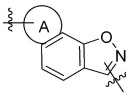
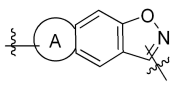
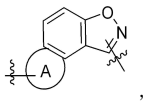
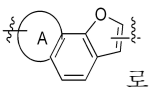
[0242] L은 연결기로부터 선택되고;

[0243] R^1 및 n은 본원에 기재된 바와 같다.

[0244] 또 다른 측면에서, 본 출원은 화학식 I"-1의 화합물, 이의 모이어티, 입체이성질체, 유도체 (예컨대 프로탁 분자), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로,

[0245] [화학식 I"-1]

[0246] 
I"-1 $(R^1)n$

[0247] 상기  는  ,  ,  , 및  로 이루어진 군에서 선택되고;

[0248] 고리 A는 C_{5-10}사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-8}사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-7}사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-6}사이클로알케닐, 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-10}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-8}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-6}사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

[0249] L은 연결기로부터 선택되고;

[0250] R^1 및 n은 본원에 기재된 바와 같다.

[0251] 본 출원의 일부 구현예에서, 상기 화학식 I"-1의 화합물, 이의 모이어티, 입체이성질체, 유도체 (예컨대 프로탁 분자), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 화학식 I"의 화합물, 이의 입체이성질체, 및 이의 약학적으로 허

용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0252] 일부 구현예에서, 고리 A는 C_{5-8} 사이클로알케닐 (또는 C_{5-7} 사이클로알케닐), 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0253] 일부 구현예에서, 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐 및 옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0254] 일부 구현예에서, 고리 A는 C_5 사이클로알케닐, C_6 사이클로알케닐, 5-원, 6-원, 7-원, 8-원 또는 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐 및 옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0255] 일부 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐, 바이사이클로헥세닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 아자스피로옥테닐, 디히드로옥사지닐, 아자스피로노네닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐 및 옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0256] 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 C_{5-8} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 C_{5-7} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 6-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 5-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 6-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 7-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 8-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 9-원 헤테로사이클로알케닐로부터 선택된다.

[0257] 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐, 바이사이클로헥세닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 디히드로옥사지닐, 테트라히드로아제피닐, 아자스피로옥테닐, 및 아자스피로노네닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0258] 일부 구체적인 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐 및 바이사이클로헥세닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 디히드로피롤릴, 디히드로옥사지닐, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 아자스피로옥테닐, 및 아자스피로노네닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0259] 일부 구현예에서, 고리 A는 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 푸라닐, 및 옥사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0260] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 C_{5-7} 사이클로알케닐, 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0261] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0262] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 C_5 사이클로알케닐, 5-원, 6-원, 7-원 또는 8-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

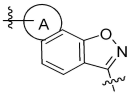
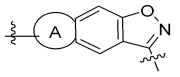
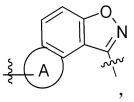
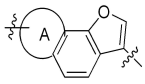
[0263] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 아자스피로옥텐, 페닐, 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

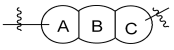
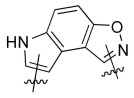
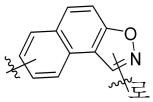
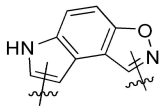
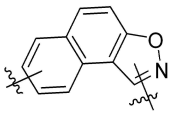
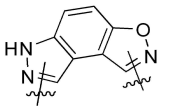
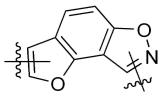
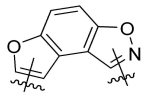
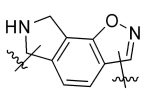
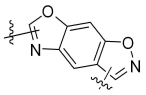
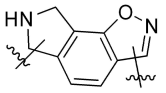
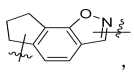
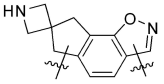
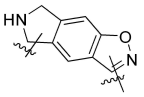
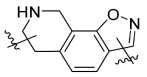
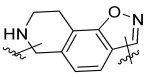
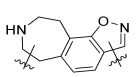
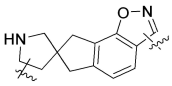
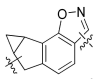
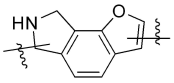
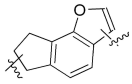
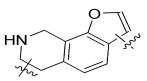
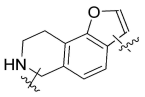
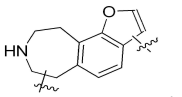
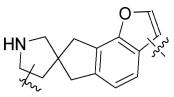
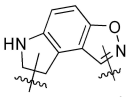
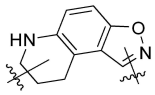
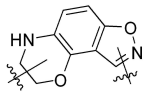
[0264] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

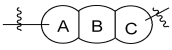
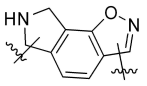
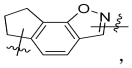
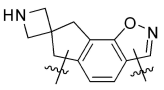
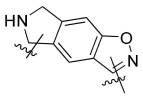
[0265] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 및 아자스피로옥텐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0266] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 및 아자스피로옥텐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

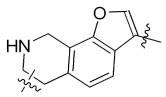
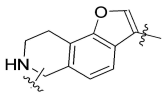
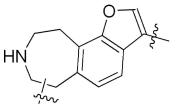
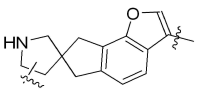
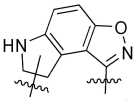
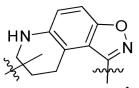
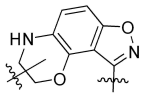
[0267] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 페닐 및 피롤릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

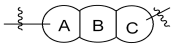
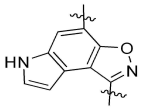
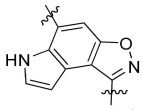
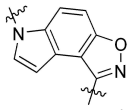
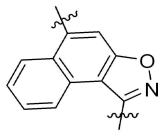
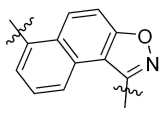
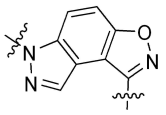
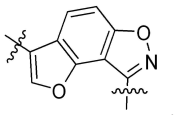
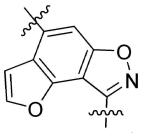
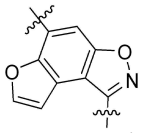
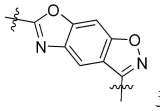
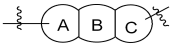
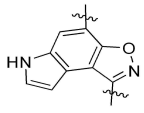
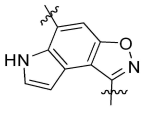
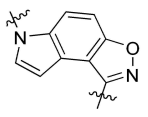
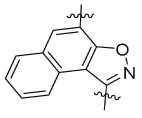
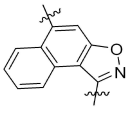
[0268] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

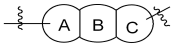
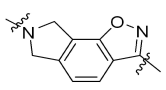
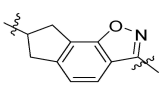
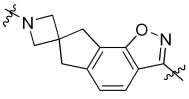
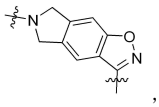
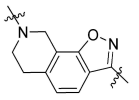
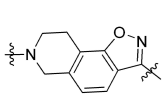
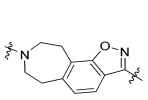
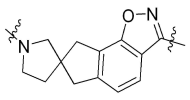
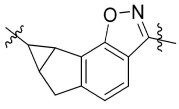
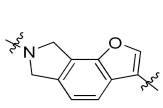
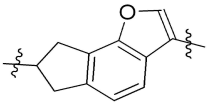
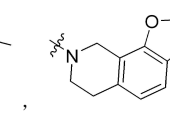
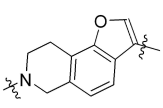
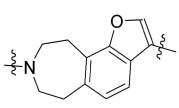
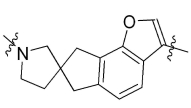
[0269] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고; 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0270] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

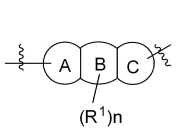
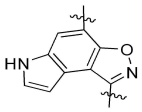
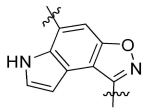
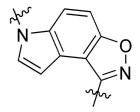
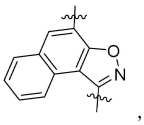
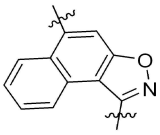
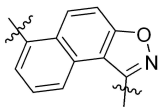
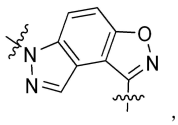
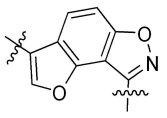
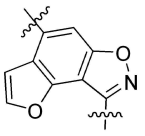
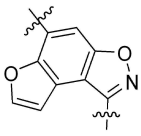
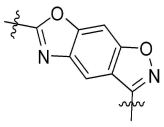
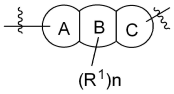
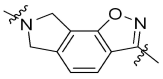
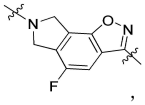
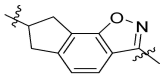
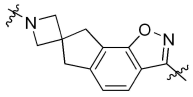
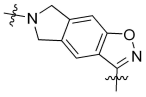
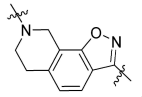
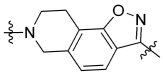
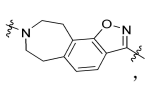
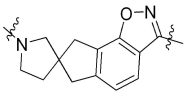
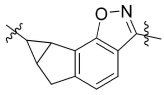
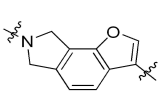
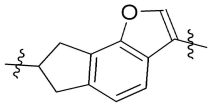
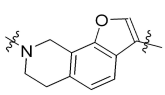
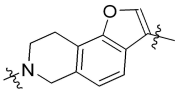
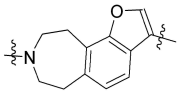
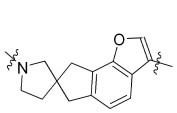
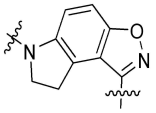
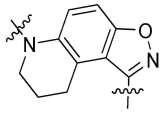
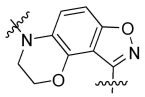
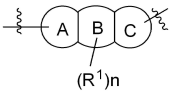
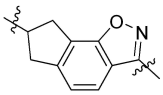
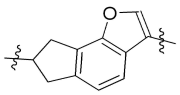
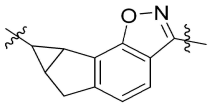
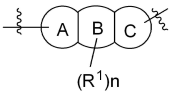
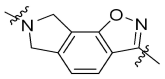
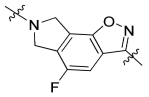
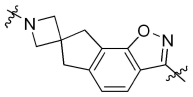
[0271] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 는 , , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 는 , , , , , , , , , , ,

 ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0272] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

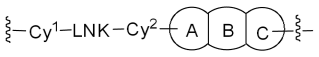
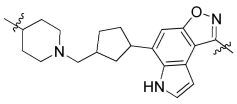
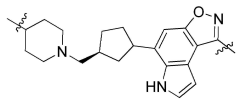
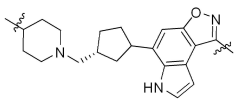
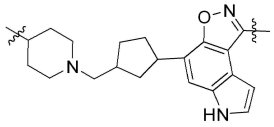
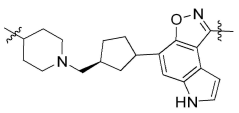
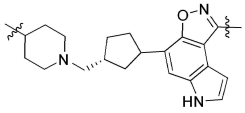
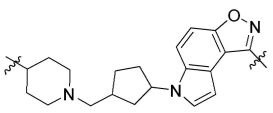
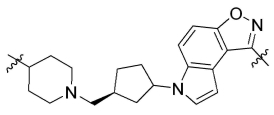
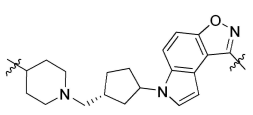
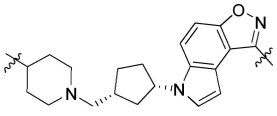
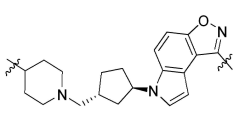
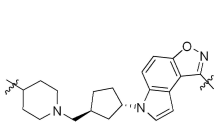
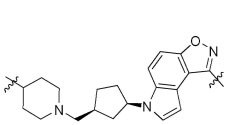
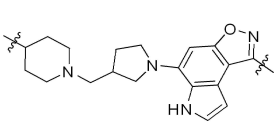
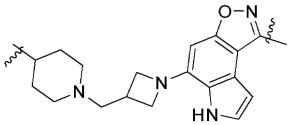
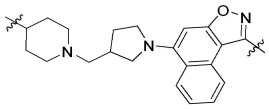
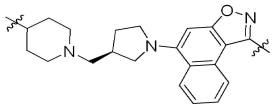
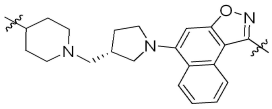
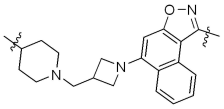
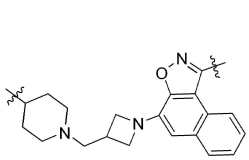
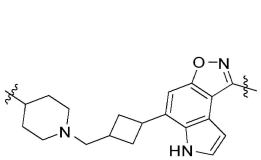
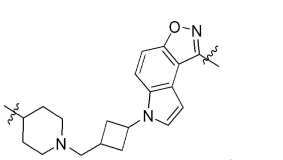
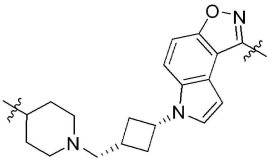
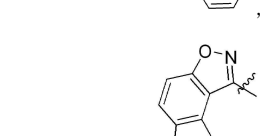
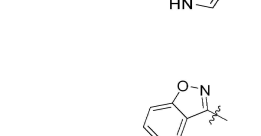
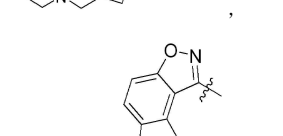
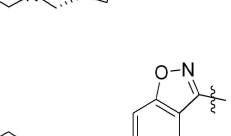
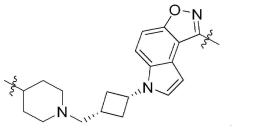
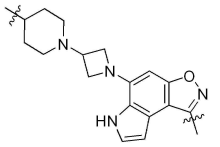
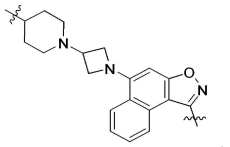
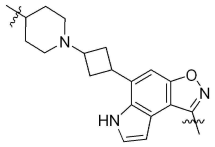
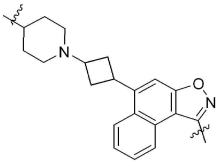
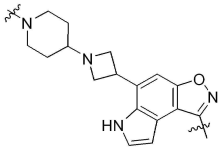
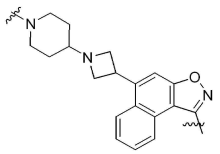
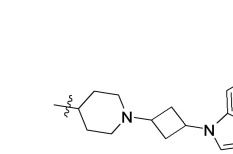
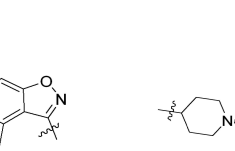
일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티 는 , , , , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다.

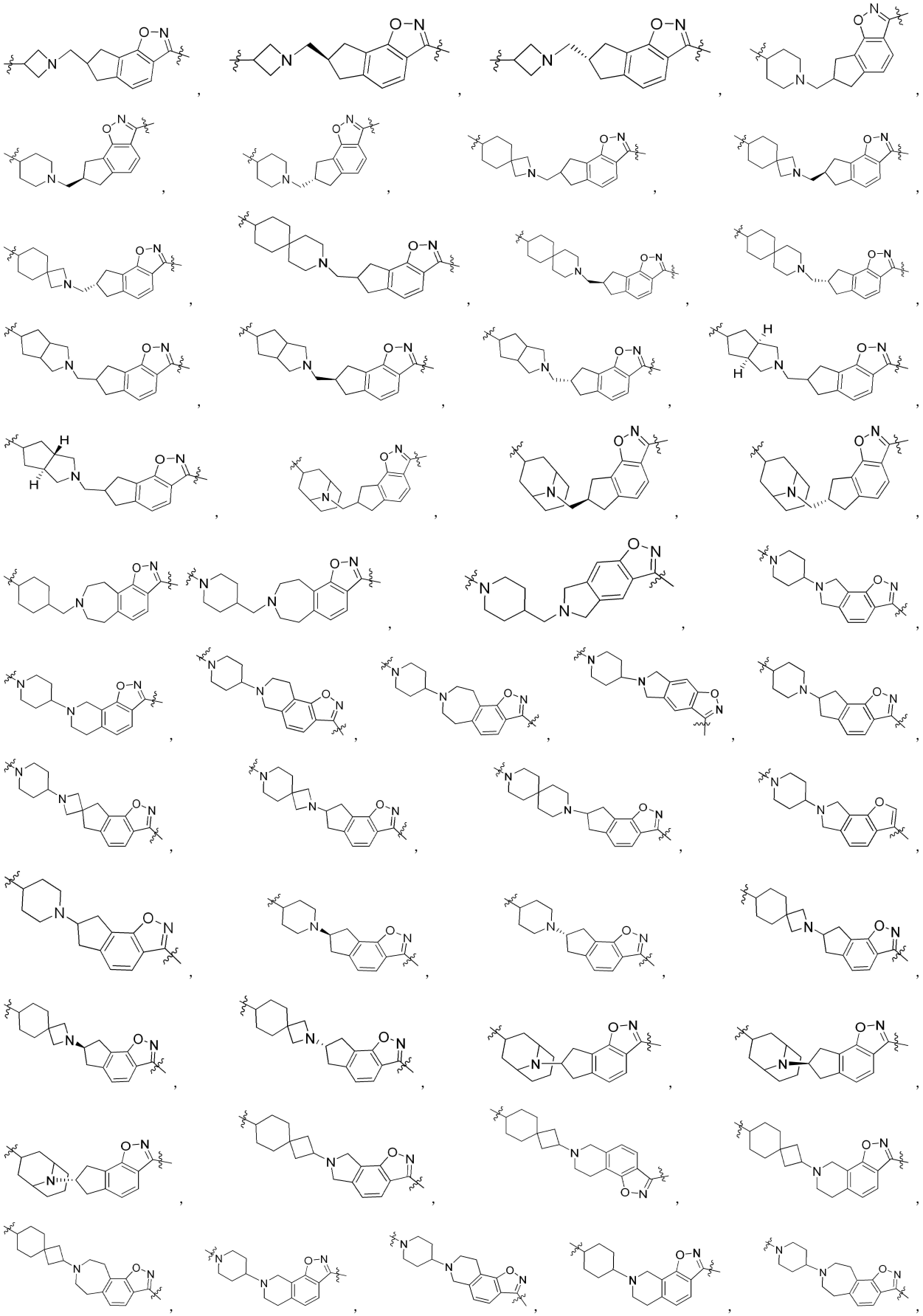
[0273] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 는 , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택되고; 일부 구현예에서, 구조적 모이어티

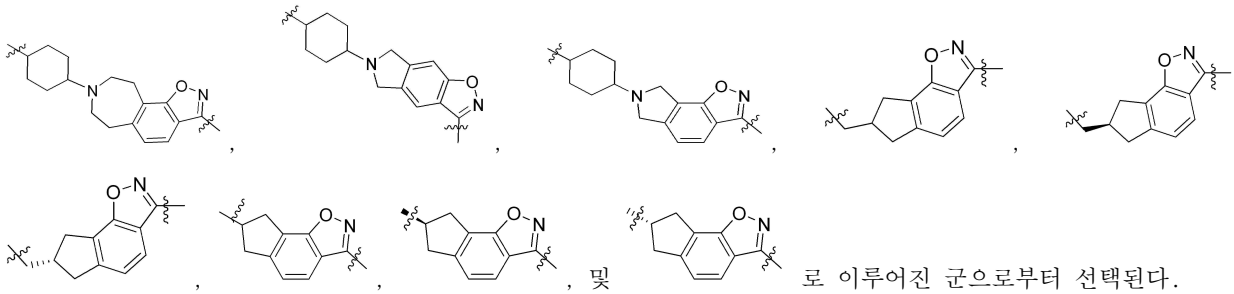

는 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 및 
로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 
는 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 및 
로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 
는 
, 
, 및 
로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 
는 
, 
, 
,
,
,
,
,
,
,
,
,
,
,
,
, 및
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0274] 일부 다른 구현예에서, 구조적 모이어티
는
,
,
,
,
,
,
,
, 및
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

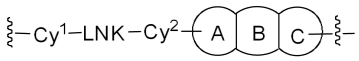
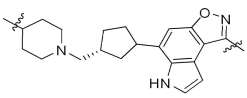
[0275] 일부 구현예에서, L은 $-Cy^1-LNK-Cy^2-LNK-$, $-Cy^1-LNK-Cy^2-$, 및 $-Cy^1-Cy^2-LNK-$로 이루어진 군으로부터 선택되고; 일부 구현예에서, L은 $-Cy^1-LNK-Cy^2-$로부터 선택되고; 일부 구현예에서, Cy^1, LNK, Cy^2, $-Cy^1-LNK-$, $-LNK-Cy^2-$, $-Cy^1-Cy^2-$, 또는 $-Cy^1-LNK-Cy^2-$는 본원에 기술된 바와 같고; 추가로, 일부 구현예에서, 모이어티

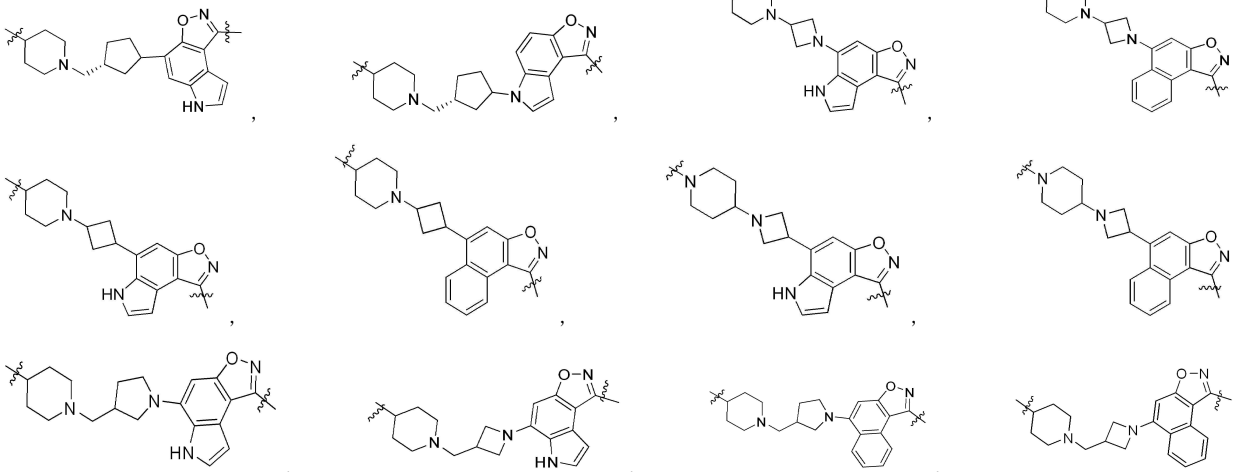

는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 모이어티 는 , , , , , , , , ,

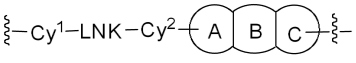
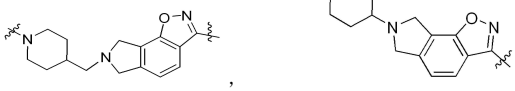


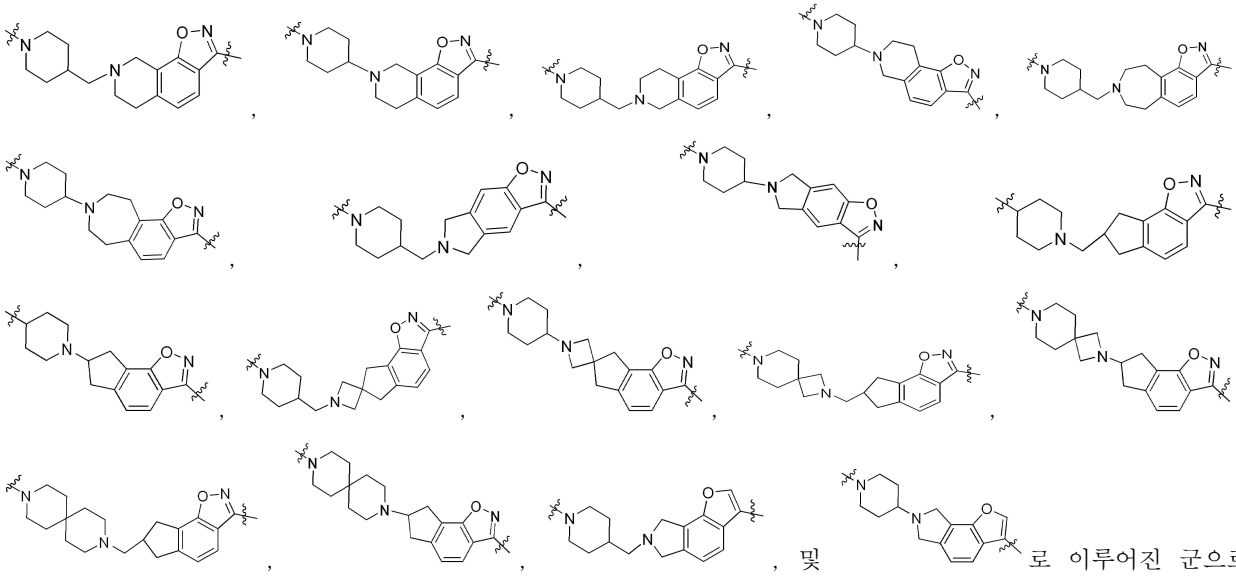


로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0276] 추가로, 일부 다른 구현예에서, 모이어티  는  ,

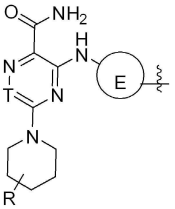


로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는, 모이어티  는  ,

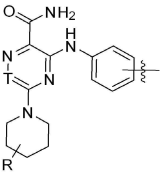


로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0277] 일부 구현예에서, PTM은 본원에 기술된 바와 같다.



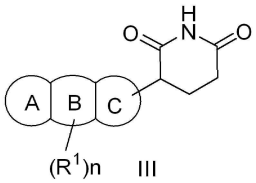
[0278] 일부 구현예에서, PTM은 로부터 선택되고, 상기 R, T 또는 고리 E는 본원에 기술된 바와 같다.



[0279] 일부 구현예에서, PTM은 로부터 선택되고, 여기서 R 또는 T는 본원에 기술된 바와 같다.

[0280] 또 다른 측면에서, 본 출원은 하기 화학식 III의 화합물, 이의 모이어티, 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체), 이의 유도체 (예컨대 프로탁 분자), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서,

[0281] [화학식 III]



[0282] III

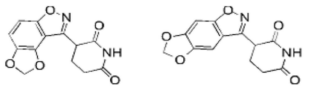
[0283] 상기 고리 A는 C_{5-10} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0284] 고리 B는 페닐로부터 선택되고;

[0285] 고리 C는 이속사졸릴 및 푸라닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0286] n은 본원에 정의된 바와 같고;

[0287] 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, C_{1-4} 알콕시, -CHO, C_{3-6} 사이클로알킬, 3-원 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C_{3-6} 사이클로알킬, 3-원 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{1-4} 알킬은 할로겐, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-4} 알킬-OH로 임의로 치환된다.

[0288] 일부 구현예에서, 화학식 III의 화합물은 하기 화합물로부터 선택되지 않는다:  .

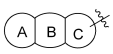
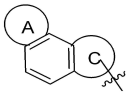
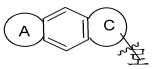
[0289] 일부 구현예에서, 헤테로사이클로알케닐은 적어도 하나의 N 원자를 포함한다.

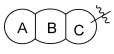
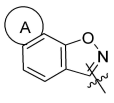
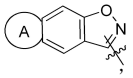
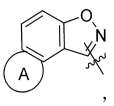
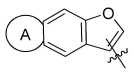
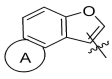
[0290] 일부 구현예에서, 고리 A는 C_{5-8} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

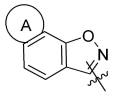
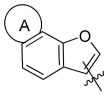
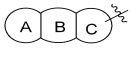
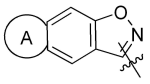
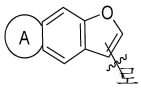
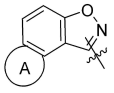
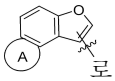
[0291] 고리 A는 C_{5-7} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

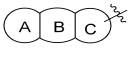
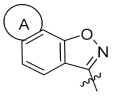
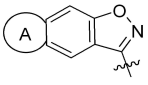
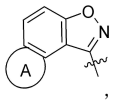
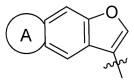
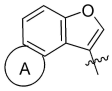
[0292] 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는

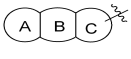
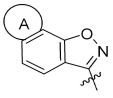
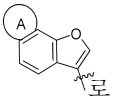
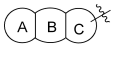
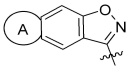
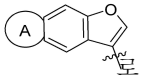
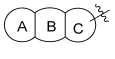
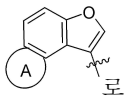
[0293] 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

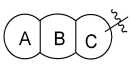
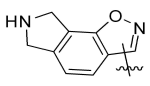
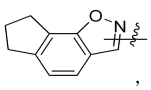
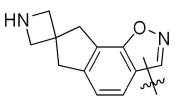
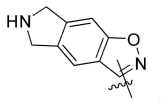
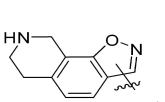
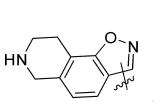
[0294] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

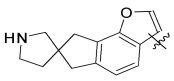
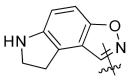
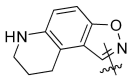
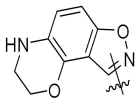
[0295] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0296] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0297] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

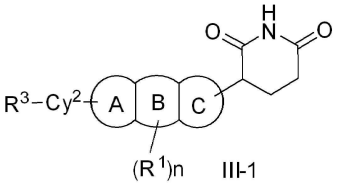
[0298] 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구체적인 구현예에서, 구조적 모이어티  는  및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0299] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , ,


, 
, 
, 및 
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0300] 또 다른 측면에서, 본 출원은 하기 화학식 III-1의 화합물, 모이어티, 이성질체 (예를 들어, 입체이성질체), 이의 유도체 (예컨대 프로탁 분자), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서:

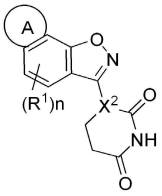
[0301] [화학식 III-1]

[0302] 
III-1

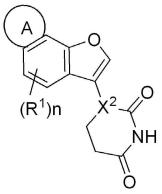
[0303] 상기 R^3는 옥소, 히드록시, $-(CH_2)_m-CHO$, 및 히드록시 C_{1-5} 알킬렌으로 이루어진 군으로부터 선택되고, m은 0, 1, 2, 3, 4, 또는 5, 바람직하게는 0이며; Cy^2, 고리 A, 고리 B, 고리 C, R^1, 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0304] 또 다른 측면에서, 본 출원은 하기 화학식 I'''-1a 또는 I'''-2a의 화합물, 모이어티, 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 이의 유도체(예를 들어, 프로탁 분자), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서:

[0305] [화학식 I'''-1a]

[0306] 

[0307] [화학식 I'''-2a]

[0308] 

[0309] 상기,

[0310] 고리 A는 C_{5-10}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-8}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-7}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-6}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고;

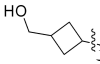
[0311] n은 본원에 정의된 바와 같고;

[0312] 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, C_{1-4} 알콕시, -CHO, C_{3-6} 사이클로알킬, 3-원 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C_{3-6} 사이클로알킬, 3-원 내지 10-원 헤테로사이클로알킬, 또는 C_{1-4} 알킬은 할로겐, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-4} 알킬-OH로 임의로 치환되고; 또는 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, C_{1-4} 알콕시, -CHO, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 C_{1-4} 알킬은 할로겐, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-4} 알킬-OH로 임의로 치환되고;

[0313] X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0314] 몇몇 구현예에서, 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, C_{1-3} 알콕시, -CHO, C_{3-4} 사이클로알킬, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C_{3-4} 사이클로알킬, 또는 C_{1-3} 알킬은 할로겐, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-3} 알킬-OH로 임의로 치환된다.

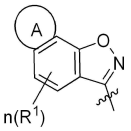
[0315] 일부 구현예에서, 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, 메톡시, -CHO, 사이클로부틸, 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 사이클로부틸 또는 메틸은 할로겐, -OH, $-NH_2$, 또는 CH_2OH로 임의로 치환된다.

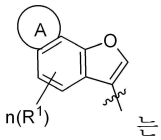
[0316] 일부 구현예에서, 각각의 R^1은 독립적으로 F, -OH, $-NH_2$, $-CH_2OH$, =O, -CHO, $-CH_2NH_2$, 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

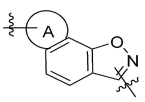
[0317] 몇몇 구체적인 구현예에서, 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, 메톡시, -CHO, 및 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C_{1-3} 알킬은 할로겐, -OH, 또는 $-NH_2$로 임의로 치환된다.

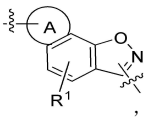
[0318] 몇몇 구체적인 구현예에서, 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, 메톡시, -CHO, 및 메틸로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 메틸은 -OH 또는 $-NH_2$로 임의로 치환된다.

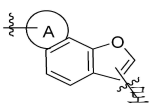
[0319] 일부 구체적인 구현예에서, 각각의 R^1은 독립적으로 F, -OH, $-NH_2$, $-CH_2OH$, =O, -CHO, 및 $-CH_2NH_2$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

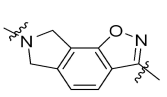
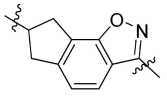
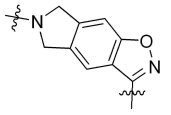
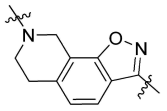
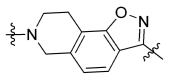
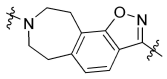
[0320] 일부 구현예에서, 모이어티 

또는 

는 

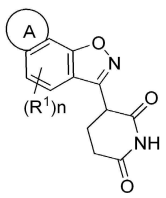
, 

, 및 

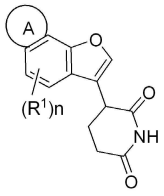
로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는, 상기 모이어티는  ,  ,  ,  ,  , 및  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0321] 또 다른 측면에서, 본 출원은 하기 화학식 I'''-1 또는 I'''-2의 화합물, 모이어티, 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 이의 유도체(예컨대 프로탁 분자), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서:

[0322] [화학식 I'''-1]

[0323] 

[0324] [화학식 I'''-2]



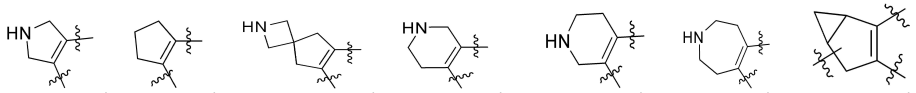
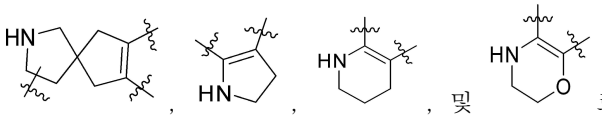
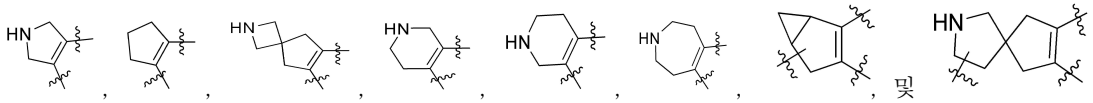
[0325]

[0326] 상기 고리 A는 C_{5-10}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-8}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-7}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-6}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고; R^1, 및 n은 본원에 정의된 바와 같다.

[0327] 일부 구현예에서, 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 C_5 사이클로알케닐, C_6 사이클로알케닐, 5-원, 6-원, 7-원, 8-원, 및 9-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0328] 일부 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐, 바이사이클로헥세닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 디히드로옥사지닐, 아자스피로옥테닐, 및 아자스피로노네닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

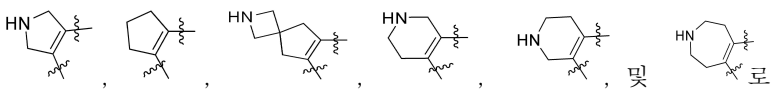
[0329] 일부 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐 및 바이사이클로헥세닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 디히드로옥사지닐, 아자스피로옥테닐, 및 아자스피로노네닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0330] 일부 구현예에서, 고리 A는  ,  , , 및 로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 A는  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

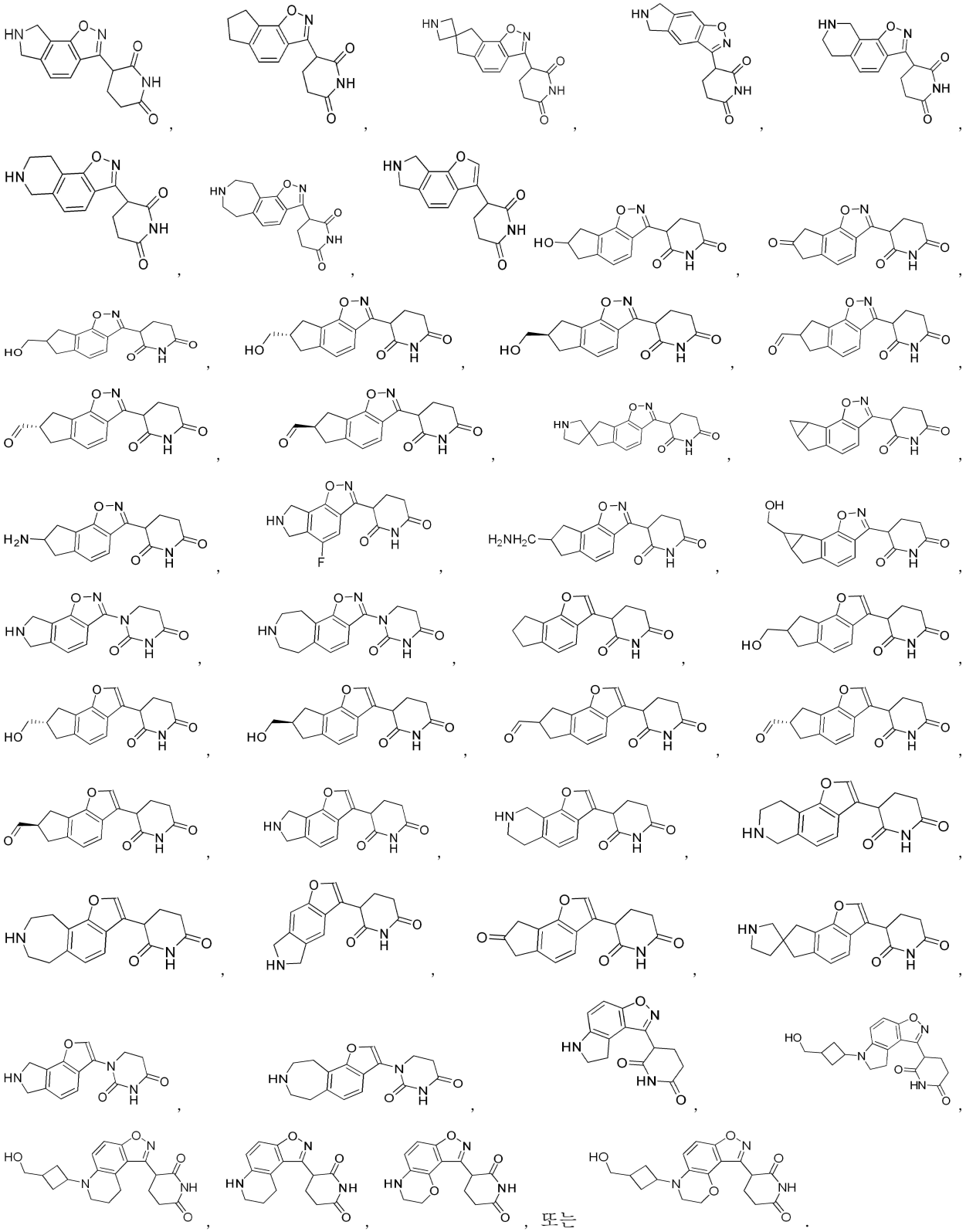
[0331] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 C_{5-8} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐 및 5-원 내지 8-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 C_5 사이클로알케닐, 5-원, 6-원, 7-원, 및 8-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0332] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐, 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 및 아자스피로옥텐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0333] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는 사이클로펜테닐로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 고리 A는 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 테트라히드로아제피닐, 및 아자스피로옥텐으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

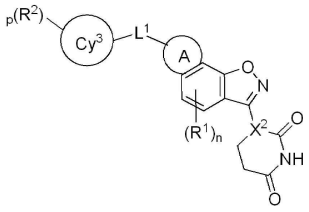
[0334] 일부 다른 구현예에서, 고리 A는  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0335] 본 출원은 하기 화합물, 모이어티, 입체이성질체, 이의 유도체 (예컨대, 프로탁 분자), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0336] 

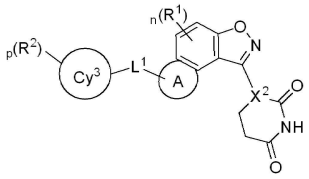
[0337] 또 다른 측면에서, 본 출원은 하기 화학식 I'''-1c 또는 I'''-2d의 화합물, 모이어티, 입체이성질체, 이의 유도체 (예컨대 프로탁 분자), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서:

[0338] [화학식 I'''-1c]



[0339]

[0340] [화학식 I'''-2d]



[0341]

[0342] 상기 고리 A, n, 및 R^1은 본원에 정의된 바와 같고;

[0343] X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0344] L^1은 C_{0-3} 알킬렌으로부터 선택되고;

[0345] Cy^3은 C_{3-8} 사이클로알킬 및 3-원 내지 8-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0346] R^2는 -CHO, OH, SH, NH_2, COOH, 및 하나 이상의 SH, OH, 또는 NH_2로 치환된 C_{1-6} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0347] p는 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

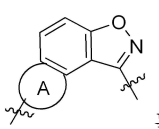
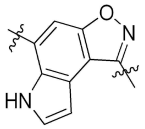
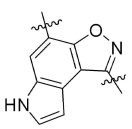
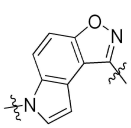
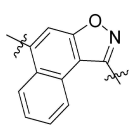
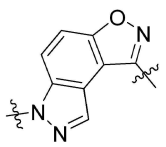
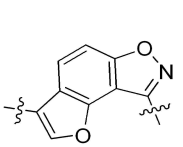
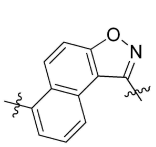
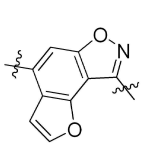
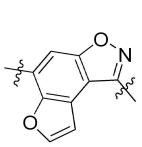
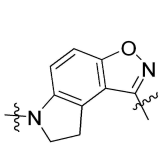
[0348] 일부 구현예에서, 고리 A는 C_{5-9} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

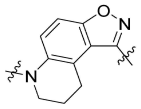
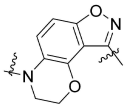
[0349] 일부 구현예에서, 고리 A는 C_{5-7} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0350] 일부 구현예에서, 고리 A는 C_{5-6} 사이클로알케닐, 5-원 내지 9-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 내지 6-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0351] 일부 구현예에서, 고리 A는 5-원 내지 6-원 헤테로사이클로알케닐, 페닐, 및 5-원 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0352] 일부 구현예에서, 고리 A는 디히드로피롤릴, 테트라히드로피리디닐, 디히드로옥사지닐, 페닐, 피롤릴, 피라졸릴, 및 푸라닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0353] 일부 구현예에서, 모이어티  는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,


, 및 
로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0354] 일부 구현예에서, L^1은 단일 결합 및 $-CH_2-$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0355] 일부 구현예에서, Cy^3은 C_{3-6} 사이클로알킬 및 4-원 내지 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0356] 일부 구현예에서, Cy^3은 C_{4-6} 사이클로알킬, 4-원 헤테로사이클로알킬, 및 6-원 헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0357] 일부 구현예에서, Cy^3은 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제티디닐 및 피페리디닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0358] 일부 구현예에서, R^2는 -CHO, OH, 및 하나 이상의 OH 또는 NH_2로 치환된 C_{1-3} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

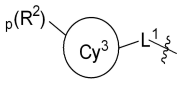
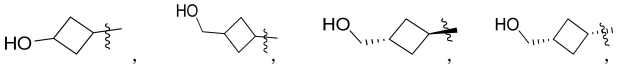
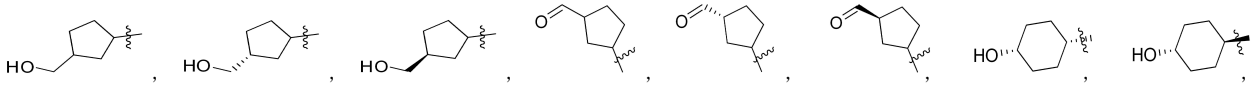
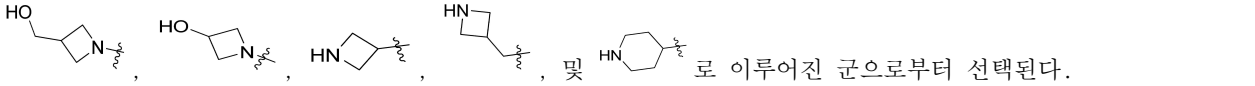
[0359] 일부 구현예에서, R^2는 -CHO, OH, 및 하나 이상의 OH로 치환된 메틸로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0360] 일부 구현예에서, R^2는 -CHO, OH 및 $-CH_2OH$로 이루어진 군으로부터 선택된다.

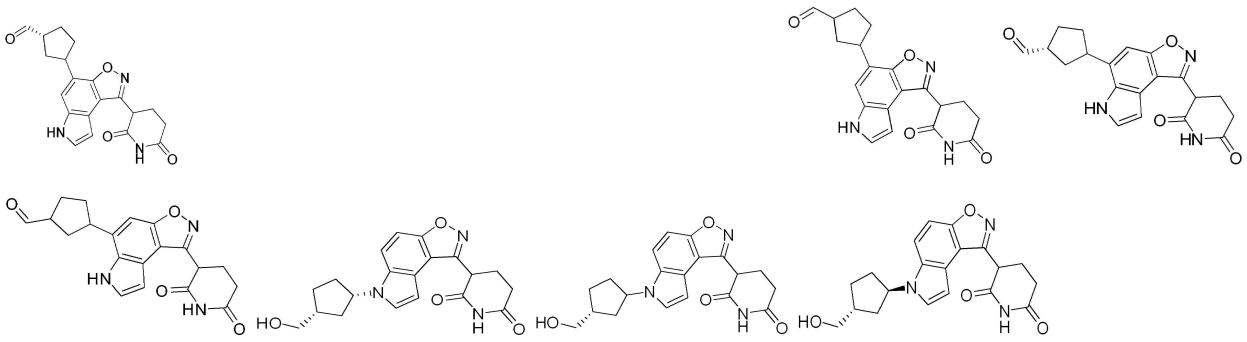
[0361] 일부 구현예에서, X^2는 CH로부터 선택된다.

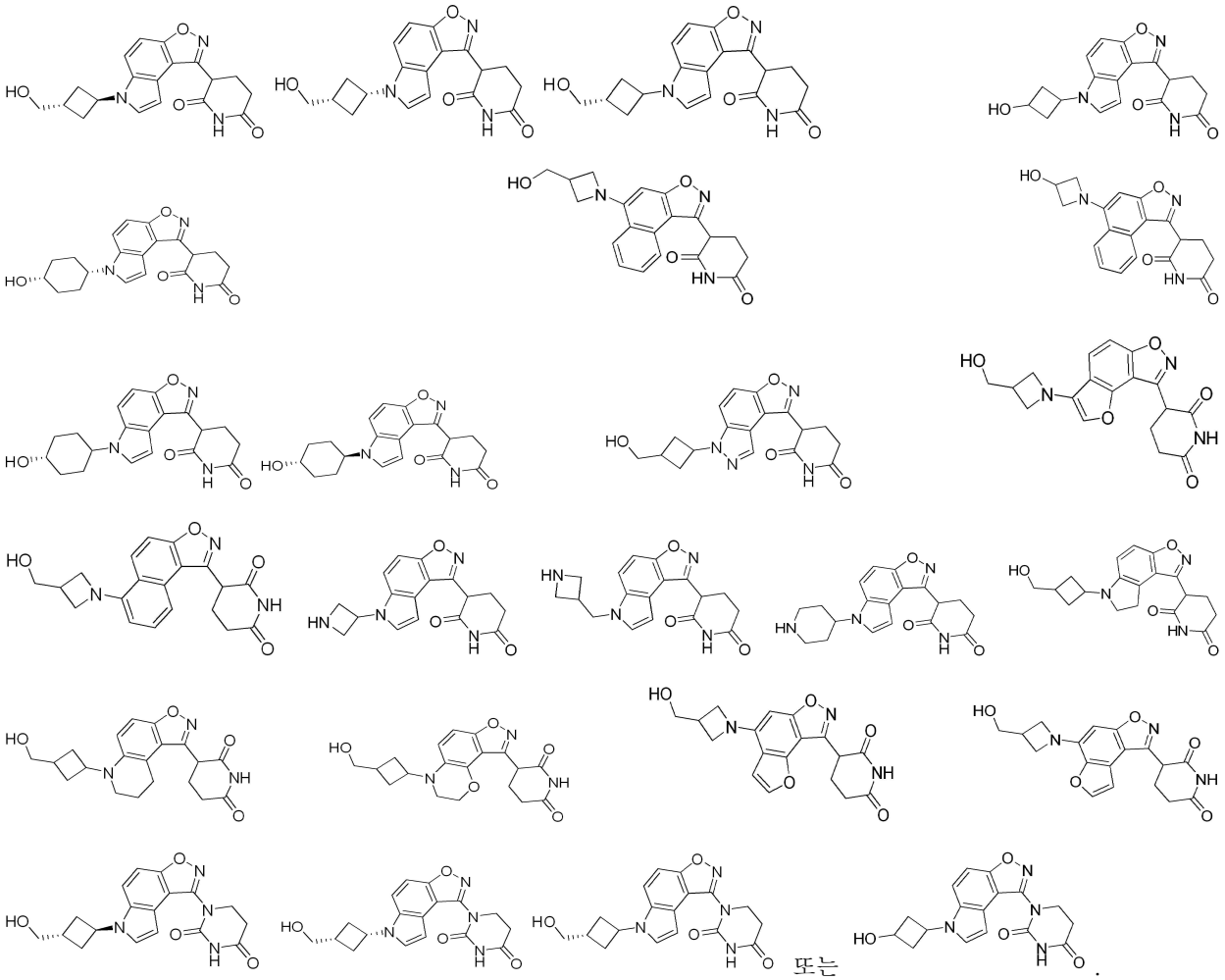
[0362] 일부 구현예에서, p는 0, 1, 및 2로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0363] 일부 구현예에서, p는 0 및 1로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, p는 0으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, p는 1로부터 선택된다.

[0364] 일부 구현예에서, 구조적 모이어티 
는 


로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0365] 본 출원은 하기 화합물, 모이어티, 입체이성질체, 이의 유도체 (예컨대, 프로탁 분자), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서,

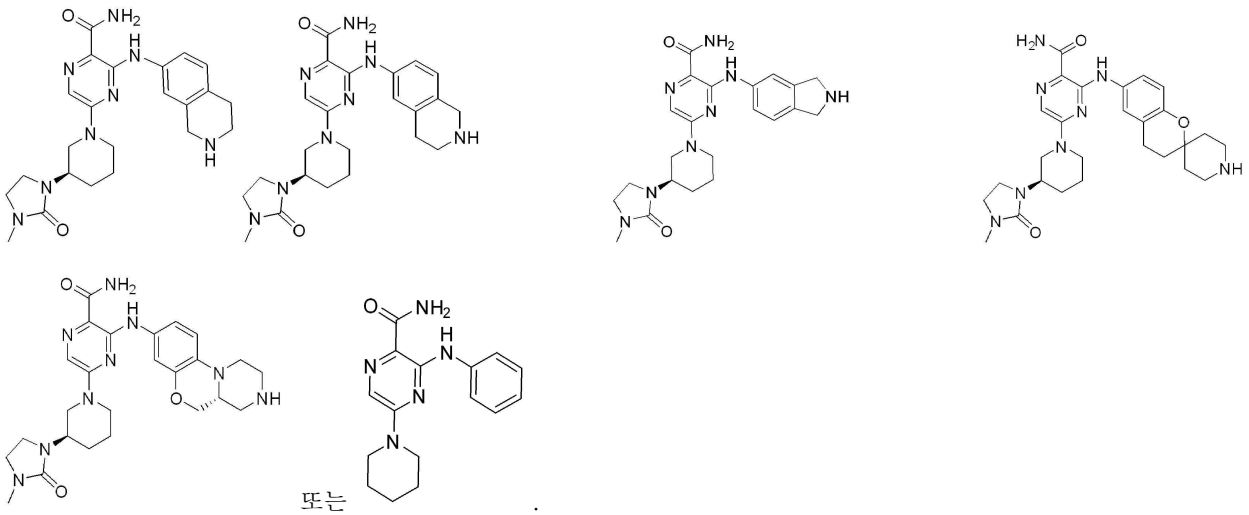
[0366] 



또는 .

[0367] 본 출원은 하기 화합물, 모이어티, 입체이성질체, 이의 유도체 (예컨대, 프로탁 분자), 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것으로서,

[0368]



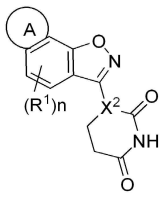
또는 .

[0369] 또 다른 측면에서, 본 출원은 프로탁 분자에서 화합물 (예를 들어, 화학식 III, III-1, I'''-1a, I'''-2a, I'''-1, I'''-2, I'''-1c, I'''-2d, 또는 특정 화합물), 모이어티, 이의 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 및 이의 유도체의 용도에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 본 출원은 프로탁 분자의 일부를 구성하기 위한 화합물(예를 들어, 화학식 III, III-1, I'''-1a, I'''-2a, I'''-1, I'''-2, I'''-1c, I'''-2d, 또는 특정 화합물), 모이어티, 이의 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 및 이의 유도체의 용도에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 본 출원은 프로탁 분자의 형태로 존재하는 화합물(예를 들어, 화학식 III, III-1, I'''-1a, I'''-2a, I'''-1, I'''-2, I'''-1c, I'''-2d, 또는 특정 화합물), 모이어티, 이의 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 및 이의

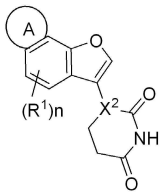
유도체에 관한 것이다. 또 다른 측면에서, 본 출원은 단백질을 분해하기 위한 화합물(예를 들어, 화학식 III, III-1, I'''-1a, I'''-2a, I'''-1, I'''-2, I'''-1c, I'''-2d 또는 특정 화합물), 모이어티, 이의 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 및 이의 유도체의 용도에 관한 것이다. 예를 들어, 화합물(예를 들어, 화학식 III, III-1, I'''-1a, I'''-2a, I'''-1, I'''-2, I'''-1c, I'''-2d, 또는 특정 화합물), 모이어티, 이의 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 및 이의 유도체는 프로탁 분자의 형태의 단백질을 분해한다. 또 다른 측면에서, 본 출원은 프로탁 분자의 형태의 단백질을 분해하기 위한 화합물(예를 들어, 화학식 III, III-1, I'''-1a, I'''-2a, I'''-1, I'''-2, I'''-1c, I'''-2d, 또는 특정 화합물), 모이어티, 이의 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 및 이의 유도체의 용도에 관한 것이다. 본 출원은 프로탁 분자를 제조하기 위한 화합물(예를 들어, 화학식 III, III-1, I'''-1a, I'''-2a, I'''-1, I'''-2, I'''-1c, I'''-2d, 또는 특정 화합물), 모이어티, 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 및 이의 유도체(예를 들어, 제조 중간체로서의)의 용도에 관한 것이다. 본 출원은 단백질 분해제를 제조하기 위한 화합물(예를 들어, 화학식 III, III-1, I'''-1a, I'''-2a, I'''-1, I'''-2, I'''-1c, I'''-2d, 또는 특정 화합물), 모이어티, 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 및 이의 유도체(예를 들어, 제조 중간체로서의)의 용도에 관한 것이다. 선택적으로, 프로탁 분자는 AR과 관련된 프로탁 분자를 포함하지 않을 수 있다.

[0370] 구체적으로, 예를 들어, 일부 구현예에서, 본 출원은 프로탁 분자를 제조하기 위한 하기 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 용도에 관한 것으로서:

[0371] [화학식 I'''-1a]

[0372] 

[0373] [화학식 I'''-2a]

[0374] 

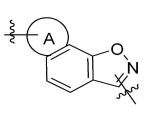
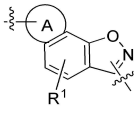
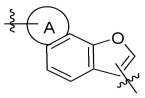
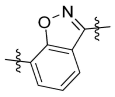
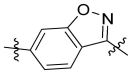
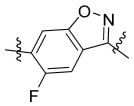
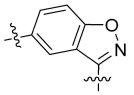
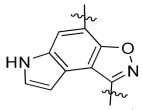
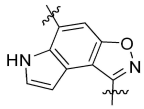
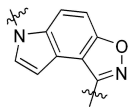
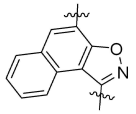
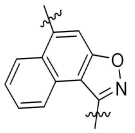
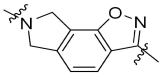
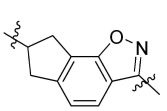
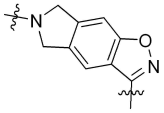
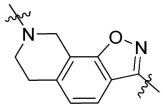
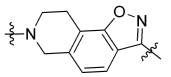
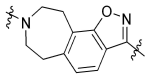
[0375] 상기,

[0376] 고리 A는 C_{5-10}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-8}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-7}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-6}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고; 바람직하게는, 고리 A는 사이클로펜테닐, 다이하이드로피롤릴, 테트라하이드로피리디닐, 및 테트라하이드로아제피닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0377] n은 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 n은 0, 1, 및 2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0378] 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, C_{1-4} 알콕시, -CHO, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 C_{1-4} 알킬은 할로겐, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-4} 알킬-OH로 임의로 치환되고; 바람직하게는 각각의 R^1은 독립적으로 불소, 염소, 및 브롬으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

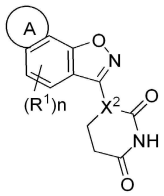
[0379] X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 X^2는 CH이고;

[0380] 상기 화합물의 모이어티는  ,  , 또는  일 수 있고; 바람직하게는 상기 모이어티는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  ,  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

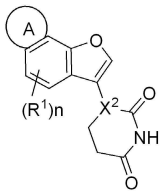
[0381] 본 출원은 다음을 포함하는 Protac 분자의 제조 방법에 관한 것으로:

[0382] 하기 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 반응시켜 프로탁 분자를 제조하며:

[0383] [화학식 I'''-1a]

[0384] 

[0385] [화학식 I'''-2a]

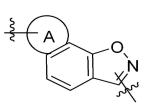
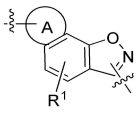
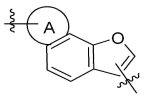
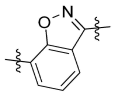
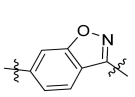
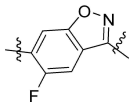
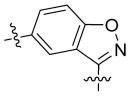
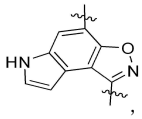
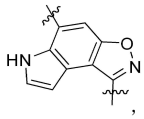
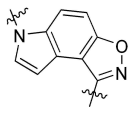
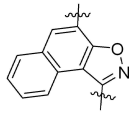
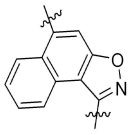
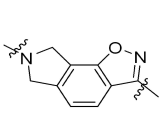
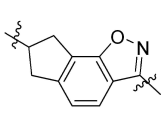
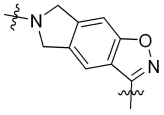
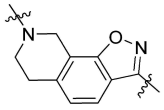
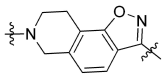
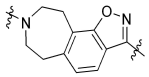
[0386] 

[0387] 상기 고리 A는 C_{5-10}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-8}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-7}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고, 또는 고리 A는 C_{5-6}사이클로알케닐 및 5-원 내지 10-원 헤테로사이클로알케닐로 이루어진 군에서 선택되고; 바람직하게는, 고리 A는 사이클로펜테닐, 다이하이드로피롤릴, 테트라하이드로피리디닐, 및 테트라하이드로아제피닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0388] n은 0, 1, 2, 및 3으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 n은 0, 1, 및 2로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0389] 각각의 R^1은 독립적으로 할로겐, -OH, $-NH_2$, -CN, =O, C_{1-4} 알콕시, -CHO, C_{3-6} 사이클로알킬, 및 C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 C_{1-4} 알킬은 할로겐, -OH, $-NH_2$, 또는 C_{1-4} 알킬-OH로 임의로 치환되고; 바람직하게는 각각의 R^1은 독립적으로 불소, 염소, 및 브롬으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0390] X^2는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 바람직하게는 X^2는 CH이고;

[0391] 상기 화합물의 모이어티는  ,  , 또는  일 수 있고; 바람직하게는 상기 모이어티는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 및  ,  로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0392] 본 출원은 BTK 단백질을 분해하기 위한 화합물(예를 들어, 화학식 III, III-1, I'''-1a, I'''-2a, I'''-1, I'''-2, I'''-1c, I'''-2d, 또는 특정 화합물), 모이어티, 이의 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 및 이의 유도체의 용도에 관한 것이다. 예를 들어, 화합물, 모이어티, 이의 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 및 이의 유도체는 프로탁 분자의 형태로 BTK 단백질을 분해한다. 또 다른 측면에서, 본 출원은 프로탁 분자 형태의 BTK 단백질을 분해하기 위한 화합물(예를 들어, 화학식 III, III-1, I'''-1a, I'''-2a, I'''-1, I'''-2, I'''-1c, I'''-2d, 또는 특정 화합물), 모이어티, 이의 이성질체(예를 들어, 입체이성질체), 및 이의 유도체의 용도에 관한 것이다.

[0393] 일부 구현예에서, 프로탁 분자 또는 단백질 분해제는 BTK 단백질 분해제/분자로부터 선택된다.

[0394] 또 다른 측면에서, 본 출원은 상술한 본 출원의 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 출원의 약학 조성물은 또한 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다.

[0395] 또 다른 측면에서, 본 출원은 표적 리간드에 결합하는 표적 단백질을 분해하여 치료되는 장애를 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한, 상기 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0396] 또 다른 측면에서, 본 출원은 생체 내에서 세레블론 단백질과의 결합에 의해 치료되는 장애의 예방 또는 치료용 약제를 제조하기 위한, 상기 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0397] 또 다른 측면에서, 본 출원은 BTK-관련 질환의 예방 또는 치료용 약제을 제조하기 위한 상기 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0398] 본 출원은 전술한 본 출원의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물의 치료적 유효량을 치료가 필요한 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 표적 리간드에 결합하는 표적 단백질을 분해하여 치료되는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0399] 본 출원은 생체 내에서 세레블론 단백질에 결합하여 치료되는 장애를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것으로서, 전술한 본 출원의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물의 치료적 유효량을 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여하는 것을 포함한다.

[0400] 또 다른 측면에서, 본 출원은 상술한 본 출원의 화합물, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물의 치료적 유효량을 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 BTK-관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0401] 또 다른 측면에서, 본 출원은 표적 리간드에 결합하는 표적 단백질을 분해하여 치료되는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 상술한 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한

염, 또는 이의 약학 조성물에 관한 것이다.

[0402] 또 다른 측면에서, 본 출원은 생체 내에서 세레블론 단백질에 결합하여 치료되는 장애의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 상술한 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물에 관한 것이다.

[0403] 또 다른 측면에서, 본 출원은 BTK-관련 질환의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 상술한 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물에 관한 것이다.

[0404] 또 다른 측면에서, 본 출원은 표적 리간드에 결합하는 표적 단백질을 분해하여 치료되는 장애를 예방 또는 치료하기 위한, 상기 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0405] 또 다른 측면에서, 본 출원은 생체 내에서 세레블론 단백질에 결합하여 치료되는 장애를 예방 또는 치료하기 위한, 상술한 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0406] 또 다른 측면에서, 본 출원은 BTK-관련 질환의 예방 또는 치료를 위한 상술한 화합물, 모이어티, 이의 입체이성질체, 이의 유도체 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다. 일부 구체적인 구현예에서, 상술한 BTK-관련 질환은 BTK 표적 단백질의 리간드에 결합하는 단백질을 분해함으로써 치료되는 장애로부터 선택되고; 일부 구체적인 구현예에서, 상술한 BTK-관련 질환은 생체내에서 세레블론 단백질에 결합하여 치료되는 장애로부터 선택되고; 일부 구현예에서, 상술한 질환 또는 장애는 자가면역 질환, 염증성 질환 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0407] 일부 구체적인 구현예에서, 생체내에서 세레블론 단백질에 결합하여 치료되는 장애 및/또는 상술한 생체내에서 세레블론 단백질에 결합하여 치료되는 장애는 BTK-관련 질환으로부터 선택되고; 일부 구체적인 구현예에서, 상술한 BTK-관련 질환은 자가면역 질환, 염증성 질환 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0408] 일부 구현예에서, "하나 이상"은 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, "하나 이상"은 1, 2, 3으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 구현예에서, "하나 이상"은 1 및 2로 이루어진 군에서 선택된다.

[0409] 일부 구현예에서, 본 출원은 상기 정의된 변수 및 이의 구현예뿐만 아니라 이들의 임의의 조합을 포함한다.

발명의 효과

[0410] **기술적 효과**

[0411] 본 출원의 화합물은 OCI-LY10 세포의 BTK의 분해 효과를 가지며, 시험관내에서 세포(OCI-LY10 세포, TMD8-BTK^{C481S} 세포, 또는 OCI-LY10-BTK^{C481S} 세포) 증식을 억제할 수 있고, EGFR 및 TEC 키나아제에 비해 BTK 및/또는 BTK^{C481S} 키나아제에 대한 선택성을 가지며, 안정한 시험관내 대사 및 우수한 생체내 약동학적 특성을 가지며, 생체내에서 마우스 TMD-8 이종이식 종양에 대한 억제 효과를 가지며, CRBN 단백질에 대한 결합 활성을 가지며, 원하는 IKZF1, IKZF3, 및 GSPT1 단백질 분해 활성을 나타낼 수 있다.

[0412] 본 출원에서 제공하는 화합물은 $CRL4^{CRBN}$ E3 유비퀴틴 리가아제의 세레블론 수용체에 결합하여 인간 질환 매개체로서 작용하는 단백질 신규 기질에 새로운 결합 부위를 생성함으로써 신규 기질의 단백질 분해를 일으킬 수 있다. 이들 화합물에 의해 생성된 새로운 형태학적 표면은 표적 단백질 또는 표적 단백질 복합체와 직접적으로 상호작용함으로써 단백질 수준을 직접적 또는 간접적으로 감소시킬 수 있다. 다양한 실시예에서, 본 출원의 화합물은 표적 단백질의 직접 유비퀴틴화를 통해 새로운 기질 표적 단백질의 수준을 감소시킬 수 있거나, 또는 새로운 기질 표적 단백질 보조인자 또는 표적 단백질 복합체 또는 표적 단백질 항상성 조절을 담당하는 다른 단백질을 유비퀴틴화할 수 있다. 이들 화합물은 직접 결합 리간드에 결합하는 뇌의 새로운 기질 표적 단백질의 분해, 결합 리간드에 대한 보조인자로서 작용하여 뇌에 결합하는 새로운 기질의 분해, 복합체 보조인자 및 표적 단백질 표면 결합 리간드에 결합하는 뇌의 분해, 결합 리간드에 결합하는 CRBN의 새로운 기질 표적 단백질 복합체의 분해, 또는 복합체 내에 있지 않은 단백질 또는 새로운 기질 단백질의 보조인자를 분해하여 표적 단백질 수준을 감소시킬 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0413] **정의**

[0414] 본 출원에서 사용되는 다음 용어는 달리 정의되지 않는 한 다음과 같은 의미를 가진다. 특정 용어는 특별히 달리 정의되지 않는 한, 모호하거나 불명확한 것으로 간주되어서는 안 되며, 당업계에서의 통상적인 의미에 따라 해석되어야 한다. 상품명을 언급할 때 상응하는 상업적 제품 또는 이의 활성 성분을 지칭하고자 한다.

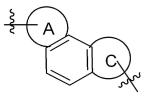
[0415] 용어 "치환된"은 특정 원자의 원자가가 정상이고 생성되는 화합물이 안정적인 한, 특정 원자 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 치환기로 치환되는 것을 의미한다. 치환기가 옥소(즉, = O)인 경우, 2개의 수소 원자가 치환되고 옥소가 방향족기 상에서 가능하지 않은 것을 의미한다.

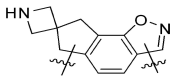
[0416] "임의적" 또는 "임의적으로"란 후술하는 사건 또는 상황이 발생할 수도 있지만, 반드시 발생하지는 않는 것을 의미한다. 상기 설명은 사건 또는 상황이 발생하는 사례와 발생하지 않는 사례를 포함한다. "임의적으로 치환된" 기는 기가 치환되거나 치환되지 않은 것을 의미한다. 예를 들어, 할로겐으로 "임의적으로" 치환된 에틸은 비치환(CH_2CH_3), 일치환(예를 들어, CH_2CH_2F), 다치환(예를 들어, $CHFCH_2F$, CH_2CHF_2 등) 또는 완전히 치환(CF_2CF_3)될 수 있음을 의미한다. 당업자라면 하나 이상의 치환기를 포함하는 어떠한 기에 대해서도, 공간적으로 존재하지 않을 수도 있고/있거나 합성될 수 없는 어떠한 치환 또는 치환 패턴이 도입되지 않는다는 것을 이해할 것이다.

[0417] 본원에서 사용된 C_{m-n}은 그 부분이 주어진 범위(m-n)에서 정수의 탄소 원자를 가짐을 의미한다. 예를 들어, "C_{1-6}"은 기가 탄소 원자 1개, 탄소 원자 2개, 탄소 원자 3개, 탄소 원자 4개, 탄소 원자 5개 또는 탄소 원자 6개를 가질 수 있음을 의미한다.

[0418] 어떠한 변수(예를 들어, R)가 화합물의 구성 또는 구조에서 1회 이상 발생하는 경우, 각 경우의 변수의 정의는 독립적이다. 예를 들어, 기가 2개의 R을 포함하는 경우, 각 R의 정의는 독립적이다.

[0419] 단일 결합이 고리의 두 원자(단환식, 융합식 또는 스피로 고리를 포함함)에 가교되는 경우, 상기 단일 결합은 고리 상의 어떠한 원자(단환식, 융합식 또는 스피로 고리를 포함함)에도 결합될 수 있다. 예를 들어, 구조적 단위 

는 양쪽의 단일 결합이 고리 A, 고리 B 또는 고리 C 상의 임의의 2개의 상이한 원자에 연결될 수 있음을 나타내고; 또 다른 예를 들어, 

는 양쪽의 단일 결합이 고리 A, 중간 벤젠 고리 또는 고리 C 상의 임의의 2개의 상이한 원자에 연결될 수 있음을 나타내고; 또 다른 예를 들어, 

는 양쪽의 단일 결합이 시스템 내의 4개의 고리의 임의의 2개의 상이한 원자에 연결될 수 있음을 나타낸다.

[0420] 용어 "할로-" 또는 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미한다.

[0421] 용어 "히드록시"는 -OH기를 의미한다.

[0422] 용어 "아미노"는 $-NH_2$기를 의미한다.

[0423] 용어 "알킬"은 C_nH_{2n+1}의 일반식을 갖는 히드로카르빌을 의미한다. 알킬은 선형 또는 분지형일 수 있다. 예를 들어, "C_{1-6} 알킬"은 탄소수 1 내지 6의 알킬(예를 들어, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 3-메틸부틸, 네오펜틸, 헥실, 2-메틸펜틸 등)을 의미한다. 알콕시, 알킬아미노, 디알킬아미노, 알킬술포닐 및 알킬티오의 알킬 모이어티(즉, 알킬)은 상기와 유사하게 정의된다.

[0424] 용어 "알킬렌"은 하나의 수소를 잃은 알킬이다.

[0425] 용어 "헤테로알킬렌"은 하나 이상의 C 원자가 헤테로원자로 치환되고, 적어도 하나의 C 원자를 포함하는 알킬렌기를 의미한다. 특정 헤테로원자는 N, NH, O, S, S(O) 및 $S(O)_2$로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 헤테로원자의 수는 1, 2, 3, 4, 5 및 6으로 이루어진 군에서 선택된다. 예를 들어, C_{1-12} 헤테로알킬렌은 헤테로알킬렌이 1

내지 12개의 C 원자 및 하나 이상의 헤테로원자(예를 들어, 1 내지 6, 1 내지 3, 1, 2 또는 3개의 헤테로원자)를 포함하는 것을 의미한다. 예를 들어, C_{1-6} 헤테로알킬렌은 헤테로알킬렌이 1 내지 6개의 C 원자 및 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 것을 의미한다.

[0426] 용어 "알콕실"은 -O-알킬을 의미한다.

[0427] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 탄소 원자 및 수소 원자로 이루어진 선형 또는 분지형 불포화 지방족 지방족 히드로카르빌을 의미한다. 알케닐의 비제한적인 예로는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-부테닐, 1-부테닐, i-부테닐, i-부테닐, i-부테닐 등을 포함한다.

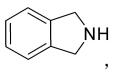
[0428] 용어 "사이클로알케닐"은 완전히 포화되지 않고 단환식, (예를 들어, 이환식) 가교 환식 또는 스피로 환식 구조로 존재할 수 있는 비방향족 탄소 고리를 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, 탄소 고리는 통상 4-원 내지 12-원 고리, 4-원 내지 10-원 고리, 또는 4-원 내지 8-원 고리이다. 사이클로알케닐의 비제한적인 예로는 사이클로펜테닐, 사이클로펜타디에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타디에닐 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0429] "벤조사이클로알케닐"의 비제한적인 예로는 벤조 4-원 내지 12-원 사이클로알케닐, 벤조 4-원 내지 10-원 사이클로알케닐, 또는 벤조 4-원 내지 8-원 (예를 들어, 4-원, 5-원, 6-원, 7-원, 또는 8-원) 사이클로알케닐을 들 수 있다.

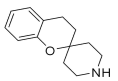
[0430] 용어 "사이클로알킬"은 완전히 포화되고 단일 고리, 가교 고리, 또는 스피로 고리로 존재할 수 있는 탄소 고리를 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, 탄소 고리는 통상 3-원 내지 10-원 고리(예를 들어, 5-원 내지 8-원 고리)이다. 사이클로알킬의 비제한적인 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 노르보르닐(바이사이클로[2.2.1]헵틸), 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 아다만틸 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

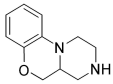
[0431] 용어 "헤테로사이클로알킬"은 단환식, 가교 환식, 또는 스피로 환식 구조로 존재할 수 있는 완전 포화 환식기를 의미한다. 달리 명시하지 않는 한, 헤테로사이클릴은 통상 황, 산소 및 질소로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자(바람직하게는 1 또는 2개의 헤테로원자)를 함유하는 3-원 내지 12-원, 3-원 내지 10-원, 3-원 내지 8-원, 3-원 내지 7-원, 3-원 내지 6-원, 또는 3-원 내지 5-원 고리이다. 3-원 헤테로사이클로알킬의 예로는 옥시라닐, 티이라닐 및 아지라닐을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않고; 4-원 헤테로사이클로알킬의 비제한적인 예로는 아제티디닐, 옥세타닐 및 티에타닐을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않고; 5-원 헤테로사이클로알킬의 예로는 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐 및 테트라하이드로피라졸릴을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않고; 6-원 헤테로사이클로알킬의 예로는 피페리디닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모르폴리닐, 피페라지닐, 1,4-옥사티아닐, 1,4-디옥사닐, 티오모르폴리닐, 1,3-디티아닐 및 1,4-디티아닐을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않고; 7-원 헤테로사이클로알킬의 예로는 아자사이클로헵타닐, 옥사사이클로헵타닐 및 티오사이클로헵타닐을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 5 또는 6개의 고리 원자를 갖는 단환식 헤테로사이클로알킬이 바람직하다.

[0432] 용어 "헤테로사이클로알케닐"은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자로 치환된 사이클로알케닐, 구체적으로 3개 이하의 탄소 원자, 일 구현예에서 2개 이하의 탄소 원자, 다른 구현예에서 1개의 탄소 원자가 각각 독립적으로 O, S(O), NH 또는 N로 대체된 사이클로알케닐을 포함하되, 적어도 하나의 사이클로알케닐 탄소-탄소 이중 결합이 보존되어 있다. 단환식, 가교 환식, 또는 스피로 환식 구조로 존재할 수 있는 환식기는 3-원 내지 12-원 고리(예를 들어, 5-원 내지 8-원 고리)일 수 있다. 헤테로사이클로알케닐의 예로는 디하이드로피롤릴, 테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로아제피닐 또는 아자스피로옥텐을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0433] "벤조헤테로사이클로알케닐"의 비제한적인 예로는 벤조 4-원 내지 12-원 헤테로사이클로알케닐(예를 들어, 5-원, 6-원, 10-원 또는 11-원), 벤조 5-원 내지 11-원 헤테로사이클로알케닐, 또는 벤조 5-원 내지 8-원(예를 들어, 4-원, 5-원, 6-원, 7-원 또는 8-원) 헤테로사이클로알케닐을 들 수 있다. 구체적인 예는 

, 

, 

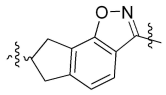
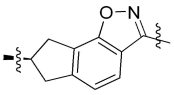
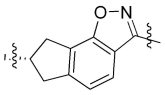
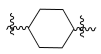
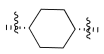
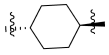
, 또는 

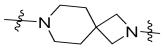
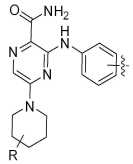
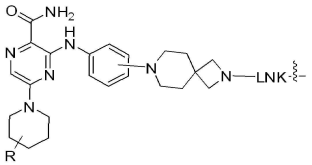
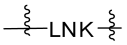
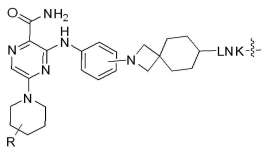
이다.

[0434] 달리 명시되지 않는 한, 탄소 고리는 보통 4-원 내지 8-원 고리이다. 사이클로알케닐의 비제한적인 예로는 사이

클로펜테닐, 사이클로펜타디에닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵테닐, 사이클로헵타디에닐 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0435] 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 고리 원자를 포함하고, 나머지 고리 원자는 C이며, 적어도 하나의 방향족 고리를 갖는 단환식 또는 융합 다환식 시스템을 의미한다. 바람직하게는, 헤테로아릴은 단일 4-원 내지 8-원 고리, 특히 5-원 내지 8-원 고리를 갖거나, 6-14개의 고리 원자, 특히 6-10개의 고리 원자를 포함하는 다수의 융합된 고리를 갖는다. 헤테로아릴의 비제한적인 예로는 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 테트라졸릴, 트리아졸릴, 트리아지닐, 벤조푸라닐, 벤조티에닐, 인돌릴, 이소인돌릴 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0436] 본 출원에서, 입체 중심의 절대적인 구성들 중 하나(예를 들어,  또는  의 하나; 구체적으로  는  또는  를 나타낸다) 또는 상대적인 구성들 중 하나(예를 들어,  는  또는  를 나타낸다)는 물결선 ()으로 나타내어진다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 개시된 화합물은 올레핀 이중 결합 (olefinic double bonds) 또는 다른 기하학적 비대칭 중심을 함유하는 경우 *E* 및 *Z* 기하학적 이성질체 둘 다를 포함한다. 마찬가지로, 모든 토토머 형태 (tautomeric forms)는 본 출원의 범위 내에 포함된다.

[0437] 본 출원에서 LNK, Cy^1, Cy^2, $-Cy^1-LNK-Cy^2-$, $-Cy^1-LNK-$, 또는 $-LNK-Cy^2-$와 같은 기 또는 모이어티, 및 이의 구체적인 옵션은 임의로 왼쪽에서 오른쪽으로의 읽기 순서로 일반 화학식에서 기 또는 모이어티의 왼쪽 기 및 오른쪽 기에 각각 연결될 수 있다. 예를 들어, 왼쪽에서 오른쪽으로 읽는 순서에 따라 Cy^1이  로부터 선택될 때, Cy^1의 왼쪽은 왼쪽에 해당하는 일반식의 구조적 모이어티  에 연결되고, 오른쪽은 오른쪽 모이어티  에 연결되어 구조적 모이어티  를 형성한다. 선택적으로, LNK, Cy^1, Cy^2, $-Cy^1-LNK-Cy^2-$, $-Cy^1-LNK-$, 또는 $-LNK-Cy^2-$와 같은 본 출원의 그룹 또는 모이어티, 및 이의 구체적인 옵션은 왼쪽에서 오른쪽으로의 읽기 순서로 일반적인 화학식에서 그룹 또는 모이어티의 왼쪽 그룹과 오른쪽 그룹에 각각 연결될 수 있다. 예를 들어, Cy^1이  로부터 선택되는 경우, 오른쪽에서 왼쪽으로 읽는 순서에 따라 Cy^1의 오른쪽은 왼쪽에 해당하는 일반식의 구조적 모이어티  에 연결되고, Cy^1의 왼쪽은 오른쪽에 해당하는 일반식의 구조적 모이어티에 연결되어 구조적 모이어티  를 형성한다. 나머지 기는 상기한 바와 같다.

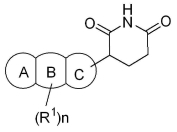
[0438] 용어 "키메라(Protac) 분자를 표적화하는 단백질 분해 (proteolysis targeting chimera (Protac) molecule)"란 표적 단백질과 E3 유비퀴틴 리가아제를 동시에 결합할 수 있는 이관능성 화합물이다. 이러한 화합물은 세포의 프로테아좀에 의해 인식되는 표적 단백질을 유도하여 표적 단백질의 분해를 유발하고 세포에서 표적 단백질의 함량을 효과적으로 감소시킬 수 있다.

[0439] 용어 "유도체"란 모화합물의 기본 구조 내의 하나 이상의 수소 원자를 다른 기 또는 구조적 모이어티로 치환 또는 치환되어 생성된 신규 화합물의 하나 또는 일군을 의미한다. 본 출원의 유도체는 모구조를 유지하는 유도체 화합물을 의미한다. 예를 들어, 모화합물은 프로탁(Protac) 분자, 특히 PTM-링커-ULM 분자로 유도되며, PTM은 표적 단백질과 표적 폴리펩티드에 결합하는 단백질 표적 모이어티이고; 링커는 연결기이고, ULM은 유비퀴틴 리가아제에 결합하는 모이어티를 의미한다.

[0440] 용어 "단백질-표적화 약물 또는 이의 유도체 (protein-targeting drug or derivative thereof)" 또는 PTM이란 관심대상의 표적 단백질 또는 다른 단백질 또는 폴리펩티드에 결합하여 유비퀴틴 리가아제에 가까운 단백질 또는 폴리펩티드의 국소화/존재를 가져와 유비퀴틴 리가아제에 의한 단백질 또는 폴리펩티드의 분해가 일어날 수 있는 소분자를 설명하기 위해 사용된다. 소분자 표적 단백질 결합 모이어티의 비제한적인 예로는 많은 다른 것들 중에서, AR, ER, 키나아제, 포스파타아제, MDM2, 인간 BET 브로모도메인 단백질, Hsp90, HDAC, 인간 라이신 메틸트랜스퍼라제, RAF 수용체, FKBP, 혈관신생 인자, 면역억제 관련 수용체 또는 단백질, 아렌 수용체, 갑상선 호르몬 수용체, HIV 프로테아제, HIV 인테그라아제, HCV 프로테아제, HBV 프로테아제, 또는 아실 단백질 티오에스테라아제 1 및/또는 2를 표적하는 약물 또는 이의 유도체, 많은 다른 것들 중에서, ALK, BET, CDK, PARP, EGFR, γ 세크레타아제, CBFβWEE1, MEK, BCR-ABL, MET, RAS, BTK, VEGFR, JAK, HER2, HDAC, Akt, PI3K, mTOR, AR, ER, PDEδ 및 c-Myc를 표적하는 약물 또는 이의 유도체, 많은 다른 것들 중에서, ALK, BRD4, CDK4/6, PARP, EGFR, γ 세크레타아제, CBFβWEE1, MEK, BCR-ABL, MET, KRAS, EGFR, BTK, AR, ER, PDEδ 또는 RAF를 표적하는 약물 또는 이의 유도체 등이 있다.

[0441] 용어 "PTM기"이란 표적 단백질에 결합하는 약물 또는 이의 유도체를 의미한다. PTM기의 많은 유형의 표적이 있으며, PTM기는 서열의 적어도 일부가 세포 내에서 발견되도록 세포에서 발현되는 단백질로 이루어진 군에서 선택되어 PTM기에 결합할 수 있다. 용어 "단백질"이란 본 출원에 따른 PTM기에 결합할 수 있는 올리고펩티드 및 폴리펩티드 서열을 충분한 길이로 포함한다. 본 출원에 따른 화합물에 의해 매개되는 유비퀴틴화를 위한 표적은 본 출원에 따른 진핵생물 시스템 또는 미생물 시스템(바이러스, 박테리아, 진균류를 포함)에서 임의의 단백질이다. 표적 단백질은 진핵생물 단백질인 것이 바람직하다.

[0442] 용어 "표적 단백질"은 본 출원에 따른 화합물에 결합하는 단백질 또는 폴리펩티드로서 하기에 설명하기 위해 사용된다. 이러한 소분자 표적 단백질 결합 부분은 또한 조성물의 약학적으로 허용가능한 염, 거울상 이성질체, 용매화물, 다형체, 관심 단백질을 표적으로 할 수 있는 기타 소분자를 포함한다. 결합 부분은 연결기 L을 통해



기에 연결된다.

[0443] 다르게 명시되지 않는 한, [ ]─ 는 [ ] 내의 기의 임의의 위치의 수소 원자는 "-"에 의해 연결된 기로 치환될 수 있음을 나타내기 위해 사용된다.

[0444] 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 질환 또는 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 개선 또는 제거하기 위해 본원에 기재된 화합물 또는 제제를 투여하는 것을 의미하며,

[0445] (i) 질환 또는 질환 상태를 억제하는 것, 즉 이의 진행을 저지하는 것; 및

[0446] (ii) 질환 또는 질환 상태를 완화하는 것, 즉 이의 퇴행을 야기하는 것을 포함한다.

[0447] 용어 "예방하다", "예방하는" 또는 "예방"은 본 출원의 화합물 또는 제제를 투여하여 질환 또는 질환과 관련된 하나 이상의 증상을 예방하는 것을 의미하며, 특히 이러한 포유동물이 질환 상태에 취약하지만 아직 진단되지 않은 경우에 포유동물에서 질환 또는 질환 상태의 발생을 예방하는 것을 포함한다.

[0448] 용어 "치료적 유효량"은 (i) 특정 질환, 병태 또는 장애를 치료 또는 예방하는 것; (ii) 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 완화, 개선 또는 제거하는 것; 또는 (iii) 본원에 기재된 특정 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방 또는 지연시키는 것에 대한 본원에 개시된 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"을 구성하는 본원에 개시된 화합물의 양은 화합물, 질환 상태 및 이의 중증도, 투여 처방, 치료될 포유동물의 연령에 따라 달라지지만, 통상의 기술자에 의해 이의 지식 및 본 개시내용에 따라 일상적으로 결정될 수 있다.

[0449] 용어 "약학적으로 허용가능한"은 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태에 대해 본원에서 사용된다.

[0450] 약학적으로 허용가능한 염은 예를 들면, 금속염, 암모늄염, 유기 염기로 형성된 염, 무기산으로 형성된 염, 유기산으로 형성된 염, 염기성 또는 산성 아미노산으로 형성된 염 등일 수 있다.

[0451] 용어 "약학 조성물"은 본 출원의 하나 이상의 화합물 또는 이의 염으로 이루어진 혼합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 의미한다. 약학 조성물은 본 출원의 화합물을 유기체에 투여하는 것을 용이하게 하기 위한 것이다.

[0452] 용어 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 유기체에 유의한 자극 효과를 가지지 않고, 활성 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 손상시키지 않는 것을 의미한다. 적합한 부형제는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들면, 탄수화물, 왁스, 수용성 및/또는 수팽윤성 폴리머, 친수성 또는 소수성 물질, 젤라틴, 오일, 용매 또는 물 등이 있다.

[0453] 단어 "포함하다" 및 "포함하다" 또는 "포함하는"과 같은 이의 변형은 개방적이고 비배타적인 의미로, 즉 "포함하지만 이에 한정되지는 않는" 것으로 이해될 것이다.

[0454] 본원에 개시된 화합물 및 중간체는 서로 다른 호변이성체 형태 (tautomeric forms)로 존재할 수도 있으며, 이러한 모든 형태는 본 출원의 범위 내에 포함된다. 용어 "호변이성체" 또는 "호변이성체 형태"는 저에너지 장벽을 통해 상호전환할 수 있는 서로 다른 에너지의 구조적 이성질체를 의미한다. 예를 들어, 양성자 호변이성체(프로토트로픽 호변이성체라고도 함)는 케토-에놀 이성화 및 이민-에나민 이성화와 같은 양성자 전달을 통한 상호전환을 포함한다. 양성자 호변이성체의 구체적인 예로는 양성자가 두 고리 질소 사이에 전달될 수 있는 이미다졸 모이어티가 있다. 원자가 호변이성체는 일부 결합 전자의 재조합을 통한 상호전환을 포함한다.

[0455] 본 명세서에서 단수의 용어는 명백하게 다르게 정의되지 않는 한 복수를 포함하며, 그 반대도 마찬가지이다. 마찬가지로, 본 명세서에서 "또는"은 명백하게 다르게 정의되지 않는 한 "및"을 포함하는 것으로 의도된다.

[0456] 본 명세서에서 다르게 언급되지 않는 한, 성분의 양 또는 물리화학적 성질 또는 반응 조건 등을 나타내는 파라미터 값은 모든 경우에서 "약"이라는 용어에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. "약"이라는 용어가 본 출원을 설명하기 위해 사용되는 경우, "약"이라는 용어는 오차 값이 있음을 의미하는데, 예를 들어 특정 값이 ±1%, ±0.1%와 같이 ±5%의 범위 내에서 달라지는 것을 의미한다.

[0457] 본 출원은 또한, 본 출원과 동일한 동위원소로 표지된 화합물을 포함하나, 일반적으로 자연에서 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 다른 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 치환된 하나 이상의 원자를 갖는다. 본 출원의 화합물에 포함될 수 있는 동위원소의 예로는 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I, 및 ^{36}Cl과 같은 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 불소, 요오드 및 염소의 동위원소를 들 수 있다.

[0458] 본 명세서에 개시된 특정 동위원소로 표지된 화합물(예를 들어, ^{3}H 및 ^{14}C로 표지된 화합물)은 화합물 및/또는 기질 조직 분포를 분석하기 위해 사용될 수 있다. 삼중수소(즉, ^{3}H) 및 탄소-14(즉, ^{14}C) 동위원소는 이들의 제조 및 검출 용이성을 위해 특히 바람직하다. 양전자 방출 동위원소, 예를 들어 ^{15}O, ^{13}N, ^{11}C, 및 ^{18}F는 양전자방출단층촬영(PET) 연구에 사용되어 기질 점유율을 측정할 수 있다. 본 출원의 동위원소로 표지된 화합물은 일반적으로 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 하기 절차에 따라 제조될 수 있으며, 하기 반응식 및/또는 실시예에 개시된 것과 유사한 절차에 의해 제조될 수 있다.

[0459] 더욱이, 중수소(즉, ^{2}H)와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로 인한 특정 치료적 이점(예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건)을 제공할 수 있으며, 따라서 중수소 치환이 부분적 또는 완전할 수 있는 일부 상황에서 바람직할 수 있으며, 여기서 부분적 중수소 치환은 적어도 하나의 수소를 적어도 하나의 중수소로 치환하는 것을 의미한다.

[0460] 본원에 개시된 화합물은 비대칭일 수 있으며, 예를 들어 하나 이상의 입체이성질체를 가질 수 있다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 입체이성질체는 예를 들어 거울상이성질체 및 부분입체이성질체를 포함한다. 본원에 개시된 비대칭 탄소 원자를 갖는 화합물은 광학적으로 순수한 형태 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 광학적으로 순수한 형태는 라세미 혼합물로부터 분리될 수 있거나 키랄 원료 또는 키랄 시약을 사용하여 합성될 수 있다.

[0461] 본 출원의 약학 조성물은 본 출원의 화합물을 적절한 약학적으로 허용가능한 부형제와 함께 배합하여 제조할 수 있으며, 예를 들어 정제, 환제, 캡슐제, 산제, 과립제, 연고제, 유제, 현탁제, 좌제, 주사제, 흡입제, 겔제, 마이크로스피어제, 에어로졸제 등의 고체, 반고체, 액상 또는 기체상의 제형으로 제제화할 수 있다.

[0462] 본 출원의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 약학 조성물의 전형적인 투여 경로는 경구, 직장, 국소, 흡입, 비경구, 설하, 질내, 비강내, 안내, 복강내, 근육내, 피하 및 정맥내 투여를 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0463] 본 출원의 약학 조성물은 통상의 혼합, 용해, 과립화, 당의정 제조, 부유, 유화 및 동결건조 등 당업계에 잘 알려진 방법을 이용하여 제조할 수 있다.

[0464] 일부 구현예에서, 약학 조성물은 경구 형태이다. 경구 투여를 위해, 약학 조성물은 활성 화합물을 당업계에 잘 알려진 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하여 제제화할 수 있다. 이러한 부형제는 본 출원의 화합물이 환자에게 경구 투여하기 위한 정제, 환제, 향정, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 슬러리, 현탁액 등으로 제형화될 수 있도록 한다.

[0465] 고체 경구 조성물은 통상적인 혼합, 충전 또는 정제화에 의해 제조될 수 있다. 예를 들어, 활성 화합물을 고체 부형제와 혼합하고, 임의로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 원하는 경우 추가의 적합한 부형제를 첨가하고, 혼합물을 과립으로 가공하여 정제 또는 당의정 코어부를 얻는 방법에 의해 얻을 수 있다. 적절한 부형제로는 결합제, 희석제, 붕해제, 윤활제, 활택제, 감미제 또는 향미제 등을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0466] 약학 조성물은 또한 멸균 용액, 현탁액, 또는 적절한 단위 투여 형태의 동결건조된 제품과 같은 비경구 투여에 적합할 수 있다.

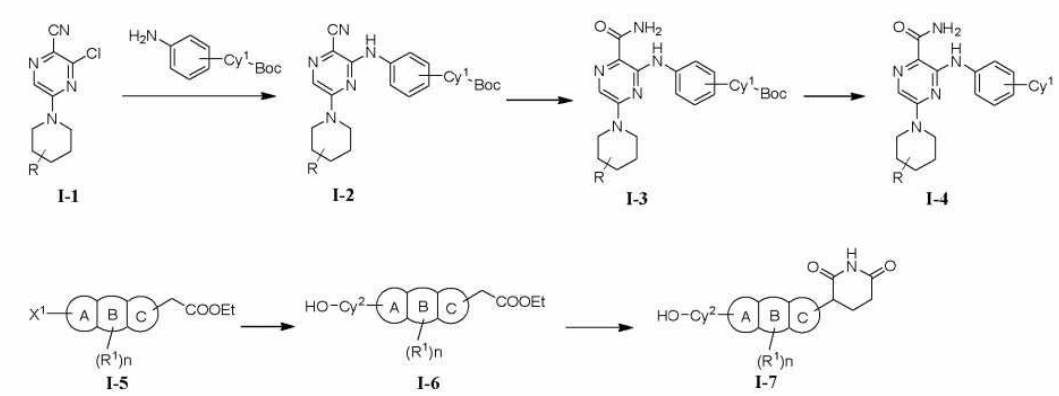
[0467] 본원에 기술된 화학식 I의 화합물의 모든 투여 방법에서, 투여되는 일일 투여량은 개별 또는 분리된 투여량으로 주어지는 체중 1 kg 당 0.01 내지 200 mg이다.

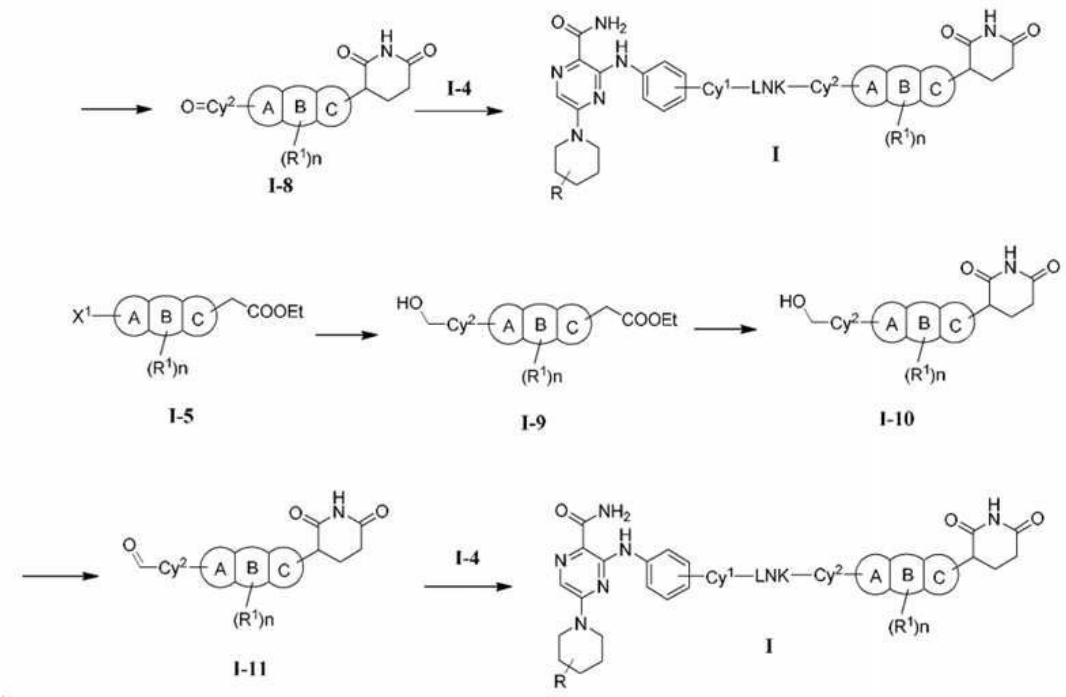
[0468] 본 발명에 개시된 화합물은 하기의 구체적인 구현예, 다른 화학적 합성 방법과의 조합에 의해 형성된 구현예 및 당업자에게 공지된 이의 등가물을 포함하여 당업자에게 잘 알려진 다양한 합성 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 바람직한 구현예는 본 출원의 실시예를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0469] 본 출원의 구현예의 화학 반응은 본 출원의 화학적 변화에 적합해야 하는 적절한 용매 및 필요한 시약 및 재료에서 수행된다. 본 출원의 화합물을 얻기 위해서는 기존의 구현예를 바탕으로 합성 절차 또는 반응 과정을 변형 또는 선택하는 것이 당업자에게 필요한 경우가 있다.

[0470] 당업계에서 합성 경로 계획에 중요한 고려사항은 반응성 작용기(예를 들어, 본 출원의 아미노기)에 적합한 보호기의 선택이다. 예를 들어, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed.) Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.를 참고할 수 있다.

[0471] 일부 실시예에서, 본 발명에 개시된 화학식 I의 화합물은 하기 경로를 통해 유기 합성 분야의 당업자에 의해 제조될 수 있다:

[0472] 



[0473]

[0474] 상기 X^1은 할로겐으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0475] 화학식 I-1의 화합물을 커플링 반응시켜 화학식 I-2의 화합물을 얻고, 화학식 I-2의 화합물을 가수분해 반응시켜 화학식 I-3의 화합물을 얻은 후, 보호기를 제거하여 화학식 I-4의 화합물을 얻는다.

[0476] 화학식 I-5의 화합물을 히드록시-치환된 Cy^2와의 커플링 반응시켜 화학식 I-6의 화합물을 얻고, 화학식 I-6의 화합물을 아크릴아미드와의 부가 반응시킨 후, 아민-에스테르 교환 반응시켜 화학식 I-7의 화합물을 얻는다. 화학식 I-7의 화합물을 산화 반응시켜 화학식 I-8의 화합물을 얻는다. 화학식 I-4의 화합물과 화학식 I-8의 화합물을 환원적 아민화 반응시켜 화학식 I의 화합물을 얻는다.

[0477] 화학식 I-5의 화합물을 히드록시메틸-치환된 Cy^2와의 커플링 반응시켜 화학식 I-9의 화합물을 얻고, 화학식 I-9의 화합물을 아크릴아미드와의 부가 반응시킨 후, 아민-에스테르 교환 반응시켜 화학식 I-10의 화합물을 얻는다. 화학식 I-10의 화합물을 산화 반응시켜 화학식 I-11의 화합물을 얻는다. 화학식 I-4의 화합물과 화학식 I-11의 화합물을 환원적 아민화 반응시켜 화학식 I의 화합물을 얻는다.

[0478] 본 출원에서는 하기 약어를 사용한다:

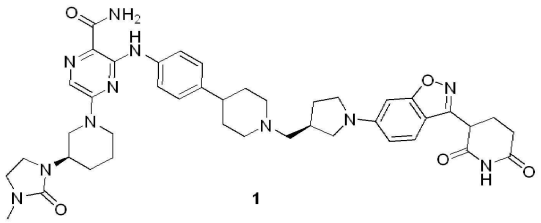
[0479] Boc는 *tert*-부틸옥시카르보닐을 나타내고; Et는 에틸을 나타내고; EA는 에틸 아세테이트를 나타내고; DMSO는 디메틸술폭시드를 나타내고; DMF는 *N,N*-디메틸포름아미드를 나타내고; BINAP는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸을 나타내고; DCM는 디클로로메탄을 나타내고; $Pd_2(dba)_3$는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐을 나타내고; THF는 테트라히드로푸란을 나타내고; 메탄올은 메탄올을 나타내고; PE는 석유 에테르를 나타내고; IBX는 2-아이오독시벤조산을 나타내고; DIPEA는 *N,N'*-디이소프로필에틸아민을 나타내고; DIBAL-H는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드를 나타내고; NIS는 N-아이오도숙신이미드를 나타내고; NBS는 N-브로모숙신이미드를 나타내고; Tf는 $-OSO_2CF_3$를 나타내며, H_2O_2는 과산화수소를 나타내며, $Pd(OAc)_2$는 아세트산팔라듐을 나타내며, DMA는 *N,N*-디메틸아세트아미드를 나타내며, TBSCl은 tert-부틸디메틸실릴클로라이드를 나타내며, TFA는 트리플루오로아세트산을 나타내며, $PdCl_2(dppf)$는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드를 나타내며, Ruphos는 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐을 나타낸다.

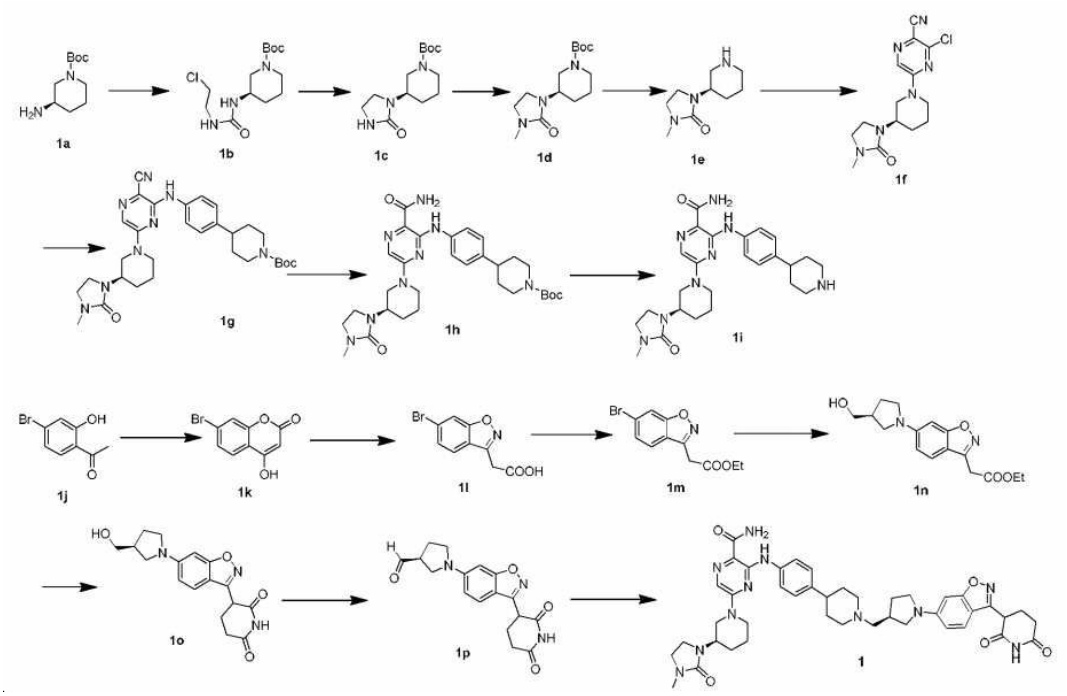
[0480] 모든 특허, 특허출원 및 기타 동정된 간행물은 명세서 및 개시의 목적으로 본 명세서에 명시적으로 참고로 포함된다. 이들 간행물은 본 출원의 출원일 이전에 공개되었기 때문에 단독으로 제공된다. 이들 문헌의 일자 또는 내용에 관한 설명에 관한 모든 진술은 출원인이 이용할 수 있는 정보를 기초로 하며, 이들 문헌의 일자 또는 내용의 정확성에 관한 인정을 구성하지 않는다. 더욱이, 어떠한 국가 또는 지역에서도, 본 명세서에서 이들 간행물에 대한 어떠한 언급도 해당 간행물이 당업계에서 통상적으로 인정되는 지식의 일부를 형성한다는 인정으로

해석되어서는 안 된다.

[0481] 명확성을 위하여 본 출원을 다음의 실시예와 함께 추가로 기술하지만, 이는 본 출원의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다. 본 출원에서 사용되는 모든 시약은 시판되고 있으며, 추가적인 정제 없이 사용될 수 있다.

[0482] **실시예 1**: 화합물 **1**의 합성

[0483] 

[0484] 

[0485] 1단계: 중간체 **1b**의 제조

[0486] 중간체 **1a**(25g), 트리에틸아민(25.3g, 34.8ml), 및 디클로로메탄(250ml)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 1-클로로-2-이소시아네이트(15.81g)를 천천히 적가한 후 20분 동안 적가를 한 후 실온에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응계에 물 500mL를 첨가하고, 유기상을 분리한 후, 수성상을 디클로로메탄 200mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과액을 감압 증류하여 용매를 제거하고, 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: EA)로 분리하여 표적 중간체 1b(40.8g)를 얻었다.

[0487] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.11 (q, J = 7.1, 6.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.43 (dq, J = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 2H), 3.14 - 2.84 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.60 (ddq, J = 12.2, 6.0, 3.5, 3.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.37 - 1.24 (m, 2H).

[0488] 단계 2: 중간체 **1c**의 제조

[0489] 수소화 나트륨(10.31g)을 0° C에서 테트라하이드로푸란(300ml) 중 중간체 **1b**(40g)의 교반된 용액에 서서히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액에 물 75 mL를 가하여 반응을 퀀칭하였다. 혼합물을 10분 동안 격렬하게 교반한 후, 액체 분리를 실시하였다. 수성상을 디클로로메탄 200mL로 3회 추출하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 회전증발농축하였다. 농축액을 아세토니트릴 300 mL와 석유 에테르 300 mL로 추출하여 액체 분리를 실시하였다. 아세토니트릴 상을 회전 증발시켜 중간체 **1c** (32.2 g)를 수득하였다.

[0490] 단계 3: 중간체 **1d**의 제조

[0491] 수소화 나트륨 (5.71 g)을 0° C에서 테트라히드로푸란 (200 mL) 중 중간체 **1c** (20 g)의 교반 용액에 천천히 첨가하였다. 혼합물을 5분간 교반한 후 얼음 욕조를 제거하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 얼음 욕조를 첨가하였다. 반응계에 요오도메탄(15.21g, 6.70ml)을 천천히 적가한 후 적가를 마친 후 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액에 물 75 mL를 가하여 반응을 퀀칭하였다. 혼합물을 10분 동안 격렬하게 교반한 후, 액체 분리를 실시하였다. 수성상을 디클로로메탄 200mL로 3회 추출하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 회전증발농축하였다. 농축액을 아세토니트릴 300 mL와 석유 에테르 300 mL로 추출하여 액체 분리를 실시하였다. 아세토니트릴 상을 회전 증발시켜 중간체 **1d** (22.5 g)를 수득하였다.

[0492] 단계 4: 중간체 **1e**의 제조

[0493] 중간체 **1d**(20 g) 및 디옥산 중 4 M 염산 용액(25.7 g, 176 mL, 705 mmol)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 감압 하에서 증발시켜 용매를 제거하여 중간체 **1e**(15.5 g)를 얻었다.

[0494] 단계 5: 중간체 **1f**의 제조

[0495] 3,5-디클로로피라진-2-카르보니트릴(11.82 g)을 중간체 **1e**(15 g)와 *N,N*-디이소프로필에틸아민(35.1 g, 47.5 mL)의 DMF(300 mL) 교반 용액에 0° C에서 넣었다. 15분 후 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액에 에틸아세테이트 300 mL와 물 300 mL를 넣었다. 유기상을 분리하여 에틸아세테이트 100 mL로 2회 추출하고, 포화 식염수 200 mL로 세척한 후 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 하에서 증발 농축하여 용매를 제거하고, 조산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: 디클로로메탄/메탄올 = 100:1, v/v)로 분리하여 표적 중간체 **1f**(14.5 g)를 얻었다.

[0496] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 321.2.

[0497] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (s, 1H), 3.30 (dtd, J = 14.7, 7.5, 6.8, 4.9 Hz, 2H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 2.89 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.65 (s, 2H), 1.92 - 1.69 (m, 3H), 1.62 - 1.48 (m, 1H).

[0498] 단계 6: 중간체 **1g**의 제조

[0499] 중간체 **1f**(13 g), tert-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(9.61 g), 탄산세슘(34.0 g), BINAP (2.166 g), 아세트산팔라듐(0.781 g), 및 1,4-디옥산(200 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 100° C로 가열하여 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 실온으로 냉각, 여과하고, 필터케이크를 디클로로메탄 150 mL로 세척하였다. 감압 하에서 증발 농축하여 용매를 제거하고, 조산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: 디클로로메탄/메탄올 = 100:1, v/v)로 분리하여 표적 중간체 **1g**(14.2 g)를 얻었다.

[0500] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 561.5

[0501] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.16 - 7.10 (m, 2H), 4.37 - 4.19 (m, 2H), 4.07 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 3.42 (dq, J = 11.6, 3.0 Hz, 3H), 3.34 - 3.29 (m, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 2H), 2.94 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.62 (ddt, J = 15.5, 12.0, 3.3 Hz, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 5H), 1.58 - 1.43 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

[0502] 단계 7: 중간체 **1h**의 제조

[0503] 중간체 **1g**(8 g), DMSO(25 mL), 및 탄산세슘(4.08 g)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣었다. 과산화수소(21.32 g, 19.21 mL)를 얼음 욕조 하에서 넣었다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 잔사에 포화 아황산나트륨 용액 300 mL를 가하여 반응을 퀀칭하였다. 요오드화칼륨 전분 시약을 사용하여 검출한 바 색상이 변하지 않은 다음, 추출을 위해 에틸 아세테이트 300 mL를 가하였다. 이어서, 추출을 위해 에틸 아세테이트 100 mL를 3회 가하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거하고, 조산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: 디클로로메탄/메탄올 = 100:1, v/v)로 분리하여 표적 중간체 **1h**(7.22 g)를 얻었다.

[0504] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 579.51.

[0505] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ11.19 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H),

7.32 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.61 (tt, J = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 9.5, 7.2 Hz, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (tt, J = 12.1, 3.6 Hz, 1H), 2.54 (s, 4H), 1.82 (dt, J = 14.8, 3.5 Hz, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 3H), 1.54 (s, 1H), 1.45 (dq, J = 12.9, 4.2 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).

[0506] 단계 8: 중간체 **1i**의 제조

[0507] 중간체 **1h**(3 g), 디클로로메탄(30 mL), 및 트리플루오로아세트산(17.06 g, 11.53 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 가하여 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 감압농축하여 용매를 제거하고, 조산물을 디클로로메탄 50 mL에 용해하여 포화 중탄산나트륨 수용액을 천천히 가하였다. 시스템이 약알칼리로 조절된 후, 액체 분리를 수행하였다. 유기상을 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **1i**(2.4 g)를 얻었다.

[0508] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 479.44

[0509] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 4.32 (dd, J = 33.8, 12.7 Hz, 2H), 3.62 (tt, J = 11.0, 4.0 Hz, 2H), 3.39 - 3.31 (m, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 3H), 3.05 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.00 - 2.88 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 3H), 1.57 (dtd, J = 16.9, 8.4, 3.7 Hz, 1H).

[0510] 단계 9: 중간체 **1k**의 제조

[0511] 톨루엔(100 mL)에 용해된 중간체 1j(30 g)의 용액을 톨루엔(50 mL)에 용해된 수소화 나트륨(27.9 g)의 용액에 0 ° C에서 서서히 적가하였다. 적가 완료된 후, 0° C에서 15분 동안 교반하였다. 반응액에 디메틸 카보네이트(126 g)를 적가하였다. 적가 완료 후 0 ° C에서 15분 동안 교반한 후 100 ° C로 승온하여 2시간 동안 반응시켰다. 반응액을 물(500 mL)로 1회 세척하였다. 유기층을 폐기하고 묽은 염산(3 mol/L)으로 낮은 온도에서 수성층의 pH를 2 내지 3으로 조절하여 다량의 고체가 침전시켰다. 진공 여과 및 건조 후 중간체 **1k** 30.63 g을 얻었다.

[0512] MS (ESI, $[M-H]^-$) *m/z*: 239.0

[0513] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.74 (s, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H).

[0514] 단계 10: 중간체 **1l**의 제조

[0515] 중간체 **1k** (29.5 g), 히드록실아민 염산염 (15.85 g), 소듐 에톡사이드 (15.52 g), 및 에탄올 (150 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 85° C에서 2시간 동안 N_2 분위기 하에서 가열하였다. 반응액을 회전 증발 건조시킨 후 포화 탄산나트륨 용액 500 mL를 잔사에 넣고 DCM (300 mL × 2)로 추출하였다. 유기층을 폐기하였다. 묽은 염산(3 mol/L)으로 수성층의 pH를 <3으로 조절하였다. 다량의 고체가 침전되었다. 진공 여과를 수행하고 생성된 필터 케이크를 물로 세척하고 대기압 하에서 건조하여 중간체 **1l** 26.53 g을 얻었다.

[0516] MS (ESI, $[M-H]^-$) *m/z*: 254.0.

[0517] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.95 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H).

[0518] 단계 11: 중간체 **1m**의 제조

[0519] 중간체 **1l** (26.5 g), 및 에탄올 (530 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣는다. 진한 황산 (49.9 g, 27.1 mL, 508 mmol)을 천천히 적가한 후 85 ° C로 승온하여 4시간 동안 반응시켰다. 반응액을 회전 증발 건조시켰다. 얼음물을 잔사에 넣은 후 낮은 온도에서 NaOH 용액을 적가하여 pH를 대략 9로 조절한 후 에틸 아세테이트 300 mL로 2회 추출하였다. 유기층을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 여과하였다. 여과액을 회전 증발 건조시켜 중간체 **1m** 24.87 g을 얻었다.

[0520] MS (ESI, $[M-H]^-$) *m/z*: 282.0

[0521] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0522] 단계 12: 중간체 **1n**의 제조

[0523] 중간체 **1m** (2 g) 및 (S)-피롤리딘-3-메탄올 (2.087 g)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣는다. $Pd_2(dba)_3$ (1.260 g) 및 인산칼륨 (5.84 g)을 넣고 마지막으로 톨루엔 (60 mL)을 넣었다. 혼합물을 80 ° C에서 4시간 동안 N_2 분위기 하에서 승온하였다. 반응액은 100 mL의 물로 2회 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공 여과한 후 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **1n**(0.35g)을 얻었다.

[0524] MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 305.20.

[0525] 단계 13: 중간체 **1o**의 제조

[0526] 중간체 **1n**(360mg) 및 THF(30mL)를 먼저 반응 플라스크에 넣고 0° C에서 아크릴아미드(101mg)와 칼륨 tert-부톡시드(199mg)를 넣고 N_2 분위기 하에서 서서히 10° C까지 승온 교반하였다. 반응이 완료된 후 저온에서 반응액에 포화 염화암모늄 용액 100mL를 넣고 EA(50mL)로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 여과액을 회전 증발 건조하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: DCM:메탄올 = 95:5, v/v)로 정제하여 중간체 **1o** 245mg을 얻었다.

[0527] MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 330.1

[0528] 단계 14: 중간체 **1p**의 제조

[0529] 중간체 **1o**(330mg) 및 DCM(30mL)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 교반하며 Dess-Martin 시약(1.224g)을 넣고 N_2 분위기 하에서 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 $Na_2S_2O_3$ 수용액(30mL)을 넣고 낮은 온도에서 반응액을 퀀칭하고 $NaHCO_3$ 수용액(30mL)으로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공 여과한 후 여과액을 회전 증발 건조하여 중간체 **1p** 290mg을 얻었으며, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다.

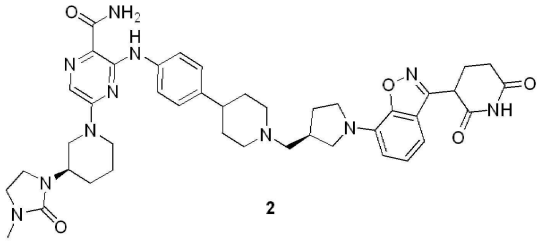
[0530] 단계 15: 화합물 **1**의 제조

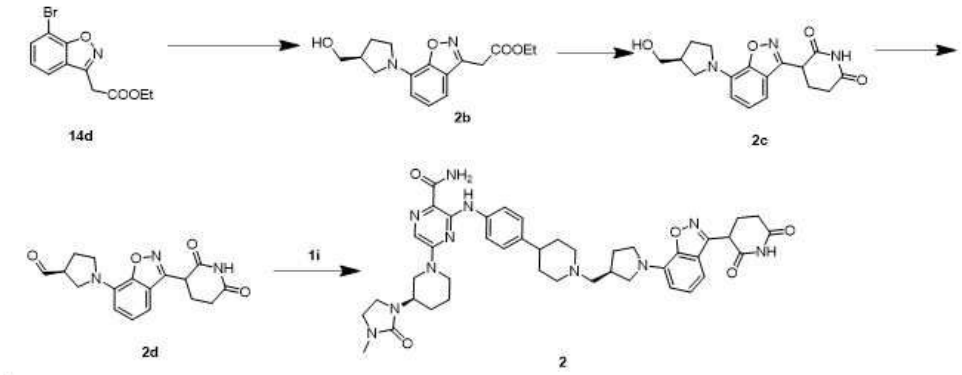
[0531] 중간체 **1i**(150mg), 중간체 **1p**(103mg), DCM(10mL), 및 빙초산(31.4mg, 0.030mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 교반하였다. 혼합물을 실온에서 20분 교반한 후 소듐 시아노보로하이드리드(59.1mg)를 넣고 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응액에 포화 $NaHCO_3$ 용액 20mL를 넣고 DCM-메탄올(10:1)로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공 여과한 후 여과액을 회전 증발 건조하고 C_{18} 역상 컬럼(10nM 수성 아세트산암모늄 용액-아세토니트릴 = 50%:50%, v/v)로 정제하여 화합물 **1** 55mg을 얻었다.

[0532] Q-TOF (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 790.4146

[0533] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 13.9, 8.4 Hz, 3H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.66 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 2H), 4.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.62 (dt, J = 11.1, 7.0 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 10.3, 7.0 Hz, 3H), 3.12 - 2.92 (m, 5H), 2.73 (s, 4H), 2.60 (ddd, J = 21.9, 12.8, 5.5 Hz, 2H), 2.41 (ddd, J = 25.0, 11.8, 4.7 Hz, 4H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.87 - 1.51 (m, 10H).

[0534] **실시예 2**: 화합물 **2**의 합성

[0535] 

[0536] 

[0537] 단계 1: 중간체 **2b**의 제조

[0538] 중간체 **14d** (2 g) 및 (S)-피롤리딘-3-메탄올 (1.424 g)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 이후 $Pd_2(dba)_3$ (1.289 g)과 인산칼륨 (5.98 g)을 첨가하고, 최종적으로 톨루엔 (50 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 80 °C에서 N_2 분위기 하에 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 50 mL의 물로 2회 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공 여과한 후, 여과액을 회전 증발 건조하고, 실리카겔 컬럼 (PE-EA = 95:5, v/v, 1500 mL)으로 정제한 후, C_{18} 역상 컬럼 (10 nM 수성 아세트산암모늄 용액-아세토니트릴 = 50%:50%, v/v)으로 추가로 정제하여 480 mg의 중간체 **2b**를 얻었다.

[0539] MS (ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 305.1.

[0540] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 6.58 (dd, *J* = 7.8, 0.9 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 4H), 3.67 (dd, *J* = 9.7, 7.5 Hz, 1H), 3.60 (ddd, *J* = 9.5, 8.1, 5.0 Hz, 1H), 3.56 - 3.35 (m, 4H), 2.45 (dq, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.76 (dq, *J* = 12.2, 7.5 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0541] 단계 2: 중간체 **2c**의 제조

[0542] 중간체 **2b** (450 mg) 및 THF (40 mL)를 반응 플라스크에 먼저 첨가하고, 아크릴아미드 (126 mg)와 칼륨 tert-부톡사이드 (249 mg)를 0° C에서 첨가하고, 혼합물을 N_2 분위기 하에 서서히 10 °C로 승온 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액에 포화 염화암모늄 용액 100 mL를 저온에서 첨가하고, 혼합물을 EA (50 mL)로 2회 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공 여과한 후, 여과액을 회전 증발 건조하고 실리카겔 컬럼 (DCM:메탄올 = 95:5, v/v)으로 정제하여 450 mg의 중간체 **2c**를 얻었다.

[0543] MS (ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 330.1.

[0544] 단계 3: 중간체 **2d**의 제조

[0545] 중간체 **2c** (440 mg) 및 DCM (30 mL)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 교반하면서 Dess-Martin 시약 (1.7 g)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 N_2 분위기 하에 반응시켰다. 반응이 완료된 후 $Na_2S_2O_3$ 수용액(30 mL)을 낮은 온도에서 첨가하여 반응을 퀀칭하고, 추출하여 분리한 유기층을 $NaHCO_3$ 수용액(30 mL)으로 세척하였다. 분리된 유기층을 무수황산나트륨으로 건조하고 진공 여과한 후 여과액을 회전증발 건조하여 342 mg의 중간체 **2d**를

얻었으며, 이를 다음 단계에서 직접 사용하였다.

[0546] 단계 4: 화합물 **2**의 제조

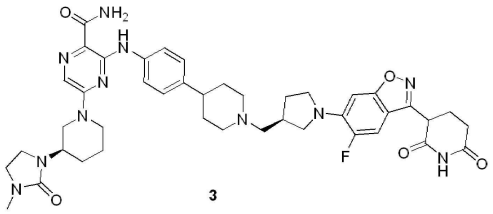
[0547] 중간체 **1i**(250 mg), 중간체 **2d**(171 mg), DCM(10 mL), 및 빙초산(31.4 mg, 0.030 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 실온에서 20분 교반한 후 소듐 시아노보로히드라이드(197 mg)를 첨가하고 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후 포화 $NaHCO_3$ 용액 20 mL를 반응액에 첨가하고 20 mL의 DCM-메탄올(10:1)로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 진공 여과한 후 여과액을 회전증발 건조하여 C_{18} 역상 컬럼(10 nM 수성 아세트산암모늄 용액-아세토니트릴 = 50%:50%, v/v)으로 정제하여 60 mg의 화합물 **2**를 얻었다.

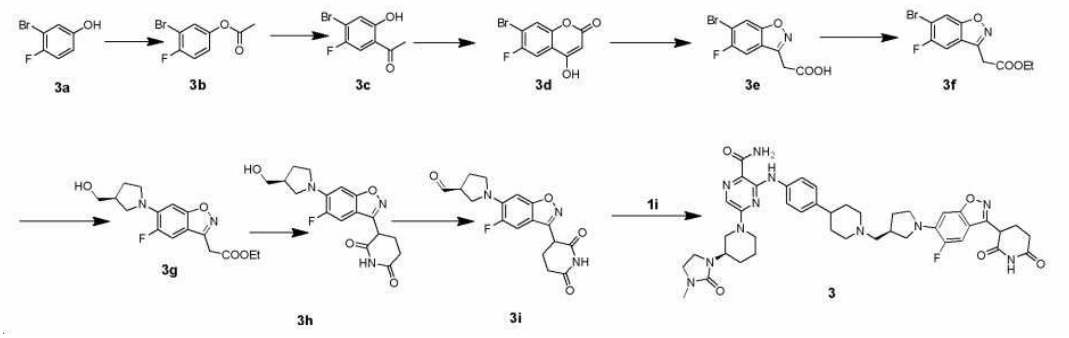
[0548] Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 790.4157.

[0549] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 6.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.74 (ddd, *J* = 9.9, 7.2, 2.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 2H), 3.55 (qd, *J* = 7.4, 3.7 Hz, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 3H), 3.07 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 3H), 2.77 (td, *J* = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 2.67 - 2.55 (m, 2H), 2.48 - 2.34 (m, 4H), 2.21 - 1.97 (m, 4H), 1.85 - 1.52 (m, 9H).

[0550] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 173.58, 171.99, 169.70, 160.77, 157.13, 154.01, 153.30, 150.98, 140.44, 137.77, 134.30, 127.46, 125.70, 122.03, 120.33, 118.64, 114.69, 111.16, 108.46, 62.25, 55.11, 54.25, 54.10, 49.11, 48.88, 47.20, 45.46, 44.86, 41.79, 36.13, 33.90, 31.55, 31.41, 29.70, 28.25, 24.50, 23.23.

[0551] **실시예 3**: 화합물 **3**의 합성

[0552] 

[0553] 

[0554] 단계 1: 중간체 **3b**의 제조

[0555] 일목 플라스크에서, 중간체 **3a**(20 g)를 디클로로메탄(200 mL)에 녹였다. 트리에틸아민(15.89 g, 21.89 mL)을 0 °C에서 첨가하고 아세틸 클로라이드(12.33 g)를 천천히 적가하였다. 첨가가 완료된 후 혼합물을 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후 디클로로메탄 300 mL를 희석 시스템에 첨가하고 3 M 염산 수용액을 첨가하여 시스템의 pH를 약산도로 조절하였다. 추출 및 액체 분리를 수행하여 유기상을 수집하였다. 유기상의 pH를 포화 중탄산나트륨 수용액으로 약알칼리성으로 조정하였다. 추출과 액체 분리를 실시하여 유기상을 수집하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 감압하에 증발 농축하여 용매를 제거하여 중간체 **3b**(28.5 g)를 얻었다.

[0556] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (dd, *J* = 5.9, 2.7 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (ddd, *J* =

8.9, 4.1, 2.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

[0557] 단계 2: 중간체 **3c**의 제조

[0558] 중간체 **3b** (8.61 g) 및 삼염화알루미늄 (8.92 g)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 170° C로 가열하여 2시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 디클로로메탄 50mL를 가하고 3 M 염산 약 500mL를 천천히 가하였다. 액체 분리를 실시하고 유기상을 모아 수성상을 디클로로메탄 250mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 중간체 **3c**(11.8g)를 얻었다.

[0559] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 231.0

[0560] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 7.79 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).

[0561] 단계 3: 중간체 **3d**의 제조

[0562] 중간체 **3c**(10g), 탄산디에틸(25.3g), 및 톨루엔(100mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 반응액을 0 ° C로 냉각하고 수소화나트륨 (8.58 g)을 조금씩 첨가하였다. 먼저 혼합물을 90° C로 가열한 후 120° C로 가열하여 5시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실온으로 식히고 교반된 얼음물 1L에 천천히 부었다. 에틸아세테이트 500 mL로 추출하고 유기상을 버렸다. 3N 염산을 사용하여 수성상을 pH=3으로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 300 mL로 3회 추출하고, 유기상을 합하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 중간체 **3d**(9.8g)를 얻었다.

[0563] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 256.95.

[0564] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.86 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H).

[0565] 단계 4: 중간체 **3e**의 제조

[0566] 중간체 **3d**(9g), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(7.95g), 소듐 에톡사이드(2.224g), 및 에탄올(50mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 85° C로 가열하여 밤새 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 3N 염산을 가하여 pH를 5로 조정한 후 감압 증발 농축하여 용매를 제거하고 물 100L를 가하여 냉각한 후 3N 염산으로 pH를 3으로 조정하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 수집하고 건조하여 중간체 **3e**(8.1g)를 얻었다.

[0567] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 273.86.

[0568] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.97 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H).

[0569] 단계 5: 중간체 **3f**의 제조

[0570] 중간체 **3e**(6g), 에탄올(40mL), 및 황산(9.27g, 5.04mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 90° C로 가열하여 2시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 감압 증발 농축하여 용매를 제거한 후, 잔사에 에틸아세테이트 100mL와 물 100mL를 가하여 희석하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 첨가하여 pH를 7로 조정하고, 유기상을 분리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 100mL로 2회 추출하고 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **3f**(5.4g)를 얻었다.

[0571] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 302.21.

[0572] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0573] 단계 6: 중간체 **3g**의 제조

[0574] 중간체 **3f** (4 g), (S)-피롤리딘-3-메탄올 (2.68 g), 팔라듐 아세테이트 (0.595 g), 인산칼륨 (8.43 g), 및

1,4-디옥산 (20 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 100° C로 가열한 후 N_2 분위기 하에서 밤새 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 감압농축하여 용매를 제거한 후, 조산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: 석유에테르/에틸아세테이트=1:1, v/v)로 분리하여 표적 중간체 3g(0.5g)을 얻었다.

[0575] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 323.11.

[0576] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.52 (ddd, J = 10.5, 7.4, 3.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.38 (m, 4H), 3.27 (ddd, J = 10.0, 6.7, 3.1 Hz, 1H), 2.41 (td, J = 14.9, 14.1, 7.9 Hz, 1H), 2.01 (dtd, J = 12.2, 7.9, 7.5, 5.3 Hz, 1H), 1.72 (dq, J = 12.2, 7.7 Hz, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0577] 단계 7: 중간체 **3h**의 제조

[0578] 중간체 **3g**(500 mg), 아크릴아미드(98 mg), 및 무수 테트라하이드로퓨란(5 mL)을 3구 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 칼륨 tert-부톡사이드(233 mg)를 -15 ° C에서 천천히 가하고 -15 ° C에서 2 시간 동안 반응시켰다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 적가하여 반응을 퀀칭하고, 에틸아세테이트 50mL로 추출하였다. 유기상을 분리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 50mL로 3회 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 중간체 **3h**(120mg)를 얻었다.

[0579] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 345.9.

[0580] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.52 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 3.45 (td, J = 11.7, 6.2 Hz, 5H), 2.72 (ddd, J = 17.8, 12.3, 5.7 Hz, 1H), 2.57 (dt, J = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.39 (tq, J = 13.0, 7.7, 6.9 Hz, 2H), 2.14 (dt, J = 13.5, 4.6 Hz, 1H), 2.00 (tq, J = 13.4, 8.3, 7.1 Hz, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 1H).

[0581] 단계 8: 중간체 **3i**의 제조

[0582] 중간체 **3h** (80 mg), 아세토니트릴 (5 mL), 및 IBX (129 mg)를 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 85 ° C로 가열하여 1 시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 여과하여 여과액을 수거하였다. 다음 단계에서 생성된 용액(중간체 3i 함유)을 직접 사용하였다.

[0583] 단계 9: 화합물 **3**의 제조

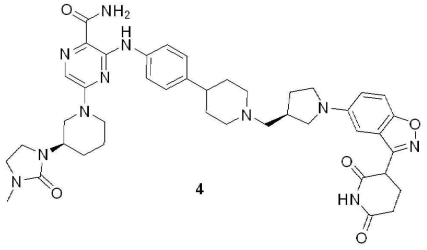
[0584] 중간체 **3i** (이전 단계에서 얻은 중간체 3i의 용액), 중간체 **1i** (60 mg), 메탄올 (1 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 1 방울의 아세트산을 적가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로히드라이드 (23.63 mg)를 넣고 실온에서 2 시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하고 분취용 액체 크로마토그래피로 정제하였다. 화합물 **3** (25 mg)을 얻었다.

[0585] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 808.6.

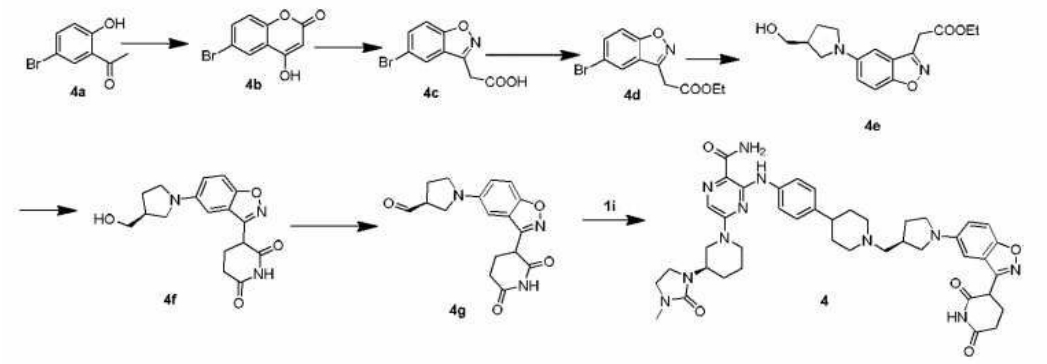
[0586] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 18.1, 10.6 Hz, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.51 - 4.33 (m, 2H), 4.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 25.9, 10.7 Hz, 2H), 3.47 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 2.98 (dt, J = 32.9, 12.0 Hz, 4H), 2.73 (s, 4H), 2.57 (dt, J = 17.3, 4.1 Hz, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.21 - 1.96 (m, 4H), 1.91 - 1.45 (m, 10H).

[0587] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173.59, 172.00, 169.71, 161.59, 160.79, 156.67, 154.02, 152.29, 150.98, 148.61, 127.45, 120.32, 118.68, 114.69, 109.76, 109.50, 106.13, 93.49, 54.85, 54.21, 49.77, 49.10, 47.19, 45.46, 44.85, 39.00, 35.05, 34.96, 33.69, 31.76, 31.62, 31.55, 31.45, 30.86, 30.30, 29.71, 29.46, 28.24, 24.50, 23.01.

[0588] **실시예 4:** 화합물 **4**의 합성



[0589]



[0590]

[0591] 단계 1: 중간체 **4b**의 제조

[0592] **4a** (25 g), 디에틸 카르보네이트 (68.7 g), 및 톨루엔 (200 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣었다. 반응액을 0 ° C로 냉각하고 소듐 히드라이드 (23.25 g)를 조금씩 넣었다. 혼합물을 120 ° C로 가열하여 5 시간 동안 반응시켰다. 반응을 중단하고 반응액을 실온으로 냉각하고 1.5 L의 교반된 얼음물에 천천히 부었다. 혼합물을 400 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 3N 염산을 사용하여 수성상을 pH=3으로 조절하고, 에틸아세테이트 400mL로 3회 추출하고 유기상을 합하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **4b** 25g을 얻었다.

[0593] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 239.0

[0594] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H).

[0595] 단계 2: 중간체 **4c**의 제조

[0596] **4b** (13 g), 히드록실아민 염산염 (7.50 g), 소듐메톡사이드 (5.83 g), 및 에탄올 (100 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 85 ° C로 가열하여 15 시간 동안 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 감압농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물에 물 200mL를 넣은 후 3M 염산을 넣었다. 혼합물을 여과하고 필터케이크를 실리카겔 컬럼크로마토그래피(용리액: DCM:CH_3OH = 9:1, v/v)로 정제하여 중간체 **4c** 5.5g을 얻었다.

[0597] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 254.1.

[0598] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.96 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H).

[0599] 단계 3: 중간체 **4d**의 제조

[0600] **4c** (5.5 g), 에탄올 (50 mL), 및 진한 황산 (12.64 g, 6.87 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 90 ° C로 가열하여 15 시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 감압농축하여 용매를 제거하고 에틸아세테이트 250mL와 물 250mL를 잔류물에 넣었다. 중탄산나트륨 포화수용액을 넣어 pH를 7로 조절하고 유기상을 분리하였다. 에틸아세테이트 280mL로 2회 추출하고 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **4d** 5.65g을 얻었다.

[0601] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 282.0

[0602] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (dd, J = 2.0, 0.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.9, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 0.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0603] 단계 4: 중간체 **4e**의 제조

[0604] (S)-피롤리딘-3-메탄올 (3.52 g) 및 중간체 **4d** (3.3 g)를 순서대로 반응 플라스크에 넣었다. $Pd_2(dba)_3$ (2.127 g)와 인산칼륨 (9.86 g)을 넣고 마지막으로 톨루엔 (100 mL)을 넣었다. 혼합물을 80 ° C로 3.5 시간 동안 N_2 분위기 하에서 가열하였다. 반응액을 교반하여 실온으로 냉각하고 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (PE:EA = 3:2, v/v)로 정제하여 중간체 **4e** 0.8g을 얻었다.

[0605] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 305.2.

[0606] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.72 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 9.3, 6.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.40 (m, 1H), 2.06 (dtd, J = 12.3, 7.3, 4.9 Hz, 1H), 1.76 (dq, J = 12.3, 7.5 Hz, 1H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0607] 단계 5: 중간체 **4f**의 제조

[0608] 중간체 **4e** (800 mg) 및 THF (20 mL)를 반응 플라스크에 넣었다. 이후 0 ° C에서 아크릴로일아미드(185 mg) 및 칼륨 tert-부톡사이드(292 mg)를 순차적으로 넣고 N_2 분위기 하에서 얼음-물 욕조 하에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응액을 염화암모늄 수용액에 적가하고 반응을 중화하였다. 에틸 아세테이트 100 mL를 넣은 후 추출하고 유기상을 포화 브라인으로 씻어주고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EA)로 정제하여 0.4 g의 중간체 **4f**를 얻었다.

[0609] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 330.2.

[0610] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 - 10.97 (m, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 6.68 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 4.52 (ddd, J = 11.4, 5.0, 1.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.39 (m, 2H), 3.31 - 3.18 (m, 2H), 3.05 (ddd, J = 17.5, 9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.75 (ddd, J = 16.9, 11.5, 5.4 Hz, 1H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.45 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.76 (ddt, J = 12.0, 7.6, 3.4 Hz, 1H), 1.19 (dt, J = 11.6, 7.1 Hz, 1H).

[0611] 단계 6: 화합물 **4**의 합성

[0612] 중간체 **4f** (200 mg) 및 DCM (2 mL)를 반응 플라스크에 넣고 0° C에서 데스-마틴 페리오디난(515 mg)을 넣어 반응시키고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응액을 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 증발시켜 용매의 일부를 제거한 후, 메탄올 (5 mL), 소듐 시아노보로하이드리드(76 mg), 및 중간체 **1i**(291 mg)를 직접 넣고 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM:CH_3OH = 10:1, v/v)로 정제한 후 C_{18} 역상 컬럼 (H_2O (1 vol% 암모늄 아세테이트):CH_3CN = 40%:60%, v/v)로 정제하여 0.44 g의 화합물 **4**를 얻었다.

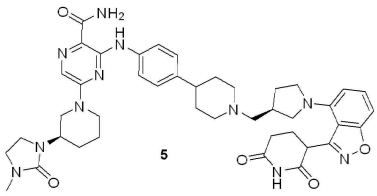
[0613] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 790.46.

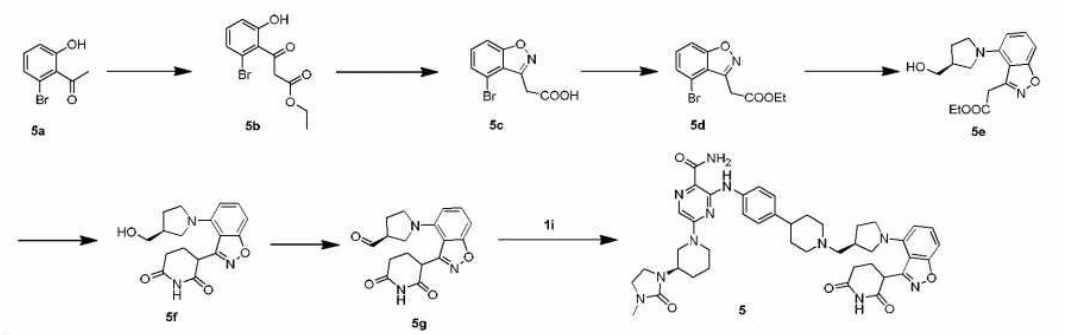
[0614] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 36.1, 11.7 Hz, 2H), 3.62 (tt, J = 11.3, 4.0 Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 3.26 (ddd, J = 16.0, 13.1, 7.5 Hz, 4H), 3.09 - 2.90 (m, 5H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.67 - 2.51 (m, 3H), 2.47 - 2.28 (m, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 2H), 1.87 - 1.46 (m, 10H).

[0615] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173.67, 172.08, 169.70, 160.78, 156.52, 156.26, 154.02, 150.97, 145.56,

137.82, 127.44, 122.01, 121.98, 120.28, 118.66, 117.61, 114.70, 110.26, 100.53, 62.34, 55.38, 54.42, 53.24, 49.11, 48.14, 47.21, 45.45, 44.85, 39.01, 36.21, 33.75, 31.57, 31.47, 29.98, 28.22, 24.47, 22.96.

[0616] **실시예 5**: 화합물 **5**의 합성

[0617] 

[0618] 

[0619] 단계 1: 중간체 **5b**의 제조

[0620] 1-(2-브로모-6-하이드록시페닐)에탄-1-온 (9.5 g), 디에틸 카보네이트 (26.1 g), 및 톨루엔 (200 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 반응액을 0° C로 냉각시키고, 수소화나트륨 (8.83 g, 60%, 221 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 120° C로 가열하여 밤새 반응시키고, 실온으로 냉각시킨 후, 1.5 L의 교반된 얼음물에 천천히 부었다. 혼합물을 400 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수성상을 3 N 염산으로 pH = 3으로 조정하고, 400 mL의 에틸 아세테이트로 3회 추출하고, 유기상을 합하여 포화 식염수로 1회 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후, 여과하고, 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 중간체 **5b** (12.4 g)를 얻었다.

[0621] MS(ESI, $[M-H]^-$) *m/z*: 285.0.

[0622] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.60 (s, 1H), 7.19 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 4.09 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.20 - 1.14 (m, 3H).

[0623] 단계 2: 중간체 **5c**의 제조

[0624] 중간체 **5b** (11.2 g), 메탄올 (200 mL), 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (9.49 g), 및 소듐 아세테이트 (11.20 g)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 80° C로 가열하여 3시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각시키고, 3 N 염산을 첨가하여 pH를 5로 조정하고, 혼합물을 감압 증발 농축하여 용매를 제거한 후, 1 L의 물을 첨가한 후, 반응 플라스크를 얼음물조 하에 놓고 냉각시킨 후, 3 N 염산으로 pH를 3으로 조정하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 모아 건조시켜 중간체 **5c** (8.0 g)를 얻었다.

[0625] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.99 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 4.15 (s, 2H).

[0626] 단계 3: 중간체 **5d**의 제조

[0627] 중간체 **5c** (8 g), 에탄올 (100 mL), 및 진한 황산 (6.13 g, 3.33 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 90° C로 가열하여 밤새 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 감압농축하여 용매를 제거한 후, 잔사에 에틸아세테이트 250 mL와 물 250 mL를 넣어 희석하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 넣어 pH를 7로 조절하고 유기상을 분리하였다. 에틸아세테이트 250 mL로 2회 추출하여 중간체 **5d** (8.64 g)를 얻었다.

[0628] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.83 (dd, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.56 (m, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0629] 단계 4: 중간체 **5e**의 제조

[0630] 중간체 **5d** (500 mg), (S)-피롤리딘-3-일메탄올 (267 mg), 팔라듐 아세테이트 (39.5 mg), 및 인산칼륨 (747 mg)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 용매 1,4-디옥산 (30 mL)을 넣고 100 ° C로 가열하여 질소 분위기 하에서 밤새 반응시켰다. 상기 반응 절차를 4회 반복하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고 합하여 진공 여과, 농축, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **5e** (240 mg)를 얻었다.

[0631] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 305.0.

[0632] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0633] 단계 5: 중간체 **5f**의 제조

[0634] 중간체 **5e** (120 mg), 아크릴아미드 (32.2 mg), 및 THF (5 mL)를 순차적으로 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 내부 온도 -10 ° C로 냉각한 후, 칼륨 tert-부톡사이드 용액 (88 mg, 0.784 mL, 0.784 mmol)을 천천히 넣고 -10° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응을 포화 염화암모늄으로 퀀칭하였다. 혼합물을 EA 20 mL로 추출하고 포화 브라인으로 1회 세척하고 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **5f** (46 mg)를 얻었다.

[0635] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 330.0.

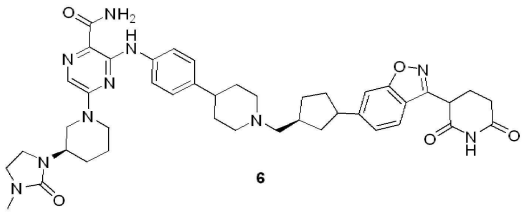
[0636] 단계 6: 화합물 **5**의 제조

[0637] 중간체 **5f** (57 mg), 아세토니트릴 (5 mL), 및 IBX (145 mg)를 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 85 ° C에서 1시간 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각하고 진공 여과하여 다음 단계 (여과액은 5 g의 중간체를 함유함)에 직접 사용하였다. 메탄올 (5 mL)를 여과액에 넣었다. 이어서, 중간체 **1i**(68.7mg) 및 아세트산 (4.31mg)을 순서대로 첨가하였다. 실온에서 20분간 교반한 후 소듐 시아노보로히드라이드(27.1 mg)를 가하고 실온에서 3시간 더 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 5 mL를 첨가하였다. 혼합물을 DCM으로 추출하고 포화 염화나트륨으로 1회 세척한 후 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축한 후 순차적으로 노말상 실리카겔 컬럼 크로마토그래피와 C18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **5**(28 mg)를 얻었다.

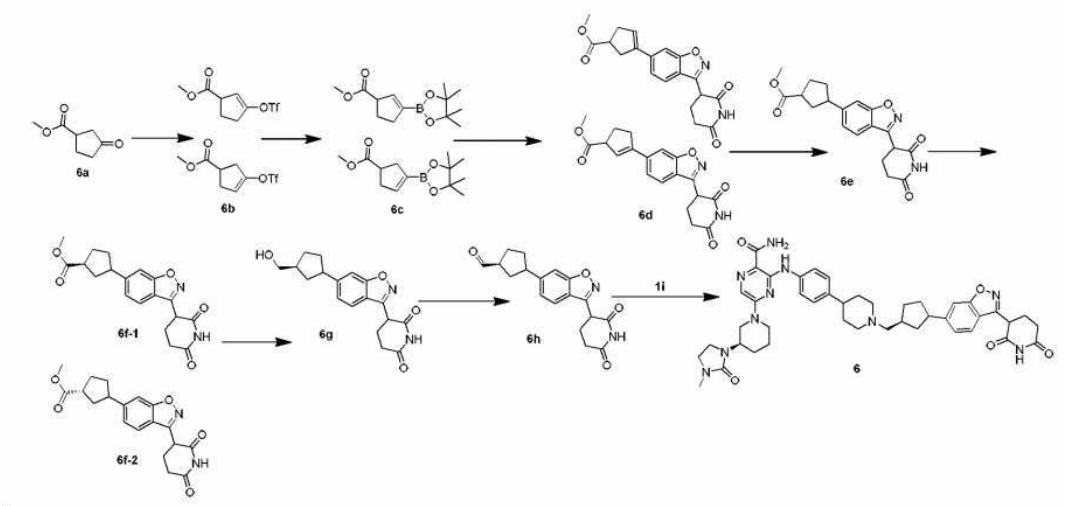
[0638] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 790.6.

[0639] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.19 (s, 1H), 11.08 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 - 7.47 (m, 3H), 7.39 - 7.27 (m, 2H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.42 - 4.25 (m, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.31 - 3.14 (m, 6H), 3.12 - 2.88 (m, 5H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.48 - 2.22 (m, 5H), 2.16 - 1.90 (m, 3H), 1.89 - 1.43 (m, 9H).

[0640] **실시예 6**: 화합물 **6**의 제조

[0641] 

6

[0642] 

[0643] 단계 1: 중간체 **6b**의 제조

[0644] 반응 플라스크에 중간체 **6a**(3.0g), DIPEA(5.73g), 및 DCM(30mL)을 넣고 트리플루오로메탄술폰산 무수물(11.31g)을 얼음 욕조에서 천천히 가한 후 실온으로 천천히 가온하여 2시간 반응시켰다. 반응 용액에 물 100mL와 DCM 100mL를 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액 100 mL로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **6b**(5.2 g)의 혼합물을 얻었다.

[0645] ^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 5.59 (p, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.29 (ddt, *J* = 10.1, 8.6, 7.0 Hz, 1H), 2.98 (ddq, *J* = 16.3, 6.7, 2.7 Hz, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m,1H).

[0646] 단계 2: 중간체 **6c**의 제조

[0647] 반응 플라스크에 중간체 **6b**(2.6g), 비스(피나콜라토)디보론(2.89g), 칼륨 아세테이트(0.694g), 및 1,4-디옥산(30mL)을 순서대로 넣고, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 디클로로메탄 복합체(0.265 g)를 넣고 N_2로 3회 퍼지하였다. 이 혼합물을 85° C로 가열하여 2시간 반응시킨 후 가열을 중단하고 반응액에 물 200mL를 넣고 EA 100mL로 2회 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 염화나트륨 용액 100mL로 2회 세척하였다. 혼합물을 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하였다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **6c**(2.1 g)의 혼합물을 얻었다.

[0648] 단계 3: 중간체 **6d**의 제조

[0649] 중간체 **6c**(1.22g), 중간체 **1m**(1.0g), 탄산칼륨(1.34g), H_2O(3mL), 및 1,4-디옥산(15mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 디클로로메탄 복합체(0.355g)를 넣고 N_2로 3회 퍼지하였다. 이후, 70° C로 승온하여 2시간 동안 반응시킨 후, 승온을 중단하였다. 반응액에 물 200mL를 넣고 DCM 100mL로 2회 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 염화나트륨 용액 100mL로 2회 세척하였다. 이를 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **6d**(0.328g)를 얻었다.

[0650] MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z: 353.2.

[0651] 단계 4: 중간체 **6e**의 제조

[0652] 중간체 **6d**(0.32g), 탄소상 팔라듐 촉매(0.032g), 및 메탄올(10mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 H_2 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 여과하고 여과액을 농축하여 중간체 **6e**(0.17g)를 얻었다.

[0653] MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z: 355.2.

[0654] 단계 5: 중간체 **6f-1** 및 **6f-2**의 제조

[0655] 중간체 **6e**(0.9g)를 분취용 SFC로 분리하여 S배위의 중간체 **6f-1**(0.17g)과 R배위의 중간체 **6f-2**(0.1g)를 얻었다.

[0656] MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z: 355.2.

[0657] 단계 6: 중간체 **6g**의 제조

[0658] 중간체 **6f-1**(0.17g) 및 THF(10mL)을 반응 플라스크에 넣고 얼음 욕조 하에 수소화알루미늄리튬(0.02g)을 천천히 가한 후, 실온으로 천천히 가온하여 1시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 얼음 욕조 하에 반응액에 소량의 얼음물을 넣어 반응을 급냉시킨 후, DCM 100mL와 물 100mL를 가하였다. 이를 여과하여 여과액의 유기상을 분리하고 포화 염화나트륨 용액 100mL로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **6g**(0.093g)을 얻었다.

[0659] MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z: 327.1.

[0660] 단계 7: 중간체 **6h**의 제조

[0661] 중간체 **6g**(0.09g) 및 디클로로메탄(5mL)을 반응 플라스크에 넣고 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)(0.233g)을 넣고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 디클로로메탄(50mL) 및 물(50mL)을 시스템에 넣었다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 50mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하여 중간체 **6h**(0.08g)를 얻었다.

[0662] MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z: 325.1.

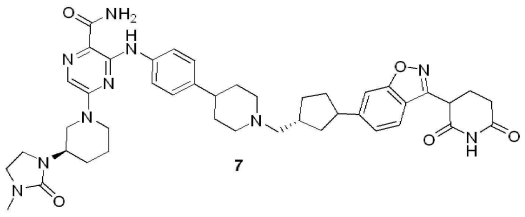
[0663] 단계 8: 화합물 **6**의 제조

[0664] 중간체 **6h**(0.09g), 중간체 **1i**(0.12g), 및 메탄올(5mL)을 반응 플라스크에 넣고 아세트산 1방울을 넣은 후 시아노보로수소화나트륨(0.032g)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후 디클로로메탄 50mL와 물 50mL를 시스템에 넣었다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 50mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **6**(0.08g)을 얻었다.

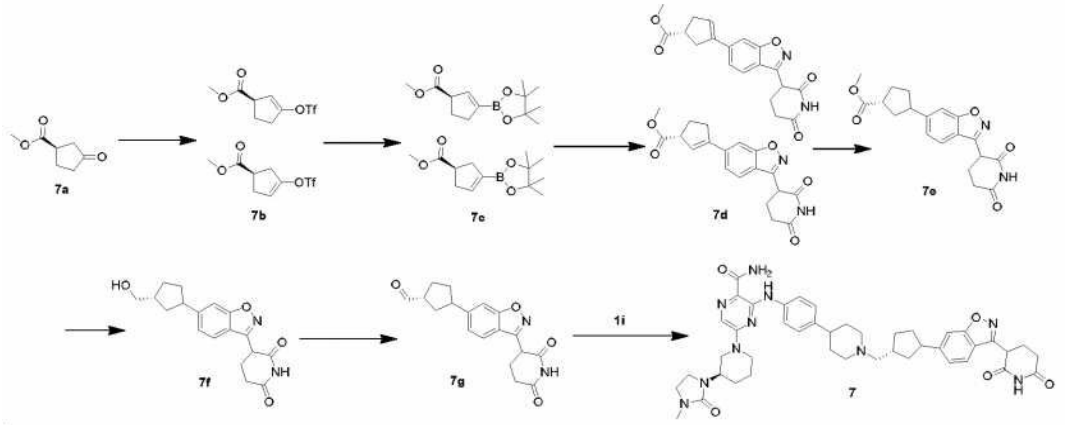
[0665] MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 789.5.

[0666] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 17.9 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 4H), 3.05 - 2.91 (m, 4H), 2.78 (td, *J* = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.39 - 2.31 (m, 2H), 2.21 (ddt, *J* = 13.7, 9.5, 5.7 Hz, 3H), 2.12 - 2.01 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 8H), 1.55 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H).

[0667] **실시예 7**: 화합물 **7**의 제조

[0668] 

7

[0669] 

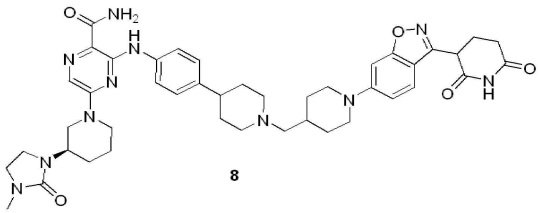
[0670] 단계 1: 화합물 **7**의 제조

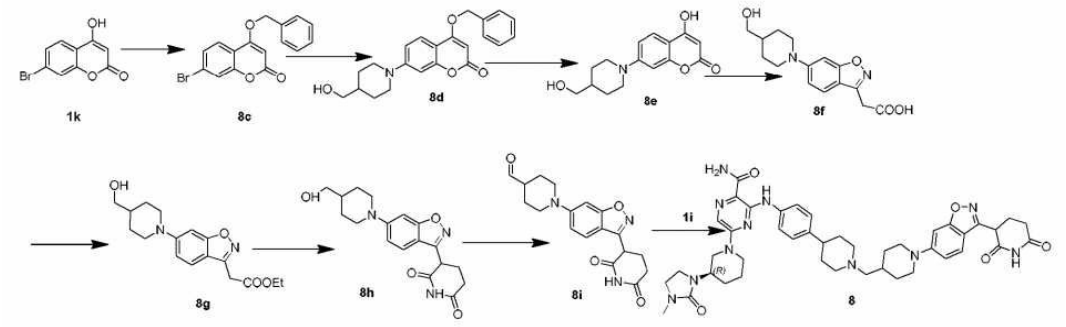
[0671] 실시예 6의 제1 단계 내지 제8 단계의 절차를 참조하면, 중간체 **6a**를 중간체 **7a**로 대체하여 출발 물질로 사용한 것을 제외하고는 실시예 **7**을 합성하였다.

[0672] MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 789.5.

[0673] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.78 - 7.72 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.57 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.60 (ddt, *J* = 12.0, 5.3, 2.9 Hz, 1H), 3.30 (s, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 3H), 2.99 (dt, *J* = 37.1, 11.7 Hz, 4H), 2.78 (ddd, *J* = 17.2, 12.0, 5.3 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.61 (dt, *J* = 17.3, 4.3 Hz, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.19 (dq, *J* = 13.8, 5.0 Hz, 2H), 2.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 2.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.86 - 1.62 (m, 8H), 1.56 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H).

[0674] **실시예 8**: 화합물 **8**의 제조

[0675] 

[0676] 

[0677] 단계 1: 중간체 **8c**의 제조

[0678] 중간체 **8b**(27g), 벤질 브로마이드(36.8g), 탄산칼륨(29.8g) 및 700mL의 아세토니트릴을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 80° C로 가열하여 5시간 동안 반응시켰다. 반응액을 감압 농축하여 용매를 제거한 후, 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액: EA)로 분리하여 목적 생성물인 중간체 **8c** 2.06g를 얻었다.

[0679] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 331.03.

[0680] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.54 (dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 3H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.35 (s, 2H).

[0681] 단계 2: 중간체 **8d**의 제조

[0682] 중간체 **8c** (4 g), 4-히드록시메틸피페리딘 (2.77 g), 탄산세슘 (7.82 g), 염화팔라듐 (0.213 g), 및 1,4-디옥산 (150 mL)을 일괄적으로 일목 플라스크에 넣고 80° C에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 감압 농축하여 용매를 제거한 후, 조생성물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용리액: PE:EA = 1:1, v/v)로 정제하여 4.82 g의 중간체 **8d**를 얻었다.

[0683] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 366.

[0684] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ7.55 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 7.40 (dd, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.93 (dt, *J* = 13.3, 3.5 Hz, 2H), 3.27 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.84 (td, *J* = 12.7, 2.7 Hz, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.21 - 1.15 (m, 2H).

[0685] 단계 3: 중간체 **8e**의 제조

[0686] 중간체 **8d** (4.00 g), 탄소상 팔라듐 (2.0 g), 및 메탄올 (300 mL)을 일괄적으로 일목 플라스크에 넣었다. 혼합물을 H_2로 여러 번 퍼지한 후, 실온에서 16시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 진공 여과하고, 여과액을 감압 농축하여 용매를 제거한 후, 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA = 2:1, v/v)로 분리하여 1.70 g의 중간체 8e를 얻었다.

[0687] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 276.1

[0688] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6)δ12.01 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.93 (dt, J = 13.2, 3.2 Hz, 2H), 3.27 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.84 (td, J = 12.7, 2.7 Hz, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.18 (qd, J = 12.4, 4.1 Hz, 2H).

[0689] 단계 4: 중간체 **8f**의 제조

[0690] 중간체 **8e** (1.9 g), 히드록실아민 염산염 (1.555 g), 소듐에톡사이드 (1.523 g), 및 에탄올 (150 mL)을 일괄적으로 일목 플라스크에 넣고 85° C에서 22시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 감압 농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물에 디클로로메탄과 포화 탄산수소나트륨 수용액을 넣었다. 혼합물을 추출하여 분리하고 유기상을 폐기하고 수상의 pH를 6 M HCl로 6으로 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 여러 번 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산 나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **8f** 1.32g을 얻었다.

[0691] MS(ESI, $[M+H]^-$) *m/z*: 289.1.

[0692] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12.74 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.80 (td, *J* = 12.5, 2.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 2H), 1.63 - 1.57 (m, 1H), 1.22 (dd, *J* = 12.4, 3.7 Hz, 2H).

[0693] 단계 5: 중간체 **8g**의 제조

[0694] 중간체 **8f** (1.3 g), 에탄올 (100 mL), 및 황산 (1.471 g, 15.00 mmol)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 85° C에서 5 시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 식히고 디클로로메탄과 포화 중탄산나트륨 수용액을 가하여 pH를 8로 조절하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 감압농축하여 용매를 제거하고 조산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA = 1:4, v/v)로 정제하여 중간체 **8g** 1.01g을 얻었다.

[0695] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 319.16.

[0696] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.89 (dt, J = 12.2, 3.4 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.81 (td, J = 12.6, 2.7 Hz, 2H), 1.74 (dd, J = 13.7, 3.7 Hz, 2H), 1.26 - 1.17 (m, 5H).

[0697] 단계 6: 중간체 **8h**의 제조

[0698] 아크릴아미드 (48.7 mg)를 THF (50 mL) 중 중간체 **8g** (200 mg)의 교반용액에 0 ° C에서 N_2 분위기 하에서 천천히 적가하였다. 1 분 동안 적가 완료 후 THF (1 M) 중 칼륨 tert-부톡사이드의 용액 (0.935 mL)을 적가하고 약 1 분 동안 적가 완료 후 0 ° C에서 3 시간 동안 교반 반응시켰다. 반응액을 염화암모늄 수용액에 부었다. 1 분 동안 격렬히 교반 후 EA로 추출하고 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 감압농축하여 용매를 제거하고 조산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA = 1:4, v/v)로 분리하여 중간체 **8h** 0.06g을 얻었다.

[0699] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 344.20.

[0700] 단계 7: 중간체 **8i**의 제조

[0701] 중간체 **8h** (45 mg), IBX 산화제 (108 mg), 아세토니트릴 (10 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 85 ° C에서 0.5 시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 여과한 후 다음 단계에 직접 여과액(중간체 **8i**)을 사용하였다.

[0702] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 342.16.

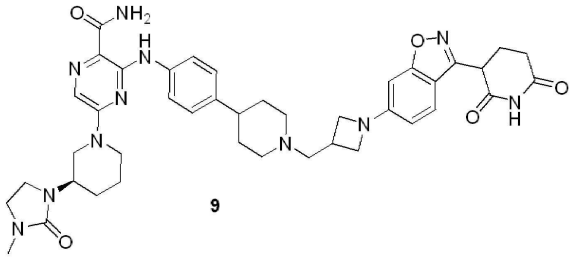
[0703] 단계 8: 화합물 **8**의 제조

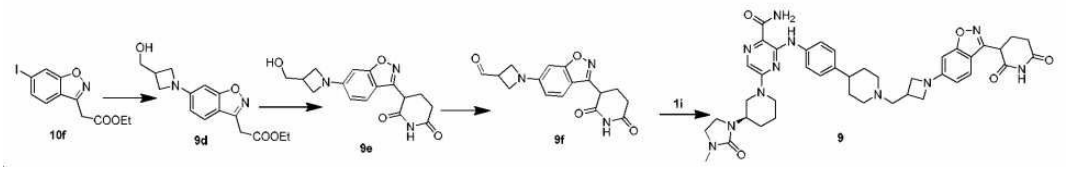
[0704] 중간체 **8i** 반응액(이전 단계에서 얻은 중간체 8i의 용액) 및 메탄올(10.0mL)를 일목 플라스크에 넣었다. 중간체 **1i**(68.7mg) 및 아세트산(3.85mg)을 실온에서 교반하면서 순차적으로 가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후 소듐 시아노보로하이드리드(16.11mg)를 가하고 실온에서 21시간 동안 반응시켰다. 반응액을 디클로로메탄과 물의 혼합액에 부어 포화 중탄산나트륨으로 pH를 8로 조정하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄으로 여러 번 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 감압농축하여 용매를 제거하고 조산물을 DMSO에 녹여 C_{18} 역상 컬럼으로 정제하고 바이오티지(Biotage) 매체와 저압 크로마토그래피(1 mM 수성 아세트산암모늄 용액:아세토니트릴 = 1:1, v/v)로 정제하여 화합물 **8** 27.6mg을 얻었다.

[0705] HR-MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 804.43146.

[0706] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 22.1, 8.4 Hz, 3H), 7.36 - 7.32 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 4.45 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.29 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.62 (dq, J = 11.2, 6.6, 5.5 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 11.5, 5.1 Hz, 4H), 3.06 - 2.81 (m, 6H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.54 - 2.36 (m, 5H), 2.18 (dt, J = 13.2, 5.0 Hz, 2H), 1.99 - 1.68 (m, 11H), 1.64 - 1.51 (m, 2H), 1.24 (q, J = 11.4, 9.3 Hz, 4H).

[0707] **실시예 9**: 화합물 **9**의 합성

[0708] 

[0709] 

[0710] 단계 1: 중간체 **9d**의 제조

[0711] 반응 플라스크에 중간체 **10f**(10g), 아제티딘-3-일메탄올(3.51g), L-프롤린(1.547g), 요오드화구리(1.280g), DMF(100mL), 및 탄산나트륨(8.55g)을 순차적으로 가하고 100° C로 가열하여 4시간 동안 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응을 중단하고 반응액을 실온으로 냉각하고 유기용매 DCM(200mL)과 물(500mL)로 3회 추출하였다. 유기상을 분리하고 물 500mL로 세척하고 포화 브라인 500mL로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액:EA)로 정제하여 중간체 **9d** 2.16g을 얻었다.

[0712] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 291.2.

[0713] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.36 (ddt, *J* = 6.6, 4.9, 2.6 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.02 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.83 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 7.8, 5.4 Hz, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 2H), 2.71 (ttd, *J* = 12.4, 8.6, 7.2, 4.3 Hz, 1H), 1.08 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0714] 단계 2: 중간체 **9e**의 제조

[0715] 중간체 **9d** (200 mg) 및 THF (10 mL)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 약 0° C로 냉각시키고, 아크릴아미드 (53.9 mg) 및 칼륨 tert-부톡시드 (116 mg)를 첨가하고, 혼합물을 0° C에서 3.5시간 동안 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응을 중단하고, 반응 용액을 포화 염화암모늄 수용액에 적가하였다. 혼합물을 50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기상을 분리하여 50 mL의 포화 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조 및 여과하고, 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용리액 EA)로 정제하여 0.035 g의 중간체 **9e**를 얻었다.

[0716] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 316.1.

[0717] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 4.80 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 11.3, 5.0 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.65 (dd, *J* = 7.7, 5.4 Hz, 2H), 3.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.82 (tdd, *J* = 8.2, 6.8, 6.0, 3.6 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 17.0, 11.5, 5.3 Hz, 1H), 2.58 (dt, *J* = 17.2, 4.4 Hz, 1H), 2.41 (dtd, *J* = 13.1, 11.4, 4.6 Hz, 1H), 2.16 (dq, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H).

[0718] 단계 3: 실시예 **9**의 제조

[0719] 중간체 **9e** (200 mg), 아세토니트릴 (10.00 mL), 및 IBX 산화제 (533 mg)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 80° C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 여과 및 증발시켜 소량의 용매 (중간체 9f 함유)를 제거하였다. 메탄올 (10 mL), 중간체 1i (304 mg), 및 빙초산 (19.04 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로히드라이드 (80 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 3시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM:CH_3OH = 10:1, v/v)로 정제하였다. 이어서, 혼합물을 120 g C_{18} 역상 컬럼 (10 mM 수성 아세트산암모늄 용액:CH3CN = 40%:60%)으로 정제하여 0.09 g의 화합물 **9**를 얻었다.

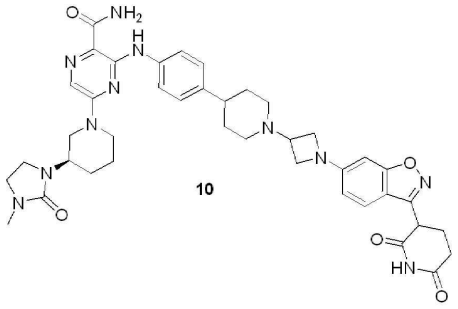
[0720] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 776.5.

[0721] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 22.5, 8.4 Hz, 3H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.53 - 6.45 (m, 2H), 4.43 (dd, *J* = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.60 (ddd, *J* = 13.0, 8.6, 5.4 Hz, 3H), 3.32 - 3.23 (m, 4H),3.04 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H),

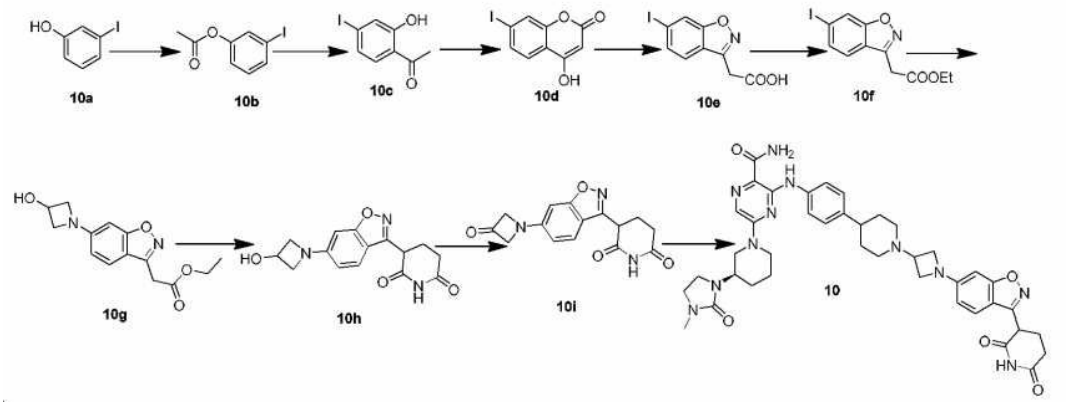
3.01 - 2.91 (m, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.64 - 2.52 (m, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.17 (dq, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 2.05 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.87 - 1.80 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 3H), 1.67 - 1.52 (m, 3H).

[0722] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173.60, 172.48, 172.09, 169.70, 165.08, 160.79, 156.41, 154.04, 154.02, 150.98, 140.26, 137.83, 127.44, 122.90, 120.26, 118.66, 114.71, 111.21, 110.23, 89.41, 56.68, 55.38, 54.31, 49.12, 47.24, 45.46, 44.85, 41.51, 39.03, 33.59, 31.56, 31.40, 28.21, 27.80, 24.45, 23.29, 21.54.

[0723] 실시예 **10**: 화합물 **10**의 합성



[0724]



[0725]

[0726] 단계 1: 중간체 **10b**의 제조

[0727] 중간체 **10a** (100 g), 트리에틸아민 (92 g), 및 DCM (1 L)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고, 아세틸 클로라이드 (39.2 g)를 0° C에서 가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 반응시켰다. 시스템을 농축하여 DCM을 제거하고, 300 mL × 3의 석유 에테르를 시스템에 가하고, 혼합물을 1000 mL의 포화 브라인으로 추출하였다. 유기상을 분리, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 123 g의 중간체 **10b**를 얻었다.

[0728] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 263.0.

[0729] 단계 2: 중간체 **10c**의 제조

[0730] 일목 플라스크에 중간체 **10b** (123 g) 및 무수 삼염화알루미늄 (94 g)을 순차적으로 넣고, 혼합물을 170° C로 가열하여 3시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하였다. 6 M 염산 약 500 mL를 천천히 가하여 반응을 퀀칭하였다. 내부에 존재하는 고체를 파쇄한 후, DCM으로 추출하고 여과하였다. 액체 분리를 수행하여 유기상을 모으고, 이어서 수성상을 250 mL의 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 112 g의 중간체 **10c**를 얻었다.

[0731] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 263.1.

[0732] 단계 3: 중간체 **10d**의 제조

[0733] 일목 플라스크에 중간체 **10c** (107 g), 탄산디에틸 (174 g), 및 톨루엔 (1000 mL)을 순차적으로 가하였다. 용해 후, 혼합물을 약 0° C로 냉각하였다. 수소화나트륨 (58.8 g)을 조금씩 가하고, 혼합물을 100° C로 가온하였다. 혼합물을 120° C로 가온하여 시스템이 안정한 후 약 1.5시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 교

반된 얼음물 2 L에 천천히 부었다. 에틸 아세테이트 500 mL로 추출하고 유기상을 폐기하였다. 3N 염산으로 수성상을 pH = 1-2로 조절하고 여과하여 90 g 의 중간체 **10d**을 얻었다.

[0734] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 289.1.

[0735] 단계 4: 중간체 **10e**의 제조

[0736] 중간체 **10d**(90 g), 하이드록실아민 하이드로클로라이드(43.4 g), 및 무수 에탄올(1000 mL)을 일목 플라스크에 0 °C에서 순차적으로 가하였다. 용해 후 소듐에톡사이드(42.5 g)를 N_2 분위기 하에서 조금씩 가하고 90° C로 가열하여 4.5시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 3N 염산을 가하여 pH를 1-3로 조절하였다. 용매를 제거하기 위하여 감압 증발 농축하고 잔사에 물 500 mL를 가하고 실온에서 30분 동안 교반하여 여과하였다. 필터 케이크를 물 200 mL로 세척한 후 감압 오븐으로 옮겨 건조하여 91.6 g의 중간체 **10e**을 얻었다.

[0737] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 304.1.

[0738] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ8.22 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H).

[0739] 단계 5: 중간체 **10f**의 제조

[0740] 중간체 **10e**(91.6 g) 및 무수 에탄올(1000 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 가하고 진한 황산(148 g, 1511 mmol)을 0° C에서 약 3분에 걸쳐 적가하고(시스템은 약 50° C), 혼합물을 85° C로 가열하여 N_2 분위기 하에서 3.5시간 동안 반응시켰다. 반응액을 교반하면서 실온으로 냉각하였다. 반응액으로부터 용매를 제거하고 얼음물 1500 mL와 에틸 아세테이트 1000 mL를 잔사에 가하고 얼음물 욕조 하에서 10% NaOH 수용액을 적가하여 pH를 약 9(내부 온도 5° C로 조절하였다. 분리 깔때기로 추출하여 3회 분리하고 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 회전 증발시켜 용매를 제거하여 102.6 g 의 중간체 **10f** 을 얻었다.

[0741] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 332.0.

[0742] 단계 6: 중간체 **10g**의 제조

[0743] 중간체 **10f**(30 g), 아제티딘-3-올(7.29 g), L-프롤린(5.22 g), 요오드화구리(I)(4.31 g), 무수 탄산나트륨(28.8 g), 및 DMF(300 mL)를 일목 플라스크에 순차적으로 가하고 100° C로 가열하여 2.5시간 동안 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 유기용매 에틸 아세테이트 200 mL × 3과 물 1000 mL로 3회 추출하였다. 유기상을 분리하여 합친 후 유기상을 물 500 mL로 세척하고 포화 브라인 500 mL로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 감압농축하여 용매를 제거하여 조산물을 얻고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 12g의 중간체 **10g**을 얻었다.

[0744] MS(ESI, $[M-H]^-$) *m/z*: 275.1.

[0745] 단계 7: 중간체 **10h**의 제조

[0746] 중간체 **10g**(10g)과 무수 테트라하이드로퓨란(200mL)을 3구 플라스크에 순차적으로 넣었다. 용해 후 아크릴아미드(1.976g)를 넣었다. N_2 분위기 하에서 약 -15° C로 냉각시키고, 칼륨 tert-부톡사이드(3.894g)를 적가하여 -15° C로 유지하여 약 1.5시간 동안 반응시켰다. 반응액을 포화 염화암모늄 용액에 적가하여 반응을 퀀칭하고, 100mL × 3의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 분리하여 포화 브린 100mL로 씻어주고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 감압농축하여 용매를 제거한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6.3g의 중간체 **10h**을 얻었다.

[0747] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 302.1.

[0748] 단계 8: 중간체 **10i**의 제조

[0749] 실온에서 2-아이오독시벤조산(IBX, 9.32g)을 무수 아세토니트릴(50mL) 중 중간체 10h의 교반 용액에 넣고 90° C에서 약 3.5시간 동안 반응시켜 여과하였다. 여과 케이크를 아세토니트릴로 2회 세척한 후, 여과액을 합하여 감압농축하여 용매를 제거한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4.6g의 중간체 **10i**을 얻었다.

[0750] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 300.1.

[0751] 단계 9: 화합물 **10**의 제조

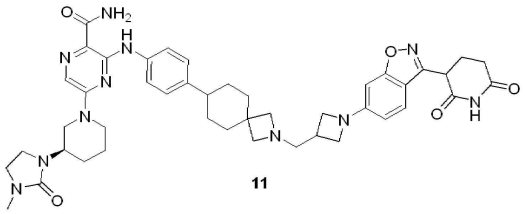
[0752] 중간체 **1i**(150mg), 중간체 **10i**(133mg), 디클로로메탄(10mL), 및 빙초산(50.4mg, 0.048mL)을 먼저 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후 소듐 시아노보로하이드라이드(70.3mg)를 넣고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응액에 포화 $NaHCO_3$ 수용액 20mL를 넣고 20mL의 DCM-메탄올(10:1)로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 진공 여과하고, 얻어진 여과액을 회전증발 건조하여 C_{18} 역상 컬럼(10nM 수성 아세트산암모늄 용액-아세토니트릴=50%:50%, v/v)으로 정제하여 59mg의 화합물 **10**을 얻었다.

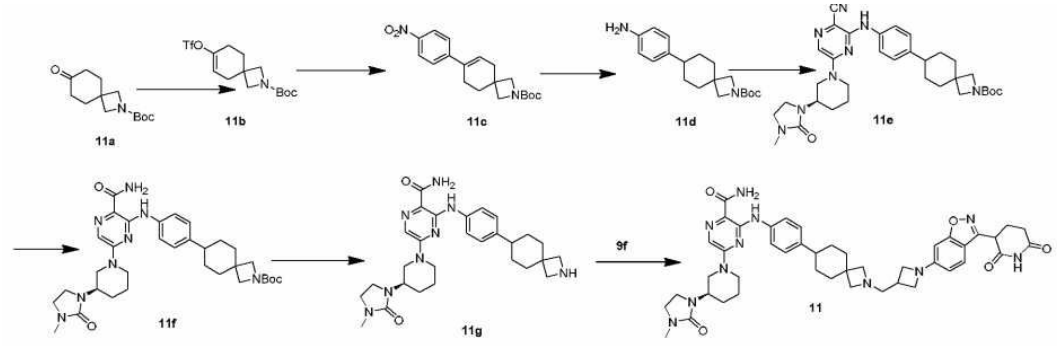
[0753] Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 762.3847.

[0754] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.56 - 6.47 (m, 2H), 4.44 (dd, *J* = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.72 (dd, *J* = 8.0, 5.3 Hz, 2H), 3.61 (td, *J* = 11.8, 10.6, 5.1 Hz, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 4H), 3.03 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 3H), 2.70 (s, 4H), 2.59 (dt, *J* = 17.4, 4.5 Hz, 1H), 2.49 - 2.37 (m, 2H), 2.17 (dq, *J* = 14.1, 4.9 Hz, 1H), 1.96 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.69 (m, 5H), 1.59 (dq, *J* = 15.5, 12.0 Hz, 3H).

[0755] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173.61, 172.09, 169.70, 165.06, 160.78, 156.44, 154.04, 153.82, 150.97, 140.19, 137.84, 127.43, 122.97, 120.26, 118.67, 114.71, 111.34, 110.33, 89.58, 56.40, 54.97, 50.51, 49.13, 47.25, 45.44, 44.85, 41.48, 33.25, 31.55, 31.41, 28.19, 24.44, 23.29.

[0756] **실시예 11**: 화합물 **11**의 합성

[0757] 

[0758] 

[0759] 단계 1: 중간체 **11b**의 제조

[0760] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (9.44 g)를 -78° C에서 N_2 분위기 하에 THF (150 mL) 중 중간체 **11a** (9 g)의 교반 용액에 서서히 적가하였다. 5분 동안 적가를 실시하여 완결한 후, 혼합물을 교반하고 -78° C에서 0.5시간 동안 반응시켰다. 반응액에 THF(150ml)에 녹인 N-페닐비스(트리플루오르메탄술포닐)이미드(17.47g)의 용액을 천천히 가하고 온도를 -60° C 이하로 조절하였다. 첨가가 완료된 후 -78° C에서 3.5시간 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 포화 염화암모늄 분쇄 얼음 용액에 붓고 EA 200 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 1회 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 3:2, v/v)로 정제하여 13g의 중간체 **11b**을 얻었다.

[0761] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ5.87 - 5.77 (m, 1H), 3.57 (d, J = 51.4 Hz, 4H), 2.40 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 1.90 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

[0762] 단계 2: 중간체 **11c**의 제조

[0763] 4-니트로페닐보론산 피나콜 에스테르(10.06 g), 중간체 **11b**(10 g), 탄산칼륨(11.16 g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 디클로로메탄 복합체(4.40 g), 및 1,4-디옥산(300 mL), 물(50 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣었다. 혼합물을 N_2로 여러 차례 퍼지한 후 90° C로 가열하고 5시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 여과하고 필터케이크를 EA로 여러 차례 세척한 후 여과액에 500mL의 EA와 200mL의 물을 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 식염수 500 mL로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(PE:EA = 4:1, v/v)로 정제하였다. 5.58 g의 중간체 **11c**을 얻었다.

[0764] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 345.05

[0765] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ8.26 - 8.15 (m, 2H), 7.75 - 7.61 (m, 2H), 6.43 - 6.33 (m, 1H), 3.60 (d, J = 49.0 Hz, 4H), 2.52 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 2.46 (dt, J = 4.5, 2.4 Hz, 2H), 1.89 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

[0766] 단계 3: 중간체 **11d**의 제조

[0767] Pd/C (10%, 0.015 g)를 메탄올 (50 mL) 중 중간체 **11c** (1 g)의 용액에 첨가하였다. 반응액을 먼저 질소로 2~3회 퍼징한 후, 수소로 2~3회 퍼징하고, 실온에서 교반하여 90분 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 여과하고, 필터케이크를 DCM 용매 50 mL로 헹구었다. 여과액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 1.013 g의 중간체 **11d**을 얻었다.

[0768] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 317.2.

[0769] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ6.87 - 6.79 (m, 2H), 6.51 - 6.42 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.58 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 2.24 (tt, J = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 1.87 (dd, J = 12.9, 3.8 Hz, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.48 (td, J = 13.0, 3.5 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.35 - 1.27 (m, 2H).

[0770] 단계 4: 중간체 **11e**의 제조

[0771] 중간체 **1f** (1.1 g), 중간체 **11d** (1.053 g), BINAP (0.207 g), Cs_2CO_3 (3.25 g), $Pd(OAc)_2$ (0.075 g), 및 1,4-디옥산 (50 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 100° C로 가열하여 N_2 분위기 하에서 1.5시간 동안 반응시켰다. 반응을 중단하고, 반응액을 실온으로 냉각하여 여과하고, 필터케이크를 디클로로메탄 150 mL로 세척하였다. 여과액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:CH_3OH = 10:1)로 정제하였다. 중간체 **11e** 1.2 g을 얻었다.

[0772] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 601.6.

[0773] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ8.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.43 (m, 6H), 3.25 (s, 4H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.71 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.37 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.82 - 1.65 (m, 6H), 1.53 (td, J = 12.9, 3.5 Hz, 4H), 1.38 (s, 9H).

[0774] 단계 5: 중간체 **11f**의 제조

[0775] 중간체 **11e** (1.2 g), DMSO (100 mL), 메탄올 (50 mL), 및 Cs_2CO_3 (0.532 g)를 일목 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 얼음 욕조 하에서 H_2O_2 (0.926 g)를 첨가하였다. 혼합물을 5분 동안 교반한 후, 얼음 욕조를 제거하고, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 반응시켰다. 반응을 중단하고, 반응액에 포화 아황산나트륨 용액 100 mL를 첨가하여 반응을 켄칭하였다. 요오드화칼륨 전분 시약을 사용하여 색상이 변하지 않은 것을 확인한 후, 추출을 위하여 에틸아세테이트 100mL를 첨가하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압농축하

여 용매를 제거하여 중간체 **11f** 1.2g을 얻었다.

[0776] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 619.41.

[0777] 단계 6: 중간체 **11g**의 제조

[0778] 중간체 **11f**(1g), DCM(20mL), 및 트리플루오로아세트산(5.53g, 3.74mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 3시간 반응시켰다. 감압농축하여 용매를 제거하여 트리플루오로아세트산염 생성물을 얻었다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 천천히 첨가하였다. 시스템을 약알칼리성으로 조절한 후, 1시간 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 소량의 물로 세척한 후 진공 건조 오븐에서 건조하여 0.8g의 중간체 **11g**을 얻었다.

[0779] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 519.4.

[0780] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 4.41 - 4.26 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.60 (dt, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.05 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.95 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.39 (tt, *J* = 11.8, 3.0 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.86 - 1.69 (m, 5H), 1.54 (td, *J* = 13.3, 3.6 Hz, 3H), 1.38 (qd, *J* = 13.1, 3.1 Hz, 2H).

[0781] 단계 11: 화합물 **11**의 제조

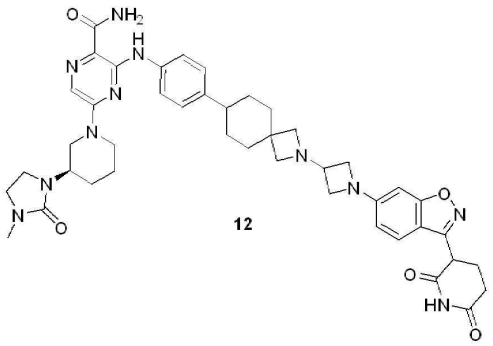
[0782] 중간체 **9f**(50 mg), 중간체 **11g**(82 mg), 메탄올(5mL), 및 아세트산(4.76 mg)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 실온에서 30분 교반한 후, 소듐 시아노보로히드라이드(19.93 mg)를 첨가하고 실온에서 3.5시간 교반하였다. 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:CH3OH = 10:1)로 정제하여 실시예 11 0.07g을 얻었다.

[0783] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 816.7.

[0784] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.52 - 6.43 (m, 2H), 4.43 (dd, *J* = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 3.67 - 3.55 (m, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 6H), 3.26 (dd, *J* = 9.2, 7.2 Hz, 2H), 2.98 (dt, *J* = 35.3, 11.6 Hz, 4H), 2.75 (dd, *J* = 11.8, 5.5 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.58 (dt, *J* = 17.2, 4.4 Hz, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 2.16 (dq, *J* = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 3H), 1.69 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 3H), 1.37 (q, *J* = 11.1, 9.5 Hz, 2H).

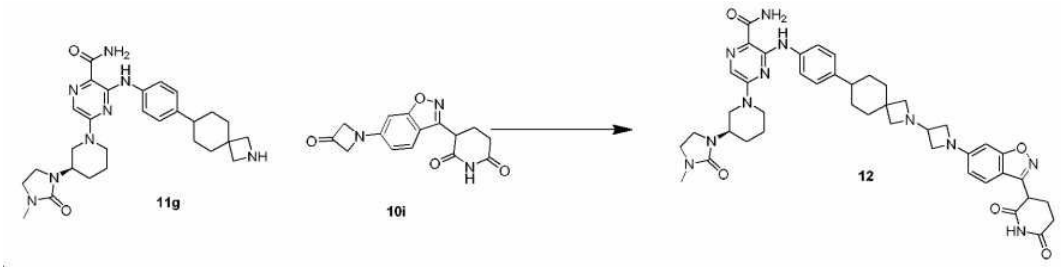
[0785] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173.60, 172.08, 169.70, 165.05, 160.78, 156.42, 154.03, 154.01, 150.97, 140.88, 137.73, 127.40, 122.90, 120.14, 118.61, 114.69, 111.25, 110.24, 89.45, 65.83, 56.17, 55.39, 49.12, 47.19, 45.45, 44.85, 42.69, 39.02, 35.91, 31.54, 31.40, 30.98, 28.22, 24.47, 23.29.

[0786] **실시예 12**: 화합물 **12**의 합성



12

[0787]

[0788] 

[0789] 단계 1: 화합물 **12**의 합성

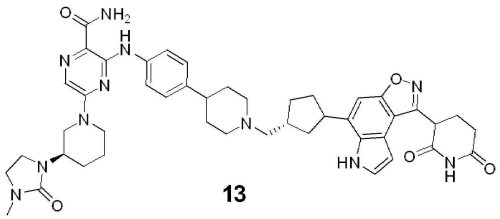
[0790] 중간체 **11g** (200 mg), DCM (30 mL), 중간체 **10i** (115 mg), 및 3 방울의 아세트산을 일목 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 반응시키고 얼음 욕조 하에서 냉각시켰다. $NaBH_4$ (36.5 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 DCM/메탄올 = 10/1 용액과 물의 혼합 용매에 부어, 중탄산나트륨 포화 수용액으로 pH를 8로 조절하였다. 유기상을 분리하고 DCM/메탄올 = 10/1로 수차례 수상을 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하였다. 여과액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하고, 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 = 20:1, v/v)로 정제하였다. 정제된 생성물을 DMSO에 녹이고 (120 g) 상업용 C_{18} 역상 컬럼으로 정제하고 바이오티지 (Biotage) 매질 및 저압 크로마토그래피(1M 아세트산암모늄 수용액:아세토니트릴 = 1:1, v/v)로 정제하여 61 mg의 화합물 **12**를 얻었다.

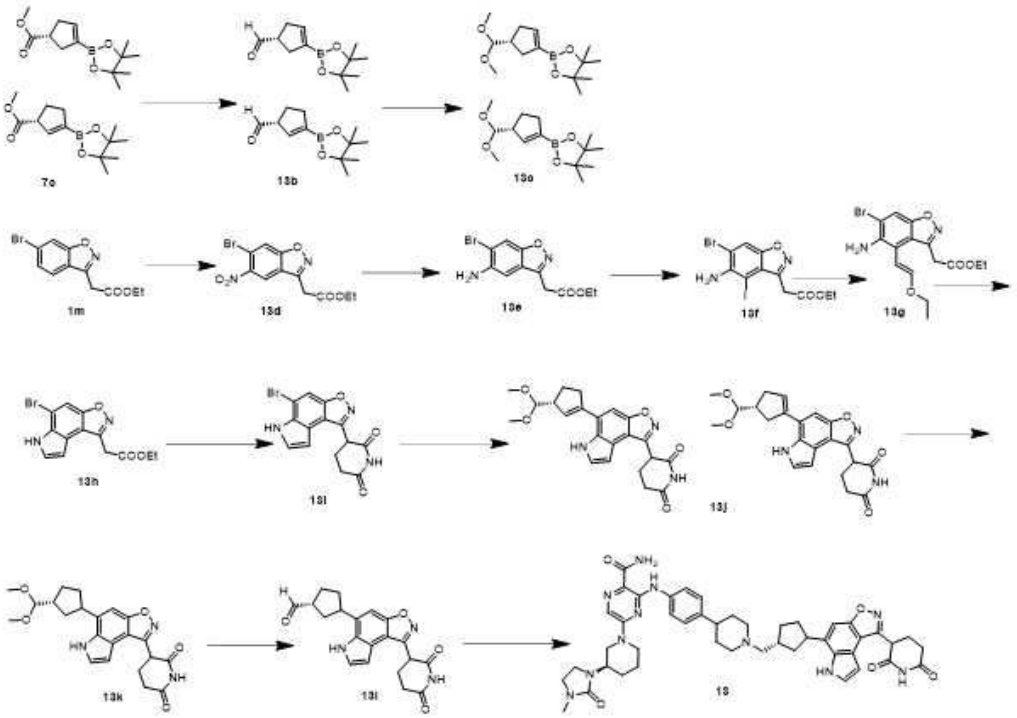
[0791] HRMS (ESI) *m/z* $[M+H]^+$:802.41917.

[0792] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.77 - 3.68 (m, 2H), 3.61 (ddt, *J* = 15.4, 11.2, 4.6 Hz, 2H), 3.32 - 3.20 (m, 4H), 3.08 - 2.92 (m, 5H), 2.74 (td, *J* = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.58 (dt, *J* = 17.3, 4.5 Hz, 1H), 2.41 (dddt, *J* = 20.9, 14.7, 9.7, 3.9 Hz, 2H), 2.17 (dq, *J* = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 1.97 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 5H), 1.59 - 1.47 (m, 3H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.23 (s, 1H).

[0793] ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 173.62, 172.10, 169.71, 165.08, 160.78, 156.44, 154.04, 153.66, 150.98, 140.92, 137.72, 127.42, 122.93, 120.16, 118.62, 114.69, 111.25, 110.34, 89.52, 61.21, 59.19, 55.12, 53.85, 49.11, 47.18, 45.44, 44.85, 42.71, 39.01, 36.60, 35.11, 31.51, 31.40, 31.01, 28.22, 24.47, 23.29.

[0794] **실시예 13**: 화합물 **13**의 제조

[0795] 



[0796]

[0797] 단계 1: 중간체 **13b**의 제조

[0798] DIBAL-H (0.311 g)를 -78° C에서 N_2 분위기 하에 DCM (10 mL) 중 중간체 **7c** (0.5 g)의 교반 용액에 적가하였다. 적가를 3분 동안 진행한 후 완료된 혼합물을 교반하고 -78° C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온에 둔 후, 20 mL의 석유 에테르로 희석하고 5분 동안 교반한 후 여과하였다. 여과액을 농축하여 중간체 **13b** (0.4 g)의 혼합물을 얻었다.

[0799] 단계 2: 중간체 **13c**의 제조

[0800] 중간체 **13b** (0.4 g), 트리메틸 오르토포르메이트 (0.261 g), p-톨루엔술폰산 (0.028 g), 및 메탄올 (10 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 밤새 반응시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액 약 100 mL를 시스템에 넣고 50 mL의 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축액을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **13c** (0.32 g)의 혼합물을 얻었다.

[0801] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.33 - 6.28 (m, 1H), 4.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 1.3 Hz, 6H), 2.50 - 2.47 (m, 1H), 2.40 (dddt, J = 18.3, 15.5, 8.8, 2.4 Hz, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 1.19 (s, 12H).

[0802] 단계 3: 중간체 **13d**의 제조

[0803] 중간체 **1m** (57 g) 및 황산 (200 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 질산 (25.28 g, 401.25 mmol)과 황산 (20 mL)의 혼합 용액을 얼음 욕조 하에 천천히 가하였다. 적가가 완료된 후, 혼합물을 천천히 실온으로 가온하고 1시간 동안 반응시켰다. 반응액을 얼음물 2L에 천천히 붓고 에틸아세테이트 500ml로 추출하고 유기상을 모아 에틸아세테이트 500m로 2회 수상을 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **13d**(53.3g)를 얻었다.

[0804] MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z: 326.9.

[0805] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ8.75 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0806] 단계 4: 중간체 **13e**의 제조

[0807] 중간체 **13d**(40g), 에탄올(400ml), 및 염화제1주석 이수화물(115g)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 농축하고 잔사에 디클로로메탄 2 L와 물 2 L를 첨가하였다. 포화 중탄산나트륨 수

용액을 얼음 욕조 하에 천천히 첨가하여 pH를 9~으로 조정하였다. 혼합물을 여과하고 여과액의 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **13e** (35.1 g)를 얻었다.

[0808] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 299.0.

[0809] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ7.93 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0810] 단계 5: 중간체 **13f**의 제조

[0811] 은황산염(29.46 g), 요오드 원소(23.98 g), 및 아세토니트릴(300 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣은 후 중간체 **13e**(35 g)를 넣고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응액을 여과하고 여과액을 농축한 후 에틸아세테이트 500 mL와 물 500 mL를 첨가하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **13f**(27.1g)를 얻었다.

[0812] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 423.0.

[0813] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ8.10 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 4H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0814] 단계 6: 중간체 **13g**의 제조

[0815] 중간체 **13f**(26.8g), (E)-1-에톡시비닐-2-보론산 피나콜 에스테르(14.99g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 팔라듐 디클로라이드 디클로로메탄 복합체(4.61g), 탄산칼륨(26.14g), 1,4-디옥산(200mL), 및 물(30.00mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 70° C로 승온하여 N_2 분위기 하에서 6시간 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 에틸아세테이트 500mL와 물 500mL를 첨가하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **13g**(17g)을 얻었다.

[0816] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 369.1.

[0817] 단계 7: 중간체 **13h**의 제조

[0818] 중간체 **13g**(17g), DCM(200mL), 및 염산(57.55mL, 4mol/L, 230.22mmol)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 5시간 동안 반응시켰다. 시스템에 DCM 200mL와 포화 중탄산나트륨 용액 200mL를 넣었다. 유기상을 분리한 후 수성상을 디클로로메탄 50mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **13h**(7.1g)를 얻었다.

[0819] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 323.0.

[0820] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ11.89 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 2.9, 1.6 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.19 - 1.16 (m, 3H).

[0821] 단계 8: 중간체 **13i**의 제조

[0822] 중간체 **13h**(3g), 아크릴아미드(0.792g), 및 무수테트라히드로푸란(50mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣었다. 0° C에서 칼륨 tert-부톡시드(1.56g)를 천천히 넣고 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액 200mL를 넣어 반응을 켄칭시킨 후 DCM 200mL로 추출하였다. 유기상을 분리한 후 수성상을 DCM 50mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **13i**(1.34g)를 얻었다.

[0823] MS(ESI, $[M-H]^-$) *m/z*: 345.9.

[0824] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ11.91 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 3.0, 1.8 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 12.0, 5.1 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 17.5, 12.2, 5.4 Hz, 1H), 2.64 (dt, *J* = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.24 (dtd, *J* = 13.7, 5.2, 3.6 Hz, 1H).

[0825] 단계 9: 중간체 **13j**의 제조

[0826] 중간체 **13i**(0.2g), 중간체 **13c**(0.185g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 디클로로메탄 복합체(0.042g), 탄산칼륨(0.183g), 1,4-디옥산(10mL), 및 물(2.00mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 120°C로 가열하여 N_2 분위기에서 3시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 실온으로 냉각하고 에틸아세테이트 500mL와 물 500mL를 넣었다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **13j**(0.205g)를 얻었다.

[0827] MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z: 408.2.

[0828] 단계 10: 중간체 **13j**의 제조

[0829] 중간체 **13j**(0.39g), 탄소상 팔라듐 촉매(0.039g), 및 메탄올(20mL)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 H_2 분위기에서 밤새 반응시켰다. 반응 용액을 여과하고 여과액을 농축하여 중간체 **13k**(0.36g)를 얻었다.

[0830] MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z: 410.2.

[0831] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 6.57 - 6.52 (m, 1H), 4.64 (dd, *J* = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 24.3, 10.6, 5.4 Hz, 1H), 3.28 (dd, *J* = 7.6, 5.4 Hz, 6H), 2.84 (ddd, *J* = 17.2, 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.62 (dt, *J* = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.43 (tt, *J* = 12.1, 7.0 Hz, 2H), 2.22 (dq, *J* = 13.8, 7.7, 5.9 Hz, 2H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 1.87 - 1.67 (m, 3H), 1.60 - 1.51 (m, 1H).

[0832] 단계 11: 중간체 **13l**의 제조

[0833] 중간체 **13k** (0.1 g), 아세톤 (5 mL), 및 p-톨루엔술폰산 (0.021 g)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액 50 mL와 DCM 50 mL를 시스템에 넣었다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하여 중간체 **13l** (0.085 g)을 얻었다.

[0834] MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z: 364.2.

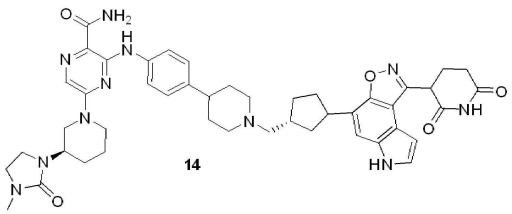
[0835] 단계 12: 화합물 **13**의 제조

[0836] 중간체 **13l** (0.08 g), 중간체 **1i** (0.104 g), 및 디클로로에탄 (5 mL)을 반응 플라스크에 넣고 아세트산 1 방울을 넣은 후 소듐 시아노보로히드라이드 (0.026 g)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후 디클로로메탄 (50 mL)과 물 (50 mL)을 시스템에 넣었다. 유기상을 분리하여 수성상을 디클로로메탄 (50 mL)으로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 **13** (0.042 g)을 얻었다.

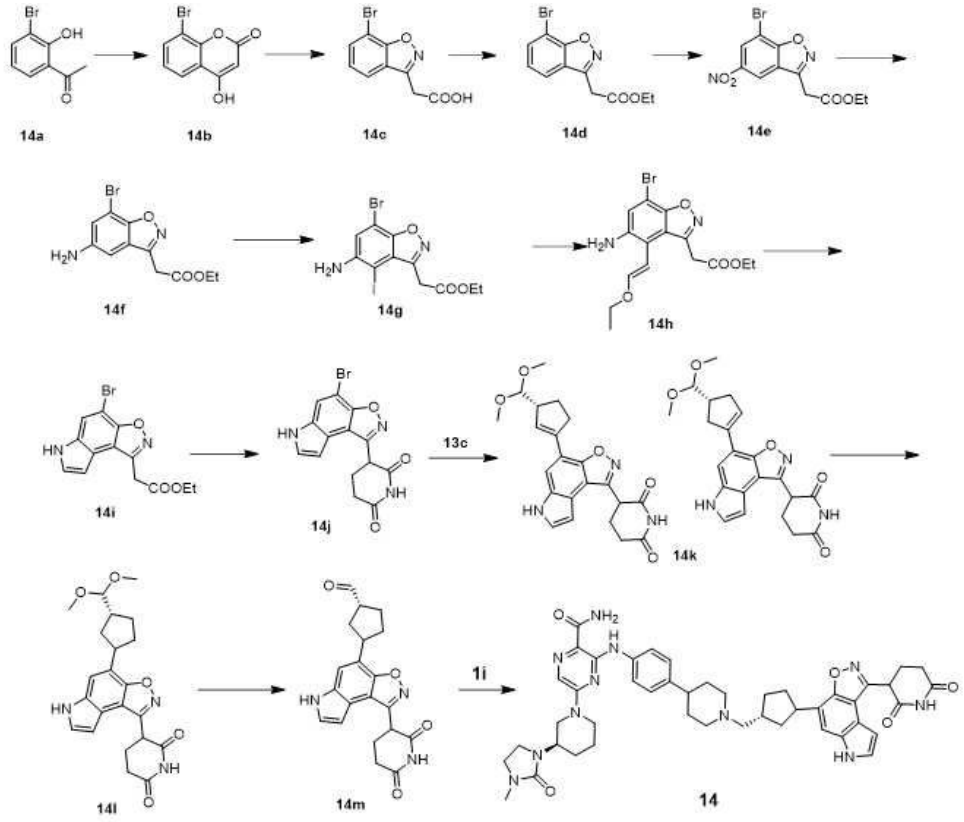
[0837] MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 828.4.

[0838] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.73 (d, *J* = 27.7 Hz, 1H), 11.28 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 4.66 (dd, *J* = 11.7, 5.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 3.07 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.82 (d, *J* = 12.9 Hz, 4H), 1.62 (d, *J* = 45.5 Hz, 4H).

[0839] **실시예 14**: 화합물 **14**의 합성

[0840] 

14



[0841]

[0842] 단계 1: 중간체 **14b**의 제조

[0843] **14a** (50 g), 디에틸카보네이트 (137 g), 및 톨루엔 (200 mL)을 일목 플라스크에 순서대로 넣었다. 반응액을 0° C로 냉각하고 소듐 히드라이드 (46.5 g)를 조금씩 넣었다. 혼합물을 먼저 80° C로 가열하여 약 10분 동안 반응시켰다. 혼합물을 120° C로 가열하여 5시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 교반된 얼음 2 L에 천천히 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 1 L로 추출하고 유기상을 폐기하였다. 3N 염산을 사용하여 수성상을 pH=3으로 조절하고, 에틸아세테이트 500mL로 3회 추출하고 유기상을 합하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **14b**(52g)를 얻었다.

[0844] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 239.0.

[0845] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.77 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H).

[0846] 단계 2: 중간체 **14c**의 제조

[0847] 중간체 **14b** (52g), 메탄올 (300 mL), 히드록실아민 염산염 (52.5g), 및 소듐에톡사이드 (61.9g)를 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 80° C로 가열하여 밤새 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고, 3N 염산을 가하여 pH를 5로 조절하고, 혼합물을 감압농축하여 용매를 제거하고, 물 2L을 가하여 반응 플라스크를 얼음물욕 하에 놓고 냉각한 후, 3N 염산을 사용하여 pH를 3으로 조절하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 수집하고 건조하여 중간체 **14c**(46g)를 얻었다.

[0848] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 254.0.

[0849] 단계 3: 중간체 **14d**의 제조

[0850] 중간체 **14c** (46g), 에탄올 (400 mL), 및 황산 (106 g, 57.5 mL, 1078 mmol)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 90° C로 가열하여 2시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 감압농축하여 용매를 제거하고, 에틸 아세테이트 1 L, 및 물 1 L을 희석용 잔사에 가하였다. 중탄산나트륨 포화 수용액을 가하여 pH를 7로 조절하고 유기상을 분리하였다. 에틸아세테이트 500mL로 2회 추출하고 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **14d**(51g)를 얻었다.

[0851] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 283.0.

[0852] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (dd, J = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0853] 단계 4: 중간체 **14e**의 제조

[0854] 중간체 **14d** (51g), 황산 (176 g, 96 mL, 1795 mmol), 및 질산칼륨 (27.2g)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 얼음 욕조 하에 놓고 반응시켰다. 공급이 완료된 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응액을 얼음물 2 L에 천천히 부어넣고 에틸아세테이트 500mL로 추출하고 유기상을 수집하고 에틸아세테이트 500mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20:1, v/v)로 분리하여 표적 중간체 **14e**(40 g)를 얻었다.

[0855] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0856] 단계 5: 중간체 **14f**의 제조

[0857] 중간체 **14e**(40g), 에탄올(400ml), 및 염화제1주석 이수화물(115g)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 4시간 교반하였다. 혼합물을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하고, 잔사에 디클로로메탄 2 L와 물 2 L를 첨가하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 얼음 욕조 하에 천천히 첨가하여 pH를 약알칼리성으로 조정하였다. 혼합물을 여과하고 여과 케이크를 디클로로메탄 500mL로 2회 세척한 후 여과액을 모았다. 액상 분리를 실시한 후 유기상을 모아 수성상을 500 mL의 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발에 의해 농축시켜 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸아세테이트 = 2:1, v/v)로 분리하여 표적 중간체 **14f**(23 g)를 얻었다.

[0858] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 299.0.

[0859] 단계 6: 중간체 **14g**의 제조

[0860] 중간체 **14f**(6g), DMF(50mL), 및 NIS(4.51g)를 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 유기상을 분리하였다. 이어서 수성상을 에틸 아세테이트 50mL로 2회 추출하고 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압 증발 농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸아세테이트 = 4:1, v/v)로 분리하여 표적 중간체 **14g**(8g)을 얻었다.

[0861] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 423.0.

[0862] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36 (s, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 4H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0863] 단계 7: 중간체 **14h**의 제조

[0864] 중간체 **14g**(4g), (E)-1-에톡시비닐-2-보론산 피나콜 에스테르(2.237g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 디클로로메탄 복합체(1.377g), 탄산칼륨(3.90g), 1,4-디옥산(40mL), 및 물(10.00mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 80° C로 가열하여 N_2 분위기 하에서 밤새 반응시켰다. 반응액을 실온으로 식힌 후, 에틸아세테이트(100 mL) 및 물(100 mL)을 넣어 반응시켰다. 유기상을 분리한 후 에틸아세테이트 50mL로 3회 추출하고 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압증발농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸아세테이트 = 4:1, v/v)로 분리하여 표적 중간체 **14h**(2.4g)를 얻었다.

[0865] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 369.1.

[0866] 단계 8: 중간체 **14i**의 제조

[0867] 중간체 **14h** (1g), 디클로로메탄 (10 mL), 및 트리플루오로아세트산 (1.544 g, 1.043 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 밤새 반응시켰다. 디클로로메탄 (100 mL) 및 물 (100 mL)을 시스템에 넣었다. 유기상을

분리하였다. 이후 수성상을 디클로로메탄 (50 mL)으로 2회 추출하고 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유에테르/에틸아세테이트 = 4:1, v/v)로 분리하여 표적 중간체 14i (0.5 g)를 얻었다.

[0868] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 323.0.

[0869] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.66 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0870] 단계 9: 중간체 **14j**의 제조

[0871] 중간체 **14i** (300 mg), 아크릴아미드 (66 mg), 및 무수 테트라하이드로퓨란 (5 mL)을 3구 플라스크에 순차적으로 넣었다. 0 ° C에서 칼륨 tert-부톡시드 (208 mg)를 천천히 넣고 0 ° C에서 2 시간 동안 반응시켰다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 적가하여 반응을 퀀칭하고, 50 mL의 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 분리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 3회 추출하고 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (석유에테르/에틸아세테이트 = 4:1, v/v)로 분리하여 표적 중간체 **14j** (0.18 g)를 얻었다.

[0872] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 345.9.

[0873] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 2.86 (ddd, *J* = 17.5, 12.3, 5.4 Hz, 1H), 2.65 (dt, *J* = 17.3, 4.0 Hz, 1H), 2.45 (qd, *J* = 12.5, 4.4 Hz, 1H), 2.25 (dtd, *J* = 13.6, 5.2, 3.4 Hz, 1H).

[0874] 단계 10: 중간체 **14k**의 제조

[0875] 중간체 **14j** (480 mg), 중간체 **13c** (370 mg), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐디클로라이드 디클로로메탄 복합체 (202 mg), 탄산칼륨 (572 mg), 1,4-디옥산 (5 mL), 및 물 (0.5 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 85 ° C로 가열, N_2 분위기하에서 2 시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 물 (100 mL)을 추출용 시스템에 넣었다. 유기상을 분리한 후 에틸 아세테이트 (50 mL)로 3회 추출하고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 = 60:1, v/v)로 분리하여 표적 중간체 **14k** (0.35 g)를 얻었다.

[0876] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 408.19.

[0877] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.63 (d, *J* = 30.9 Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.57 (dt, *J* = 9.7, 3.5 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.62 - 6.48 (m, 1H), 4.71 (dt, *J* = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.21 (m, 1H), 3.33 - 3.25 (m, 6H), 3.00 - 2.79 (m, 2H), 2.79 - 2.58 (m, 3H), 2.44 (tt, *J* = 12.2, 6.3 Hz, 1H), 2.25 (dp, *J* = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 2.16 - 1.96 (m, 1H), 1.88 - 1.72 (m, 1H).

[0878] 단계 11: 중간체 **14l**의 제조

[0879] 중간체 **14k** (50 mg), 메탄올 (3 mL), 및 Pd/C (10 mg)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 수소로 3회 퍼지한 후 실온에서 3시간 반응시켰다. 반응액을 여과하여 탄소상 팔라듐을 제거하고 여과 케이크를 디클로로메탄, 메탄올, 에틸아세테이트 각각 5 mL씩으로 세척한 후 감압증류하여 용매를 제거하여 중간체 **14l**(40 mg)을 얻었다.

[0880] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 410.21.

[0881] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.52 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.49 (q, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.68 (ddd, *J* = 11.9, 9.1, 5.2 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 1H), 3.29 (dd, *J* = 7.2, 2.3 Hz, 6H), 2.86 (ddd, *J* = 17.3, 12.1, 5.4 Hz, 1H), 2.64 (dt, *J* = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.29 - 2.09 (m, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H).

[0882] 단계 12: 중간체 **14m**의 제조

[0883] 중간체 **14l**(100 mg), 비스(아세토니트릴) 팔라듐 디클로라이드(31.5 mg), 및 아세톤(10 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 추출을 위해 시스템에 에틸 아세테이트(30mL) 및 물(50mL)을 첨가하였다. 유기상을 분리하였다. 이어서 수성상을 에틸 아세테이트(30 mL)로 3회 추출하고 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 중간체 **14m**(70 mg)을 얻었다.

[0884] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 364.11

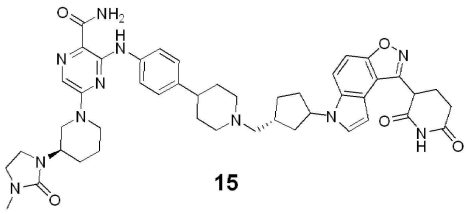
[0885] 단계 13: 화합물 **14**의 제조

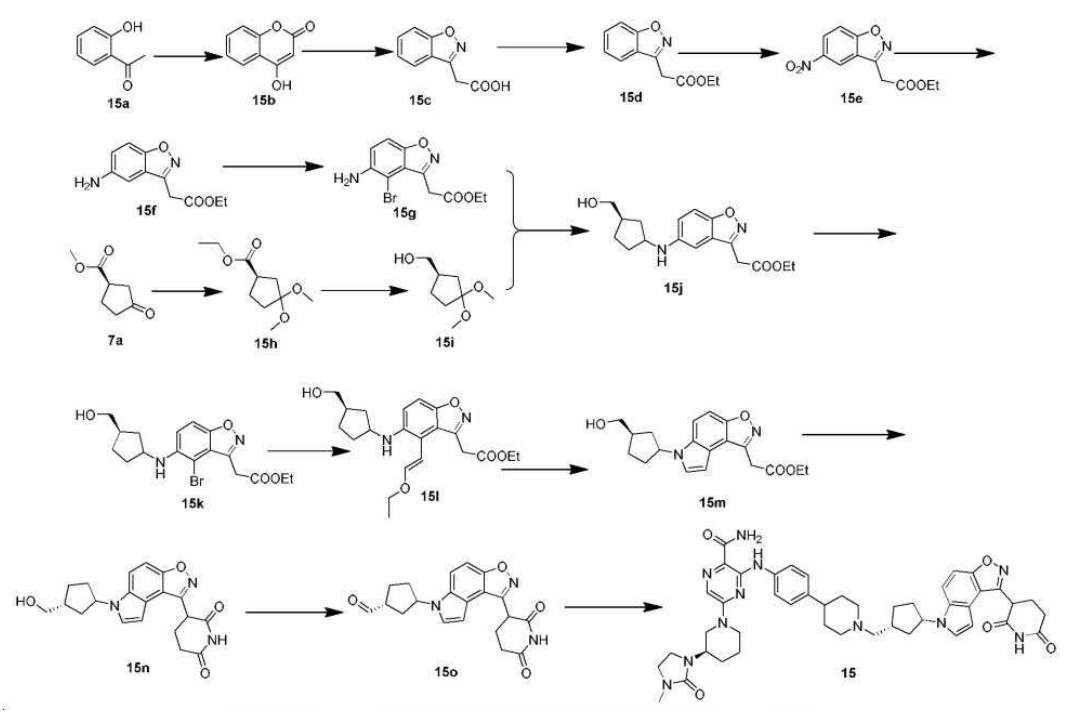
[0886] 중간체 **1i**(90 mg), 중간체 **14m**(68.7 mg), 및 1,2-디클로로에탄(2 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 아세트산 1방울을 적가하고 실온에서 20분간 교반하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (35.5 mg)를 가하고 실온에서 반응시켰다. 디클로로메탄(20ml)과 물(50ml)을 추출용 시스템에 넣었다. 유기상을 분리하고 수성상을 DCM/메탄올 = 10:1 (30 mL)로 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 감압농축하여 용매를 제거한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **14**(20 mg)를 얻었다.

[0887] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 828.52.

[0888] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (d, J = 27.7 Hz, 1H), 11.28 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.68 (dd, J = 11.7, 5.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.13 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.59 (d, J = 16.9 Hz, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.83 (d, J = 12.9 Hz, 4H), 1.66 (d, J = 45.5 Hz, 4H).

[0889] **실시예 15**: 화합물 **15**의 합성

[0890] 

[0891] 

[0892] 단계 1: 중간체 **15b**의 제조

[0893] **15a** (50 g), 디에틸 카보네이트 (216.9 g), 및 톨루엔 (500 mL)을 반응 플라스크에 순서대로 첨가하였다. 반응액을 0° C로 냉각하고 소듐 하이드라이드 (44.06 g)를 조금씩 첨가하였다. 먼저, 혼합물을 70° C로 가열하여 약 10분간 반응시켰다. 혼합물을 120° C로 가열하여 5 시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 교반된 얼음물 2 L에 천천히 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트 1 L로 추출하고 유기상을 폐기하였다. 3N 염산으로 수성상을 pH = 3으로 조정하고, 에틸 아세테이트 500 mL로 3회 추출하고 유기상을 합하였다. 유기상을 무수 소듐 설페이트로 건조하고 여과 농축하여 중간체 **15b** (55 g)를 얻었다.

[0894] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (ddd, J = 8.6, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 5.61 (s, 1H).

[0895] 단계 2: 중간체 **15c**의 제조

[0896] 중간체 **15b** (55 g), 메탄올 (500 mL), 하이드록실아민 하이드로클로라이드 (63.5 g), 및 소듐 에톡사이드 (80.8 g)를 반응 플라스크에 순서대로 첨가하고, 혼합물을 80° C로 가열하여 밤새 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 3N 염산을 첨가하여 pH를 5로 조정하고, 혼합물을 농축하고 물 2 L를 첨가하여 반응 플라스크를 얼음 수조 하에 놓고 냉각하면서 3N 염산으로 pH를 3으로 조정하였다. 혼합물을 30분간 교반하고 여과하였다. 필터 케이크를 모아 건조하여 중간체 **15c** (54.5 g)를 얻었다.

[0897] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.90 (s, 1H), 7.86 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (td, J = 7.4, 7.0, 0.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H).

[0898] 단계 3: 중간체 **15d**의 제조

[0899] 중간체 **15c** (54 g), 에탄올 (400 mL), 및 황산 (106 g)을 반응 플라스크에 순서대로 첨가하고 혼합물을 90° C로 가열하여 2 시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 감압 증발 농축하여 용매를 제거하고 에틸 아세테이트 1 L 및 물 1 L를 희석 잔류물에 첨가하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 가하여 pH를 7로 조절하고, 유기상을 분리하였다. 에틸아세테이트 500mL로 2회 추출하고, 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하여 중간체 **15d**(62g)를 얻었다.

[0900] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 206.1.

[0901] 단계 4: 중간체 **15e**의 제조

[0902] 중간체 **15d**(30g) 및 황산(200mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 가하고, 질산(11.05g) 및 황산(4mL)의 혼합액을 얼음 욕조 하에서 천천히 가하였다. 적가가 완료된 후, 실온으로 천천히 가온하여 1시간 동안 반응시켰다. 반응액을 얼음물 2L에 천천히 부어, 에틸아세테이트 300mL로 추출하고, 유기상을 모아, 에틸아세테이트 100mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **15e**(29.3g)를 얻었다.

[0903] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 251.1.

[0904] 단계 5: 중간체 **15f**의 제조

[0905] 중간체 **15e**(29g), 에탄올(300mL), 및 염화제1주석이수화물(130.76g)을 반응 플라스크에 순차적으로 가하고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응액을 농축하고, 잔사에 디클로로메탄 1L와 물 0.5L를 가하였다. 포화 중탄산나트륨 수용액을 얼음 욕조 하에서 천천히 가하여 pH를 9~10으로 조절하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액의 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **15f**(24.3g)를 얻었다.

[0906] MS(ESI, $[M-H]^-$) m/z: 219.1.

[0907] 단계 6: 중간체 **15g**의 제조

[0908] 중간체 **15f**(24g) 및 DCM(200mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 가하고, NBS(21.34g)를 0° C에서 가하여 1시간 동안 실온에서 반응시켰다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 수용액으로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **15g**(22.4g)을 얻었

다.

[0909] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 299.2.

[0910] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0911] 단계 7: 중간체 **15h**의 제조

[0912] 중간체 **7a**(5g), 트리메틸 오르토포르메이트(11.2g), p-톨루엔설폰산(0.606g), 및 에탄올(50mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 가하고, 실온에서 밤새 반응시켰다. 포화 중탄산나트륨 수용액 약 100mL를 시스템에 가하고, 에틸아세테이트 100mL로 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축액을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **15h**(4.5g)를 얻었다.

[0913] ^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 10.6 Hz, 6H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0914] 단계 8: 중간체 **15i**의 제조

[0915] 중간체 **15h**(4.5g) 및 THF(50mL)를 반응 플라스크에 넣고 얼음 욕조 하에서 리튬 알루미늄 하이드라이드(0.998g)를 천천히 가한 후 실온으로 천천히 가온하여 1시간 동안 반응시켰다. 반응이 끝난 후 얼음 욕조 하에서 반응액에 소량의 얼음물을 가하여 반응을 급냉시킨 후 DCM 200mL 및 물 200mL를 가하였다. 혼합물을 여과하고 여과액의 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액 200mL로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고 농축하여 중간체 **15i**(3.9g)를 얻었다.

[0916] ^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*) δ3.55 (dhept, *J* = 15.8, 5.4, 4.9 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 2.28 (dddd, *J* = 15.1, 8.8, 7.6, 3.9 Hz, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 1H), 1.90 (dddd, *J* = 10.2, 8.8, 3.7, 1.5 Hz, 2H), 1.85 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.58 (ddd, *J* = 13.4, 7.3, 1.3 Hz, 1H), 1.51 - 1.40 (m, 1H).

[0917] 단계 9: 중간체 **15j**의 제조

[0918] 중간체 **15g**(2.2g), 중간체 **15i**(1.3g), 트리에틸실란(1.71g) 및 아세토니트릴(20mL)을 반응 플라스크에 넣고 원소 요오드(1.87g)를 가한 후 90° C로 가온하여 밤새 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하여 농축한 후 DCM 200mL 및 물 200mL를 가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액 200mL로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고 농축하였다. 농축액을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **15j**(1.9g)를 얻었다.

[0919] MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 319.2.

[0920] 단계 10: 중간체 **15j**의 제조

[0921] 중간체 **15j**(1.9g) 및 DCM(30mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 NBS(1.06g)를 가한 후 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 DCM 100mL 및 물 100mL를 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고 농축하였다. 농축액을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **15k**(0.75g)를 얻었다.

[0922] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 397.2.

[0923] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ7.63 (dd, *J* = 9.0, 7.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 9.2, 3.4 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.70 - 4.63 (m, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 4H), 3.92 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.40 - 3.36 (m, 1H), 2.18 (ddd, *J* = 12.4, 8.4, 6.6 Hz, 1H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.76 (m, 1H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.51 (dddd, *J* = 20.0, 15.4, 10.7, 6.6 Hz, 2H), 1.35 - 1.23 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0924] 단계 11: 중간체 **15l**의 제조

[0925] 중간체 **15k**(0.7g), (E)-1-에톡시비닐-2-보론산 피나콜 에스테르(0.419g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 디클로라이드 디클로로메탄 복합체(0.129g), 탄산칼륨(0.731g), 1,4-디옥산(10mL), 및 물(2mL)을 순차적으

로 마이크로파 튜브에 넣고 N_2를 버블링한 후 120° C에서 마이크로파를 가하여 2시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 에틸아세테이트 100mL 및 물 100mL를 가하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **15l**(0.51 g)을 얻었다.

[0926] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 389.2.

[0927] 단계 12: 중간체 **15m**의 제조

[0928] 중간체 **15l**(0.5g), DCM(20mL), 및 염산(0.644mL, 4mol/L, 2.57mmol)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 5시간 반응시켰다. 100 mL의 DCM 및 100 mL의 포화 중탄산나트륨 용액을 시스템에 첨가하였다. 유기상을 분리한 후 수성상을 DCM(50mL)으로 2회 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **15m**(0.24g)을 얻었다.

[0929] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 343.1

[0930] 단계 13: 중간체 **15n**의 제조

[0931] 중간체 **15m**(0.18g), 아크릴아미드(0.041g) 및 무수 테트라히드로푸란(10mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 0 ℃에서 칼륨 tert-부톡사이드(0.071 g)를 천천히 첨가하고 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 포화 염화암모늄 수용액 50 mL를 첨가하여 반응을 종결시킨 후 DCM 50 mL로 추출하였다. 유기상을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하였다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **15n**(0.095g)을 얻었다.

[0932] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 368.2.

[0933] 단계 14: 중간체 **15o**의 제조

[0934] 반응 플라스크에 중간체 **15n**(0.09g) 및 디클로로메탄(5mL)을 첨가하고, 데스-마틴 페리오디난(0.233g)을 넣고 실온에서 1시간 반응시켰다. 반응이 끝난 후 디클로로메탄(50 mL)과 물(50 mL)을 넣어 반응시켰다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄(50 mL)으로 2회 추출하였다. 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 중간체 **15o**(0.08 g)을 수득하였다.

[0935] MS (ESI, $[M-H]^-$) m/z: 364.1.

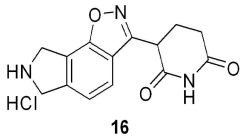
[0936] 단계 15: 화합물 **15**의 제조

[0937] 반응 플라스크에 중간체 **15o** (0.08 g), 중간체 **1i** (0.104 g), 및 디클로로에탄 (5 mL)을 넣고 아세트산 1 방울을 넣은 후 소듐 시아노보로히드리드 (0.026 g)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 2시간 반응시켰다. 반응이 끝난 후 디클로로메탄 (50 mL)과 물 (50 mL)을 넣어 반응시켰다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 (50 mL)으로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **15** (0.042 g)를 얻었다.

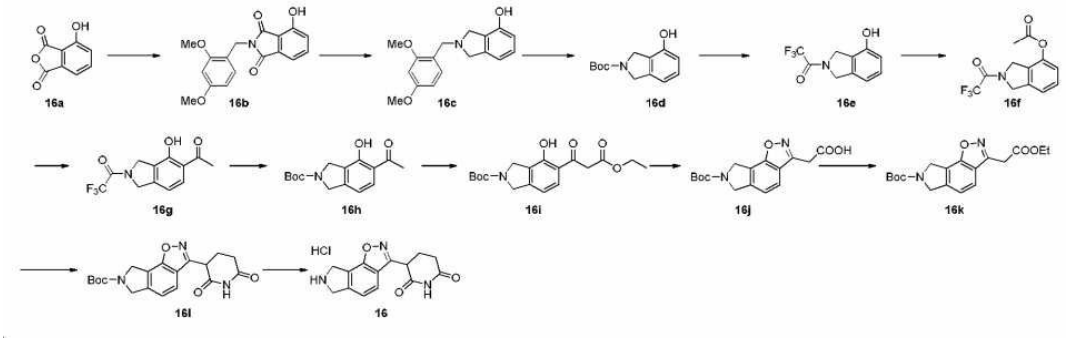
[0938] MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 828.4.

[0939] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 2H), 7.91 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.58 (dd, *J* = 7.9, 3.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 38.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 38.9, 12.7 Hz, 2H), 3.60 (dq, *J* = 10.9, 5.8, 4.5 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.05 - 2.92 (m, 3H), 2.85 (ddd, *J* = 17.4, 12.1, 5.5 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.63 (dt, *J* = 17.2, 4.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 4H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 1.99 (s, 4H), 1.85 - 1.70 (m, 5H), 1.58 (d, *J* = 36.0 Hz, 3H).

[0940] **실시예 16**: 화합물 **16**의 합성

[0941] 

16

[0942] 

[0943] 단계 1: 중간체 **16b**의 제조

[0944] 10° C 반응 플라스크에 **16a** (81 g), 2,4-디메톡시벤질아민 (83 g), 및 아세트산 (500 mL)을 순차적으로 넣고 80° C로 승온하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액에 물을 넣고 고체가 침전되었다. 진공 여과를 수행하고 필터 케이크를 물로 세척하고 건조하여 중간체 **16b** (95.78 g)를 얻었다.

[0945] MS (ESI, $[M+H]^-$) *m/z*: 312.02

[0946] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.4, 7.1 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73 (s, 3H).

[0947] 단계 2: 중간체 **16c**의 제조

[0948] 10° C 테트라하이드로퓨란 (1000 mL) 중 **16b** (96.00 g)의 용액에 테트라하이드로퓨란 (227 mL) 중 리튬 알루미늄 하이드라이드의 2.5M 용액을 천천히 적가하여 80° C에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 15 wt% 수산화나트륨 수용액과 물을 반응액에 넣었다. 진공 여과를 수행하고 필터 케이크를 디클로로메탄:메탄올 = 1:1 용액으로 세척하고 여과액을 농축하고 조생성물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **16c** (55.87 g)를 얻었다.

[0949] MS (ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 286.01

[0950] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.28 (s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 12H).

[0951] 단계 3: 중간체 **16d**의 제조

[0952] **16c** (48.00 g), 메탄올 (350 mL), 수산화팔라듐 (4.8 g), 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 (41.4 g)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 수소 분위기 하에 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바와 같이 반응액을 진공 여과하였다. 여과액을 농축하고 물과 에틸 아세테이트로 추출한 후 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 여과액을 농축하고 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **16d** 34.43 g을 얻었다.

[0953] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (ddd, *J* = 18.9, 7.8, 2.7 Hz, 2H), 4.56 - 4.50 (m, 2H), 4.48 - 4.42 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0954] 단계 4: 중간체 **16e**의 제조

[0955] **16d** (35.00 g), 메탄올 (250 mL), 및 디옥산 (123 mL) 중 4M 염산 용액을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 결과 반응 용액을 농축하고 피리딘(200 mL)과 트리플루오로아세트산 무수물(25.20 g)을 가하고 25 ° C에서 교반하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 3M 염산 수용액에 붓고 격렬히 교반한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 포화 식염수로 세척한 후 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 농축하고 건조하여 중간체 **16e** 32.48g을 얻었다.

[0956] MS (ESI, $[M+H]^-$) *m/z*: 229.99

[0957] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (d, *J* = 24.4 Hz, 1H), 7.16 (td, *J* = 7.7, 3.7 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 11.5, 7.5 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.70 (s, 1H).

[0958] 단계 5: 중간체 **16f**의 제조

[0959] **16e** (32.48 g), 디클로로메탄 (300 mL), 트리에틸아민 (28.40 g), 4-디메틸아미노피리딘 (1.72 g), 및 아세트산 무수물 (15.78 g)을 순차적으로 반응 플라스크에 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 물에 붓고 격렬하게 교반한 후 디클로로메탄으로 추출하고 포화 브라인으로 세척한 후 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 농축하고 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **16f**의 순중량 33.82 g을 얻었다.

[0960] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 (td, *J* = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.90 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.72 (s, 1H), 2.31 (d, *J* = 3.4 Hz, 3H).

[0961] 단계 6: 중간체 **16g**의 제조

[0962] **16f** (30.00g), 삼염화알루미늄 (29.30g), 및 오르토디클로로벤젠 (200 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 150 ° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 구연산 수용액에 붓고 격렬히 교반하여 에틸아세테이트로 추출하고 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 농축하고 조산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **16g** (18.19g)의 순중량을 얻었다.

[0963] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.38 (s, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 12.7, 8.1 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.74 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.66 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H).

[0964] 단계 7: 중간체 **16h**의 제조

[0965] **16g** (18.19g), 수산화나트륨 (7.56g), 메탄올 (150 mL), 및 물 (150 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 25 ° C에서 2.5시간 동안 반응시켰다. 반응액을 농축하여 메탄올을 제거하고 1,4-다이옥산 (150 mL)과 디-tert-부틸 디카보네이트 (15.14g)를 잔사에 넣고 25 ° C에서 2시간 동안 교반하여 반응시켰다. 반응액을 물에 붓고 격렬히 교반하여 에틸아세테이트로 추출하고 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 농축하고 조산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **16h** (14.10g)를 얻었다.

[0966] MS (ESI, $[M+H]^-$) *m/z*: 276.07

[0967] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.36 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.62 (dt, J = 13.4, 2.2 Hz, 2H), 4.51 (dt, J = 13.9, 2.3 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

[0968] 단계 8: 중간체 **16i**의 제조

[0969] **16h** (14.10g), 탄산디에틸 (27.00g), 및 톨루엔 (200 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 0 ° C로 냉각하였다. 수소화 나트륨 (9.16g)을 60 중량% 첨가한 후 120 ° C로 가온하고 교반하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 3M 염산 수용액에 붓고 격렬히 교반하여 에틸아세테이트로 추출하고 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 농축하고 조산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **16i** (14.96g)의 순중량을 얻었다.

[0970] MS (ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 250.20

[0971] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.72 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (dt, J = 12.4, 2.1 Hz, 2H), 4.53 (dt, J = 13.7, 2.1 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.46 (d, J = 1.9 Hz, 9H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[0972] 단계 9: 중간체 **16j**의 제조

[0973] **16i**(14.96 g), 50% 히드록실아민 수용액(6.36 g), 및 에탄올(150 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 85° C에서 교반 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 농축한 후 물과 에틸아세테이트를 넣었다. 혼합물을 추출하여 분리하고 유기상을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 여과액을 농축하여 중간체 **16j**의 조산물(10.13 g)을 얻었다.

[0974] MS (ESI, $[M+H]^-$) m/z: 317.20

[0975] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.59 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.85 (dt, J = 13.5, 2.5 Hz, 2H), 4.75 (dt, J = 12.2, 2.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.49 (d, J = 2.1 Hz, 9H).

[0976] 단계 10: 중간체 **16k**의 제조

[0977] **16j** (10.13 g), 탄산칼륨(12.55 g), N,N-디메틸아세트아미드(150 mL), 및 아이오도에탄(7.08 g)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 80° C에서 교반 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 물에 붓고 격렬히 교반하여 에틸아세테이트로 추출하고 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 여과액을 농축하고 조산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **16k**의 순중량(11.22 g)을 얻었다.

[0978] MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 247.16

[0979] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.89 - 4.82 (m, 2H), 4.75 (dd, J = 11.8, 2.8 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.13 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.48 (d, J = 2.1 Hz, 9H), 1.21 - 1.17 (m, 3H).

[0980] 단계 11: 중간체 **16l**의 제조

[0981] 아크릴아미드(1.32 g)를 테트라하이드로퓨란(50 mL) 중 16k(10.72 g)의 교반 용액에 0° C에서 N_2 분위기 하에서 천천히 넣고 테트라하이드로퓨란 중 칼륨 tert-부톡시드의 1 M 용액(18.63 mL)을 적가한 후 0° C에서 교반 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 염화암모늄 수용액에 붓고 격렬히 교반하여 에틸아세테이트로 추출하고 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 여과액을 농축하고 조산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **16l**의 순중량(7.52 g)을 얻었다.

[0982] MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 272.02

[0983] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 12.2, 2.6 Hz, 2H), 4.75 (dt, J = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 4.63 (dd, J = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 2.78 (ddd, J = 17.3, 12.1, 5.3 Hz, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 2H), 2.20 (dq, J = 13.5, 4.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 2.6 Hz, 9H).

[0984] 단계 12: 화합물 **16**의 제조

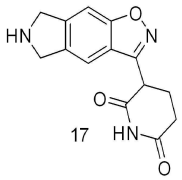
[0985] **16l** (1.00 g)의 제조, 디옥산 (10 mL) 중 4M 염산 용액, 및 에틸 아세테이트 (50 mL)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 25° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바와 같이 반응액을 직접 여과하고 필터케이크를 에틸아세테이트로 세척하고 건조하여 0.83 g의 화합물 **16**을 얻었다.

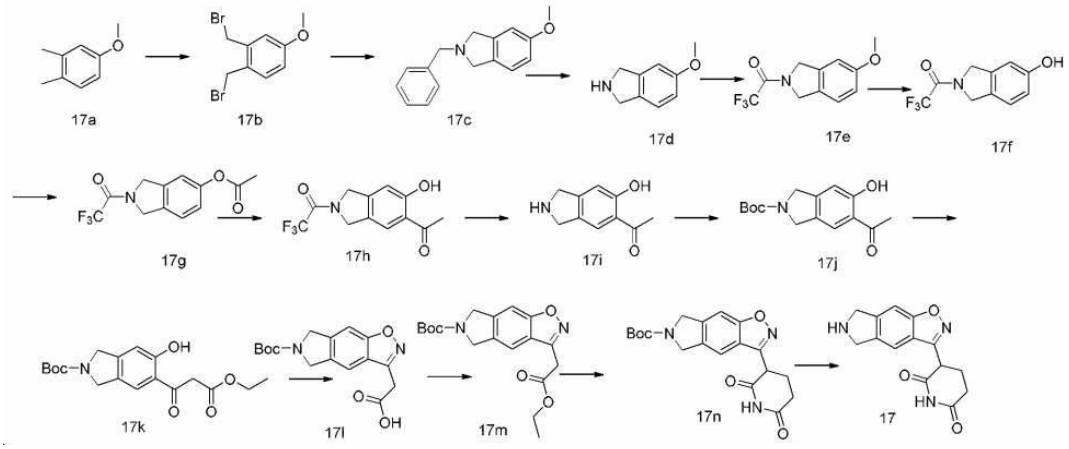
[0986] MS (ESI, $[M+H]^+$) m/z: 272.11

[0987] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 10.36 (s, 2H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 4.70 - 4.63 (m, 3H), 2.79 (ddd, J = 17.4, 12.2, 5.3 Hz, 1H), 2.62 (dt, J =

17.3, 4.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.21 (ddt, *J* = 13.2, 5.1, 2.5 Hz, 1H).

[0988] **실시예 17**: 화합물 **17**의 제조

[0989] 

[0990] 

[0991] 단계 1: 중간체 **17b**의 제조

[0992] **17a**(18g), AIBN(0.738g), 사염화탄소(500mL), 및 NBS(47.8g)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 60° C로 승온하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 바, 반응액을 실온으로 식히고 감압 증발 농축하여 용매를 제거한 후 디클로로메탄을 잔사에 가하였다. 혼합물을 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 여과액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **17b**(18.7g)를 얻었다.

[0993] 단계 2: 중간체 **17c**의 제조

[0994] **17b** (18.7 g)의 제조, 벤질아민 (1.78 mL), *N,N*-디이소프로필에틸아민 (7.13 mL), 및 톨루엔 (50 mL)을 반응 플라스크에 순서대로 넣고 50° C로 가온하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 결과 반응 용액을 실온으로 냉각하였다. 반응이 끝난 후 교반을 멈추고 실온에서 총 2시간 동안 반응을 진행하였다. 반응액에 에틸 아세테이트와 얼음물에 녹인 1M HCl 용액을 첨가하여 추출하였다. 수성상을 모아 중탄산나트륨 고체로 pH를 약 9로 조정하고, 추출을 위해 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 유기상을 모아 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 감압증발농축하여 용매를 제거하여 중간체 **17c**(9.6g)를 얻었다.

[0995] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 240.1.

[0996] 단계 3: 중간체 **17d**의 제조

[0997] **17c** (9.6 g), 메탄올 (200 mL), 탄소상 10% 팔라듐 (5 g), 및 톨루엔 (50 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 수소로 3회 퍼지한 후 실온에서 수소 분위기 하에 반응시켰다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바와 같이 탄소상 팔라듐을 여과하고 필터케이크를 메탄올로 2회 세척하였다. 여과액을 모아 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 **17d**(4.5g)를 얻었다.

[0998] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 149.9.

[0999] 단계 4: 중간체 **17e**의 제조

[1000] **17d** (4 g), 테트라히드로푸란 (50 mL), 및 트리플루오로아세트산 무수물 (5.63 g)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바, 반응액에 수용액을 가하여 반응을 퀀칭한 후 에틸 아세테이트를 가하여 추출하였다. 유기상을 분리하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **17e**(4.58g)를 얻었다.

[1001] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.29 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.93 - 6.86 (m, 1H), 4.97 (d, *J* = 21.7 Hz, 2H), 4.77 (dd, *J* = 21.4, 5.2 Hz, 2H), 3.76 (dd, *J* = 3.6, 1.6 Hz, 3H).

[1002] 단계 5: 중간체 **17f**의 제조

[1003] **17e**(4.6 g), 디클로로메탄(200 mL), 및 삼브롬화붕소(1 M, 18.76 mL)를 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바와 같이 얼음 욕조 하에서 반응액에 물을 첨가하여 반응을 퀀칭하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 **17f**(4.2g)를 얻었다.

[1004] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.16 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.59 (m, 2H), 4.92 (d, *J* = 20.8 Hz, 2H), 4.72 (d, *J* = 19.9 Hz, 2H).

[1005] 단계 6: 중간체 **17g**의 제조

[1006] **17f**(6.5g), 디클로로메탄(60ml), 트리에틸아민(7.8ml), 및 아세트산 무수물(2.94ml)을 반응 플라스크에 순서대로 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바, 디클로로메탄과 물을 반응액에 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 **17g**(7g)을 얻었다.

[1007] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.42 (dd, *J* = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 14.0, 2.1 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.83 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H).

[1008] 단계 7: 중간체 **17h**의 제조

[1009] **17g**(6g) 및 삼염화알루미늄(4.39g)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 150° C까지 서서히 가열하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 실온으로 냉각하고 잔류물에 물과 3 M 염산 수용액을 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 여과액을 감압 농축하여 용매를 제거하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **17h**(3.78g)를 얻었다.

[1010] MS(ESI, $[M-H]^-$) *m/z*: 271.9.

[1011] 단계 7: 중간체 **17j**의 제조

[1012] **17h**(550 mg), 메탄올(5.00 mL), 및 수산화나트륨(242 mg)의 수용액(5.00 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 바, 반응액을 농축하여 메탄올을 제거하고 수상을 유지하였다. **17i**를 얻었다. 1,4-디옥산(5 mL) 및 Boc 무수물(439 mg, 0.462 mL)을 시스템에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바, 반응액을 에틸 아세테이트와 포화 식염수로 추출하고 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 **17j**(200mg)를 얻었다.

[1013] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.11 (d, *J* = 19.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.74 - 6.56 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 4H), 2.63 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H).

[1014] 단계 8: 중간체 **17k**의 제조

[1015] **17j**(3.5g) 및 THF(300ml)를 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 탄산디에틸(14.91g, 15.29ml)을 넣었다. 혼합물을 약 0° C로 냉각시키고 60 wt%의 수소화나트륨 (5.05 g, 126 mmol)을 나누어 첨가하였다. 혼합물을 85° C로 가열하고 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 바와 같이 반응액을 실온으로 냉각하고 서서히 얼음물에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기상을 버렸다. 3M 염산을 사용하여 수성상을 pH = 1-2로 조정한 후, 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 **17k**(7.0g)를 얻었다.

[1016] MS(ESI, $[M-H]^-$) *m/z*: 348.3.

[1017] 단계 9: 중간체 **17l**의 제조

[1018] **17k**(4.4g), 하이드록실아민 수용액(4.16g, 63.0mmol), 및 에탄올(50mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 85° C에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 및 포화

탄산 나트륨 수용액을 잔사에 가하여 추출한 후 유기상을 버렸다. 1M HCl 수용액으로 pH를 2-3으로 맞추고 에틸 아세테이트로 추출하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 **17l**(3.25g)을 얻었다.

[1019] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 7.74 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.66 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).

[1020] 단계 10: 중간체 **17m**의 제조

[1021] **17l**(3.14 g), 탄산칼륨(1.50 g), DMA(5 mL), 및 아이오도에탄(2.308 g, 1.183 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 80 ° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 바, 반응액을 실온으로 식히고 에틸아세테이트와 물의 혼합용액에 부었다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 감압하에서 증발 농축하여 용매를 제거하여 **17m**(2.47g)을 얻었다.

[1022] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.73 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 23.8, 12.4 Hz, 4H), 4.19 - 4.11 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1023] 단계 11: 중간체 **17n**의 제조

[1024] **17m**(1.5 g) 및 THF (75 mL)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 아크릴아미드 (0.215 g)를 넣고 약 -15 ° C로 냉각하였다. 테트라하이드로퓨란 (2.60 mL)에 녹인 칼륨 tert-부톡사이드의 1 M 용액을 넣고 0 ° C로 승온하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 염화암모늄 용액에 적가하여 반응을 퀀칭하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하고 여과액을 농축하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **17n** (0.88 g)을 얻었다.

[1025] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.68 (dd, J = 29.4, 13.3 Hz, 4H), 4.58 (dd, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 2.79 (ddd, J = 17.3, 12.1, 5.3 Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.31 - 2.14 (m, 1H), 1.47 (d, J = 1.5 Hz, 9H).

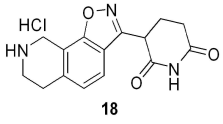
[1026] 단계 12: 화합물 **17**의 제조

[1027] **17n**(0.428 g) 및 디클로로메탄 (10.00 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣은 후 트리플루오로아세트산 (3.29 g, 2.211 mL)을 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 물을 넣고 포화 중탄산나트륨으로 pH를 7~8로 조절하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고 무수황산나트륨으로 건조하고 회전증발하여 용매를 제거하여 **17** (0.439 g)을 얻었다.

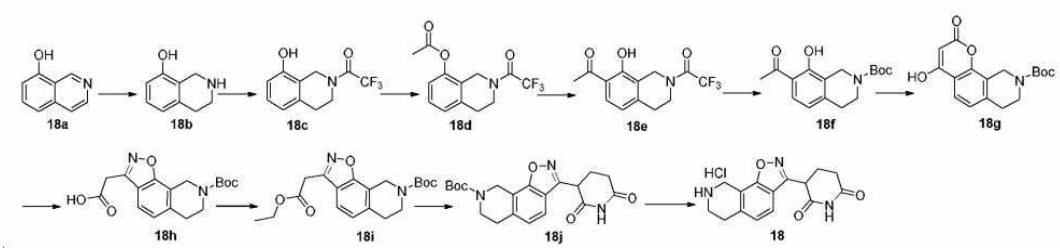
[1028] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 272.24.

[1029] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-$d6$) δ 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.59 (dd, J = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.79 (ddd, J = 17.4, 12.2, 5.3 Hz, 1H), 2.62 (dt, J = 17.3, 4.0 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.20 (ddt, J = 13.3, 5.2, 2.6 Hz, 1H).

[1030] **실시예 18**: 화합물 **18**의 합성

[1031] 

18

[1032] 

[1033] 단계 1: 중간체 **18b**의 제조

[1034] 중간체 **18a** (25 g)를 메탄올 (1000 mL)과 아세트산 (103 g, 99 mL)에 완전히 녹인 후 수소압력 3 MPa, 온도 110 ° C에서 고압 반응기에 넣었다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 감압농축하여 용매를 제거하고 디옥산 (4 mol/L, 100 mL, 400 mmol)에 녹인 염산 용액을 잔사에 넣었다. 혼합물을 감압농축하여 용매를 제거하고 잔사를 에틸아세테이트로 슬러리화하고 여과하여 필터케이크를 수집하여 표적 중간체 **18b** (28.97 g)를 얻었다.

[1035] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 150.0.

[1036] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 10.01 (s, 1H), 7.06 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.33 - 3.25 (m, 2H), 2.94 (t, J = 6.2 Hz, 2H).

[1037] 단계 2: 중간체 **18c**의 제조

[1038] 중간체 **18b** (28.97 g) 및 테트라하이드로퓨란 (300 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 얼음 욕조 하에서 트리플루오로아세트산 무수물 (27.0 mL)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 에틸아세테이트와 물로 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 에틸아세테이트로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 씻어준 후 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거한 후 여과케이크를 모아 여과하여 표적 중간체 **18c** (22.67 g)를 얻었다.

[1039] MS(ESI, $[M+H]^-$) *m/z*: 244.0.

[1040] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.03 (q, J = 7.9 Hz, 1H), 6.74 - 6.68 (m, 1H), 6.64 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 23.5 Hz, 2H), 3.78 (td, J = 6.0, 3.7 Hz, 2H), 2.84 (dt, J = 16.8, 5.9 Hz, 2H).

[1041] 단계 3: 중간체 **18d**의 제조

[1042] 중간체 **18c** (22.67 g), 디클로로메탄 (200 mL), 트리에틸아민 (28.1 g, 38.6 mL), 및 DMAP (0.282 g, 2.311 mmol)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 무수아세트산 (10.38 g, 9.68 mL)을 얼음 욕조 하에서 넣었다. 혼합물을 실온으로 되돌려 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 감압농축하여 용매를 제거한 후 잔류물을 에틸아세테이트와 물로 추출하였다. 유기상을 분리하고 포화 염화암모늄 용액과 포화 브라인으로 씻어준 후 무수황산나트륨으로 건조, 여과하여 여과액을 감압농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 18d (21.94 g)를 얻었다.

[1043] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.30 (dt, J = 11.1, 7.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 1H), 7.05 (dt, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.81 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.95 (dt, J = 10.1, 6.0 Hz, 2H), 2.33 (d, J = 9.5 Hz, 3H).

[1044] 단계 4: 중간체 **18e**의 제조

[1045] 중간체 **18d** (21 g) 및 삼염화알루미늄 (14.62 g)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 혼합물을 170° C까지 가열하여 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 물을 넣어 반응을 퀀칭한 후 디클로로메탄을 넣어 추출하였다. 유기상을 분리하고 포화 브라인 500 mL로 씻어준 후 무수황산나트륨으로 건조, 여과하여 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 중간체 **18e** (10.16 g)를 얻었다.

[1046] MS(ESI, $[M+H]^-$) *m/z*: 286.0.

[1047] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.3, 5.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 25.1 Hz, 2H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 2.94 (dt, J = 13.3, 5.9 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

[1048] 단계 5: 중간체 **18f**의 제조

[1049] 중간체 **18e** (10.16 g) 및 메탄올 (100 mL)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 물 (100 mL) 중 수산화나트륨 (4.24 g)의 용액을 얼음 욕조 하에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 되돌려 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC

로 확인한 바, 반응액을 감압 증발 농축하여 메탄올을 제거한 후 1,4-디옥산(100 mL) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(8.49 g, 9.03 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 되돌려 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 에틸아세테이트와 물로 추출하였다. 유기상을 분리하여 포화 식염수 1000 mL로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 **18f**(8.96 g)를 얻었다.

[1050] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 192.0.

[1051] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.72 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

[1052] 단계 6: 중간체 **18g**의 제조

[1053] 반응 플라스크에 중간체 **18f** (8.76 g), 탄산디에틸 (17.76 g, 18.21 mL), 및 톨루엔 (90 mL)을 순서대로 넣고 얼음 욕조 하에서 60 wt% 수소화나트륨 (6.01 g, 150 mmol)을 조금씩 넣어준다. 혼합물을 120° C로 가열하고 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바와 같이 반응액을 실온으로 식히고 얼음물에 부어 반응을 퀀칭하였다. 1M 염산 용액으로 pH를 1-2로 조정하고, 에틸 아세테이트를 추출에 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 식염수 600mL로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 석유에테르로 슬러리화하고 여과한 후 필터케이크를 모아 목적물인 중간체 **18g**(12.03g)을 얻었다.

[1054] 단계 7: 중간체 **18h**의 제조

[1055] 반응 플라스크에 중간체 **18g**(9.54g), 에탄올(100mL), 및 히드록실아민 수용액(9.93g, 9.21mL, 150mmol)을 순차적으로 넣고 85° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 바, 반응액에 포화 탄산 나트륨 용액을 가하여 pH를 8로 조정하고, 추출을 위해 에틸 아세테이트를 가하였다. 유기상을 분리하여 물로 2회 추출하였다. 이후 유기상을 합치고 1M 염산으로 pH를 3으로 맞추고 에틸 아세테이트를 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 씻어주고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 **18h**(9.01g)를 얻었다.

[1056] MS(ESI, $[M+H]^-$) *m/z*: 331.0.

[1057] 단계 8: 중간체 **18i**의 제조

[1058] 중간체 **18h**(9.01g), 탄산칼륨(11.24g), DMA(90ml), 및 아이오도에탄(5.07g, 2.63ml, 32.5mmol)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 80° C로 가열하여 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 에틸아세테이트와 물로 추출하였다. 유기상을 분리하여 포화 브라인으로 씻어주고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 중간체 **18i**(7.33g)를 얻었다.

[1059] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 361.0.

[1060] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1061] 단계 9: 중간체 **18j**의 제조

[1062] 중간체 **18i**(7.3g), 테트라하이드로퓨란(80ml), 및 아크릴아미드(0.864g, 12.15mmol)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 N_2 분위기 하에서 -15° C로 냉각한 후 테트라하이드로퓨란 중 칼륨 tert-부톡시드(1mol/L, 11.14ml, 11.14mmol)의 용액을 적가하였다. 적가가 완료된 후 0° C로 승온하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 포화 염화암모늄 용액에 시스템을 넣고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 분리하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 중간체 **18j**(4.54g)를 얻었다.

[1063] MS(ESI, $[M+H]^-$) *m/z*: 384.3

[1064] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.76

(s, 2H), 4.58 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.77 (ddd, J = 17.3, 12.1, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.18 (dtd, J = 13.5, 5.2, 3.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H).

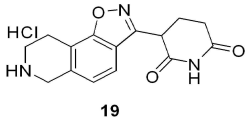
[1065] 단계 10: 화합물 **18**의 제조

[1066] 중간체 **18j**(300mg), 및 에틸아세테이트(5ml)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 디옥산 중 염산(4mol/L, 3.89ml, 15.58mmol)의 용액을 가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 농축하여 화합물 **18**(235mg)을 얻었다.

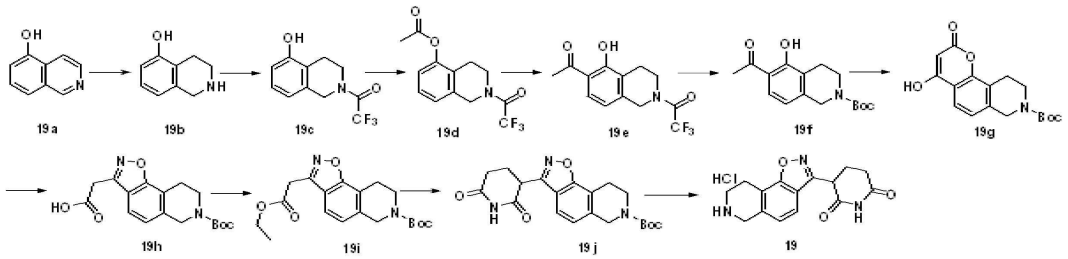
[1067] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 286.10.

[1068] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.55 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.81 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 1H), 2.60 (dt, J = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 12.2, 4.5 Hz, 1H), 2.18 (dq, J = 13.6, 4.9 Hz, 1H).

[1069] **실시예 19**: 화합물 **19**의 합성

[1070] 

19

[1071] 

[1072] 단계 1: 중간체 **19b**의 제조

[1073] 중간체 **19a**를 메탄올 (1680 mL)과 아세트산 (166 mL)에 완전히 녹인 후, 수소압력 3 MPa, 온도 110 ° C에서 고압 반응기에 가하였다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 감압 증발 농축하여 용매를 제거하고, 잔사에 디옥산 (4 mol/L, 200 mL, 798 mmol) 중 염산 용액을 가하였다. 혼합물을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트로 슬러리화하고 여과하여 필터 케이크를 수집하여 표적 중간체 **19b** (46.96 g)를 수득하였다.

[1074] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 150.0.

[1075] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 9.81 (s, 1H), 7.03 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.79 (s, 2H).

[1076] 단계 2: 중간체 **19c**의 제조

[1077] 중간체 **19b** (40 g) 및 테트라하이드로퓨란 (400 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 가하고, 얼음 욕조 하에서 트리플루오로아세트산 무수물 (61.9 g, 41.0 mL, 295 mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온으로 되돌려 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응 용액을 에틸 아세테이트와 물로 추출하였다. 유기상을 분리하여 1000 mL의 포화 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고, 여과액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 **19c** (81 g)를 수득하였다.

[1078] MS(ESI, $[M+H]^-$) *m/z*: 244.04.

[1079] 단계 3: 중간체 **19d**의 제조

[1080] 중간체 **19c** (65.3 g), 디클로로메탄 (650 mL), 트리에틸아민 (81 g, 111 mL, 799 mmol), 및 DMAP (0.813 g)를 순서대로 반응 플라스크에 가하고, 얼음 욕조 하에서 아세트산 무수물 (29.9 g, 27.9 mL, 293 mmol)을

가하였다. 혼합물을 실온으로 되돌려 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응 용액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트와 물로 추출하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화암모늄 용액과 포화 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고, 여과액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 **19d** (55.6 g)를 수득하였다.

[1081] ^{1}H NMR (500 MHz, Chloroform-d) δ7.28 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 4.79 (d, J = 27.0 Hz, 2H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.33 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

[1082] 단계 4: 중간체 **19e**의 제조

[1083] 중간체 **19d**(30.73 g) 및 삼염화알루미늄(21.40 g)을 반응 플라스크에 순서대로 넣고 170° C로 가열하여 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 실온으로 냉각하고 물을 가하여 반응을 퀀칭한 후 디클로로메탄을 가하여 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 중간체 **19e**(16.21g)를 얻었다.

[1084] MS(ESI, $[M+H]^-$) *m/z*: 286.0.

[1085] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ12.74 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 14.9, 8.3 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.86 (dt, J = 8.2, 5.9 Hz, 2H), 2.77 (dt, J = 17.7, 6.1 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).

[1086] 단계 5: 중간체 **19f**의 제조

[1087] 중간체 **19e** (15.7 g) 및 메탄올 (160 mL)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 물 (160 mL) 중 수산화나트륨 (6.56 g)의 용액을 얼음 욕조 하에 적가하였다. 혼합물을 실온으로 되돌려 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 바, 반응액을 감압 증발 농축하여 메탄올을 제거한 후 1,4-디옥산(160 mL) 및 디-tert-부틸 디카보네이트(13.12 g, 13.96 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 에틸아세테이트와 물로 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 **19f**(19.83g)를 얻었다.

[1088] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 192.0.

[1089] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ12.76 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.57 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 6.1 Hz, 5H), 1.43 (s, 9H).

[1090] 단계 6: 중간체 **19g**의 제조

[1091] 반응 플라스크에 중간체 **19f**(15.92g, 54.6mmol), 탄산디에틸(32.3g, 33.1ml), 및 톨루엔(200ml)을 차례로 넣고 얼음 욕조 하에서 소듐 하이드라이드(10.93g, 273mmol)를 60wt%씩 나누어 넣어준다. 혼합물을 120° C로 가열하고 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바와 같이 반응액을 실온으로 식히고 얼음물에 부어 반응을 퀀칭하였다. 1M 염산 용액으로 pH를 1-2로 조정하고, 에틸 아세테이트를 추출에 첨가하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압 하에 증발 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 석유에테르로 슬러리화한 후 여과하고 필터케이크를 수집하여 표적 중간체 **19g**(12g)를 얻었다.

[1092] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ12.46 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.62 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1093] 단계 7: 중간체 **19h**의 제조

[1094] 중간체 **19g**(12g), 에탄올(120ml), 및 히드록실아민 수용액(12.49g, 11.59ml, 189mmol)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 85° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액을 넣어 pH를 8로 조절하고 에틸 아세테이트를 넣어 추출하였다. 유기상을 분리하고 1M 염산으로 수성상을 pH 3으로 조절하고 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 감압농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 **19h**(10.44g)를 얻었다.

[1095] MS(ESI, $[M+H]^-$) *m/z*: 331.0.

[1096] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.69 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

[1097] 단계 8: 중간체 **19i**의 제조

[1098] 중간체 **19h**(10.44g), 탄산칼륨(13.02g), DMA(110ml), 및 아이오도에탄(5.88g, 3.05ml, 37.7mmol)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 80° C로 가열하여 N_2 분위기에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트와 물로 추출하였다. 유기상을 분리하고 포화 브라인 800ml로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 중간체 **19i**(8.31g)를 얻었다.

[1099] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 361.2.

[1100] 단계 9: 중간체 **19j**의 제조

[1101] 중간체 **19i**(5.5g), 테트라하이드로퓨란(50ml), 및 아크릴아미드(0.759g, 10.68mmol)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 N_2 분위기에서 -15° C로 냉각한 후 테트라하이드로퓨란 중 칼륨 tert-부톡시드(1mol/L, 9.92ml, 9.92mmol)의 용액을 적가하였다. 적가가 완료된 후 0° C로 승온하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 시스템을 포화 염화암모늄 용액에 넣고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 분리하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 중간체 **19j**(2.81g)를 얻었다.

[1102] MS(ESI, $[M+H]^-$) *m/z*: 384.34.

[1103] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.57 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.98 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.77 (ddd, J = 17.3, 12.1, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 2.18 (dtd, J = 13.5, 5.2, 3.7 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

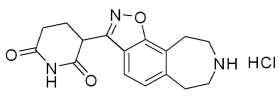
[1104] 단계 10: 화합물 **19**의 제조

[1105] 중간체 **19j** (850 mg) 및 에틸 아세테이트 (20 mL)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고, 디옥산 중 염산 용액 (4 mol/L, 11.03 mL, 44.1 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 농축하여 화합물 **19** (760 mg)를 얻었다.

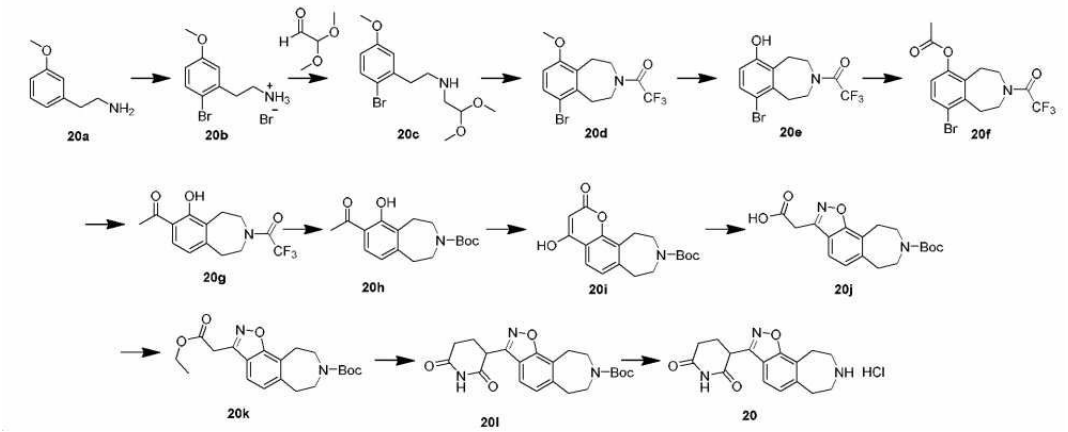
[1106] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 286.12.

[1107] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.03 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.76 (td, J = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 2.60 (dt, J = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 12.2, 4.4 Hz, 1H), 2.18 (dq, J = 13.5, 4.8 Hz, 1H).

[1108] **실시예 20**: 화합물 **20**의 합성

[1109] 

20

[1110] 

[1111] 단계 1: 중간체 **20b**의 제조

[1112] 액상 브롬 (55.5 g)을 15 ° C에서 아세트산 (180 mL) 중 **20a** (50 g)의 용액에 적가하였다. 적가가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 메틸 tert-부틸 에테르를 반응액에 적가하고, 혼합물을 교반 및 여과하였다. 필터 케이크를 수거하고 건조하여 중간체 **20b** (95 g)를 얻었다.

[1113] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 231.9.

[1114] 단계 2: 중간체 **20c**의 제조

[1115] **20b** (80 g), 글리옥살 디메틸 아세탈 (66.9 g), 트리에틸아민 (27.3 g), 무수 황산나트륨 (80 g), 및 메탄올 (600 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고, 혼합물을 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응액을 -15 ° C로 냉각하고, 소듐 보로하이드라이드 (14.6 g)를 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 농축하여 메탄올의 약 절반을 제거하고, 디클로로메탄 및 물을 반응액에 첨가하였다. 유기상을 분리하고, 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **20c** (60 g)를 얻었다.

[1116] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 319.9.

[1117] 단계 3: 중간체 **20d**의 제조

[1118] **20c** (47 g)를 질소 분위기 하에 0 ° C에서 트리플루오로아세트산 무수물 (148 g)에 적가하였다. 적가가 완료된 후, 이 혼합물을 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 트리플루오로아세트산(87g)을 적가하고, 혼합물을 40℃로 따뜻하게 한 후 1시간 동안 반응시켰다. 트리에틸실란(68g)을 적가하고, 혼합물을 60℃로 승온하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바, 반응액에 에틸아세테이트 400 mL 및 물 600 mL를 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 3회 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **20d**(20.5g)를 얻었다.

[1119] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 7.46 (dd, *J* = 8.9, 1.7 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 3.67 (ddt, *J* = 14.4, 5.7, 3.4 Hz, 4H), 3.22 (ddd, *J* = 11.9, 6.4, 4.6 Hz, 2H), 3.16 - 3.06 (m, 2H).

[1120] 단계 4: 중간체 **20e**의 제조

[1121] 디클로로메탄(146ml, 1M) 중의 삼브롬화붕소 용액을 0° C에서 질소 분위기 하에 디클로로에탄(200ml) 중의 **20d**(20.5g)의 교반 용액에 서서히 적가하였다. 적가가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 얼음물에 천천히 붓고 10분 동안 교반한 후 여과하고 필터케이크를 모아 건조하여 **20e**(18.5g)를 얻었다.

[1122] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 337.9.

[1123] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.74 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.7, 1.3 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.61 (m, 4H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.12 - 3.02 (m, 2H).

[1124] 단계 5: 중간체 **20f**의 제조

[1125] 무수 아세트산 (5.65 g)을 0° C에서 질소 분위기 하에 디클로로에탄 (200 mL) 중 20e (17.0 g) 및 트리에틸아민 (7.63 g)의 교반 용액에 서서히 적가하였다. 적가가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바와 같이 반응액을 천천히 물에 부었다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 농축하여 **20f**(19.8g)를 얻었다.

[1126] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 381.7.

[1127] 단계 6: 중간체 **20g**의 제조

[1128] **20f**(19.5g), 삼염화알루미늄(18.7g) 및 오르토디클로로벤젠(80ml)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 150° C로 가온하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 실온으로 냉각하고 3 N 희석 염산 250 mL를 가한 후 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 합하고, 포화 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **20g**(11.2g)을 얻었다.

[1129] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 300.0.

[1130] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.83 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.1, 3.5 Hz, 1H), 6.83 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.69 (ddd, *J* = 12.9, 9.6, 5.9 Hz, 4H), 3.11 - 3.00 (m, 4H), 2.64 (s, 3H).

[1131] 단계 7: 중간체 **20h**의 제조

[1132] **20g**(9.5g), 메탄올(100mL), 물(20mL), 및 수산화나트륨(1.9g)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 1시간 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바, 반응액에 에틸아세테이트와 물을 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **20h**(8.5g)를 얻었다.

[1133] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.45 (dt, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 4H), 2.92 (q, *J* = 5.0 Hz, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

[1134] 단계 8: 중간체 **20i**의 제조

[1135] **20h**(8.5g), 탄산디에틸(16.4g) 및 톨루엔(100mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 수소화 나트륨(5.57g) 60 중량%를 나누어 넣었다. 반응액을 115° C까지 가온하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 실온으로 냉각하고 반응액에 에틸아세테이트와 물을 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **20i**(9.0g)를 얻었다.

[1136] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 330.1.

[1137] 단계 9: 중간체 **20j**의 제조

[1138] **20i**(9.0g), 히드록실아민 수용액(8.7g), 및 에탄올(100mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 80° C로 가온하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 실온으로 냉각하고 반응액에 에틸아세테이트와 물을 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **20j**(8.5g)를 얻었다.

[1139] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 345.4.

[1140] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.73 (q, *J* = 13.9, 11.5 Hz, 2H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

[1141] 단계 10: 중간체 **20k**의 제조

[1142] **20j**(8.5g), 탄산칼륨(3.3g), 요오드에탄(5.1g) 및 DMA(70ml)를 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 80° C로 가온

하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 실온으로 냉각하고 반응액에 에틸아세테이트와 물을 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **20k**(6.5g)를 얻었다.

[1143] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 373.1.

[1144] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, *J* = 13.7, 6.6 Hz, 4H), 3.55 (dt, *J* = 28.2, 5.0 Hz, 4H), 3.17 (s, 2H), 3.05 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.38 (dd, *J* = 9.3, 4.4 Hz, 9H), 1.19 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1145] 단계 11: 중간체 **201**의 제조

[1146] 테트라히드로푸란(14 mL, 1 M) 중 소듐 tert-부톡사이드 용액을 -10 °C에서 질소 분위기 하에 테트라히드로푸란(70 mL) 중 **20k**(5.6 g)의 교반 용액에 천천히 적가하였다. 적가 완료 후 이 온도에서 유지하여 30 분 동안 반응시켰다. 아크릴아미드(0.71 g)를 계량하여 5 mL의 테트라히드로푸란에 녹인 후 반응액에 적가하였다. 혼합물을 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 천천히 포화 염화암모늄에 붓고 에틸 아세테이트를 가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **201**(2.5 g)을 얻었다.

[1147] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 397.9.

[1148] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.55 (dt, *J* = 31.4, 5.0 Hz, 4H), 3.22 - 3.00 (m, 4H), 2.77 (ddd, *J* = 17.3, 12.0, 5.3 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.3 Hz, 9H).

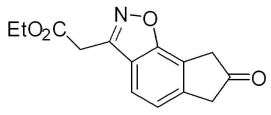
[1149] 단계 12: 화합물 **20**의 제조

[1150] **201**(2.5 g), 에틸 아세테이트(30 mL), 및 디옥산(15 mL, 4 M) 중 염산 용액을 순차적으로 반응 플라스크에 가하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 여과하고 필터 케이크를 모아 건조하여 화합물 **20**(18.5 g)을 얻었다.

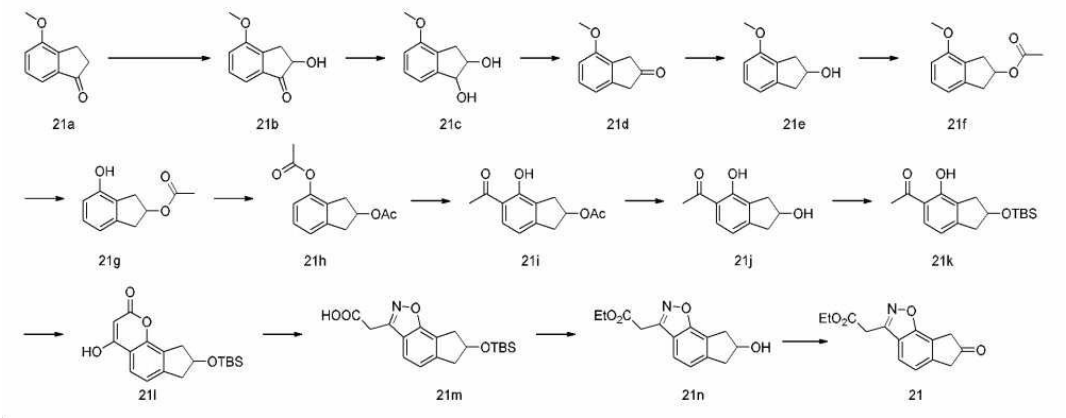
[1151] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 300.2.

[1152] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.10 (s, 1H), 9.53 (s, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.59 (dd, *J* = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 3.43 (dd, *J* = 7.0, 3.3 Hz, 2H), 3.37 - 3.19 (m, 6H), 2.78 (ddd, *J* = 17.3, 12.1, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dt, *J* = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.17 (dtd, *J* = 13.4, 5.2, 3.6 Hz, 1H).

[1153] **실시예 21**: 화합물 **21**의 합성



[1154] 21

[1155] 

[1156] 단계 1: 화합물 **21b**의 제조

[1157] **21a**(33.3 g), 메탄올(500 mL), 아이오도벤젠디아세트산(82 g, 246 mmol), 수산화칼륨(127 g)을 순차적으로 반응 플라스크에 가하여 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 감압농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트와 중탄산나트륨 용액으로 추출하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 THF(500mL)에 녹여 염산(6M, 68.4mL)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 반응시키고, 반응액을 중탄산나트륨 포화용액으로 pH 8로 조절하고, 에틸 아세테이트 200mL로 추출하고, 무수황산나트륨으로 건조, 농축, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **21b**(16g)를 얻었다.

[1158] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 178.9.

[1159] 단계 2: 화합물 **21c**의 제조

[1160] **21b**(80g) 및 메탄올(1000mL)를 순차적으로 반응 플라스크에 가하고, 완전히 용해시킨 후 수소화붕소나트륨(17.83g, 471mmol)을 가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 염화암모늄 포화용액을 적가하여 반응을 퀀칭하고, 에틸 아세테이트를 가하여 추출하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거하여 **21c**(82g)를 얻었다.

[1161] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.06 (ddd, J = 12.0, 6.8, 5.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.03 (dd, J = 15.8, 7.1 Hz, 1H), 2.43 (dd, J = 15.8, 6.5 Hz, 1H).

[1162] 단계 3: 화합물 **21d**의 제조

[1163] **21c**(35g), 톨루엔(300mL), 및 p-톨루엔설폰산(66.9g)을 순차적으로 반응 플라스크에 가하고, 혼합물을 120° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고, 유기용매인 에틸 아세테이트와 물을 가하여 반응을 퀀칭하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거하여 **21d**(35.5g)를 얻었다.

[1164] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.26 - 7.22 (m, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.37 (s, 2H).

[1165] 단계 4: 화합물 **21e**의 제조

[1166] **21d**(35g), 메탄올(400mL), 및 수소화붕소나트륨(5.83g)을 순차적으로 반응 플라스크에 가하고, 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 염화암모늄 포화용액을 적가하여 반응을 퀀칭하고, 에틸 아세테이트를 가하여 추출하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거하여 **21e**(18g)를 얻었다.

[1167] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.49 (tq, J = 6.5, 3.4 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.04 (dd, J = 16.1, 6.1 Hz, 1H),

2.94 (dd, J = 16.3, 6.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.61 (m, 2H).

[1168] 단계 5: 화합물 **21f**의 제조

[1169] **21e** (60 g), 디클로로메탄 (500 mL), 트리에틸아민 (111 g, 152 mL), 및 아세트산 무수물 (41.0 g, 38.2 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 포화 염화암모늄 용액과 포화 브린으로 씻어주고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고 감압 농축하여 **21f** (37.2 g)를 얻었다.

[1170] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.22 - 7.06 (m, 1H), 6.82 (dd, J = 27.3, 8.3 Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.78 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 3.32 - 3.20 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 34.6, 17.1 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 15.3 Hz, 3H).

[1171] 단계 6: 화합물 **21g**의 제조

[1172] 삼염화붕소 (19.22 g, 164 mL)를 디클로로메탄 (500 mL) 중 **21f** (17 g)의 교반 용액에 얼음 욕조 하에서 천천히 적가하였다. 적가가 완료된 후, 혼합물은 자연스럽게 실온으로 가온하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 160 mL의 1 M HCl과 200 mL의 수용액을 가하여 반응을 퀀칭한 후 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 분리하여 무수 황산나트륨으로 건조, 감압 농축하여 용매를 제거하여 **21g** (15 g)을 얻었다.

[1173] MS(ESI, $[M-H]^-$) *m/z*: 190.9.

[1174] 단계 7: 화합물 **21h**의 제조

[1175] **21g** (16 g), 디클로로메탄 (200 mL), 트리에틸아민 (9.50 g, 13.01 mL), 및 아세트산 무수물 (5.27 g, 4.91 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 포화 염화암모늄 용액과 포화 브린으로 씻어주고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고 감압 농축하여 **21h** (14.8 g)를 얻었다.

[1176] MS(ESI, $[M-H]^-$) *m/z*: 233.01.

[1177] 단계 8: 화합물 **21i**의 제조

[1178] **21h** (11.6 g), 디클로로메탄 (300 mL), 및 사염화지르코늄 (46.2 g, 198 mmol)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 50 ° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 3 M 염산 수용액, 물, 디클로로메탄을 잔사에 가 넣었다. 유기상을 분리하여 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고 감압 농축하여 용매를 제거하여 **21i** (11.4 g)를 얻었다.

[1179] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.34 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (tt, *J* = 6.3, 2.2 Hz, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 3.19 (dd, *J* = 17.3, 6.3 Hz, 1H), 2.95 (dd, *J* = 17.9, 2.2 Hz, 1H), 2.86 (dd, *J* = 17.3, 2.1 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

[1180] 단계 9: 화합물 **21k**의 제조

[1181] **21i** (15.4 g), 에탄올 (200 mL), 및 수산화나트륨 수용액 (10.00 mL)(2.63 g)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액은 2M HCl 수용액으로 pH를 2-3으로 맞추고 에틸아세테이트와 물로 추출하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압증발농축하여 용매를 제거하여 조 중간체 **21j**를 얻었다. 디클로로에탄(200 mL), 이미다졸(17.90 g), 및 TBSCl(39.6 g)을 넣고 밤새 환류 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 디클로로메탄 100 mL와 물 300 mL를 가하여 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 감압증발농축하여 용매를 제거하여 **21k**(15.4g)를 얻었다.

[1182] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.25 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.64 (dq, *J* = 6.2, 3.2 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 56.3, 16.6, 6.2 Hz, 2H), 2.71 (dd, *J* = 17.0, 3.6 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 16.3, 3.5 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[1183] 단계 10: 화합물 **21l**의 제조

[1184] **21k**(8.4g) 및 THF(300ml)을 반응 플라스크에 순차적으로 가하고, 디에틸 카보네이트(16.19g, 16.52ml)를 가하였다. 혼합물을 약 0° C로 냉각시키고 60 wt%의 수소화나트륨 (5.48 g, 137 mmol)을 나누어 첨가하였다. 혼합물

을 85° C로 가열하고 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 바와 같이 반응액을 실온으로 냉각하고 서서히 얼음물에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기상을 버렸다. 3M 염산을 사용하여 수성상을 pH = 1-2로 조정한 후, 에틸 아세테이트로 추출하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 **21l**(10g)을 얻었다.

[1185] MS(ESI, [M-H]-) m/z: 331.2.

[1186] 단계 11: 중간체 **21m**의 제조

[1187] **21l**(10g), 히드록실아민 수용액(9.93g, 9.93mL, 150mmol), 및 에탄올(100mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 85° C에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트와 포화 탄산 나트륨 수용액을 잔사에 가하여 추출한 후 유기상을 버렸다. 1M HCl 수용액으로 수상을 pH 2-3으로 맞추고 에틸아세테이트로 추출, 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거하여 **21m**(11g)을 얻었다.

[1188] MS(ESI, [M-H]-) m/z: 346.2.

[1189] 단계 12: 중간체 **21n**의 제조

[1190] **21m**(10g), 에탄올(150ml), 및 황산(14.40g, 7.83ml, 144mmol)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 85° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 디클로로메탄과 포화 중탄산나트륨 수용액으로 pH 7로 맞추었다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거하여 **21n**(5.8g)을 얻었다.

[1191] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 261.97.

[1192] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.71 (dt, *J* = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.12 (m, 4H), 3.30 (ddd, *J* = 31.0, 16.5, 6.0 Hz, 2H), 2.98 (ddd, *J* = 31.6, 16.5, 3.0 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

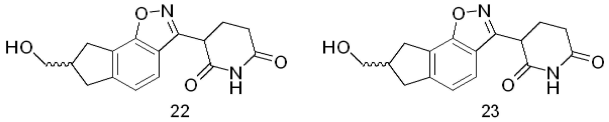
[1193] 단계 13: 중간체 **21**의 제조

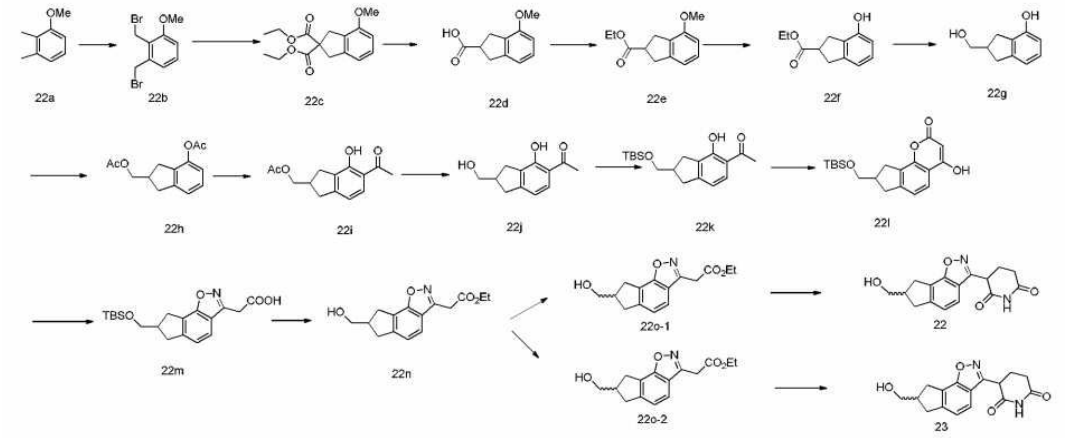
[1194] 화합물 **21n**(300mg), 디클로로메탄(10ml), 및 데스-마틴 페리오디난(974mg)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 교반 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 포화 아황산나트륨 용액에 부어 반응을 급냉시키고 에틸아세테이트를 넣어 추출하였다. 유기상을 분리하여 포화 중탄산나트륨 용액 200ml와 포화 브라인 200ml로 세척, 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거하여 화합물 **21**(320mg)을 얻었다.

[1195] MS(ESI, [M+H]$^+$) m/z: 260.0.

[1196] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1197] **실시예 22 및 23**: 화합물 **22** 및 **23**의 합성

[1198] 



[1199]

[1200] 단계 1: 중간체 **22b**의 제조

[1201] CCl_4 (6750ml), **22a**(450g), 2,2-아조비스이소부티로니트릴(18.45g), 및 *N*-브로모숙신이미드(1194g)를 순서대로 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 80° C로 가열하여 환류 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 여과, 감압농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 석유에테르로 슬러리화하고 여과하여 필터 케이크를 모아 중간체 **22b**(833g)를 얻었다.

[1202] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 17.8, 8.1, 1.1 Hz, 2H), 4.77 (d, J = 9.5 Hz, 4H), 3.87 (s, 3H).

[1203] 단계 2: 중간체 **22c**의 제조

[1204] 60 wt% NaH(187g)와 THF(2000ml)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 얼음 욕조 다이에틸 말로네이트(300g, 284ml)를 넣어 얼음 욕조 넣었다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 22b(606g)를 첨가하였다. 혼합물을 교반하여 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 포화 염화암모늄 용액에 서서히 적가하여 반응을 퀀칭하고, 석유에테르 2000 mL와 물 2000 mL를 추출에 첨가하였다. 수성상을 석유에테르 1000 mL로 2회 추출하고, 유기상을 합하여 포화 염화암모늄 용액 500 mL로 2회 세척하고, 포화 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하여 여과하였다. 여과액을 감압농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **22c** 262 g을 얻었다.

[1205] MS(ESI, [M-H]+) m/z: 293.2

[1206] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 15.3, 7.8 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

[1207] 단계 3: 중간체 **22d**의 제조

[1208] **22c**(130g), DMSO(1000 mL), H_2O(300 mL), 및 염화리튬(42.6 g)을 반응 플라스크에 넣고 180° C에서 교반하였다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 1000 mL의 얼음물에 부어 반응을 퀀칭하고, 1M 염산으로 pH = 2-3으로 조절하고, 에틸 아세테이트 1 L로 3회 추출하고, 포화 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하여 여과하고, 여과액을 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **22d** 191 g을 얻었다.

[1209] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 193.05

[1210] 단계 4: 중간체 **22e**의 제조

[1211] **22d**(85g), 에탄올(1000 mL), 및 진한 황산(44 g)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 70° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 실온으로 냉각하고 감압농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 얼음물에 붓고 포화 중탄산나트륨 수용액으로 중화하였다. 중화 후 석유에테르 1000 mL로 3회 추출하였다. 유기상을 분리하여 포화 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조하여 여과하고, 여과액을 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **22e** 99 g을 얻었다.

[1212] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 221.1

[1213] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.36 - 3.31 (m, 1H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1214] 단계 5: 중간체 **22f**의 제조

[1215] 반응 플라스크에 보론 트리브로마이드(415g, 1657 mL)를 디클로로메탄(750 mL)에 녹인 **22e**(150g)의 교반 용액에 N_2 분위기 하에서 적가하고 0° C 이상의 온도에서 반응을 진행하였다. 0° C에서 메탄올(500 mL)를 넣고 30분 동안 반응시킨 후 서서히 실온으로 되돌리고 2시간 동안 교반하였다. 반응이 끝난 후, 반응액을 얼음물 1000 mL와 디클로로메탄 1000 mL의 혼합 용매에 부어 교반하고 분리 깔때기로 분리하여 포화 브린으로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고 감압 하에서 증발 농축하여 용매를 제거하여 122g의 중간체 **22f**를 얻었다.

[1216] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ9.24 (s, 1H), 6.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 - 6.60 (m, 1H), 6.62 - 6.52 (m, 1H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 3H), 2.96 (dd, J = 16.1, 7.1 Hz, 1H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1217] 단계 6: 중간체 **22g**의 제조

[1218] **22f**(130g) 및 테트라하이드로퓨란(2000 mL)를 N_2 분위기 하에서 0° C에서 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 테트라하이드로퓨란(1 M, 438 mL)에 녹인 리튬 알루미늄 하이드라이드 용액을 천천히 적가하였다. 얼음물욕 하에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 3 L의 물을 천천히 적가하여 반응을 퀀칭하였다. 반응액을 진한 염산으로 pH = 1-2로 조정하고 2 L의 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브린으로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고 감압 하에서 증발 농축하여 용매를 제거하여 129g의 중간체 **22g**를 얻었다.

[1219] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ6.88 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.84 (ddd, J = 33.5, 16.2, 8.3 Hz, 2H), 2.60 (dq, J = 13.9, 8.1, 6.6 Hz, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 3H).

[1220] 단계 7: 중간체 **22h**의 제조

[1221] **22g**(120g), 4-디메틸아미노피리딘(7.14g), 디클로로메탄(2000 mL), 및 트리에틸아민(177g, 244 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 아세틸 클로라이드(101g, 91 mL)를 0° C에서 천천히 적가하였다. 적가가가 완료된 후 실온에서 반응시켰다. TLC로 확인한 결과 반응이 끝난 후 디클로로메탄과 물의 혼합 용매에 반응액을 부어 넣었다. 유기상을 분리하고 수상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브린으로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 127g의 중간체 **22h**를 얻었다.

[1222] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 249.3

[1223] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.07 - 3.96 (m, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.02 (s, 3H).

[1224] 단계 8: 중간체 **22i**의 제조

[1225] **22h** (91 g), 디클로로메탄 (2000 mL), 및 사염화지르코늄 (342 g)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 교반하여 50 ° C에서 N_2 분위기 하에 밤새 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실온으로 냉각한 후, 얼음물 1000 mL와 디클로로메탄 1000 mL의 혼합 용매에 부었다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과한 후, 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **22i** 90 g을 얻었다.

[1226] MS(ESI, [M-H]+) m/z: 247.2

[1227] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ12.34 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.36 (ddd, J = 7.1, 5.3, 2.0 Hz, 2H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H),

2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.61 (s, 3H).

[1228] 단계 9: 중간체 **22j**의 제조

[1229] **22i** (95 g)와 에탄올 (900 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 H_2O (800 mL) 중 수산화나트륨 (77 g)의 용액을 얼음 욕조 하에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 N_2 분위기 하에 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 에틸 아세테이트 2 L와 물 1 L로 희석하고 3 M 염산을 천천히 가하여 pH를 3으로 조절한 후, 액체 분리하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하고 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조, 여과한 후, 여과액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 중간체 **22j** 86 g을 얻었다.

[1230] MS(ESI, [M-H]+) m/z: 205.1

[1231] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 12.34 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.36 (ddd, J = 7.0, 5.2, 2.0 Hz, 2H), 2.98 (dd, J = 17.0, 8.2 Hz, 1H), 2.92 - 2.82 (m, 1H), 2.72 (dd, J = 16.9, 5.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 2H).

[1232] 단계 10: 중간체 **22k**의 제조

[1233] **22j** (37 g), 1,2-디클로로에탄 (700 mL), 이미다졸 (36.6 g), 및 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 (29.7 g)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 75 ° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 디클로로메탄과 물을 가하였다. 유기상을 분리하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **22k** 60 g을 얻었다.

[1234] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.31 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 16.9, 8.0 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 15.4, 7.5 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 16.9, 5.6 Hz, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.55 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[1235] 단계 11: 중간체 **22l**의 제조

[1236] 반응 플라스크에 22k (55 g), 탄산디에틸 (101 g, 103 mL), 및 톨루엔 (1000 mL)을 순서대로 첨가하였다. 반응액을 0° C로 냉각하고 60 wt%의 수소화나트륨 (34.3 g, 858 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 120° C로 서서히 가열하여 반응시켰다. TLC로 확인하여 반응이 완료된 후, 반응액을 얼음물에 서서히 붓고 에틸아세테이트로 추출하였다. 3N 염산을 사용하여 수성상을 pH = 3으로 조절하고 에틸아세테이트로 3회 추출하고, 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **22l** 53.6 g을 얻었다.

[1237] MS(ESI, [M-H]+) m/z: 345.1.

[1238] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.31 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.56 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (ddd, J = 16.0, 13.3, 8.1 Hz, 2H), 2.75 (td, J = 14.8, 13.3, 4.4 Hz, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[1239] 단계 12: 중간체 **22m**의 제조

[1240] 반응 플라스크에 **22l** (51 g), 히드록실아민 염산염 (61.4 g), 소듐에톡사이드 (61.1 g), 및 에탄올 (2000 mL)을 순서대로 첨가하고 85° C로 가열하여 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. TLC로 확인하여 반응이 완료된 후, 감압농축하여 용매를 제거하고 반응액을 농축하고 2 L의 물을 첨가하고 포화 탄산나트륨 용액을 사용하여 pH를 8~9로 조절하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 수성상을 모아 1M 염산을 사용하여 pH = 6~7로 조절하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 유기상을 모아 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **22m** 47 g을 얻었다.

[1241] MS(ESI, [M-H]+) m/z: 360.2.

[1242] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.57 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

[1243] 단계 13: 중간체 **22n**의 제조

[1244] **22m**(47g), 에탄올(1500ml), 및 진한 황산(65.1g, 35.4ml)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 N_2 분위기 하에서 85° C로 가열하였다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 회전 증발시켜 용매를 제거하였다. 디클로로메탄을 넣고 중화를 위하여 포화 중탄산나트륨 수용액을 적가하였다. 혼합물을 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 감압 하에서 증발 농축하여 용매를 제거하여 43g의 중간체 **22n**을 얻었다.

[1245] MS(ESI, [M-H]+) m/z: 276.1

[1246] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.74 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.12 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.43 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 2H), 3.15 (ddd, J = 29.7, 16.4, 8.3 Hz, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 1H), 1.19 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1247] 단계 14: 중간체 **22o-1** 및 **22o-2**의 제조

[1248] 예비적 분해를 수행하였다. 43g의 중간체 **22n**을 에탄올 중 디클로로메탄 430ml의 용액에 녹이고 농도는 약 100.0 mg/mL이었으며, 상기 혼합물을 0.45 μm 유기 필터막을 통해 여과하여 여과액을 수집하였다. 기기: YMC 고압 분취 크로마토그래피; 크로마토그래피 컬럼: CHIRALPAK IG (30*250 mm, S-10 μm); 이동상: A: 에탄올, B: n-헥산. 선행 피크는 9.057g의 중간체 **22o-1**을, 후행 피크는 8.833g의 중간체 **22o-2**를 얻었다.

[1249] **22o-1:** MS(ESI, [M-H]+) m/z: 276.1.

[1250] **22o-2:** MS(ESI, [M-H]+) m/z: 276.1.

[1251] 단계 15: 화합물 **22**의 제조

[1252] **22o-1**(11.93g), THF(200ml), 및 아크릴아미드(3.39g)를 순차적으로 N_2 분위기 하에서 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 0° C로 냉각한 후 칼륨 tert-부톡사이드(3.89g, 34.7ml)를 넣었다. 혼합물을 0° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 얼음 포화 염화암모늄 수용액에 적가하고 추출을 위하여 에틸 아세테이트를 넣었다. 에틸아세테이트로 수상을 2회 추출하고 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하였다. 여과액을 감압 하에서 증발 농축하여 용매를 제거하고 여과하여 여과 케이크를 수집하여 6.77g의 화합물 **22**를 얻었다.

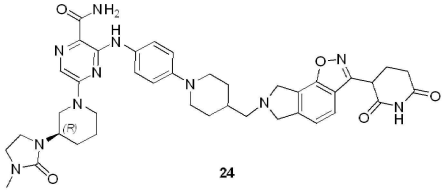
[1253] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ11.08 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.74 (td, J = 5.3, 2.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 2H), 3.22 - 3.09 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.76 (dq, J = 16.9, 6.3 Hz, 2H), 2.60 (dt, J = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.50 - 2.44 (m, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 1H).

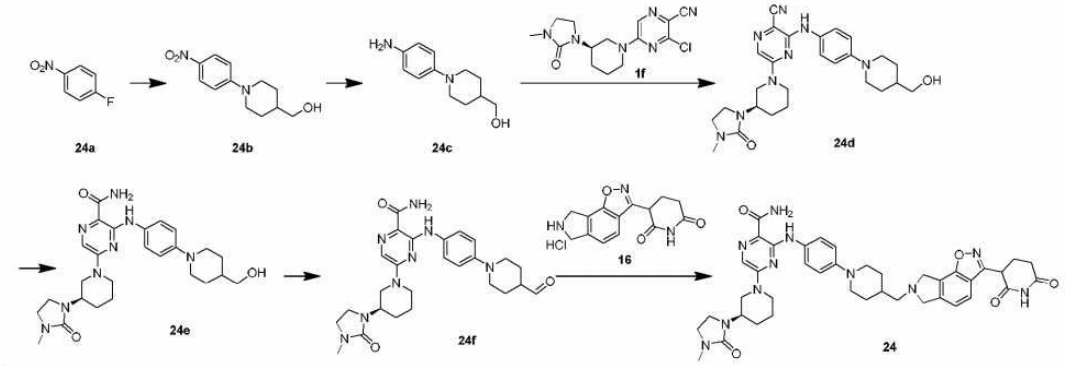
[1254] 단계 16: 실시예 **23**의 화합물의 제조

[1255] **22o-2**(12.83 g), THF(200 mL), 및 아크릴아미드(3.64 g)를 순서대로 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 0° C로 냉각시킨 후, 칼륨 tert-부톡시드(4.18 g, 37.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 N_2 분위기 하에 0° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바, 반응액을 얼음 포화 염화암모늄 수용액에 적가하고 추출을 위해 에틸아세테이트를 가하였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 2회 추출하고 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하였다. 여과액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하고 여과한 후 필터 케이크를 수거하여 실시예 **23**의 화합물 7.454 g을 얻었다.

[1256] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ11.08 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.74 (td, J = 5.3, 2.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 3.43 (dd, J = 6.8, 5.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.09 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.60 (dt, J = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 12.1, 4.5 Hz, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H).

[1257] **실시예 24**: 화합물 **24**의 합성

[1258] 

[1259] 

[1260] 단계 1: 중간체 **24b**의 제조

[1261] **24a**(7.00 g), 4-피페리딘메탄올(6.86 g), *N,N*-디이소프로필에틸아민(9.62 g), 및 디메틸설폭사이드(70 mL)를 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 100° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 실온으로 냉각하고 물을 반응액에 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 여과한 후 필터 케이크를 수거하고 건조하여 중간체 **24b**(13.7g)를 얻었다.

[1262] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 237.1.

[1263] 단계 2: 중간체 **24c**의 제조

[1264] 중간체 **24b** (13.5 g), 탄소상 10% 팔라듐 (2.70 g), 및 메탄올 (200 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 수소로 3회 퍼지한 후 밤새 반응시켰다. 탄소 상의 팔라듐을 진공 하에서 여과하여 제거하고, 잔류물을 농축하여 중간체 **24c** (9.0 g)를 얻었다.

[1265] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 207.3.

[1266] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.45 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 3.28 (dd, *J* = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.71 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.40 (ddt, *J* = 11.5, 8.6, 4.1 Hz, 1H), 1.23 (qd, *J* = 12.2, 4.0 Hz, 2H).

[1267] 단계 3: 중간체 **24d**의 제조

[1268] 중간체 **1f**(6.0g), **24c**(3.86g), BINAP(1.16g), 탄산세슘(18.28g), 아세트산팔라듐(0.42g), 및 1,4-디옥산(80ml)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 질소로 3회 퍼지한 후 100° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 결과 반응액을 실온으로 냉각하고 잔사에 에틸아세테이트와 물을 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **24d**(7.1g)를 얻었다.

[1269] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 491.5.

[1270] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 6.92 - 6.79 (m, 2H), 4.47 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.39 - 4.17 (m, 2H), 3.66 - 3.52 (m, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 5H), 2.99 - 2.86 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 1.81 - 1.69 (m, 5H), 1.57 - 1.43 (m, 2H), 1.29 - 1.16 (m, 3H).

[1271] 단계 4: 중간체 **24e**의 제조

[1272] 중간체 **24d**(6.9g), 탄산세슘(4.58g), 물(20ml), DMSO(20ml), 및 메탄올(70ml)을 반응 플라스크에 순차적으로

가하였다. 반응액을 0° C로 냉각하고 30 wt% 과산화수소(4.78g)를 적가하였다. 적가 완료 후, 혼합물을 실온에서 반응시켰다. TLC로 확인하여 반응이 완료된 후, 물과 포화 아황산나트륨 수용액을 반응액에 가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 여과한 후, 필터 케이크를 수거하고 건조하여 중간체 **24e**(6.0g)를 얻었다.

[1273] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 509.5.

[1274] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 4.47 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 49.3, 12.9 Hz, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 6H), 3.03 - 2.88 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.57 (td, *J* = 12.1, 2.6 Hz, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 5H), 1.59 - 1.44 (m, 2H), 1.25 (tt, *J* = 12.1, 2.7 Hz, 2H).

[1275] 단계 5: 중간체 **24f**의 제조

[1276] 중간체 **24e**(2.0g), 디클로로메탄(30ml), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(1.36g)을 반응 플라스크에 순차적으로 가하고 혼합물을 0° C로 냉각하였다. 삼산화황 피리딘(1.88g)을 DMSO(6ml)에 녹인 후, 용액을 반응액에 적가하였다. 적가 완료 후, 혼합물을 실온에서 반응시켰다. TLC로 확인하여 반응이 완료된 후, 에틸아세테이트와 물을 반응액에 가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **24f**(1.1g)를 얻었다.

[1277] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 507.4.

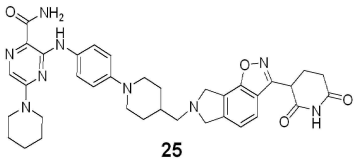
[1278] 단계 6: 화합물 **24**의 제조

[1279] 중간체 **24f**(165mg), 16(100mg), 아세트산나트륨(26.7mg), 및 디클로로에탄/이소프로판올(5:1, 20ml)을 반응 플라스크에 순차적으로 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후 소듐 시아노보로히드라이드(40.8 mg)를 가하고 실온에서 반응시켰다. TLC로 반응이 완료된 것을 확인한 후 디클로로메탄과 물을 반응액에 가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **24**(100 mg)를 얻었다.

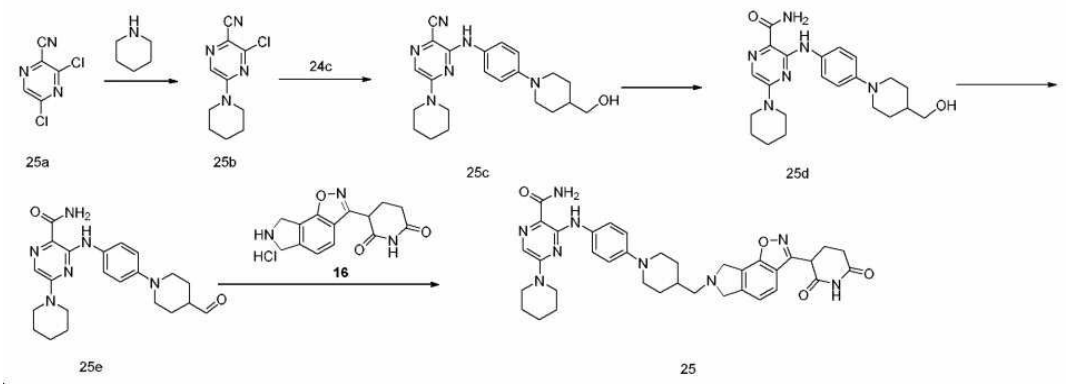
[1280] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 761.6.

[1281] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.10 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.35 - 7.21 (m, 2H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 4.60 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 50.6, 12.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.04 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 3.69 - 3.55 (m, 3H), 3.35 (dd, *J* = 8.6, 6.2 Hz, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 3H), 2.96 (dt, *J* = 28.7, 11.7 Hz, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 17.2, 12.0, 5.3 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.68 - 2.54 (m, 5H), 2.53 (s, 1H), 2.20 (dq, *J* = 13.5, 4.3 Hz, 1H), 1.96 - 1.64 (m, 6H), 1.61 - 1.48 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 2H).

[1282] **실시예 25**: 화합물 **25**의 합성

[1283] 

25

[1284] 

[1285] 단계 1: 중간체 **25b**의 제조

[1286] **25a** (5.0 g), 테트라히드로피리딘 (3.49 g), DMF (40 mL), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (18.57 g, 25.10 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 가하고 실온에서 반응시켰다. TLC로 반응이 완료된 것을 확인한 후 물을 가하여 반응을 퀀칭하고 에틸 아세테이트를 가하여 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고, 여과하고, 감압하에 증발 농축하여 용매를 제거하여 **25b**(6.6g)를 얻었다.

[1287] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 223.23.

[1288] 단계 2: 중간체 **25c**의 제조

[1289] **25b** (2.00 g), **24c** (6.86 g), BINAP (0.51 g), 탄산세슘 (8.12 g), 팔라듐 아세테이트 (0.18 g), 및 1,4-디옥산 (50 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 가하고 질소로 3회 퍼지하고 100° C로 가열하여 반응시켰다. TLC로 반응이 완료된 것을 확인한 후 반응액을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트와 물을 잔류물에 가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **25c** (2.3 g)를 얻었다.

[1290] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 393.4.

[1291] 단계 3: 중간체 **25d**의 제조

[1292] 중간체 **25c** (2.1 g), 탄산세슘 (1.74 g), 물 (10 mL), DMSO (15 mL), 및 메탄올 (30 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 가하였다. 반응액을 0° C로 냉각하고 30 wt% 과산화수소 (1.82 g)를 적가하여 반응시켰다. 적가가 완료된 후 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 물 및 아황산나트륨 포화 수용액을 가하였다. 혼합물을 10분간 교반하고 여과한 후 필터케이크를 수거하고 건조하여 중간체 **25d**(2.1g)를 얻었다.

[1293] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 411.3.

[1294] 단계 4: 중간체 **25e**의 제조

[1295] 중간체 **25d**(0.75g), 디클로로메탄(20ml), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(0.63g)을 순서대로 반응 플라스크에 가하고 0° C로 냉각하였다. 삼산화황 피리딘(0.87g)을 DMSO(2ml)에 녹여 반응액에 적가하였다. 적가가 완료된 후, 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 에틸아세테이트와 물을 가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **25e**(0.45g)를 얻었다.

[1296] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 409.3.

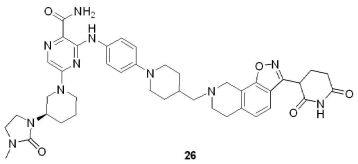
[1297] 단계 5: 화합물 **25**의 제조

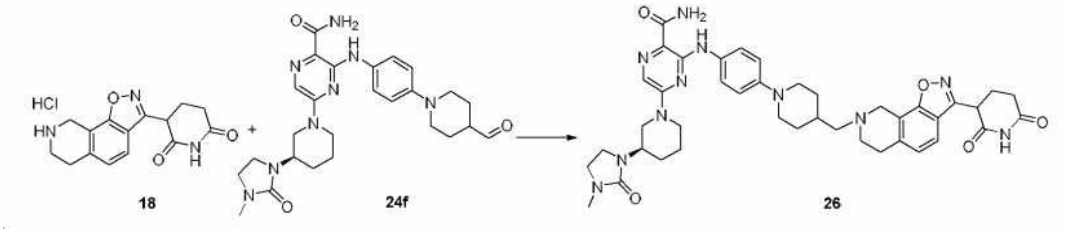
[1298] 중간체 **25e**(80mg), **16**(50mg), 아세트산(13.3mg), 디클로로에탄/이소프로판올(5:1, 20ml)을 순서대로 반응 플라스크에 가하였다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드(20.4mg)를 가하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 디클로로메탄과 물을 가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **25**(25mg)를 얻었다.

[1299] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 644.4.

[1300] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.10 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.60 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.73 - 3.55 (m, 6H), 2.77 (ddd, *J* = 17.3, 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (ddd, *J* = 24.4, 12.5, 5.4 Hz, 5H), 2.55 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.21 (dt, *J* = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 3H), 1.57 (p, *J* = 5.5, 5.1 Hz, 4H), 1.31 (td, *J* = 11.7, 3.3 Hz, 2H).

[1301] **실시예 26**: 화합물 **26**의 합성

[1302] 

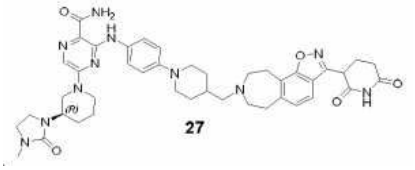
[1303] 

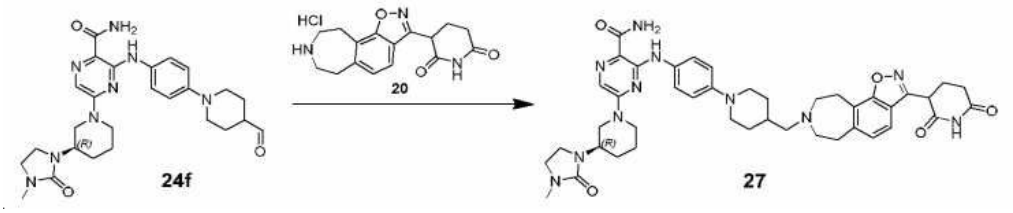
[1304] 화합물 **18**(107mg), 중간체 **24f**(60mg), 아세트산 (6.31 mg, 6.02㎕), 1,2-디클로로에탄(5ml), 및 이소프로판올(2ml)을 순서대로 반응 플라스크에 가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하여 반응시킨 후, 소듐 시아노보로하이드라이드(39.6mg)를 가하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 중탄산나트륨 포화 용액을 가하여 아세트산을 중화시킨 후, 디클로로메탄 50ml와 물 100ml를 가하여 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **26**(124mg)을 얻었다.

[1305] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 776.58.

[1306] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.64 - 3.56 (m, 3H), 3.27 (ddd, J = 29.3, 13.9, 6.4 Hz, 4H), 3.02 - 2.89 (m, 4H), 2.81 - 2.72 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.62 (ddd, J = 21.5, 10.8, 7.6 Hz, 3H), 2.53 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.45 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.18 (dq, J = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.69 (m, 6H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 1.27 (d, J = 12.3 Hz, 2H).

[1307] **실시예 27**: 화합물 **27**의 합성

[1308] 

[1309] 

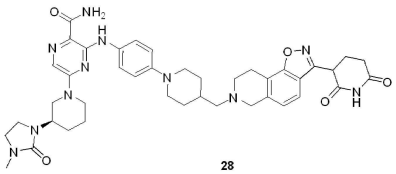
[1310] 단계 1: 화합물 **27**의 제조

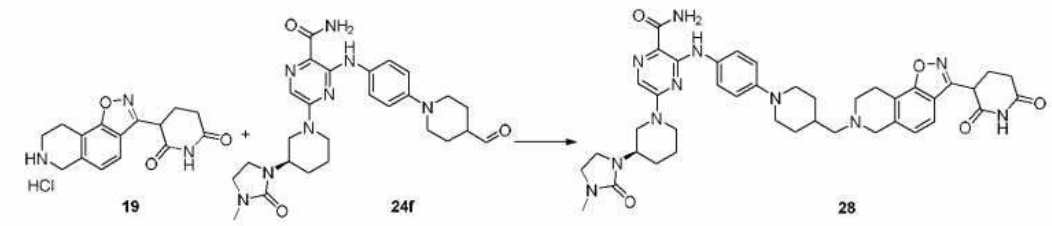
[1311] 중간체 **24f**(113mg), **20**(75mg), 소듐아세테이트(18.3mg), 디클로로에탄/이소프로판올(5:1, 20mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣었다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후 소듐시아노보로하이드라이드(28.1mg)를 넣고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 유기상을 분리하고 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 농축하였다. 농축액을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **27**(90mg)을 얻었다.

[1312] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 790.6.

[1313] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.09 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 47.1, 12.9 Hz, 2H), 3.61 (dd, *J* = 9.7, 5.8 Hz, 3H), 3.35 (dd, *J* = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 3H), 3.16 (dd, *J* = 6.9, 2.9 Hz, 2H), 3.05 (dd, *J* = 6.5, 3.3 Hz, 2H), 2.97 (dt, *J* = 32.0, 12.3 Hz, 2H), 2.71 (s, 4H), 2.70 - 2.55 (m, 7H), 2.47 (dd, *J* = 12.2, 4.4 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (dt, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.63 (m, 6H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.32 - 1.24 (m, 2H).

[1314] **실시예 28**: 화합물 **28**의 합성

[1315] 

[1316] 

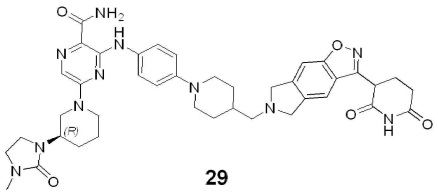
[1317] 화합물 **19**(107mg), 중간체 **24f**(60mg), 아세트산 (6.31mg, 6.02μL, 0.105mmol), 1,2-디클로로에탄(5mL), 및 이소프로판올(2mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣었다. 혼합물을 교반하고 실온에서 0.5시간 반응시킨 후 소듐시아노보로히드라이드 (39.6 mg)를 첨가하고 실온에서 1시간 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 2 mL를 첨가하여 아세트산을 중화시킨 후 디클로로메탄 50 mL와 물 100 mL를 첨가하여 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 20 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조, 여과한 후 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:메탄올 = 10:1, v/v)로 정제하여 화합물 **28**(96 mg)을 얻었다.

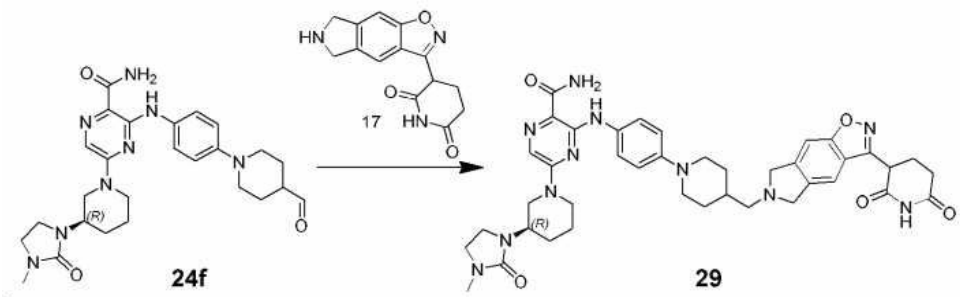
[1318] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 776.40.

[1319] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 3H), 3.27 (ddd, J = 28.5, 15.0, 7.7 Hz, 4H), 3.05 - 2.88 (m, 4H), 2.77

(p, J = 6.4 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.40 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.19 (dt, J = 13.2, 4.7 Hz, 1H), 1.88 - 1.69 (m, 6H), 1.61 - 1.49 (m, 1H), 1.27 (q, J = 8.8, 5.1 Hz, 2H).

[1320] **실시예 29**: 화합물 **29**의 합성

[1321] 

[1322] 

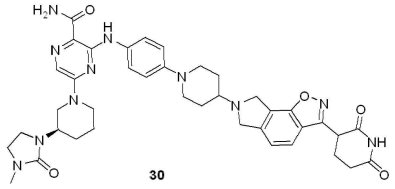
[1323] 단계 1: 화합물 **29**의 제조

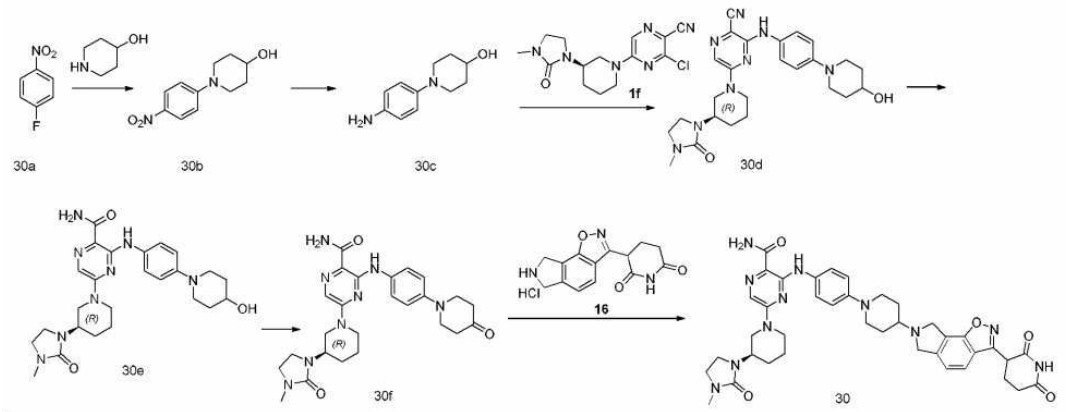
[1324] 중간체 **24f** (118 mg), **17** (100 mg), 소듐 아세테이트 (21.2 mg), 및 디클로로에탄/이소프로판올 (5:1, 20 mL)을 반응 플라스크에 순서대로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 교반한 후 소듐 시아노보로히드라이드 (32.6 mg)를 첨가하고 실온에서 1시간 반응시켰다. 유기상을 분리하고 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축액을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **29** (60 mg)를 얻었다.

[1325] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 762.5.

[1326] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.09 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.20 (m, 2H), 3.91 (d, *J* = 25.4 Hz, 4H), 3.60 (dd, *J* = 9.9, 5.9 Hz, 3H), 3.32 - 3.21 (m, 4H), 2.96 (dt, *J* = 28.1, 11.7 Hz, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 17.3, 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.67 - 2.56 (m, 5H), 2.53 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.19 (dq, *J* = 13.6, 4.9 Hz, 1H), 1.93 - 1.71 (m, 5H), 1.70 - 1.49 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 2H).

[1327] **실시예 30**: 화합물 **30**의 합성

[1328] 

[1329] 

[1330] 단계 1: 중간체 **30b**의 제조

[1331] **30a**(6.5g), DMSO(50ml), 피페리딘-4-올(5.13g, 50.7mmol), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민(17.86g, 138mmol)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 100° C로 가열하여 반응시켰다. 반응액을 얼음물에 붓고 진공 여과하고 필터 케이크를 건조하여 **30b**(10.13g)를 얻었다.

[1332] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 223.2.

[1333] 단계 2: 중간체 **30c**의 제조

[1334] **30b**(10g), 10% 탄소상 팔라듐(0.3g, 0.282mmol), 및 메탄올(100ml)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 수소로 3회 퍼지하고 수소 분위기 하에 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 탄소상 팔라듐을 진공 여과로 제거하고 여과액을 농축하여 **30c**(8.45g)를 얻었다.

[1335] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.70 - 6.62 (m, 2H), 6.53 - 6.37 (m, 2H), 4.59 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.51(s, 2H), 3.52 (tq, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 12.4, 6.4, 2.7 Hz, 2H), 2.58 (ddd, *J* = 12.6, 10.4, 2.9 Hz, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 2H), 1.47 (dtd, *J* = 13.0, 9.7, 3.8 Hz, 2H).

[1336] 단계 3: 중간체 **30d**의 제조

[1337] 중간체 **1f** (5g), **30c**(3.00g), 탄산세슘(15.24g), BINAP(0.971g), 아세트산팔라듐(0.350g), 및 1,4-디옥산(100ml)을 순서대로 일목 플라스크에 넣고 100° C로 가열하여 질소 분위기 하에 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 실온으로 냉각하고 실리카겔과 혼합한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **30d**(6.6g)를 얻었다.

[1338] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 2H), 7.00 - 6.78 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.13 (m, 2H), 3.71 - 3.49 (m, 2H), 3.44 (dt, *J* = 12.3, 4.3 Hz, 2H), 3.31 - 3.19 (m, 4H), 3.00 - 2.83 (m, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 12.6, 10.1, 2.9 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.84 - 1.68 (m, 5H), 1.48 (tdd, *J* = 12.8, 9.3, 5.9 Hz, 3H).

[1339] 단계 4: 중간체 **30e**의 제조

[1340] 중간체 **30d**(6.6g), DMSO(25ml), 및 탄산세슘(4.08g)을 순서대로 일목 플라스크에 넣고 얼음 욕조 하에 30 wt% 과산화수소(4.24ml)를 넣었다. 5분 동안 교반한 후 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 잔류물에 포화 아황산나트륨 용액 300ml를 넣어 반응을 급냉시켰다. 요오드화칼륨 전분 시약을 사용하여 검출한 색상 변화가 없는 경우, 추출을 위하여 에틸아세테이트 300ml를 넣었다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 증발 농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표적 중간체 **30e**(6.4 g)를 얻었다.

[1341] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 495.19

[1342] 단계 5: 중간체 **30f**의 제조

[1343] 얼음 욕조 하에서 디클로로메탄 (60 mL) 중 **30e** (6.5 g)의 교반 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (8.49 g, 65.7 mmol)을 첨가한 후, DMSO (5 mL) 중 삼산화황 피리딘 (6.27 g)의 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액에 포화 아황산나트륨 용액 300 mL를 가하여 반응을 퀀칭하고, 추출을 위

해 에틸아세테이트를 가하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발 농축시켜 용매를 제거하여 **30f**(5.9g)를 얻었다.

[1344] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 492.47.

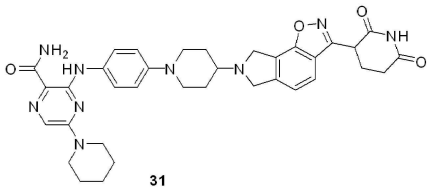
[1345] 단계 6: 화합물 **30**의 제조

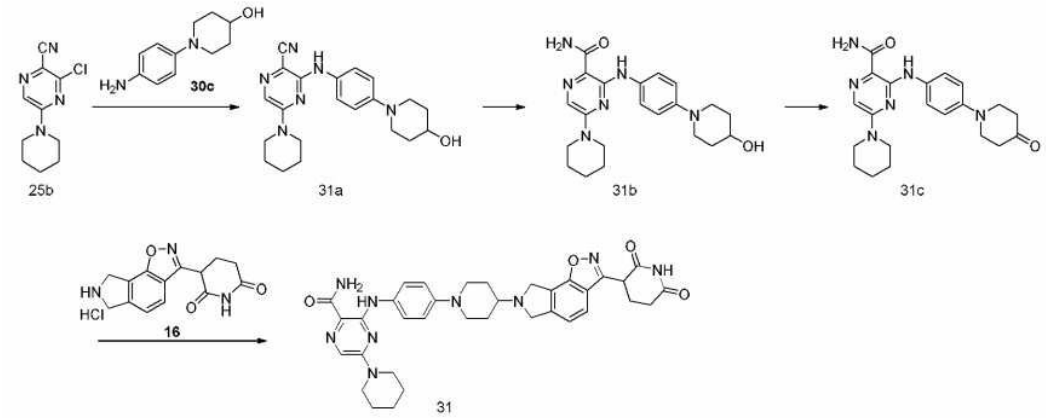
[1346] **30f** (0.15 g), 이소프로판올 (1 mL), 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL), **16** (0.141 g)을 반응 플라스크에 순서대로 넣고, 소듐 시아노보로히드라이드 (0.057 g)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **30**(15 mg)을 얻었다.

[1347] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 748.35.

[1348] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.10 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.60 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.58 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 3.27 (dq, *J* = 15.0, 8.1, 7.2 Hz, 3H), 2.97 (dt, *J* = 32.4, 12.1 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 11.8 Hz, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.61 (dt, *J* = 17.3, 4.5 Hz, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 3H), 1.70 - 1.50 (m, 3H).

[1349] **실시예 31**: 화합물 **31**의 합성

[1350] 

[1351] 

[1352] 단계 1: 중간체 **31a**의 제조

[1353] 중간체 **25b** (1g), **30c** (0.859g), 탄산세슘 (4.39g), BINAP (0.280g), 아세트산팔라듐 (0.101g), 및 1,4-디옥산 (10 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 100° C로 가열하여 질소 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실온으로 냉각하고 실리카겔을 섞은 후 컬럼크로마토그래피로 정제하여 **31a**(0.85g)를 얻었다.

[1354] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 378.43.

[1355] 단계 2: 중간체 **31b**의 제조

[1356] 중간체 **31a**(2.8g), DMSO(10mL), 및 탄산세슘(2.4g)을 일목 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 잔류물에 포화 아황산나트륨 용액 300 mL를 가하여 반응을 퀀칭하였다. 요오드화칼륨 전분 시약을 사용하여 색상이 변하지 않은 것을 확인한 후, 추출을 위해 에틸 아세테이트 300 mL를 넣었다. 이어서, 추출을 위해 에틸 아세테이트 100 mL를 3회 넣었다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표적 중간체 **31b** (2.85 g)를 얻었다.

[1357] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 396.37.

[1358] 단계 3: 중간체 **31c**의 제조

[1359] 얼음 욕조 하에서 디클로로메탄 (30 mL) 중 **31b** (2.6 g)의 교반된 용액에 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (2.54 g)을 넣은 후, DMSO (5 mL) 중 삼산화황 피리딘 (1.56 g)의 용액을 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액에 포화 아황산나트륨 용액 300 mL를 넣어 반응을 퀀칭하고, 추출을 위해 에틸 아세테이트 200 mL를 넣었다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조, 감압농축하여 용매를 제거하여 **31c** (1.85 g)를 얻었다.

[1360] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.11 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.06 - 6.96 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.53 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 2.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.62 (dq, *J* = 34.2, 5.9 Hz, 6H).

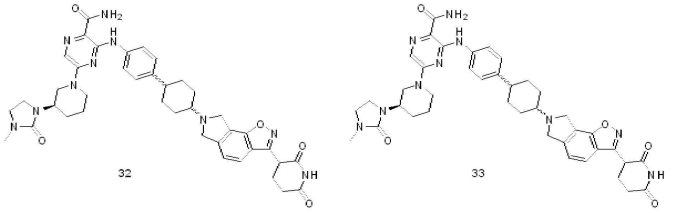
[1361] 단계 4: 화합물 **31**의 제조

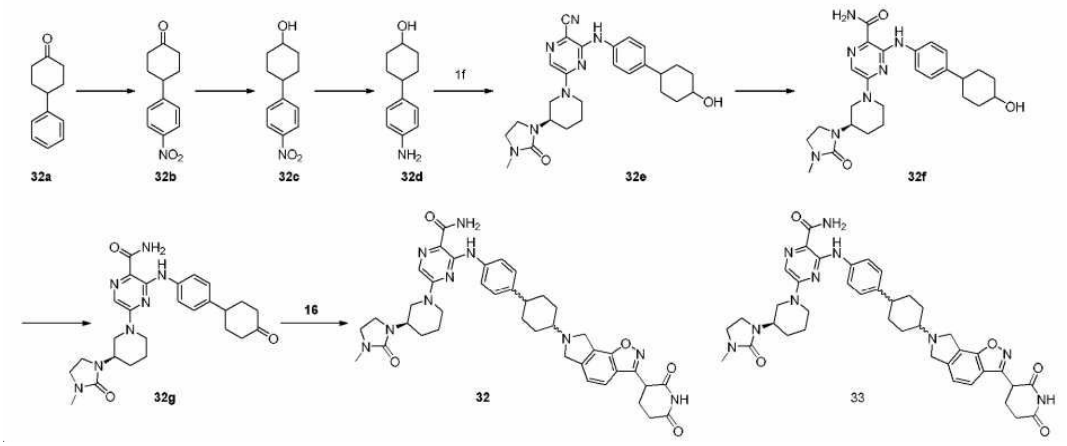
[1362] 반응 플라스크에 **31c** (0.1 g), 이소프로판올 (1 mL), 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL), 및 **16** (0.117 g)을 순서대로 넣고, 소듐 시아노보로히드라이드 (0.048 g)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **31** (60 mg)을 얻었다.

[1363] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 649.44.

[1364] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.08 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 4.60 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.59 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 3H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.54 (dd, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.73 - 1.50 (m, 8H).

[1365] **실시예 32** 및 **33**: 화합물 **32** 및 **33**의 합성

[1366] 

[1367] 

[1368] 단계 1: 중간체 **32b**의 제조

[1369] 반응 플라스크에 **32a** (10 g), 디클로로메탄 (100 mL), 및 황산 (11.26 g, 6.15 mL, 115 mmol)을 순서대로 넣고, 얼음 욕조 하에서 질산 (4.70 g, 3.11 mL, 74.6 mmol)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 포화 중탄산나트륨 용액에 넣어 반응을 퀀칭하고, 추출을 위해 에틸 아세테이트 200 mL를 넣었다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 조산물을 얻고, 조산물을 소량의 메틸 tert-부틸 에테르로 슬러리화 한 후 진공 여과하여 **32b**(7.43g)를 얻었다.

[1370] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ8.24 - 8.14 (m, 2H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 3.25 (tt, *J* = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.61 (td, *J* = 14.2, 6.0 Hz, 2H), 2.29 (ddt, *J* = 14.6, 4.3, 2.1 Hz, 2H), 2.09 (ddd, *J* = 12.8, 6.1, 3.1 Hz, 2H), 1.94 (qd, *J* = 13.0, 4.2 Hz, 2H).

[1371] 단계 2: 중간체 **32c**의 제조

[1372] **30b** (7.4 g), 메탄올 (70 mL), 및 수소화붕소나트륨 (1.277 g)을 차례로 반응 플라스크에 얼음 욕조 하에서 첨가하여 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 포화 염화암모늄 용액에 가하여 반응을 퀀칭하고, 추출을 위하여 200 mL의 에틸 아세테이트를 가하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 **32c** (6.05 g)를 얻었다.

[1373] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ8.20 - 8.11 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 2H), 4.61 (dd, *J* = 4.4, 1.8 Hz, 1H), 3.48 (ddt, *J* = 10.9, 6.6, 4.5 Hz, 1H), 2.63 (tt, *J* = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.51 (qd, *J* = 13.0, 11.0, 3.4 Hz, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H).

[1374] 단계 3: 중간체 **32d**의 제조

[1375] **32c** (6 g), 철 분말 (4.54 g), 염화암모늄 (6 g), 메탄올 (60 mL), 및 물 20 mL를 차례로 반응 플라스크에 가하여 실온에서 80° C로 승온하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 고체를 진공 여과하여 제거하고, 여과액에 200 mL의 에틸 아세테이트를 가하여 200 mL의 포화 탄산나트륨 용액을 가하여 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 **32d** (2.35 g)를 얻었다.

[1376] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ6.93 - 6.80 (m, 2H), 6.54 - 6.41 (m, 2H), 4.77 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.40 (ddt, *J* = 15.0, 10.7, 4.3 Hz, 1H), 2.24 (tt, *J* = 12.0, 3.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.68 (dt, *J* = 12.8, 2.9 Hz, 2H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 2H).

[1377] 단계 4: 중간체 **32e**의 제조

[1378] 중간체 **1f** (1 g), **32d** (0.775 g), 탄산세슘 (3.05 g), BINAP (0.194 g), 아세트산팔라듐 (0.070 g), 및 1,4-디옥산 (10 mL)을 차례로 일목 플라스크에 가하여 실온에서 100° C로 승온하여 질소 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실온으로 냉각하고 실리카겔과 혼합한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **32e** (1.31 g)를 얻었다.

[1379] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 476.50.

[1380] 단계 5: 중간체 **32f**의 제조

[1381] 중간체 **32e**(1.3g), DMSO(5mL), 및 탄산세슘(0.891g)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣었다. 얼음 욕조 하에서 과산화수소(0.930mL) 30중량%를 넣었다. 5분 동안 교반한 후 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 잔류물에 포화 아황산나트륨 용액 300mL를 넣어 반응을 퀀칭하였다. 요오드화칼륨 전분 시약을 사용하여 색상이 변하지 않은 것을 확인한 후 추출을 위해 에틸아세테이트 300mL를 넣었다. 이후 추출을 위해 에틸아세테이트 100mL를 3회 넣었다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표적 중간체 **32f**(1.21g)를 얻었다.

[1382] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 494.47.

[1383] 단계 6: 중간체 **32g**의 제조

[1384] **32f**(1.5g), IBX(1.702g), 및 DMSO(15mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 에틸아세테이트 200mL를 넣고 추출을 위해 포화 중탄산나트륨 용액 200mL를 넣었다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 **32g**(1.02g)을 얻었다.

[1385] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 492.40.

[1386] 단계 7: 화합물 **32** 및 **33**의 제조

[1387] **32g**(200mg), 이소프로판올(1mL), 1,2-디클로로에탄(5.00mL), 및 **16**(188mg)를 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 소듐 시아노보로히드라이드(77mg)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개용매의 극성: 메탄올:DCM = 0:100 →1:25)로 정제하여 **32**(21mg) 및 **33**(26mg)을 순

차적으로 얻었다.

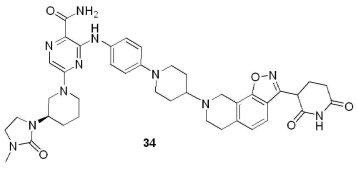
[1388] **32**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 747.39.-

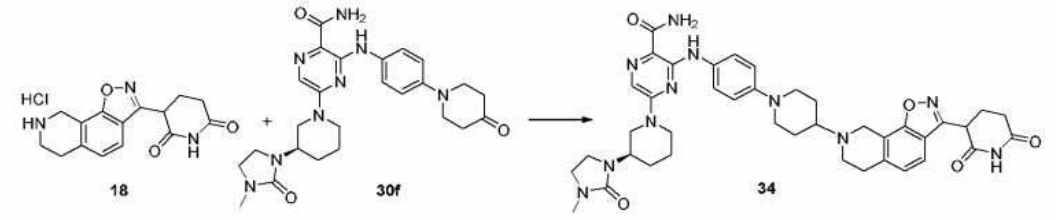
[1389] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.16 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.61 (dd, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.33 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.56 (dq, *J* = 11.0, 5.6, 4.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 9.3, 6.9 Hz, 2H), 3.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.94 (q, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.78 (dq, *J* = 17.1, 5.7, 5.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.82 (dt, *J* = 37.4, 12.5 Hz, 4H), 1.68 (dt, *J* = 26.8, 12.6 Hz, 3H), 1.54 (t, *J* = 14.8 Hz, 3H).

[1390] **33**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 747.55.

[1391] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.20 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.60 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 33.0, 12.7 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.62 (ddt, *J* = 11.2, 8.6, 4.2 Hz, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.00 (dt, *J* = 40.8, 11.5 Hz, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 4H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.47 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 3H), 1.93 - 1.72 (m, 5H), 1.48 (dp, *J* = 49.1, 12.0 Hz, 5H).

[1392] **실시예 34**: 화합물 **34**의 합성

[1393] 

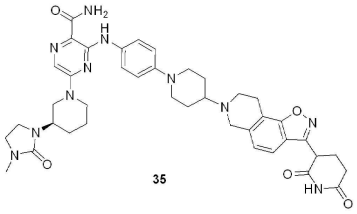
[1394] 

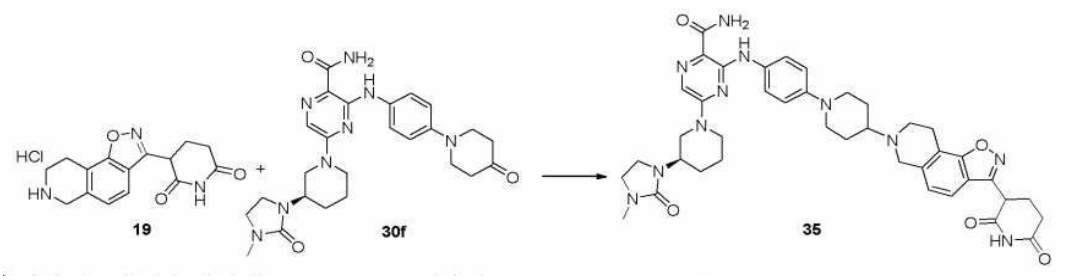
[1395] 화합물 **18** (116 mg), 중간체 **30f** (200 mg), 아세트산 (12.21 mg, 0.012 mL, 0.203 mmol), 1,2-디클로로에탄 (10 mL), 및 이소프로판올 (3 mL)을 반응 플라스크에 순서대로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반 반응시킨 후, 소듐 시아노보로히드라이드 (77 mg, 1.220 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 교반 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 2 mL를 첨가하여 아세트산을 중화시킨 후, 디클로로메탄 50 mL와 100 mL를 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 20 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인 100 mL로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과한 후, 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **34** (84 mg)를 얻었다.

[1396] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 761.55.

[1397] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.27 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.68 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.60 (dq, J = 8.1, 5.3, 4.1 Hz, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 4H), 3.02 - 2.85 (m, 6H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.60 (dt, J = 17.3, 4.3 Hz, 2H), 2.47 (dd, J = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 2.19 (dq, J = 13.7, 4.8 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.81 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 3H), 1.59 - 1.50 (m, 1H).

[1398] **실시예 35**: 화합물 **35**의 합성

[1399] 

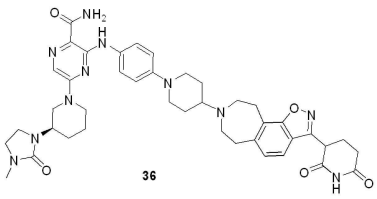
[1400] 

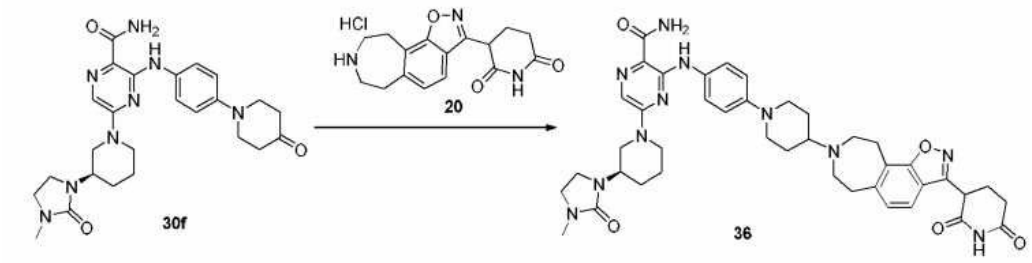
[1401] 화합물 **19** (113 mg), 중간체 **30f** (195 mg), 아세트산 (71.4 mg, 0.068 mL, 1.188 mmol), 1,2-디클로로에탄 (10 mL), 및 이소프로판올 (3 mL)을 반응 플라스크에 순서대로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반 반응시킨 후, 소듐 시아노보로히드라이드 (74.7 mg, 1.188 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 2 mL를 가하여 아세트산을 중화시킨 후 디클로로메탄 50 mL와 물 100 mL를 가하여 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **35**(80 mg)를 얻었다.

[1402] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 761.44.

[1403] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 21.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.56 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.67 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.61 (dq, J = 8.0, 5.3, 4.1 Hz, 1H), 3.32 - 3.20 (m, 4H), 3.03 - 2.87 (m, 6H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.69 - 2.57 (m, 4H), 2.50 - 2.43 (m, 1H), 2.19 (dq, J = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.81 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.75 (dd, J = 11.6, 3.6 Hz, 1H), 1.69 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 1.59 - 1.51 (m, 1H).

[1404] **실시예 36**: 화합물 **36**의 합성

[1405] 

[1406] 

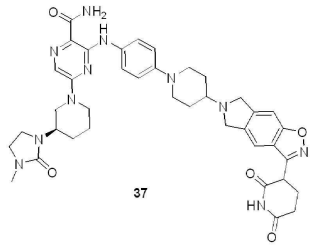
[1407] 단계 1: 화합물 **36**의 제조

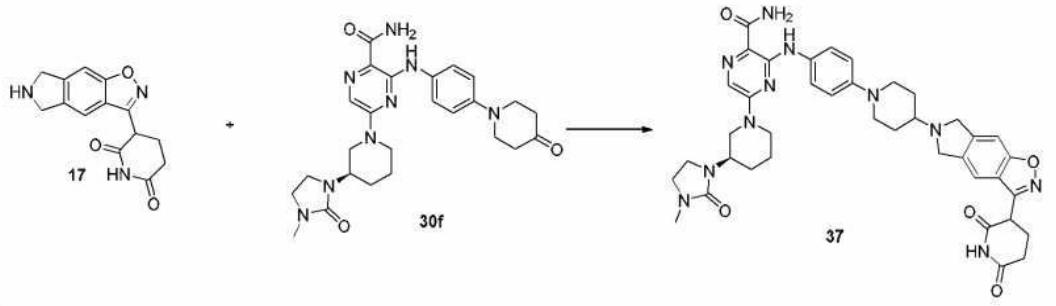
[1408] **30f** (150 mg), 이소프로판올 (1 mL), 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL), 및 **20** (102 mg)을 반응 플라스크에 순서대로 넣고 소듐 시아노보로히드라이드 (57 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80° C에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **36**(15 mg)을 얻었다.

[1409] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 776.59.

[1410] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.09 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 44.9, 11.8 Hz, 2H), 3.68 - 3.55 (m, 3H), 3.27 (dq, *J* = 20.6, 8.1, 7.7 Hz, 4H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 2H), 2.75 (dq, *J* = 22.8, 6.1, 5.7 Hz, 5H), 2.70 (s, 4H), 2.66 - 2.55 (m, 3H), 2.49 (s, 1H), 2.18 (dt, *J* = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.68 (m, 5H), 1.58 (dd, *J* = 35.3, 12.4 Hz, 3H).

[1411] **실시예 37**: 화합물 **37**의 합성

[1412] 

[1413] 

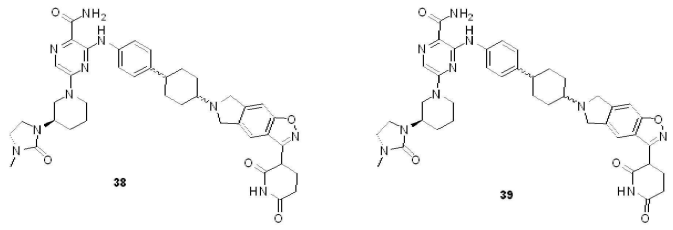
[1414] 단계 1: 화합물 **37**의 제조

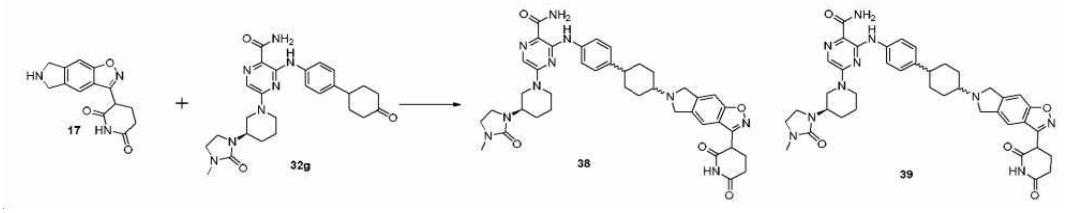
[1415] **30f** (150 mg), 이소프로판올 (1 mL), 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL), 및 **17** (140 mg)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 소듐 시아노보로히드라이드 (57 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 80° C에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **37** (25 mg)을 얻었다.

[1416] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 748.53.

[1417] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.09 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 4.56 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 44.1, 12.7 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.67 - 3.52 (m, 3H), 3.34 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.26 (ddd, *J* = 13.9, 11.1, 6.9 Hz, 3H), 2.97 (dt, *J* = 33.5, 12.0 Hz, 2H), 2.77 (td, *J* = 11.8, 11.4, 4.7 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 3H), 2.19 (dq, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 2.00 (dd, *J* = 10.6, 5.3 Hz, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 3H), 1.59 (p, *J* = 16.0, 13.3 Hz, 3H).

[1418] **실시예 38** 및 **39**: 화합물 **38** 및 **39**의 합성

[1419] 

[1420] 

[1421] 단계 1: 화합물 **38** 및 **39**의 제조

[1422] **32g** (130 mg), 이소프로판올 (1 mL), 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL), 및 **17** (122 mg)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 소듐 시아노보로히드라이드 (49.9 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼크로마토그래피 (메탄올:DCM = 0:100 →1:25)로 정제하여 **38** (17 mg) 및 **39** (20 mg)를 순차적으로 얻었다.

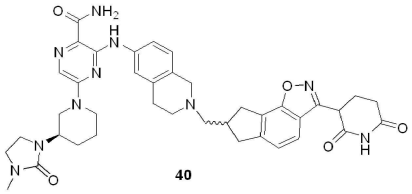
[1423] **38**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 747.54.

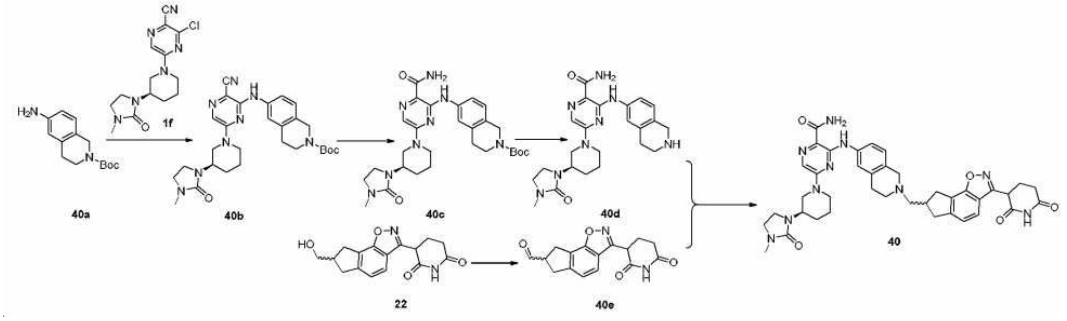
[1424] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.16 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 27.6 Hz, 4H), 3.62 - 3.52 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.94 (q, *J* = 12.8, 12.3 Hz, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.59 (m, 1H), 2.59 - 2.53 (m, 2H), 2.47 (d, *J* = 3.1 Hz, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.02 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H), 1.78 (tt, *J* = 26.4, 12.2 Hz, 5H), 1.63 (t, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 11.7 Hz, 3H).

[1425] **39**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 747.53.

[1426] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 32.1, 12.1 Hz, 2H), 3.99 (d, *J* = 26.3 Hz, 4H), 3.61 (tt, *J* = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.26 (dd, *J* = 10.1, 7.1 Hz, 2H), 3.00 (dt, *J* = 42.5, 12.1 Hz, 2H), 2.83 - 2.69 (m, 4H), 2.61 (dt, *J* = 17.3, 4.4 Hz, 1H), 2.46 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.24 - 2.07 (m, 3H), 1.94 - 1.73 (m, 5H), 1.62 - 1.31 (m, 6H).

[1427] **실시예 40**: 화합물 **40**의 합성

[1428] 

[1429] 

[1430] 단계 1: 중간체 **40b**의 제조

[1431] 중간체 **1f**(1.5g), 중간체 **40a**(1.161g), BINAP(0.291g), 탄산세슘(4.57g), 아세트산팔라듐(0.105g, 0.468mmol), 및 1,4-디옥산(20mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 100° C로 가열하여 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 디클로로메탄 20mL로 희석하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하

여 표적 중간체 **40b**(2.2g)를 얻었다.

[1432] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 533.4.

[1433] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 - 4.19 (m, 2H), 3.57 (dt, J = 11.6, 5.5 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.28 (td, J = 6.8, 3.7 Hz, 3H), 3.24 - 3.18 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.68 (s, 5H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[1434] 단계 2: 중간체 **40c**의 제조

[1435] 중간체 **40b**(2.2g), DMSO(8mL), 메탄올(20mL), 탄산세슘(1.346g), 및 물(8mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 얼음 욕조 하에서 30 wt% 과산화수소(1.405g, 1.405mL, 12.39mmol)를 넣었다. 실온으로 되돌려 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 얼음 포화 아황산나트륨 용액에 붓고 반응을 퀀칭하고 에틸 아세테이트를 넣어 추출하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고 여과액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 **40c**(2.1g)를 얻었다.

[1436] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 551.40.

[1437] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.28 (s, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.63 (dq, J = 11.4, 5.9, 5.2 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 3H), 3.01 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.69 (d, J = 3.9 Hz, 5H), 1.77 (dddd, J = 27.7, 23.7, 12.4, 3.9 Hz, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

[1438] 단계 3: 중간체 **40d**의 제조

[1439] 중간체 **40c**(2.1g) 및 TFA (8.70g, 5.88mL, 76mmol)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하고 디클로로메탄 20mL를 넣어 혼합물을 회전 증발시켰다. 과정을 2회 반복하였다. 잔사를 디클로로메탄 10 mL에 완전히 녹인 후, 얼음 1M 수산화나트륨 용액 100 mL에 적가하여 디클로로메탄 100 mL를 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 50 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 감압농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 **40d**(1.7 g)를 얻었다.

[1440] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 451.45.

[1441] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.25 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 5.6, 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (dq, J = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 34.2, 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.8, 8.3 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.61 (tdd, J = 15.2, 9.5, 5.2 Hz, 2H), 3.37 - 3.18 (m, 5H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 2.94 (td, J = 12.8, 2.8 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.64 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 1.87 - 1.70 (m, 3H), 1.64 - 1.50 (m, 1H).

[1442] 단계 4: 중간체 **40e**의 제조

[1443] 중간체 **22** (50 mg), 데스-마틴 페리오디난 (141 mg, 0.333 mmol), 디클로로메탄 (5 mL), 및 DMF (1 mL)를 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 물 50 mL와 에틸 아세테이트 20 mL로 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 염화나트륨 용액 50 mL로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 감압농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 **40e** (50 mg)를 얻었다.

[1444] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 298.31.

[1445] 단계 5: 화합물 **40**의 제조

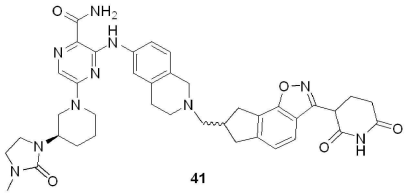
[1446] 중간체 **40e** (50 mg), 1,2-디클로로에탄 (6 mL), 이소프로판올 (2 mL), 중간체 **40d** (83 mg), 아세트산 (5.00 mg, 0.083 mmol), 및 소듐 시아노보로히드라이드 (20.93 mg, 0.333 mmol)를 순차적으로 반응 플라스크에 넣고

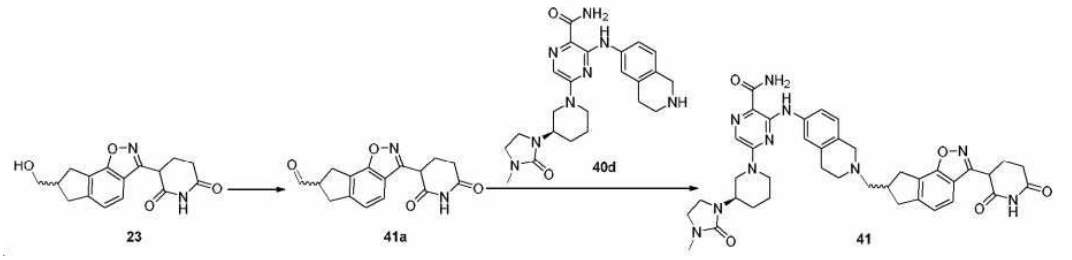
실온에서 교반하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 2 mL를 넣어 아세트산을 중화시킨 후 디클로로메탄 50 mL와 100 mL를 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 20 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **40** (26 mg)을 얻었다.

[1447] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 733.42.

[1448] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.23 (s, 1H), 11.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.57 (ddd, J = 11.9, 4.9, 1.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.31 - 3.13 (m, 5H), 3.10 - 2.83 (m, 6H), 2.76 (dt, J = 17.2, 5.8 Hz, 3H), 2.67 (s, 5H), 2.63 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.46 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.18 (dt, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 1.78 (dtd, J = 22.0, 11.4, 6.5 Hz, 3H), 1.57 (q, J = 12.3, 11.5 Hz, 1H).

[1449] **실시예 41**: 화합물 **41**의 합성

[1450] 

[1451] 

[1452] 단계 1: 중간체 **41a** 의 제조

[1453] 중간체 **23** (50 mg), 데스-마틴 페리오디난 (141 mg, 0.333 mmol), 디클로로메탄 (5 mL), 및 DMF (1 mL)를 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 물 50 mL와 에틸 아세테이트 20 mL로 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 염화나트륨 용액으로 씻어주고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고 감압 농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 **41a** (50 mg)를 얻었다.

[1454] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 298.29.

[1455] 단계 2: 화합물 **41**의 제조

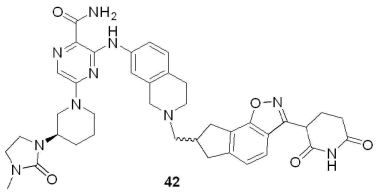
[1456] 중간체 **41a** (50 mg), 1,2-디클로로에탄 (6 mL), 이소프로판올 (2 mL), 중간체 **40d** (83 mg), 아세트산 (5.00 mg, 0.083 mmol), 및 소듐 시아노보로하이드라이드 (20.93 mg, 0.333 mmol)를 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 교반하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 2 mL를 넣어 아세트산을 중화시킨 후, 디클로로메탄 50 mL와 물 100 mL를 넣어 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 20 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 씻어주고 무수 황산나트륨으로 건조시킨 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **41** (26 mg)을 얻었다.

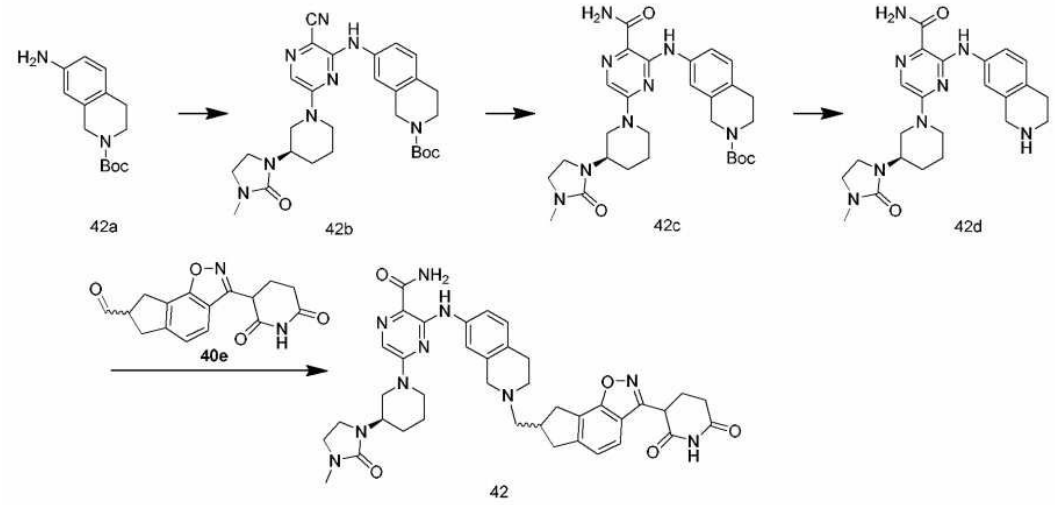
[1457] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 733.40.

[1458] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.23 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 3H), 3.30 - 3.14 (m, 5H), 3.12 - 2.84 (m, 6H), 2.83 - 2.68 (m, 5H), 2.67 (s, 3H), 2.64 - 2.61

(m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.47 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.18 (dt, J = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 3H), 1.57 (d, J = 12.7 Hz, 1H).

[1459] **실시예 42**: 화합물 **42**의 합성

[1460] 

[1461] 

[1462] 단계 1: 중간체 **42b**의 제조

[1463] **42a** (1.16 g), **1f** (1.50 g), BINAP (0.29 g), 탄산세슘 (4.57 g), 아세트산팔라듐 (0.10 g), 및 1,4-디옥산 (50 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 질소로 3회 퍼지하고 100° C로 가열하여 반응시켰다. TLC로 확인하여 반응이 완료된 후, 반응액을 실온으로 냉각하고 80 L의 에틸 아세테이트와 140 mL의 물을 잔사에 넣었다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **42b** (2.2 g)를 얻었다.

[1464] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 533.5.

[1465] 단계 2: 중간체 **42c**의 제조

[1466] 중간체 **42b** (2.2 g), 탄산세슘 (1.34 g), 물 (10 mL), DMSO (30 mL), 및 메탄올 (10 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣었다. 반응액을 0° C로 냉각하고 30 wt% 과산화수소 (1.40 g)를 적가하였다. 적가가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 반응시켰다. TLC로 확인하여 반응이 완료된 후, 반응액에 100 mL의 물을 넣은 후 포화 아황산나트륨 수용액을 넣어 과산화수소를 중화하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하여 여과한 후 필터 케이크를 모아 건조하여 중간체 **42c** (1.9 g)를 얻었다.

[1467] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 551.4.

[1468] 단계 3: 중간체 **42d**의 제조

[1469] 중간체 **42c**(0.30 g), 디클로로메탄 (20 mL), 및 트리플루오로아세트산 (1 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 반응시켰다. TLC로 확인하여 반응이 완료된 후, 반응액에 50 mL의 물을 넣고 포화 중탄산나트륨 수용액으로 pH를 약 8로 조절하고 생성물을 DCM:메탄올 = 10:1로 추출하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하여 중간체 **42d** (0.20 g)를 얻었다.

[1470] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 451.2.

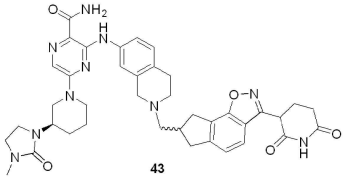
[1471] 단계 4: 화합물 **42**의 제조

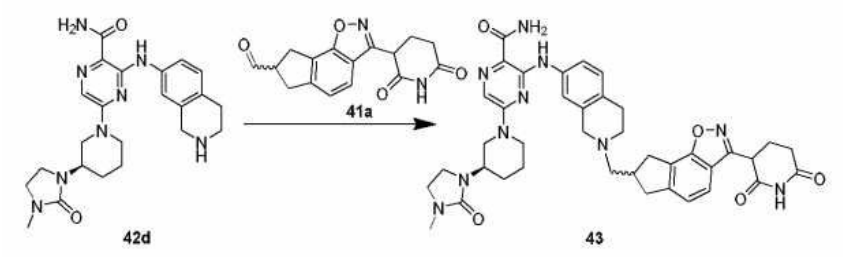
[1472] 중간체 **42d**(76 mg), **40e**(50 mg), 디클로로에탄/이소프로판올(5:1, 20 mL), 빙초산(10 mg) 및 소듐 시아노보로하이드리드(21 mg)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 디클로로메탄과 물을 반응액에 넣었다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **42**(20 mg)를 얻었다.

[1473] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 733.5.

[1474] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.22 (s, 1H), 11.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.57 (ddd, *J* = 11.9, 5.0, 2.5 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 31.6, 12.6 Hz, 2H), 3.63 - 3.48 (m, 3H), 3.31 - 3.22 (m, 3H), 3.19 (dd, *J* = 9.0, 6.6 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.06 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.97 - 2.91 (m, 2H), 2.88 (dd, *J* = 16.5, 4.7 Hz, 1H), 2.81 - 2.72 (m, 4H), 2.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.65 - 2.61 (m, 1H), 2.59 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 2.18 (dq, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 3H), 1.61 - 1.52 (m, 1H).

[1475] **실시예 43**: 화합물 **43**의 합성

[1476] 

[1477] 

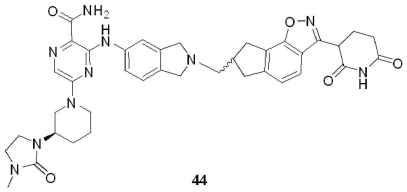
[1478] 단계 1: 화합물 **43**의 제조

[1479] 중간체 **42d**(76 mg), **41a**(50 mg), 디클로로에탄/이소프로판올(5:1, 20 mL), 빙초산(10 mg) 및 소듐 시아노보로하이드리드(21 mg)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 디클로로메탄과 물을 반응액에 넣었다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **43**(24 mg)을 얻었다.

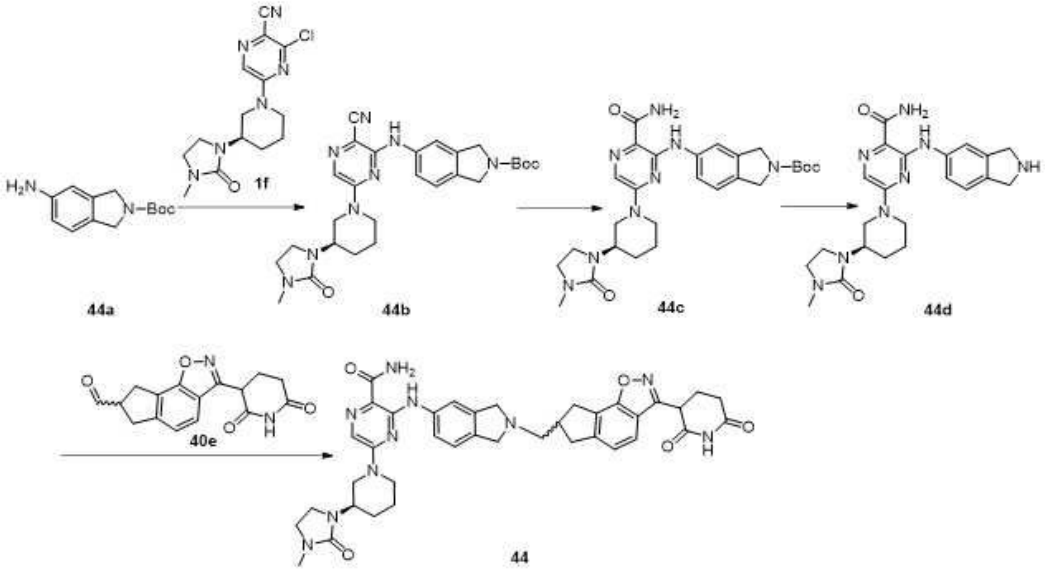
[1480] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 733.5.

[1481] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.22 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.57 (ddd, *J* = 11.9, 5.0, 2.6 Hz, 1H), 4.30 (dd, *J* = 31.1, 12.8 Hz, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.51 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 3.21 - 3.14 (m, 2H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.99 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 4H), 2.67 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.62 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 2.18 (dq, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 3H), 1.56 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H).

[1482] **실시예 44**: 화합물 **44**의 합성

[1483] 

44

[1484] 

[1485] 단계 1: 중간체 **44b**의 제조

[1486] 중간체 **1f** (1.5 g), 중간체 **44a** (1.315 g), BINAP (0.291 g, 0.468 mmol), 탄산세슘 (4.57 g), 팔라듐 아세테이트 (0.105 g, 0.468 mmol), 및 1,4-디옥산 (20 mL)를 반응 플라스크에 순차적으로 가하고, 혼합물을 100° C로 가열하여 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응 용액을 20 mL의 디클로로메탄으로 희석하고, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 중간체 **44b** (1.99 g)를 얻었다.

[1487] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 519.34.

[1488] 단계 2: 중간체 **44c**의 제조

[1489] 중간체 **44b** (1.99 g), DMSO (8 mL), 메탄올 (20 mL), 탄산세슘 (1.250 g), 및 물 (8 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 가하고, 얼음 욕조 하에서 30 wt% 과산화수소 (1.305 g, 1.305 mL, 11.51 mmol)를 가하였다. 혼합물을 실온으로 되돌려 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응 용액을 200 mL의 얼음 포화 아황산나트륨 용액에 부어 반응을 퀀칭시키고, 200 mL의 에틸 아세테이트를 추출에 가하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 50 mL의 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조, 여과하고, 여과액을 감압 하에서 증발 농축시켜 용매를 제거하여 표적 중간체 **44c** (1.8 g)를 얻었다.

[1490] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 537.40.

[1491] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 12.2, 2.6 Hz, 2H), 7.23 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 4.53 (q, J = 11.5, 10.6 Hz, 4H), 4.39 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 3.67 - 3.57 (m, 1H), 3.34 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.28 (h, J = 5.7 Hz, 2H), 3.04 (td, J = 11.7, 6.7 Hz, 1H), 2.96 (td, J = 12.9, 2.5 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 1.78 (h, J = 12.7, 11.1 Hz, 3H), 1.57 (dt, J = 15.8, 4.9 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 4.7 Hz, 9H).

[1492] 단계 3: 중간체 **44d**의 제조

[1493] 중간체 **44c** (1.8 g) 및 TFA (7.65 g, 5.17 mL, 67.1 mmol)를 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 결과, 감압 하에서 증발 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 10 mL의 디클로로메탄에 완전히 녹인 후, 100 mL의 얼음 1M 수산화나트륨 수용액에 적가하고 추출을 위해 100 mL의 디클로로메탄을 넣었다. 유기상을 분리하고 수성상을 50 mL의 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여, 포화 식염수로 세척하고, 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고, 여과액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 **44d**(1.36g)를 얻었다.

[1494] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 437.30.

[1495] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.28 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.02 (s, 4H), 3.60 (dtd, J = 14.9, 10.6, 5.2 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 3.04 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.94 (td, J = 12.9, 2.6 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.83 - 1.73 (m, 3H), 1.60 - 1.52 (m, 1H).

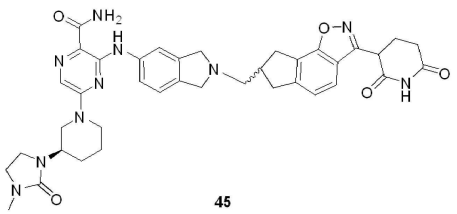
[1496] 단계 4: 화합물 **44**의 제조

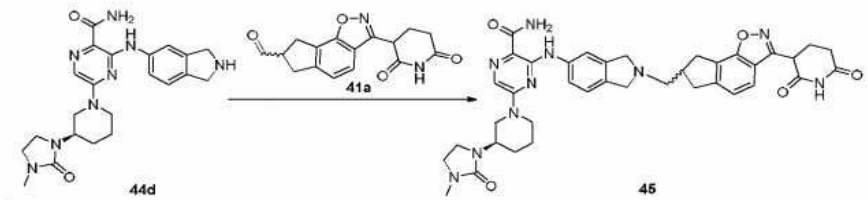
[1497] 중간체 **40e** (50 mg), 1,2-디클로로에탄 (6 mL), 이소프로판올 (2 mL), 중간체 **44d** (72.7 mg), 아세트산 (5.00 mg, 0.083 mmol), 및 소듐 시아노보로하이드리드 (20.93 mg, 0.333 mmol)를 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 교반하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 결과, 반응액에 2 mL의 중탄산나트륨 포화용액을 넣은 후, 추출을 위해 50 mL의 디클로로메탄과 100 mL의 물을 넣었다. 유기상을 분리하고 수성상을 20 mL의 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 식염수로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **44** (40 mg)를 얻었다.

[1498] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 719.50.

[1499] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.61 (tt, J = 10.3, 4.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 3.05 - 2.86 (m, 5H), 2.77 (ddt, J = 18.5, 12.1, 5.9 Hz, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 2.46 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 1.86 - 1.69 (m, 3H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1500] **실시예 45**: 화합물 **45**의 합성

[1501] 

[1502] 

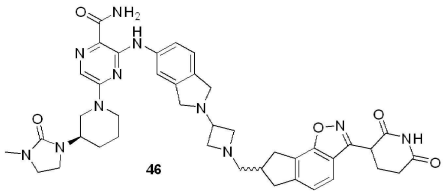
[1503] 중간체 **41a** (50 mg), 1,2-디클로로에탄 (6 mL), 이소프로판올 (2 mL), 중간체 **44d** (72.7 mg), 아세트산 (5.00 mg, 0.083 mmol), 및 소듐 시아노보로히드라이드 (20.93 mg, 0.333 mmol)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 교반하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 2 mL를 넣은 후 디클로로메탄 50 mL와 물 100 mL를 넣어 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 20 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과한 후 실리카겔 컬럼

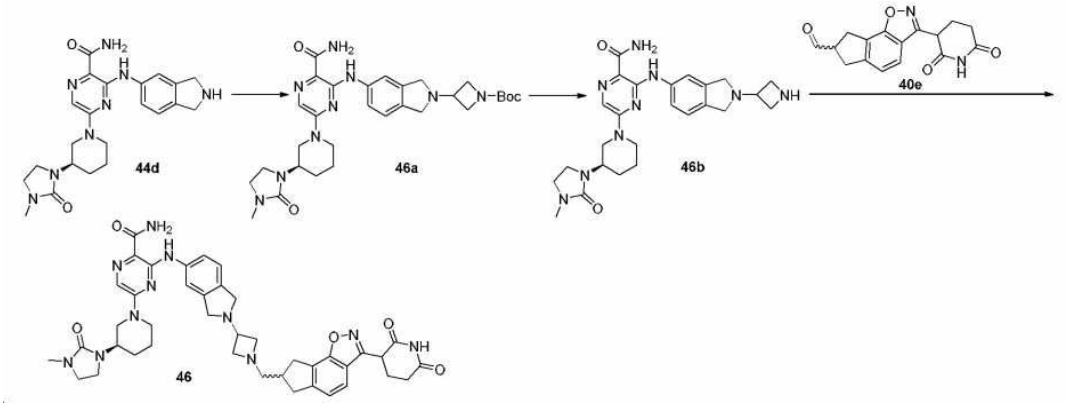
크로마토그래피로 정제하여 화합물 **45** (60 mg)를 얻었다.

[1504] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 719.40.

[1505] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.61 (dq, J = 11.0, 5.5, 5.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 3H), 3.12 - 2.82 (m, 6H), 2.81 - 2.70 (m, 3H), 2.65 - 2.58 (m, 4H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.19 (dp, J = 12.9, 4.5 Hz, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 3H), 1.56 (qd, J = 13.0, 12.4, 6.2 Hz, 1H).

[1506] **실시예 46**: 화합물 **46**의 합성

[1507] 

[1508] 

[1509] 단계 1: 중간체 **46a**의 제조

[1510] 중간체 **44d** (700 mg), 1-Boc-3-아제티디논 (549 mg), 1,2-디클로로에탄 (3 mL), 이소프로판올 (1 mL), 아세트산 (48.1 mg, 0.802 mmol), 및 소듐 시아노보로히드라이드 (202 mg, 3.21 mmol)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 교반하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 20 mL를 넣은 후 디클로로메탄 100 mL와 물 100 mL를 넣어 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 중간체 **46a** (601 mg)를 얻었다.

[1511] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 592.51.

[1512] 단계 2: 중간체 **46b**의 제조

[1513] 중간체 **46a** (601 mg) 및 TFA (2316 mg, 1565 μL, 20.31 mmol)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후 감압 하에서 증발 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 10 mL에 완전히 녹인 후, 얼음 1 M 수산화나트륨 용액 100 mL에 적가하고 디클로로메탄 100 mL를 추출에 첨가하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 50 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 감압 하에서 증발 농축하여 용매를 제거하여 표적 중간체 **46b** (434 mg)를 얻었다.

[1514] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 492.30.

[1515] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 5.3, 2.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m,

2H), 7.35 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 11.9, 8.1 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.69 (m, 8H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.36 - 3.29 (m, 3H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.03 (qd, J = 10.2, 8.9, 5.7 Hz, 2H), 2.99 - 2.92 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.84 - 1.74 (m, 3H), 1.60 - 1.52 (m, 1H).

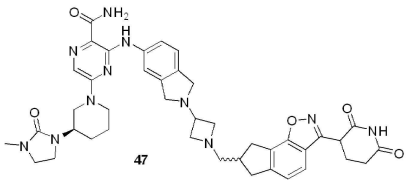
[1516] 단계 3: 화합물 **46**의 제조

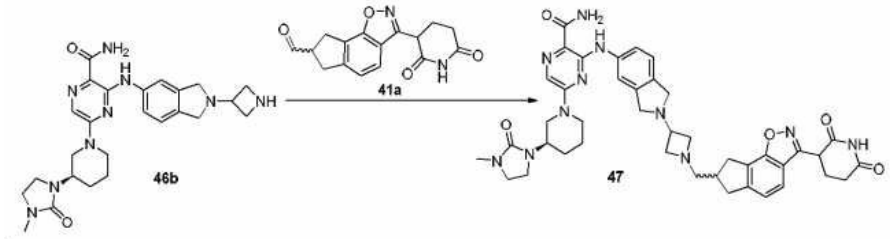
[1517] 중간체 **40e** (50 mg), 1,2-디클로로에탄 (6 mL), 이소프로판올 (2 mL), 중간체 **46b** (83 mg), 아세트산 (5.00 mg, 0.083 mmol), 및 소듐 시아노보로하이드리드 (20.93 mg, 0.333 mmol)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 교반 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 2 mL를 넣어 아세트산을 중화시킨 후 디클로로메탄 50 mL와 물 100 mL를 추출에 첨가하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 20 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **46** (20 mg)을 얻었다.

[1518] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 774.47.

[1519] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 4H), 3.61 (dt, J = 10.9, 5.7 Hz, 1H), 3.49 (d, J = 15.5 Hz, 3H), 3.28 - 3.11 (m, 5H), 2.99 (dt, J = 42.1, 11.7 Hz, 4H), 2.90 - 2.72 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.62 (q, J = 4.2 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.18 (dq, J = 13.7, 4.8 Hz, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.8 Hz, 1H).

[1520] **실시예 47**: 화합물 **47**의 합성

[1521] 

[1522] 

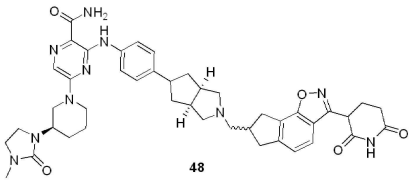
[1523] 중간체 **41a** (50 mg), 1,2-디클로로에탄 (6 mL), 이소프로판올 (2 mL), 중간체 **46b** (83 mg), 아세트산 (5.00 mg, 0.083 mmol), 및 소듐 시아노보로히드라이드 (20.93 mg, 0.333 mmol)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 교반하여 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 2 mL를 넣은 후 디클로로메탄 50 mL와 물 100 mL를 넣어 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 20 mL로 2회 추출하였다. 유기상들을 합하여 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과한 후 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **47** (30 mg)을 얻었다.

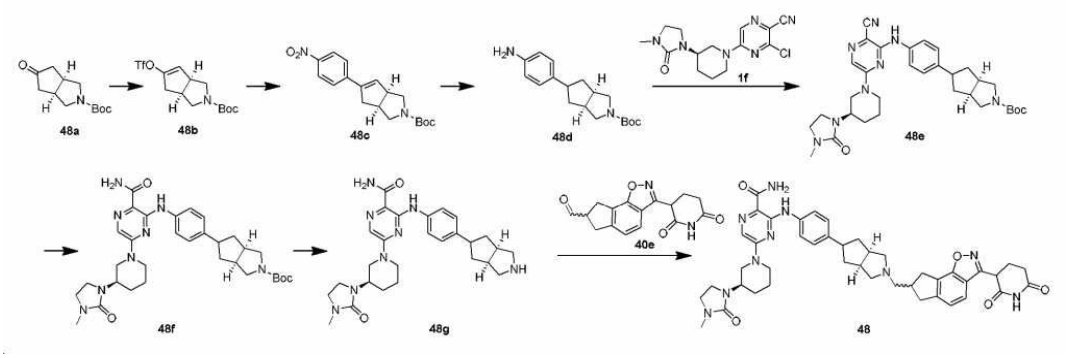
[1524] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 774.49.

[1525] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 19.6, 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 11.1 Hz, 4H), 3.60 (dq, J = 10.1, 5.4, 4.8 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 5H), 2.99 (dt, J = 41.9, 11.7 Hz, 4H), 2.91 - 2.71 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.61 (q, J = 4.2

Hz, 2H), 2.58 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 1H), 2.18 (dq, J = 14.0, 5.0 Hz, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 3H), 1.57 (t, J = 12.1 Hz, 1H).

[1526] **실시예 48**: 화합물 **48**의 합성

[1527] 

[1528] 

[1529] 단계 1: 중간체 **48b**의 제조

[1530] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (26.6 mL)를 -78° C에서 THF (30 mL) 중 **48a** (1.16g)의 교반 용액에 적가하고, 이 온도에서 1시간 동안 반응을 유지하였다. *N*-페닐비스(트리플루오로메탄술포닐)이미드(1.50g)를 THF(30mL)에 용해시키고, 반응 용액에 용액을 적가하였다. 적가 완료된 후, 혼합물은 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 물 100mL에 붓고 석유에테르(매회 100mL)로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 염화나트륨으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 중간체 **48b**(6.2g)를 얻었다.

[1531] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ5.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.3, 8.5 Hz, 1H), 3.29 (q, *J* = 7.4 Hz, 3H), 3.00 (dd, *J* = 11.3, 6.1 Hz, 1H), 2.93 - 2.77 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

[1532] 단계 2: 중간체 **48c**의 제조

[1533] 중간체 **48b** (5.0 g), 4-니트로페닐보론산 (2.33 g), 탄산칼륨 (3.87 g), $PdCl_2$(dppf) (0.51 g), 물 (10 mL), 및 1,4-디옥산 (50 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 질소로 3회 퍼지한 후 100° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 80 L와 물 140 mL를 잔사에 넣었다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하였다. 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **48c** (4.2g)를 얻었다.

[1534] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 330.21.

[1535] 단계 3: 중간체 **48d**의 제조

[1536] 중간체 **48c** (0.30 g), 10% 탄소상 팔라듐 (0.84 g), 메탄올 (60 mL), 및 디클로로메탄 (30 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 수소로 3회 퍼지한 후 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 탄소상 팔라듐을 진공 여과로 제거하고 잔사를 농축하여 중간체 **48d** (3.72g)를 얻었다.

[1537] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 302.21.

[1538] 단계 4: 중간체 **48e**의 제조

[1539] 중간체 **48d** (1.88 g), **1f** (2.0 g), BINAP (0.39 g), 탄산세슘 (6.09 g), 아세트산팔라듐 (0.14 g), 및 디옥산 (50 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 질소로 3회 퍼지한 후 100° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 80 L와 물 140 mL를 잔사에 넣었다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하였다. 농축액을 실리카겔

컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **48e** (3.0g)를 얻었다.

[1540] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 587.3.

[1541] 단계 5: 중간체 **48f**의 제조

[1542] 중간체 **48e** (3.0 g), 탄산세슘 (1.43 g), 물 (10 mL), DMSO (35 mL), 및 메탄올 (20 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣었다. 반응액을 0° C로 냉각하고 30 wt% 과산화수소 (1.49 g)를 적가하여 반응시켰다. 적가 완료된 후, 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 물 100mL를 넣은 후 아황산 나트륨 포화 수용액을 넣어 과산화수소를 중화하였다. 이를 10분간 교반한 후 여과하여 필터케이크를 수거하고 건조하여 중간체 **48f**(2.0g)를 얻었다.

[1543] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 605.4.

[1544] 단계 6: 중간체 **48g**의 제조

[1545] 중간체 **48f**(0.45g), 디클로로메탄(20mL), 및 트리플루오로아세트산(3mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 물(50mL)을 넣고 중탄산나트륨 포화 수용액으로 pH를 약 8로 조절하였다. 이를 10분간 교반한 후 여과하여 필터케이크를 수거하고 건조하여 중간체 **48g**(0.20g)을 얻었다.

[1546] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 505.5.

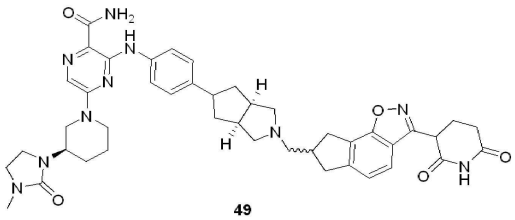
[1547] 단계 7: 화합물 **48**의 제조

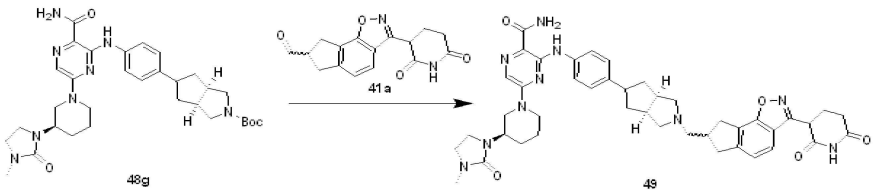
[1548] 중간체 **48g**(85mg), **40e**(50mg), 디클로로에탄/이소프로판올(5:1, 20mL), 빙초산(10mg), 및 소듐 시아노보로하이드리드(21mg)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 디클로로메탄 50mL와 물 100mL를 넣었다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 **48**(32mg)을 얻었다.

[1549] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 787.5.

[1550] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.22 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 3.68 - 3.58 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 4H), 3.03 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.90 - 2.74 (m, 4H), 2.72 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 2.66 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.59 (dd, *J* = 17.7, 4.8 Hz, 3H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.30 - 2.13 (m, 5H), 1.89 - 1.72 (m, 3H), 1.65 - 1.53 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H).

[1551] **실시예 49**: 화합물 **49**의 합성

[1552] 

[1553] 

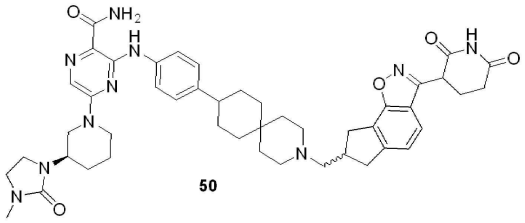
[1554] 단계 1: 화합물 **49**의 제조

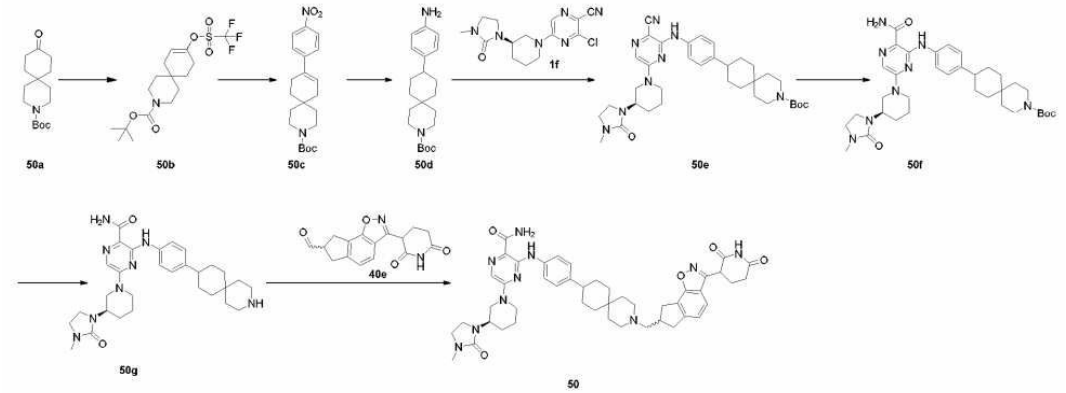
[1555] 중간체 **48g**(85mg), **41a**(50mg), 디클로로에탄/이소프로판올(5:1, 20mL), 빙초산(10mg), 및 소듐 시아노보로하이드리드(21mg)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액에 디클로로메탄 50mL와 물 100mL를 넣었다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 **49**(50mg)을 얻었다.

[1556] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 787.5.

[1557] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.22 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J* = 11.8, 4.9 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 3.63 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.29 - 3.13 (m, 4H), 3.04 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.99 - 2.90 (m, 2H), 2.89 - 2.74 (m, 4H), 2.72 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 2.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.46 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 5H), 1.90 - 1.72 (m, 3H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.47 - 1.32 (m, 3H).

[1558] **실시예 50**: 화합물 **50**의 합성

[1559] 

[1560] 

[1561] 단계 1: 중간체 **50b**의 제조

[1562] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(2.82 g, 16.85 mL)를 -78° C에서 질소 분위기 하에 THF(30 mL) 중 **50a**(3 g)의 용액에 서서히 적가하였다. 적가가 완료된 후 -78° C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 *N*-페닐비스(트리플루오로메탄술포닐)이미드(4.81g)를 THF(30mL)에 녹인 용액을 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온으로 가온하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 석유에테르 200mL를 시스템에 넣고 포화 브라인 200mL를 넣어 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하여 **50b**(4.51g)를 얻었다.

[1563] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 5.64 (td, *J* = 4.1, 2.0 Hz, 1H), 3.18 (dd, *J* = 13.6, 5.9 Hz, 2H), 3.11 (dd, *J* = 13.3, 6.4 Hz, 2H), 2.13 (tq, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 1.91 (dt, *J* = 4.9, 2.7 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.14 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H).

[1564] 단계 2: 중간체 **50c**의 제조

[1565] 4-니트로페닐보론산(1.6g), **50b**(4.59g), 탄산칼륨(3.97g), $Pd(dppf)_2Cl_2$(0.783g), 1,4-디옥산(30mL), 및 물(8mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 질소로 여러 차례 퍼지한 후 90° C까지 가열하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 메틸 tert-부틸 에테르 약 200mL를 가하고, 포화 식염수로 세척하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하여 조생성물을 얻고 석유에테르로 슬러리화하여 **50c**(3.83g)를 얻었다.

[1566] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ8.08 - 7.94 (m, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 6.24 (td, *J* = 4.1, 2.0 Hz, 1H), 3.23 (dt, *J* = 11.9, 5.6 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 1.98 (dt, *J* = 4.6, 2.5 Hz, 2H), 1.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.23 (s, 9H), 1.17 (t, *J* = 5.8 Hz, 4H).

[1567] 단계 3: 중간체 **50d**의 제조

[1568] **50c**(3.83 g), 탄소상 10% 팔라듐(1 g), 및 메탄올(50 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 수소로 3회 퍼지한 후 실온에서 수소 분위기 하에 밤새 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응액을 진공 여과하고 여과액을 농축하여 **50d**(3.6 g)를 얻었다.

[1569] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.85 (s, 2H), 3.30 (q, *J* = 5.9 Hz, 4H), 2.26 (tt, *J* = 10.2, 4.8 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.50 (pd, *J* = 7.7, 7.1, 2.8 Hz, 6H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (dd, *J* = 7.0, 4.5 Hz, 2H), 1.16 (td, *J* = 13.0, 5.1 Hz, 2H).

[1570] 단계 4: 중간체 **50e**의 제조

[1571] 중간체 **1f**(1.6 g), **50d**(2.84 g), 탄산세슘(4.88 g), BINAP(0.311 g), 아세트산팔라듐(0.112 g), 및 1,4-디옥산(10 mL)을 순차적으로 일목 플라스크에 넣고 100° C로 가열하여 질소 분위기 하에 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응액을 실온으로 냉각하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **50e**(2.6 g)를 얻었다.

[1572] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ8.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.41 - 4.16 (m, 2H), 3.56 (q, *J* = 6.0, 4.9 Hz, 1H), 3.23 (ddd, *J* = 10.9, 7.6, 4.7 Hz, 8H), 2.91 (dd, *J* = 21.2, 9.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 5H), 1.64 - 1.46 (m, 7H), 1.39 (s, 9H), 1.30 - 1.17 (m, 4H).

[1573] 단계 5: 중간체 **50f**의 제조

[1574] 중간체 **50e**(2.5 g), DMSO(10 mL), 및 탄산세슘(1.29 g)을 순차적으로 일목 플라스크에 넣고 얼음 욕조 하에 30 wt% 과산화수소(2.254 mL)를 넣었다. 5분간 교반한 후 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 잔류물에 포화 아황산나트륨 용액 300 mL를 넣어 반응을 퀀칭하였다. 요오드화칼륨 전분 시약을 사용하여 색상이 변하지 않은 것을 확인한 후, 추출을 위해 에틸 아세테이트 300 mL를 넣었다. 그 후 에틸아세테이트 100 mL를 첨가하여 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압 증발 농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표적 중간체 **50f**(2.41 g)를 얻었다.

[1575] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 647.47.

[1576] 단계 6: 중간체 **50g**의 제조

[1577] **50f**(2.4 g), 디클로로메탄(10 mL), 및 TFA(8.46 g, 5.72 mL, 74.2 mmol)를 순차적으로 일목 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 포화 중탄산나트륨 용액 200 mL에 시스템을 넣은 후, 추출을 위해 디클로로메탄 200 mL를 넣었다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 감압증발농축하여 용매를 제거하여 **50g**(1.73g)을 얻었다.

[1578] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 547.48.

[1579] 단계 7: 화합물 **50**의 제조

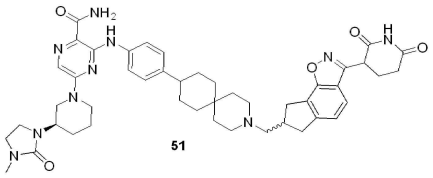
[1580] **40e**(60 mg), 이소프로판올(1 mL), 1,2-디클로로에탄(5.00 mL), 및 **50g**(109 mg)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 소듐 시아노보로하이드라이드(25.1 mg)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **50**(56mg)을 얻었다.

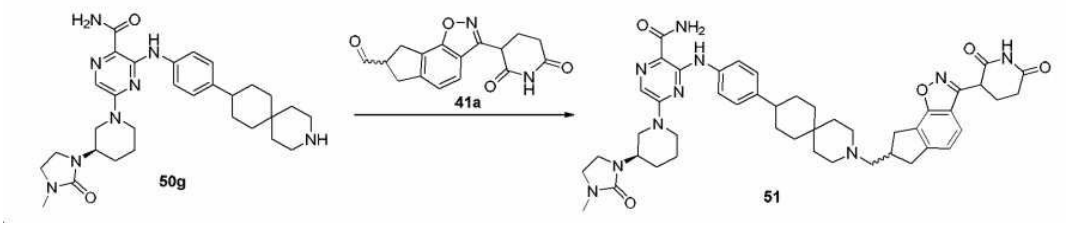
[1581] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 829.57

[1582] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 2H), 3.61 (dt, *J* = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 5H), 3.11 - 2.73 (m, 7H), 2.71 (s, 3H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.49 - 2.33 (m, 4H), 2.18 (dt, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 5H), 1.70 - 1.47 (m, 7H), 1.41

(s, 2H), 1.26 - 1.15 (m, 2H).

[1583] **실시예 51**: 화합물 **51**의 합성

[1584] 

[1585] 

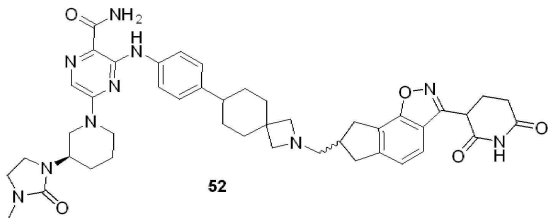
[1586] 단계 1: 화합물 **51**의 제조

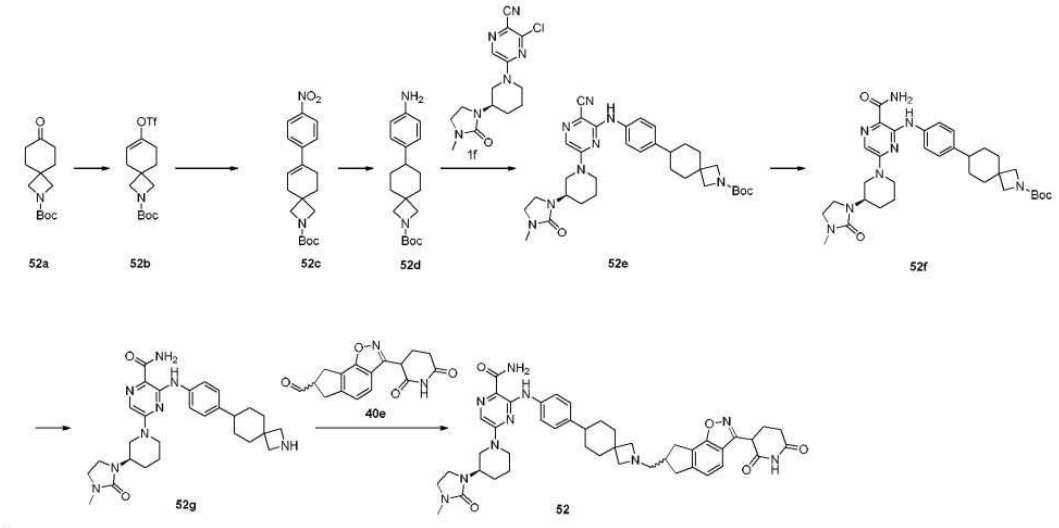
[1587] **41a**(60 mg), 이소프로판올(1 mL), 1,2-디클로로에탄(5.00 mL), 및 **50g**(109 mg)을 반응 플라스크에 순서대로 넣고 소듐 시아노보로히드라이드(25.1 mg)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **51**(42 mg)을 얻었다.

[1588] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 829.59.

[1589] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.63 - 4.51 (m, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 2H), 3.61 (dt, *J* = 11.1, 6.6 Hz, 1H), 3.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 5H), 3.11 - 2.73 (m, 7H), 2.71 (s, 3H), 2.66 - 2.52 (m, 4H), 2.49 - 2.33 (m, 4H), 2.18 (dt, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 5H), 1.70 - 1.47 (m, 7H), 1.41 (s, 2H), 1.26 - 1.15 (m, 2H).

[1590] **실시예 52**: 화합물 **52**의 합성

[1591] 

[1592] 

[1593] 단계 1: 중간체 **52b**의 제조

[1594] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(1M, 21.75 mL)를 -78° C에서 질소 분위기 하에 THF(30 mL) 중 **52a**(4g)의 용액에 서서히 적가하였다. 적가가 완료된 후 -78° C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 N-페닐비스(트리플루오로메탄술포닐)이미드(7.17g)를 THF(30mL)에 녹인 용액을 천천히 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 실온으로 가온하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 석유에테르 200mL를 시스템에 넣고 포화 브라인 200mL를 넣어 추출하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 **52b**(5g)를 얻었다.

[1595] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ5.88 - 5.77 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.40 (d, *J* = 4.2 Hz, 4H), 1.90 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

[1596] 단계 2: 중간체 **52c**의 제조

[1597] 4-니트로페닐보론산 (5.03 g), **52b**(5 g), 탄산칼륨 (5.58 g), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (2.199 g), 1,4-디옥산 (50 mL), 및 물 (10 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 질소로 여러 번 퍼지한 후 90° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 메틸 tert-부틸에테르 약 200mL를 넣고 포화 브라인 200mL로 추출하였다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 조생성물을 얻고, 석유에테르로 슬러리화하여 **50c**(4g)를 얻었다.

[1598] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ8.23 - 8.12 (m, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 6.37 (td, *J* = 3.9, 1.9 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.56 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.52 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.46 (dt, *J* = 4.6, 2.4 Hz, 2H), 1.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H).

[1599] 단계 3: 중간체 **52d**의 제조

[1600] **52c**(2 g), 탄소상 10% 팔라듐(300 mg), 및 메탄올(30 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 수소로 3회 퍼지한 후 수소 분위기에서 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응이 끝난 후 진공 여과하여 탄소상 팔라듐을 제거하고 여과액을 농축하여 **52d**(1.92g)를 얻었다.

[1601] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ6.89 - 6.80 (m, 2H), 6.52 - 6.41 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 2.24 (ddd, *J* = 12.0, 8.6, 3.4 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.48 (td, *J* = 12.9, 3.5 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.31 (qd, *J* = 12.9, 3.0 Hz, 2H).

[1602] 단계 4: 중간체 **52e**의 제조

[1603] 중간체 **1f**(2 g), **52d**(1.915 g), 탄산세슘 (5.91 g), BINAP (0.377 g), 아세트산팔라듐 (0.136 g), 및 1,4-디옥산(20 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 100° C로 가열하여 질소 분위기에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실온으로 냉각하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **52e**(2.58g)를 얻었다.

[1604] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ8.93 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.23 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.42 (m, 5H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 2.94 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.43 - 2.29 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 5H), 1.59 - 1.47 (m, 3H), 1.38 (s, 9H).

[1605] 단계 5: 중간체 **52f**의 제조

[1606] 중간체 **52e** (2.5 g), DMSO (10 mL), 탄산세슘 (1.36 g)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣었다. 얼음 욕조 하에서 30 wt% 과산화수소 (2.3 mL)를 넣었다. 5분 동안 교반한 후 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 잔류물에 포화 아황산나트륨 용액 300 mL를 넣어 반응을 퀀칭하였다. 요오드화칼륨 전분 시약을 사용하여 색상이 변하지 않은 것을 확인한 후 추출을 위해 에틸 아세테이트 300 mL를 넣었다. 이후 추출을 위해 에틸 아세테이트 100 mL를 3회 넣었다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 증발 농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표적 중간체 **52f** (1.86 g)를 얻었다.

[1607] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 619.44.

[1608] 단계 6: 중간체 **52g**의 제조

[1609] **52f** (1.86 g), 디클로로메탄 (20 mL), 및 TFA (6.95 mL)를 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 포화 중탄산나트륨 용액 200 mL에 시스템을 넣은 후 추출을 위해 디클로로메탄 200 mL를

넣었다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 **52g** (1.6 g)을 얻었다.

[1610] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 519.35.

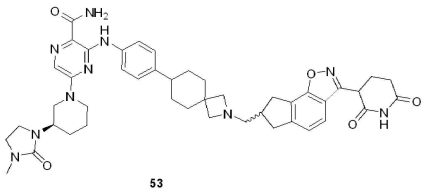
[1611] 단계 7: 화합물 **52**의 제조

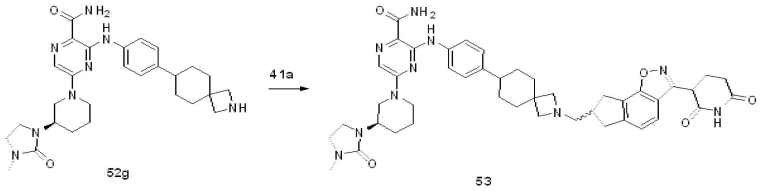
[1612] **40e** (60 mg), 이소프로판올 (1 mL), 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL), 및 **52g** (104 mg)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 시아노붕수소화나트륨 (25.1 mg)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **52** (35 mg)를 얻었다.

[1613] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 801.66.

[1614] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 41.6, 13.0 Hz, 2H), 3.61 (ddt, *J* = 11.2, 8.4, 4.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 3H), 3.30 - 3.09 (m, 5H), 3.09 - 2.91 (m, 4H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.72 (s, 5H), 2.60 (dt, *J* = 17.1, 4.3 Hz, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.71 (dd, *J* = 12.2, 7.7 Hz, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 3H), 1.39 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H).

[1615] **실시예 53**: 화합물 **53**의 합성

[1616] 

[1617] 

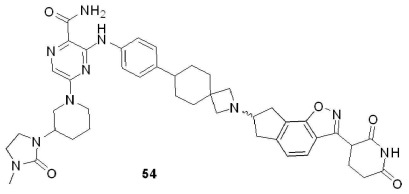
[1618] 단계 1: 화합물 **53**의 제조

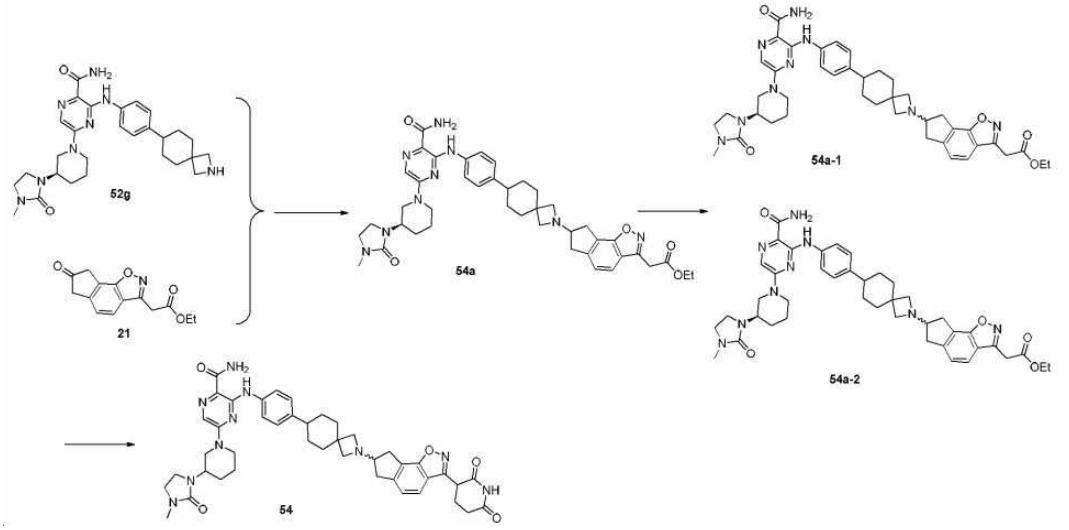
[1619] **41a**(60 mg), 이소프로판올(1 mL), 1,2-디클로로에탄(5.00 mL), 및 **52g**(104 mg)를 반응 플라스크에 순서대로 넣고 소듐 시아노보로히드라이드(25.1 mg)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **53**(45 mg)을 얻었다.

[1620] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 801.53.

[1621] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 41.6, 13.0 Hz, 2H), 3.61 (ddt, *J* = 11.2, 8.4, 4.6 Hz, 1H), 3.45 - 3.33 (m, 3H), 3.30 - 3.09 (m, 5H), 3.09 - 2.91 (m, 4H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.72 (s, 5H), 2.60 (dt, *J* = 17.1, 4.3 Hz, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.71 (dd, *J* = 12.2, 7.7 Hz, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 3H), 1.39 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H).

[1622] **실시예 54**: 화합물 **54**의 합성

[1623] 

[1624] 

[1625] 단계 1: 중간체 **54a-1** 및 **54a-2**의 제조

[1626] 중간체 **21**(300 mg), 중간체 **52g**(600 mg), 1,2-디클로로에탄(10 mL), 이소프로판올(3 mL), 및 소듐 시아노보로히드라이드(291 mg)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 5 mL를 가한 후 디클로로메탄과 포화 브라인을 가하여 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 씻어주고 무수황산나트륨으로 건조, 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **54a**를 얻었다. **54a**를 고성능액체크로마토그래피로 분리하여 중간 선정점 **54a-1**(170mg)과 후정점 **54a-2**(160mg) 순으로 얻었다.

[1627] 분취 크로마토그래피의 조건은 하기와 같다: 기기 및 분취 컬럼: YMC 고압 분취 크로마토그래피를 사용하였고, 분취 컬럼은 CHIRALART Cellulose-SC를 사용하였다. 이동상 시스템: 에탄올-디클로로메탄(15:70)/n-헥산-0.1% 디에틸아민, 등용매 용리: 에탄올-디클로로메탄(3:2)/n-헥산-0.1% 디에틸아민=85/15.

[1628] **54a-1,**, **54a-2**: MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 762.59.

[1629] 단계 2: 화합물 **54**의 제조

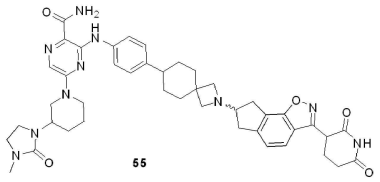
[1630] 중간체 **54a-1**(100 mg), 아크릴아미드(15 mg) 및 테트라하이드로퓨란(5 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 N_2 분위기 하에서 0° C로 냉각하였다. 칼륨 tert-부톡시드(1 M, 0.079 mL)를 넣고 0° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 얼음 포화 염화암모늄 수용액에 적가하고 추출을 위해 50 mL의 에틸 아세테이트를 넣었다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **54**(25 mg)를 얻었다.

[1631] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 787.36.

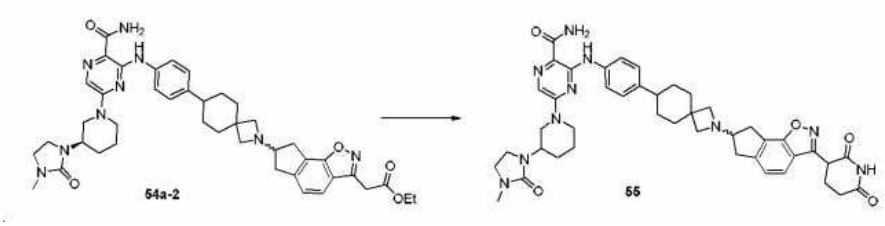
[1632] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 40.5, 12.7 Hz, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 3.26 (dd, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 2H), 3.18 - 2.89 (m, 9H), 2.77 (ddd, *J* = 17.1, 11.9, 5.2 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (dq, *J* = 17.4, 4.0 Hz, 1H), 2.51-2.53 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.76 (dt, *J* =

7.0, 3.1 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 3H), 1.44 - 1.32 (m, 2H).

[1633] **실시예 55**: 화합물 **55**의 합성

[1634] 

55

[1635] 

54a-2 55

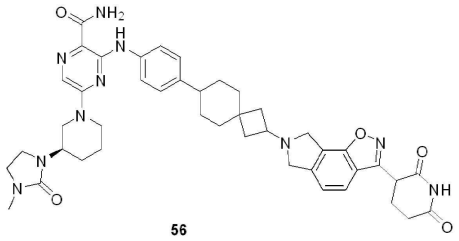
[1636] 단계 1: 화합물 **55**의 제조

[1637] 중간체 **54a-2**(100 mg), 아크릴아미드(15 mg) 및 테트라하이드로퓨란(5 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 N_2 분위기 하에서 0° C로 냉각하였다. 칼륨 tert-부톡시드(1 M, 0.079 mL)를 넣고 0° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 얼음 포화 염화암모늄 수용액에 적가하고 추출을 위해 50 mL의 에틸 아세테이트를 넣었다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **55**(33 mg)를 얻었다.

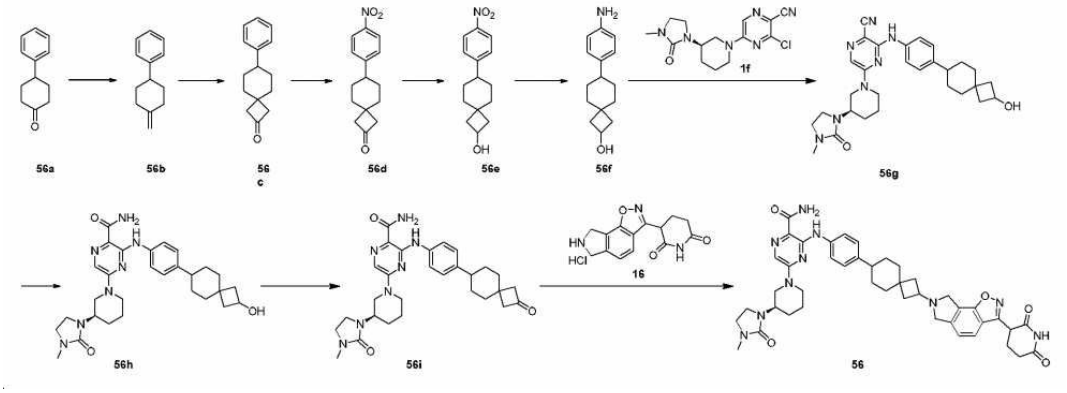
[1638] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 787.46.

[1639] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 40.5, 12.7 Hz, 2H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.43 - 3.33 (m, 2H), 3.26 (dd, *J* = 9.0, 7.3 Hz, 2H), 3.18 - 2.89 (m, 9H), 2.77 (ddd, *J* = 17.1, 11.9, 5.2 Hz, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.60 (dq, *J* = 17.4, 4.0 Hz, 1H), 2.51-2.53 (m, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.76 (dt, *J* = 7.0, 3.1 Hz, 1H), 1.67 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.61 - 1.44 (m, 3H), 1.44 - 1.32 (m, 2H).

[1640] **실시예 56**: 화합물 **56**의 합성

[1641] 

56

[1642] 

[1643] 단계 1: 화합물 56b의 제조

[1644] 리튬 디이소프로필아미드(2M, 21.52 mL)를 THF(50 mL)에 녹인 메틸 트리페닐 포스포늄 브로마이드(13.33 g, 37.3 mmol)의 교반 용액에 0° C에서 질소 분위기 하에서 천천히 적가하여 실온에서 10분간 반응시켰다. 상기 반응 용액에 56a (5 g, 28.7 mmol)를 첨가하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 추출을 위해 석유에테르 200mL와 물 100mL를 반응액에 첨가하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하여 56b(4.6g)를 얻었다.

[1645] 단계 2: 화합물 56c의 제조

[1646] 56b (7.43 g), Cu-Zn (16.68 g, 129 mmol), 디에틸에테르 100 mL를 순차적으로 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 질소로 퍼지한 후 트리클로로아세틸 클로라이드(9.63 mL)를 첨가하고 얼음 욕조 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 포화 중탄산나트륨 용액 약 300 mL에 가하여 반응을 퀀칭하고, 에틸아세테이트 200 mL로 슬러리화하였다. 고체를 진공 하에서 여과하여 제거하고, 모액을 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하였다. 농축물에 아연 분말(8.46g, 129mmol)을 넣고 아세트산 30mL와 물 15mL를 넣고 환류 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 포화 중탄산나트륨 용액 300 mL에 붓고 석유에테르 200 mL로 슬러리화하였다. 진공 하에서 여과를 실시하고, 모액을 액체 분리를 위해 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하여 56c(4.5g)를 얻었다.

[1647] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.31 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 2.83 (q, *J* = 2.7, 2.0 Hz, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 4H), 1.70 (td, *J* = 13.6, 12.6, 3.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.40 (m, 2H).

[1648] 단계 3: 중간체 56d의 제조

[1649] 56c (4.5 g), 디클로로메탄 (50 mL), 및 황산 (2.251 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고, 질산 (1.62 mL)을 얼음 욕조 하에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 포화 중탄산나트륨 용액에 가하고 추출을 위해 에틸아세테이트 200mL를 가하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하고, 농축액을 소량의 메틸 tert-부틸 에테르로 슬러리화한 후 진공 여과하여 56d(1.68g)를 얻었다.

[1650] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.25 - 7.21 (m, 2H), 2.82 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.78 - 2.75 (m, 2H), 2.54 (dt, *J* = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 1.85 - 1.69 (m, 8H).

[1651] 단계 4: 중간체 56e의 제조

[1652] 56d (1.68 g), 메탄올 (20 mL), 및 수소화붕소나트륨 (0.245 g)을 얼음 욕조 하에서 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 포화 염화암모늄 용액에 가하고 추출을 위해 에틸아세테이트 200mL를 가하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하여 56e(1.75g)를 얻었다.

[1653] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.21 - 8.12 (m, 2H), 7.55 - 7.47 (m, 2H), 4.87 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.11 - 4.07 (m, 1H), 2.60 (tt, *J* = 11.7, 3.2 Hz, 1H), 2.27 (td, *J* = 7.2, 3.6 Hz, 1H), 2.01 (dq, *J* = 7.4, 4.1, 3.6 Hz, 1H), 1.68 - 1.46 (m, 10H).

[1654] 단계 5: 중간체 **56f**의 제조

[1655] **56e**(3.2 g), 철 분말(2.5 g), 염화암모늄(3 g), 메탄올 30 mL, 및 물 10 mL를 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 80° C로 가온하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 진공 여과하여 고체를 제거하고 모액에 에틸아세테이트 200mL를 넣고 포화탄산나트륨 용액 200mL를 넣어 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하여 **56f**(2.09g)를 얻었다.

[1656] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 232.05.

[1657] 단계 6: 중간체 **56g**의 제조

[1658] 중간체 **1f**(1.4g), **56f**(1.363g), 탄산세슘(4.27g), BINAP(0.272g), 아세트산팔라듐(0.098g), 및 1,4-디옥산(10mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 100° C로 가열하여 질소 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실온으로 식힌 후 실리카겔을 섞어주고 컬럼크로마토그래피로 정제하여 **56g**(1.5g)을 얻었다.

[1659] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 516.48.

[1660] 단계 7: 중간체 **56h**의 제조

[1661] 중간체 **56g**(1.5g), DMSO(5ml), 및 탄산세슘(0.948g)을 한 목 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 30 중량% 과산화수소(2 mL)를 얼음 욕조에서 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 잔류물에 포화 아황산나트륨 용액 300 mL를 가하여 반응을 퀀칭하였다. 요오드화칼륨 전분 시약을 사용하여 검출된 바와 같이 색깔이 변하지 않았고 추출을 위해 에틸아세테이트 300 mL를 넣었다. 추출을 3회 실시한 후 에틸아세테이트 100 mL를 넣었다. 유기상을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발에 의해 농축시켜 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 목표 중간체 **56h**(1.35g)를 얻었다.

[1662] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 534.50.

[1663] 단계 8: 중간체 **56i**의 제조

[1664] **56h** (1 g), IBX (1.574 g), 및 DMSO (15 mL)를 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 에틸아세테이트 200 mL를 가하고 포화 중탄산나트륨 용액 200 mL를 가하여 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조시키고 여과하고 농축하여 **56i**(980mg)를 얻었다.

[1665] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 532.49.

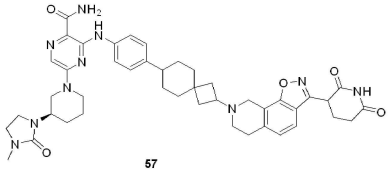
[1666] 단계 9: 화합물 **56**의 제조

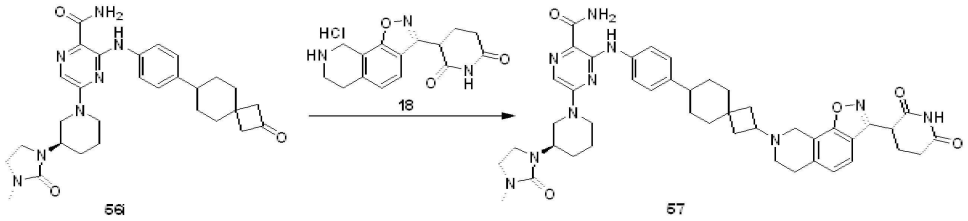
[1667] **56i** (70 mg), 이소프로판올 (1 mL), 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL), 및 **16** (60.9 mg)을 반응 플라스크에 순서대로 넣고 소듐 시아노보로히드라이드 (25 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 실리카겔에 혼합하고 컬럼크로마토그래피로 정제하여 **56**(21mg)을 얻었다.

[1668] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 787.48.

[1669] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.20 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.60 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 47.2, 12.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.07 - 3.91 (m, 2H), 3.61 (q, *J* = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.99 (dt, *J* = 34.2, 11.8 Hz, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 4H), 2.61 (dt, *J* = 17.4, 4.2 Hz, 1H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 2.39 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.25 - 2.08 (m, 2H), 1.97 - 1.32 (m, 16H).

[1670] **실시예 57**: 화합물 **57**의 합성

[1671] 
57

[1672] 

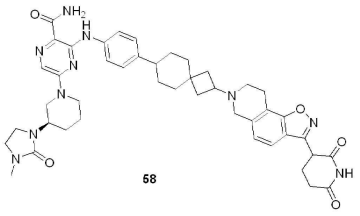
[1673] 단계 1: 화합물 57의 제조

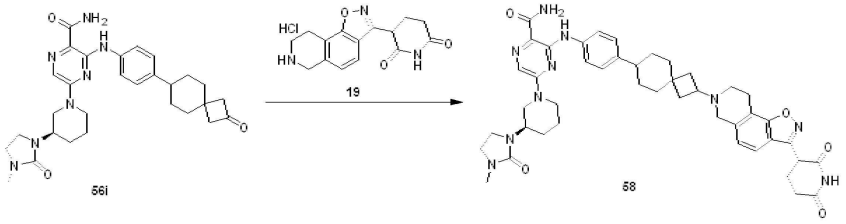
[1674] 56i(70 mg), 이소프로판올(1 mL), 1,2-디클로로에탄(5.00 mL), 및 18(50 mg)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 소듐 시아노보로히드라이드(25 mg)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼크로마토그래피로 정제하여 57(28mg)을 얻었다.

[1675] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 801.49.

[1676] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.20 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8.4, 3.7 Hz, 3H), 4.56 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 44.6, 13.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 2H), 3.28 (qd, *J* = 8.0, 4.1 Hz, 2H), 3.06 - 2.90 (m, 5H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.67 - 2.57 (m, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.32 (m, 15H).

[1677] **실시예 58**: 화합물 58의 합성

[1678] 

[1679] 

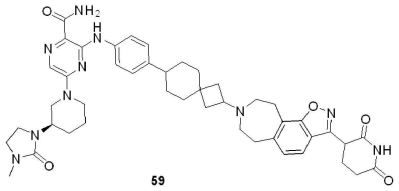
[1680] 단계 1: 화합물 58의 제조

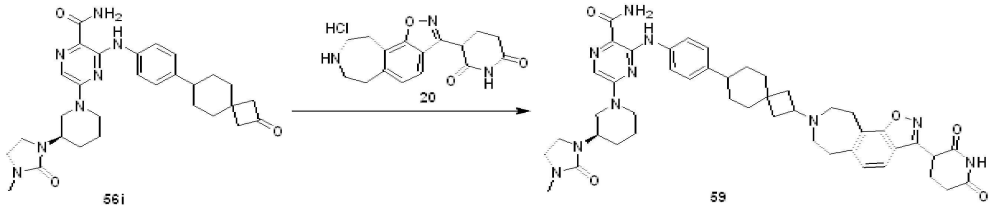
[1681] 56i (70 mg), 이소프로판올 (1 mL), 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL), 및 19 (50 mg)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 소듐 시아노보로히드라이드 (25 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 58 (15 mg)을 얻었다.

[1682] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 801.47.

[1683] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.28 - 11.14 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 4.56 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 3H), 3.45 - 3.24 (m, 6H), 3.15 - 2.84 (m, 5H), 2.80 - 2.56 (m, 6H), 2.38 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.19 (dq, *J* = 15.9, 7.2, 5.9 Hz, 2H), 1.95 (s, 1H), 1.87 - 1.33 (m, 14H).

[1684] **실시예 59**: 화합물 **59**의 합성

[1685] 

[1686] 

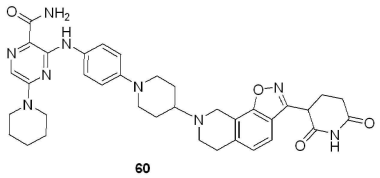
[1687] 단계 1: 화합물 **59**의 제조

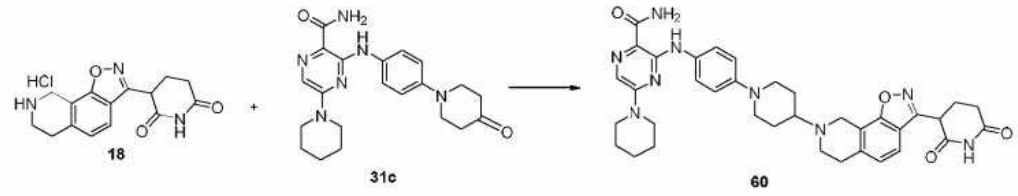
[1688] **56i** (70 mg), 이소프로판올 (1 mL), 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL), 및 **20** (53 mg)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 소듐 시아노보로히드라이드 (25 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **59** (24 mg)을 얻었다.

[1689] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 815.42.

[1690] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.23 (m, 2H), 3.62 (ddt, *J* = 11.3, 8.6, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.19 - 3.11 (m, 2H), 3.09 - 2.92 (m, 4H), 2.84 - 2.71 (m, 5H), 2.60 (dt, *J* = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.49 - 2.33 (m, 5H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.93 - 1.38 (m, 16H).

[1691] **실시예 60**: 화합물 **60**의 합성

[1692] 

[1693] 

[1694] 단계 1: 화합물 **60**의 제조

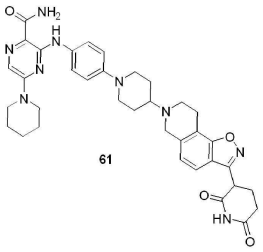
[1695] **31c**(100 mg), 이소프로판올(1 mL), 1,2-디클로로에탄(5.00 mL), 및 **18**(82 mg)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 소듐 시아노보로히드라이드(31 mg)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼크로마토그래피로 정제하여 **60**(45mg)을 얻었다.

[1696] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 664.4.

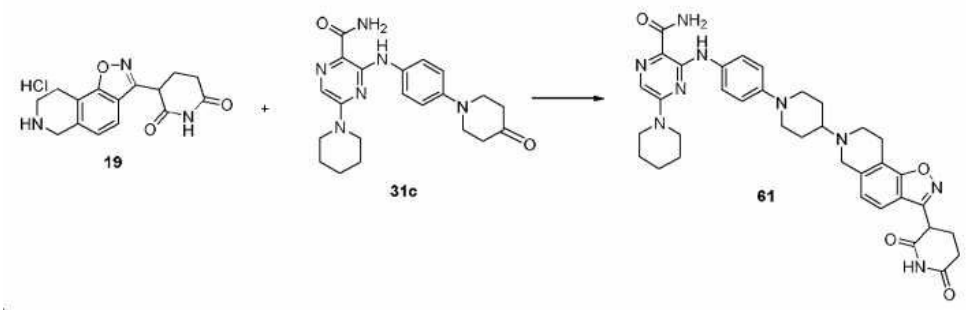
[1697] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.08 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 4.56 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.70 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* =

5.4 Hz, 4H), 2.94 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.76 (td, *J* = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 2.72 - 2.57 (m, 4H), 2.48 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.97 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 1.68 (ddt, *J* = 22.6, 11.1, 4.6 Hz, 4H), 1.58 (h, *J* = 5.5, 4.4 Hz, 4H).

[1698] **실시예 61**: 화합물 **61**의 합성



[1699]



[1700]

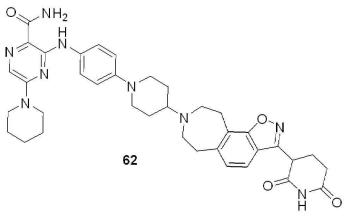
[1701] 단계 1: 화합물 **61** 의 제조

[1702] **31c**(100 mg), 이소프로판올(1 mL), 1,2-디클로로에탄(5.00 mL), 및 **19**(82 mg)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 소듐 시아노보로히드라이드(31 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼크로마토그래피로 정제하여 **61**(41mg)을 얻었다.

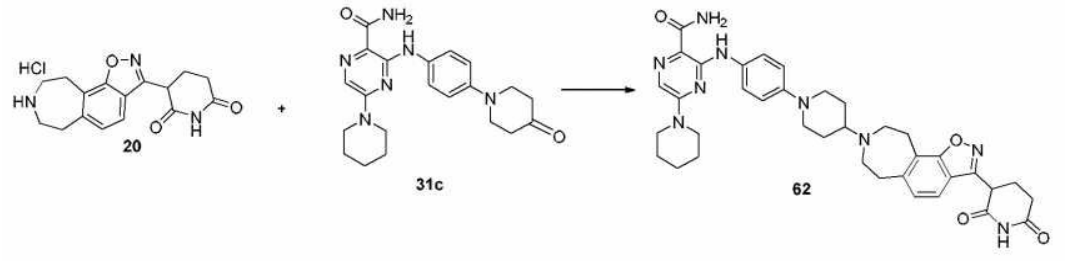
[1703] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 664.78.

[1704] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.08 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.70 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.97 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 17.2, 11.9, 5.3 Hz, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 4H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.19 (dt, *J* = 13.4, 4.6 Hz, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.66 (td, *J* = 12.0, 4.5 Hz, 4H), 1.58 (q, *J* = 5.7, 5.2 Hz, 4H).

[1705] **실시예 62**: 화합물 **62**의 합성



[1706]



[1707]

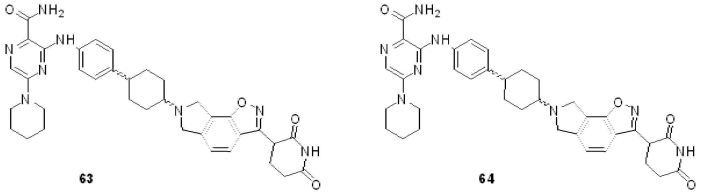
[1708] 단계 1: 화합물 **62**의 제조

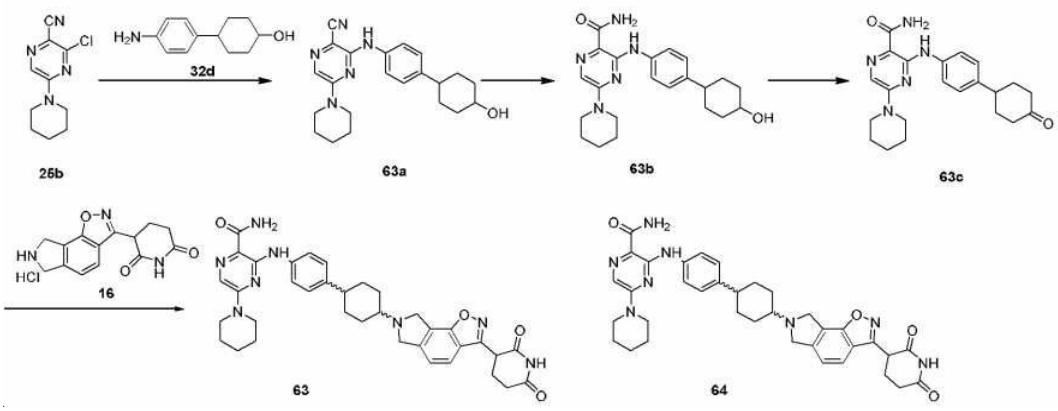
[1709] **31c**(100 mg)의 제조, 이소프로판올(1 mL), 1,2-디클로로에탄(5.00 mL), 및 **20**(85 mg)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 소듐 시아노보로히드라이드(31 mg)를 넣었다. 혼합물을 80° C에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼크로마토그래피로 정제하여 **62**(23mg)를 얻었다.

[1710] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 678.81.

[1711] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.07 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 3.66 (q, *J* = 7.1, 5.2 Hz, 6H), 3.14 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 5H), 2.68 - 2.56 (m, 5H), 2.18 (dd, *J* = 13.3, 5.8 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.69 - 1.48 (m, 8H).

[1712] **실시예 63** 및 **64**: 화합물 **63** 및 **64** 합성

[1713] 

[1714] 

[1715] 단계 1: 중간체 **63a**의 제조

[1716] 중간체 **25b** (2 g), **32d** (2.58 g), 탄산세슘 (5.85 g), BINAP (0.559 g), 아세트산팔라듐 (0.202 g), 및 1,4-디옥산 (20 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 100° C로 가열하여 질소 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실온으로 냉각하고 실리카겔과 혼합한 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **63a** (3.2 g)를 얻었다.

[1717] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 378.25.

[1718] 단계 2: 중간체 **63b**의 제조

[1719] 중간체 **63a** (3.2 g), DMSO (30 mL), 및 탄산세슘 (2.76 g)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣었다. 얼음 욕조 하에서 30 wt% 과산화수소 (2.88 mL)를 넣었다. 5분 동안 교반한 후 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 잔류물에 포화 아황산나트륨 용액 300 mL를 넣었다. 요오드화칼륨 전분 시약을 사용하여 검출한 색상이 변하지 않은 다음, 추출을 위해 에틸 아세테이트 300 mL를 넣었다. 이어서, 추출을 위해 에틸 아세테이트 100 mL를 3회 넣었다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표적 중간체 **63b** (3.3 g)를 얻었다.

[1720] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 396.18.

[1721] 단계 3: 중간체 **63c**의 제조

[1722] **63b** (3.3 g), IBX (7.01 g), 및 DMSO (30 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 에틸 아세테이트 200 mL를 넣고 추출을 위해 포화 중탄산나트륨 용액 200 mL를 넣었다. 유기상을

무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 **63c** (770 mg)를 얻었다.

[1723] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 394.21.

[1724] 단계 4: 화합물 **63** 및 **64c**의 제조

[1725] **63c** (0.22 g), 이소프로판올 (1 mL), 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL), 및 **16** (0.172 g)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 시아노보로히드리드나트륨 (0.105 g)을 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 (전개용매: 메탄올:DCM = 0:100 →1:25 비율) **63** (32 mg) 및 **64** (82 mg)를 순차적으로 얻었다.

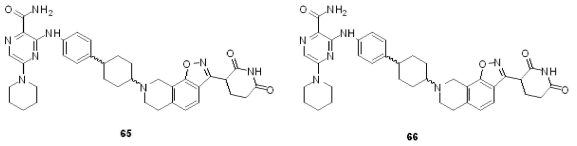
[1726] **63**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 649.55.

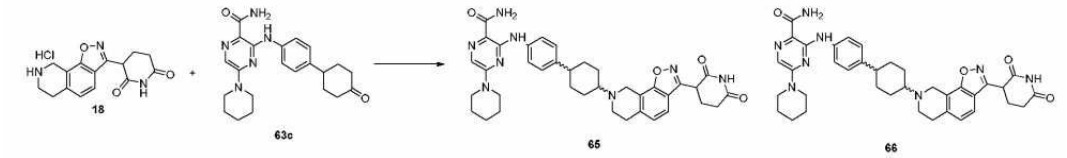
[1727] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.28 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.01 - 7.60 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.60 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 53.1 Hz, 4H), 3.68 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.77 (td, *J* = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 4H), 2.28 - 2.09 (m, 3H), 1.88 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.73 - 1.33 (m, 10H).

[1728] **64**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 649.53.

[1729] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.26 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.22 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.61 (dd, *J* = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.08 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.73 - 3.56 (m, 4H), 2.91 - 2.70 (m, 2H), 2.60 (ddd, *J* = 31.6, 17.5, 8.7 Hz, 3H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.06 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.87 (p, *J* = 12.2, 9.0 Hz, 2H), 1.76 - 1.43 (m, 10H).

[1730] **실시예 65** 및 **66**: 화합물 **65** 및 **66**의 합성

[1731] 

[1732] 

[1733] 단계 1: 화합물 **65** 및 **66**의 제조

[1734] **63c** (150 mg), 이소프로판올 (1 mL), 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL), 및 **18** (123 mg)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 소듐 시아노보로히드라이드 (71.9 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼 크로마토그래피 (전개 용매: 메탄올:DCM = 0:100 →1:25의 비율)로 정제하여 **65** (33 mg) 및 **66** (29 mg)을 순차적으로 수득하였다.

[1735] **65**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 663.34.

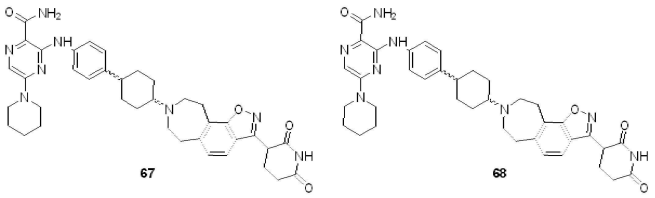
[1736] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.25 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 4.56 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.84 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 17.2, 12.0, 5.3 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.23 - 2.09 (m, 3H), 1.87 (q, *J* = 14.1, 11.7 Hz, 2H), 1.70 - 1.50 (m, 10H).

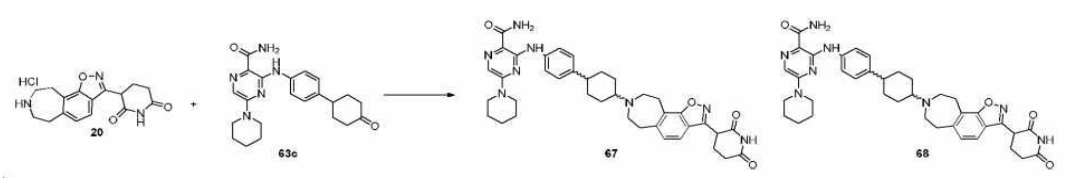
[1737] **66**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 663.56.

[1738] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.28 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.14 (d, *J* =

8.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 2.94 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 2.88 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 17.2, 12.0, 5.3 Hz, 1H), 2.71 - 2.56 (m, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.47 (dd, *J* = 12.3, 4.3 Hz, 1H), 2.19 (dq, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.72 - 1.48 (m, 10H).

[1739] **실시예 67** 및 **68**: 화합물 **67** 및 **68**의 합성

[1740] 

[1741] 

[1742] 단계 1: 화합물 **67** 및 **68**의 제조

[1743] **63c** (200 mg), 이소프로판올 (1 mL), 1,2-디클로로에탄 (5.00 mL), 및 **20** (171 mg)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고, 소듐 시아노보로히드라이드 (96 mg)를 넣었다. 상기 혼합물을 80° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼 크로마토그래피 (전개 용매: 메탄올:DCM = 0:100 →1:25)로 정제하여 **67** (18 mg) 및 **68** (42 mg)을 순서대로 얻었다.

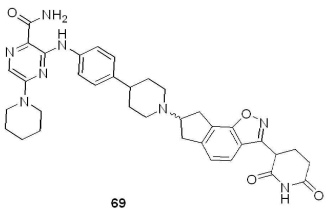
[1744] **67**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 677.52.

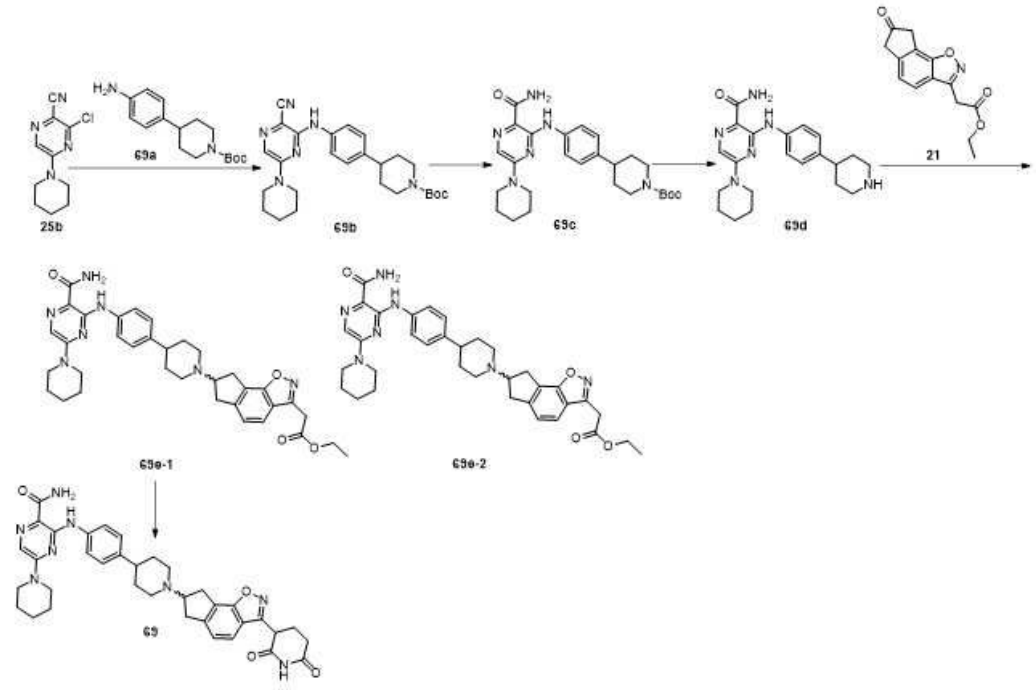
[1745] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.27 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 15.3, 8.2 Hz, 3H), 5.76 (s, 1H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.19 - 3.10 (m, 2H), 3.08 - 2.98 (m, 2H), 2.76 (dtd, *J* = 20.0, 11.1, 10.1, 4.9 Hz, 4H), 2.61 (dt, *J* = 17.3, 4.3 Hz, 2H), 2.53 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.18 (dq, *J* = 13.5, 4.8 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 11.5 Hz, 4H), 1.62 (dq, *J* = 33.7, 5.9, 5.4 Hz, 6H), 1.46 (q, *J* = 10.2 Hz, 4H).

[1746] **68**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 677.49.

[1747] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.27 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 3H), 7.31 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.53 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.94 - 2.68 (m, 7H), 2.60 (dt, *J* = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 12.2, 4.3 Hz, 1H), 2.18 (dt, *J* = 13.3, 4.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.79 (m, 4H), 1.60 (ddt, *J* = 22.5, 16.9, 8.6 Hz, 10H).

[1748] **실시예 69**: 화합물 **69**의 합성

[1749] 



[1750]

[1751] 단계 1: 중간체 **69b**의 제조

[1752] 중간체 **25b** (4.77 g), 중간체 **69a** (5.92 g), 탄산세슘 (20.94 g), 아세트산팔라듐 (0.481 g, 2.14 mmol), BINAP (1.334 g), 및 1,4-디옥산 (100 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고, 질소 분위기 하에서 100° C에서 가열하였다. 반응이 끝난 후 반응액에 물 200mL를 넣고 에틸 아세테이트 200mL를 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 1회 세척하고 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 회전증발, 실리카겔 혼합, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표적 중간체 **69b**(5.53g)를 얻었다.

[1753] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.91 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.62 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.63 (tt, J = 12.1, 3.5 Hz, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.63 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 1.54 (dt, J = 9.6, 5.4 Hz, 4H), 1.46 (dd, J = 12.5, 4.1 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H).

[1754] 단계 3: 중간체 **69c**의 제조

[1755] 중간체 **69b** (5.40 g), 탄산세슘 (3.60 g), 디메틸설폭사이드 (20 mL), 및 메탄올 (40 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 얼음 욕조 하에서 30 wt% 과산화수소 (1.305 g, 1.305 mL, 11.51 mmol)를 넣었다. 혼합물을 교반하여 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액에 티오황산나트륨 용액 100mL를 넣었다. 반응액을 회전증발, 잔류물에 물 (100 mL)을 넣고 디클로로메탄 200mL를 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 회전증발 건조하여 표적 중간체 **69c** (5.60g)를 얻었다.

[1756] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.29 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.04 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.67 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 1.74 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.66 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 4H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

[1757] 단계 4: 중간체 **69d**의 제조

[1758] 중간체 **69c** (5.55 g) 및 디클로로메탄 (30 mL)을 반응 플라스크에 넣고 얼음물욕 하에서 트리플루오로아세트산 (35.87 g, 24.07 mL, 314.6 mmol)을 적가하였다. 적가가 완료된 후 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응이 끝난 후 반응액을 회전증발하여 대부분의 트리플루오로아세트산을 제거하고 잔류물에 물 100mL를 넣고 명백한 기포가 없을 때까지 포화 탄산나트륨 용액을 넣고 디클로로메탄과 메탄올 (10:1, v/v) 혼합용매 200mL로 3~4회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 회전증발 건조하여 표적 중간체 **69d** (4.30g)를 얻었다.

[1759] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.32 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.1 Hz,

2H), 7.35 - 7.31 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.68 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.97 (td, J = 12.8, 2.9 Hz, 2H), 2.78 (dt, J = 24.5, 3.6 Hz, 1H), 1.92 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.81 - 1.53 (m, 9H).

[1760] 단계 5: 중간체 **69e-1** 및 **69e-2**의 제조

[1761] 중간체 **21** (167 mg), 중간체 **69d** (245 mg), 1,2-디클로로에탄 (10 mL), 이소프로판올 (3 mL), 아세트산 (38.7 mg, 0.644 mmol), 및 소듐 시아노보로히드라이드 (121 mg, 1.932 mmol) 순으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 5 mL를 가하여 아세트산을 중화시킨 후 디클로로메탄 100 mL와 물 100 mL를 가하여 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 50 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올)로 정제하여 표적 중간체 **69i** (211 mg)를 얻었다. 중간체 **69i**를 고성능 액체 크로마토그래피로 분리하여 중간체 **69e-1** (54 mg) 및 **69e-2** (56 mg)를 순차적으로 얻었다. 분취 크로마토그래피 조건은 다음과 같았다:

[1762] 기기 및 분취 컬럼: YMC K-prep Lab100g 고압 분취 크로마토그래피를 사용하였고, 분취 컬럼은 Whelk-O1 (10 μm, 30*250 mm)이었다. 이동상 시스템: 에탄올-디클로로메탄 (3:2)/n-헥산-0.1% 디에틸아민, 등용매 용리: 에탄올-디클로로메탄 (3:2)/n-헥산-0.1% 디에틸아민 = 50/50.

[1763] 중간체 **69e-1**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 624.55.

[1764] 중간체 **69e-2**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 624.54.

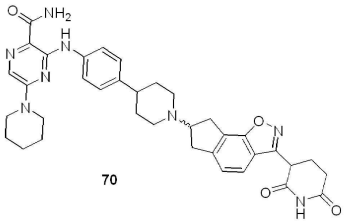
[1765] 단계 7: 화합물 **69**의 제조

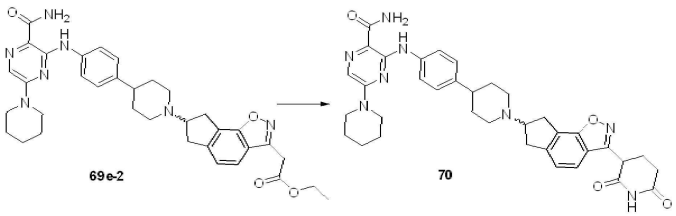
[1766] 중간체 **69e-1** (54 mg), 아크릴아미드 (6.15 mg, 0.087 mmol), 및 테트라하이드로퓨란 (5 mL) 순으로 반응 플라스크에 넣고 N_2 분위기 하에서 0° C로 냉각하였다. 칼륨 tert-부톡시드 (1 mol/L, 0.061 mL, 0.061 mmol)를 가하고 0° C에서 1시간 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 얼음 포화 염화암모늄 수용액에 적가하고 50 mL의 에틸 아세테이트를 가하여 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 에틸 아세테이트 20 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 = 0-4%)로 정제하여 화합물 **69** (14 mg)를 얻었다.

[1767] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 649.62.

[1768] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.28 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.57 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.46 - 3.38 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.21 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 3.02 (t, J = 11.8 Hz, 4H), 2.76 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 19.9 Hz, 1H), 2.16 (dd, J = 24.4, 12.4 Hz, 3H), 1.70 (dd, J = 76.6, 23.6 Hz, 11H).

[1769] **실시예 70**: 화합물 **70**의 합성

[1770] 

[1771] 

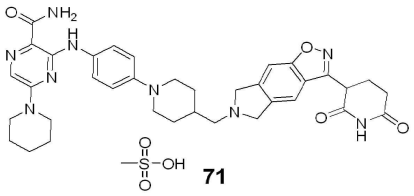
[1772] 반응 플라스크에 중간체 **69e-2** (56 mg), 아크릴아미드 (6.38 mg, 0.090 mmol), 및 테트라하이드로퓨란 (5 mL)

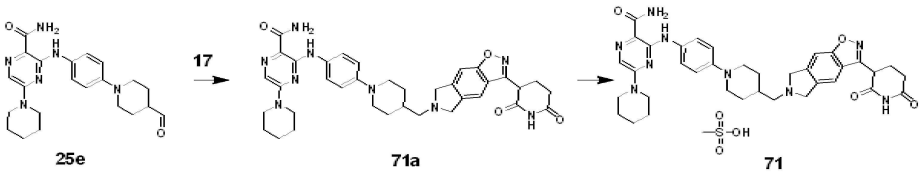
을 순차적으로 넣고 N_2 분위기 하에서 0° C로 냉각시켰다. 칼륨 tert-부톡사이드 (1 mol/L, 0.063 mL, 0.063 mmol)를 넣고 0° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 얼음 포화 염화암모늄 수용액에 적가하고 추출을 위해 50 mL의 에틸 아세테이트를 넣었다. 유기상을 분리하고 수성상을 20 mL의 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 = 0-4%)로 정제하여 화합물 **70** (25 mg)을 얻었다.

[1773] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 649.56.

[1774] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.28 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.43 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 16.3, 7.6 Hz, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 4H), 2.77 (ddd, J = 17.2, 11.9, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.3, 4.3 Hz, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 3H), 1.81 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 9H).

[1775] **실시예 71**: 화합물 **71**의 합성

[1776] 

[1777] 

[1778] 단계 1: 중간체 **71a**의 제조

[1779] 반응 플라스크에 중간체 **25e** (138 mg), **17** (80 mg), 소듐 아세테이트 (24 mg), 및 디클로로에탄/이소프로판올 (5:1, 25 mL)을 순차적으로 넣었다. 실온에서 30분간 교반한 후 소듐 시아노보로하이드라이드 (21 mg)를 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 50 mL의 디클로로메탄과 100 mL의 물을 넣었다. 유기상을 분리하고 포화 염화나트륨 용액으로 씻어준 후 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 농축하였다. 농축액을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **71a** (72 mg)를 얻었다.

[1780] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 664.5.

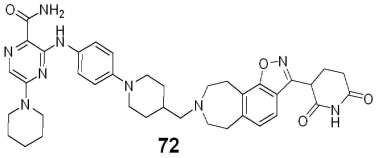
[1781] 단계 2: 화합물 **71**의 제조

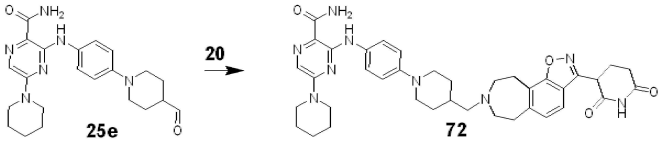
[1782] 중간체 **71a**(72 mg), 메탄술폰산(11 mg), 및 메탄올(20 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응 용액을 농축하여 화합물 **71**(83 mg)을 얻었다.

[1783] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 664.5.

[1784] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.14 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 39.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.12 - 4.88 (m, 2H), 4.80 - 4.57 (m, 3H), 3.75 - 3.61 (m, 6H), 3.17 (s, 1H), 2.87 - 2.59 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.73 - 1.53 (m, 6H), 1.47 (s, 1H).

[1785] **실시예 72**: 화합물 **72**의 합성

[1786] 

[1787] 

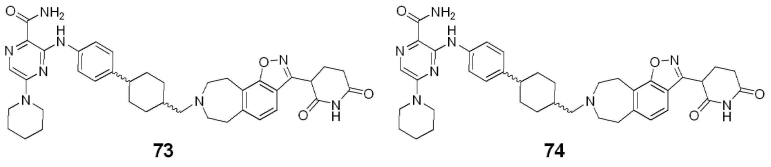
[1788] 단계 1: 화합물 **72**의 제조

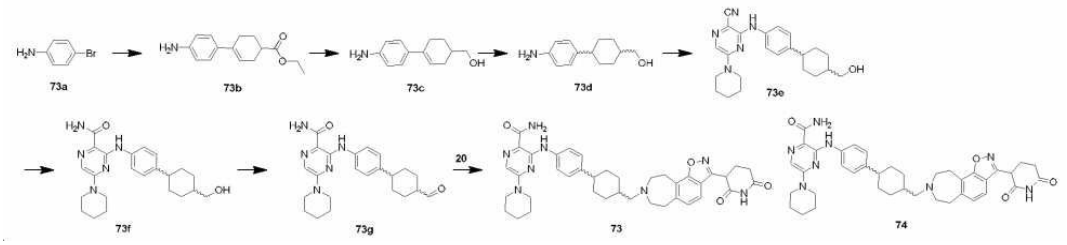
[1789] 중간체 **25e**(102 mg), **20**(84 mg), 디클로로에탄/이소프로판올(5:1, 25 mL), 및 아세트산나트륨(20 mg)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣었다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로히드라이드(31 mg)를 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응 용액에 50 mL의 디클로로메탄과 100 mL의 물을 넣었다. 유기상을 분리하고 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 **72**(65 mg)를 얻었다.

[1790] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 692.4.

[1791] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.07 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 6H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 17.2, 12.0, 5.3 Hz, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 6H), 2.47 (dd, *J* = 12.2, 4.2 Hz, 1H), 2.35 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.18 (dq, *J* = 13.7, 5.0 Hz, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.65 (q, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.58 (q, *J* = 5.6, 5.2 Hz, 4H), 1.31 - 1.25 (m, 2H).

[1792] **실시예 73** 및 **74**: 화합물 **73** 및 **74**의 합성

[1793] 

[1794] 

[1795] 단계 1: 중간체 **73b**의 제조

[1796] 중간체 **73a**(2.0 g), 에틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조에이트(3.26 g), 탄산칼륨(3.21 g), $PdCl_2$(dppf)(0.85 g), 물(5 mL), 및 1,4-디옥산(25 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 질소로 3회 퍼지하고 100° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응 용액을 실온으로 냉각하고 80 L의 에틸 아세테이트와 140 mL의 물을 잔사에 넣었다. 유기상을 분리하고 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하였다. 농축액을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **73b**(2.0g)를 얻었다.

[1797] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 246.1.

[1798] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.54 - 6.47 (m, 2H), 5.89 (td, *J* = 3.3, 1.5 Hz, 1H), 4.08 (qd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.45 - 2.23 (m, 4H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 1.66 (dddd, *J* = 12.8, 11.0, 9.9, 5.8 Hz, 1H), 1.19 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (s, 2H).

[1799] 단계 2: 중간체 **73c**의 제조

[1800] 테트라하이드로퓨란(9.8 mL, 1M) 중 리튬 알루미늄 하이드라이드 용액을 테트라하이드로퓨란(20 mL) 중 **73b**의 교반된 용액에 0° C에서 적가하였다. 적가가 완료된 후, 0° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 얼음물 100 mL에 서서히 적가하고, 에틸 아세테이트 60 mL를 가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하여 중간체 **73c**(0.68g)를 얻었다.

[1801] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 204.4.

[1802] 단계 3: 중간체 **73d**의 제조

[1803] 중간체 **73c**(0.6 g), 탄소상 10% 팔라듐(0.3 g), 빙초산(0.1 g), 및 메탄올(30 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 가하고, 수소로 3회 퍼지하여 밤새 반응시켰다. 탄소상 팔라듐을 진공 여과로 제거하고 잔사를 농축하여 중간체 **73d**(0.62g)를 얻었다.

[1804] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 206.1.

[1805] 단계 4: 중간체 **73e**의 제조

[1806] **25b**(0.4 g), **73d**(0.62 g), BINAP(0.11 g), 탄산세슘(1.75 g), 아세트산팔라듐(0.04 g), 및 1,4-디옥산(30 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 가하고, 질소로 3회 퍼지하여 100° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 잔사에 에틸 아세테이트 80 L와 물 140 mL를 가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **73e**(0.63g)를 얻었다.

[1807] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 392.3.

[1808] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.87 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 4.43 - 4.29 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.45 (dd, *J* = 7.3, 5.4 Hz, 1H), 3.25 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.63 (q, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.58 - 1.49 (m, 6H), 1.46 - 1.35 (m, 1H), 1.02 (qd, *J* = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 0.90 - 0.79 (m, 1H).

[1809] 단계 5: 중간체 **73f**의 제조

[1810] 중간체 **73e**(0.63 g), 탄산세슘(0.52 g), 물(5 mL), DMSO(20 mL), 및 메탄올(5 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 가하였다. 반응액을 0° C로 냉각하고 30 wt% 과산화수소 (0.54 g)를 적가하였다. 적가 완료 후 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 물 50 mL를 가한 후 포화 아황산나트륨 수용액을 가하여 30 wt% 과산화수소를 중화하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 여과한 후 필터케이크를 모아 건조하여 중간체 **73f** (0.55 g)를 얻었다.

[1811] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 410.4.

[1812] 단계 6: 중간체 **73g**의 제조

[1813] 중간체 **73f** (0.55 g), 디클로로메탄 (25 mL), 및 *N,N*-디이소프로필에틸아민 (0.46 g)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 0° C로 냉각하였다. 삼산화황 피리딘 (0.87 g)을 칭량하여 DMSO (2 mL)에 녹여 반응액에 적가하였다. 적가 완료 후 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 에틸아세테이트 (80 mL)와 물 (120 mL)을 가하여 여과액의 유기상을 분리하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **73g** (0.38 g)을 얻었다.

[1814] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 408.3.

[1815] 단계 7: 화합물 **73** 및 **74**의 제조

[1816] 중간체 **73g** (250 mg), **20** (206 mg), 디클로로에탄/이소프로판올 (5:1, 25 mL), 및 아세트산나트륨 (50 mg)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후 소듐 시아노보로히드라이드 (77 mg)를 가하여 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 디클로로메탄 50 mL와 물 100 mL를 가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 **73**과 **74**의 혼합물을 얻었고, 이를 분취 분리하여 화합물 **73**(15mg)과 화합물 **74**(20mg)를 차례로 얻었다.

[1817] 분취 크로마토그래피 조건은 다음과 같았다: 기기 및 분취 컬럼: YMC 고압 분취 크로마토그래피를 사용하였고, 분취 컬럼은 우분극 RP이었다. 이동상 시스템: 아세토니트릴/10 nM 아세트산암모늄 수용액; 등용매 용리: 아세토니트릴/10 nM 아세트산암모늄 수용액 = 45/55.

[1818] 화합물 73:

[1819] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 691.5.

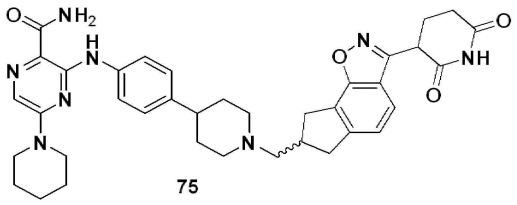
[1820] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.27 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 36.5 Hz, 2H), 7.53 (dd, *J* = 13.3, 8.0 Hz, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.10 (dt, *J* = 56.7, 4.7 Hz, 4H), 2.77 (ddd, *J* = 17.1, 12.2, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 18.8, 7.7 Hz, 5H), 2.43 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 51.3, 12.7 Hz, 4H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.65 - 1.52 (m, 5H), 1.46 (q, *J* = 12.6 Hz, 2H), 1.03 (q, *J* = 12.6 Hz, 2H).

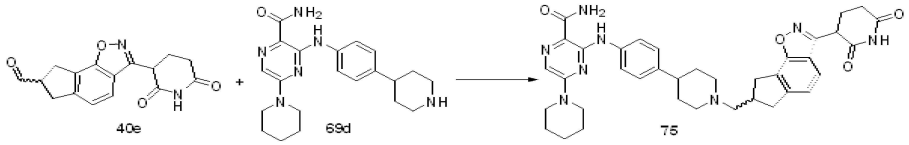
[1821] 화합물 74:

[1822] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 691.5.

[1823] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.29 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 8.5 Hz, 3H), 7.31 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 17.3, 8.1 Hz, 3H), 4.55 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.11 (dt, *J* = 56.6, 5.0 Hz, 4H), 2.77 (ddd, *J* = 17.1, 12.0, 5.3 Hz, 1H), 2.72 - 2.56 (m, 5H), 2.52 (s, 2H), 2.47 (dd, *J* = 12.2, 4.3 Hz, 2H), 2.18 (dt, *J* = 13.0, 4.9 Hz, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.72 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.66 (dt, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 4H), 1.63 - 1.54 (m, 8H).

[1824] **실시예 75**: 화합물 **75**의 합성

[1825] 

[1826] 

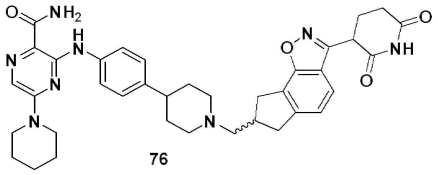
[1827] 중간체 **40e** (80 mg), 1,2-디클로로에탄 (6 mL), 이소프로판올 (2 mL), 중간체 **69d** (101 mg), 아세트산 (8.00 mg, 0.133 mmol), 및 소듐 시아노보로히드라이드 (33.5 mg, 0.533 mmol)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 교반하여 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 2 mL를 가하여 아세트산을 중화시킨 후 디클로로메탄 50 mL와 물 100 mL를 가하여 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 20 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과한 후 여과액을 실리카겔 컬럼크로마토그래피 (디클로로메탄:메탄올 = 0-5%)로 정제하여 화합물 **75** (40 mg)를 얻었다.

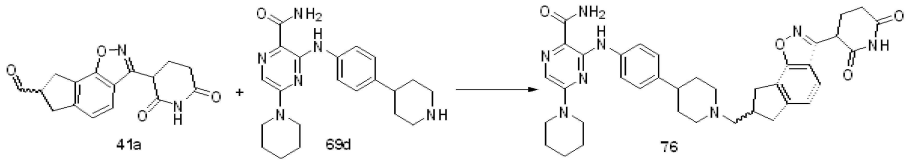
[1828] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 663.4.

[1829] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.29 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.1 Hz, 1H),

7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.57 (dd, J = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.20 (td, J = 17.8, 15.2, 7.4 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.97 - 2.68 (m, 5H), 2.60 (dd, J = 17.6, 4.4 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.37 (s, 2H), 2.19 (dq, J = 13.5, 4.5 Hz, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 3H), 1.66 (q, J = 6.0 Hz, 3H), 1.60 (q, J = 5.5, 5.1 Hz, 4H).

[1830] **실시예 76**: 화합물 **76**의 합성

[1831] 

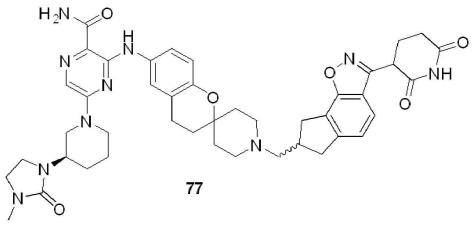
[1832] 

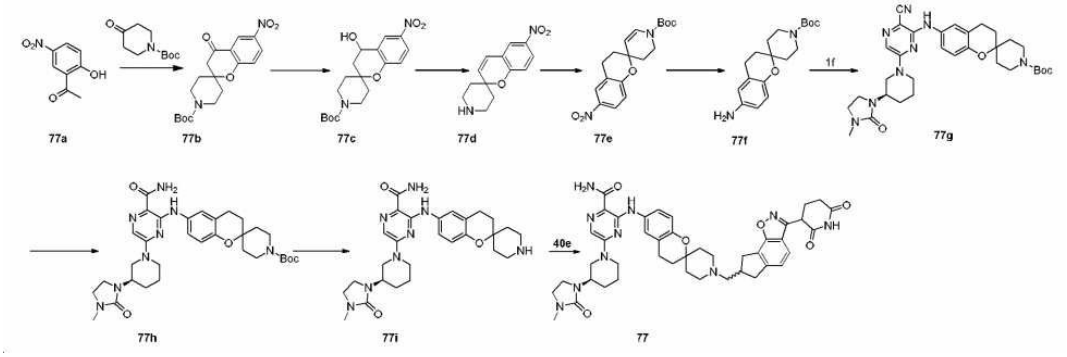
[1833] 중간체 **41a**(80 mg), 1,2-디클로로에탄(6 mL), 이소프로판올(2 mL), 중간체 **69d**(101 mg), 초산(8.00 mg, 0.133 mmol), 및 소듐 시아노보로히드라이드(33.5 mg, 0.533 mmol)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 교반하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 2 mL를 가하여 아세트산을 중화시킨 후 디클로로메탄 50 mL와 물 100 mL를 가하여 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 20mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 식염수로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 여과액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(디클로로메탄:메탄올 = 0~5%)로 정제하여 화합물 **76**(62 mg)을 얻었다.

[1834] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 663.4.

[1835] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.30 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.57 (ddd, J = 11.9, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.21 (dd, J = 26.7, 12.2 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.98 - 2.74 (m, 5H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.19 (dp, J = 13.3, 4.4 Hz, 3H), 2.14 - 1.88 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.66 (q, J = 5.9, 5.5 Hz, 3H), 1.59 (dq, J = 8.4, 5.4, 4.9 Hz, 4H).

[1836] **실시예 77**: 화합물 **77**의 합성

[1837] 

[1838] 

[1839] 단계 1: 중간체 **77b**의 제조

[1840] **77a** (10 g), tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (11.00 g), 피롤리딘 (1.178 g), 및 톨루엔 (180 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 120° C에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 에틸 아세테이트 500 mL와 물 300 mL의 혼합 용매를 반응 용액에 부었다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 감압농축하여 용매를 제거하고 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **77b**(16.57g)를 얻었다.

[1841] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ8.47 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.13 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 1.91 (dq, *J* = 14.8, 3.0 Hz, 2H), 1.70 (ddd, *J* = 13.9, 11.6, 4.7 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H).

[1842] 단계 2: 중간체 **77c**의 제조

[1843] **77b**(16 g), THF(80 mL), 및 수소화붕소나트륨(3.34 g, 88 mmol)을 질소 분위기 하에서 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후, 반응액을 물(200 mL)과 분쇄된 얼음이 들어있는 에틸아세테이트(300 mL)의 혼합액에 부었다. 유기상을 분리하여 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하여 **77c**(19.28g)를 얻었다.

[1844] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ8.34 (dd, *J* = 3.0, 0.9 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 9.1, 2.9 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (dt, *J* = 9.5, 5.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 25.1, 13.6 Hz, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 2.22 (dd, *J* = 13.6, 6.1 Hz, 1H), 1.84 - 1.68 (m, 4H), 1.61 (ddd, *J* = 13.7, 11.1, 4.6 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

[1845] 단계 3: 중간체 **77d**의 제조

[1846] **77c** (5 g), 트리플루오로아세트산 (40 mL), 및 트리에틸실란 (18.46 g, 25.4 mL, 159 mmol)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 70 ° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 감압농축하여 용매를 제거하고, 디클로로메탄 200 mL와 물 200 mL를 잔사에 넣고 수산화나트륨으로 pH를 11-12로 조절하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **77d** (3.18 g)를 얻었다.

[1847] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 247.1.

[1848] 단계 4: 중간체 **77e**의 제조

[1849] **77d** (3 g), 디클로로메탄 (100 mL), 트리에틸아민 (5.71 mL), 및 Boc 무수물 (3.29 g)을 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **77e** (4.25 g)를 얻었다.

[1850] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 347.2.

[1851] 단계 5: 중간체 **77f**의 제조

[1852] **77e** (4.25 g), 10% 탄소상 팔라듐 (500 mg), 및 메탄올 (20 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 수소로 퍼지하여 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 진공 여과하여 여과액을 농축하여 **77f** (3.02 g)를 얻었다.

[1853] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 319.3.

[1854] 단계 6: 중간체 **77g**의 제조

[1855] 중간체 **1f** (1 g), **77f** (1.191 g), 탄산세슘 (3.05 g), BINAP (0.194 g), 아세트산팔라듐 (0.070 g), 및 1,4-디옥산 (20 mL)을 일목 플라스크에 순서대로 넣고 100 ° C로 가열하여 질소 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실온으로 냉각하고 실리카겔과 혼합한 후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **77g** (1.6 g)를 얻었다.

[1856] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ8.80 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 2H), 3.70 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 3.25 (dddd, *J* = 23.3, 21.0, 11.5, 6.5 Hz, 4H), 3.17 - 2.79 (m, 4H), 2.67 (s, 5H), 1.82 - 1.63 (m, 7H), 1.57 - 1.46 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).

[1857] 단계 7: 중간체 **77h**의 제조

[1858] 일구 플라스크에 중간체 **77g**(1.6g), DMSO(20mL), 및 탄산세슘(1.03g)을 차례로 첨가하였다. 30 중량% 과산화수소(0.9 mL)를 얼음 욕조에 첨가하였다. 5분 동안 교반한 후 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 잔류물에 포화 아황산나트륨 용액 300 mL를 첨가하였다. 요오드화 칼륨 전분 시약을 사용하여 색상이 변하지 않은 것을 확인한 후, 에틸아세테이트 300 mL를 첨가하여 추출하였다. 그 후 에틸아세테이트 100 mL를 첨가하여 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 감압 증발 농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표적 중간체 **77h**(1.73g)를 얻었다.

[1859] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 621.55.

[1860] 단계 8: 중간체 **77i**의 제조

[1861] **77h**(1.7 g), 디클로로메탄(20 mL), 및 TFA(5 mL)를 일목 플라스크에 순차적으로 첨가하여 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 시스템을 포화 중탄산나트륨 용액 200 mL에 첨가한 후 디클로로메탄 200 mL를 첨가하여 추출하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 **77i**(1.21 g)를 수득하였다.

[1862] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 521.49.

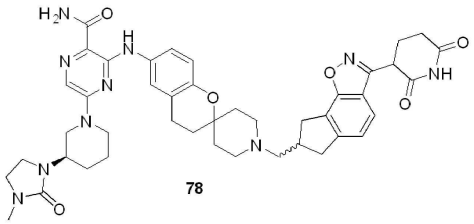
[1863] 단계 9: 화합물 **77**의 제조

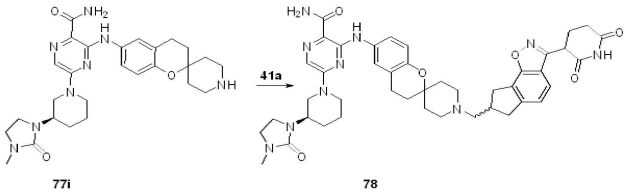
[1864] **40e**(60 mg), 이소프로판올(1 mL), 1,2-디클로로에탄(5.00 mL), 및 **77i**(104 mg)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고 소듐 시아노보로히드라이드(37 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 실리카겔로 혼합하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **77**(23 mg)을 수득하였다.

[1865] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 803.64.

[1866] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 56.0, 12.6 Hz, 2H), 3.61 (dt, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.30 - 3.13 (m, 4H), 2.93 (ddd, *J* = 53.2, 41.3, 14.0 Hz, 5H), 2.79 - 2.55 (m, 9H), 2.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.18 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.53 (m, 10H).

[1867] **실시예 78**: 화합물 **78**의 합성

[1868] 

[1869] 

[1870] 단계 1: 화합물 **78**의 제조

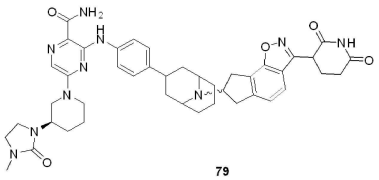
[1871] **41a**(60 mg), 이소프로판올(1 mL), 1,2-디클로로에탄(5.00 mL), 및 **77i**(104 mg)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고 소듐 시아노보로히드라이드(37 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 실리카겔로 혼합하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **78**(10 mg)을 수득하였다.

[1872] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 803.69.

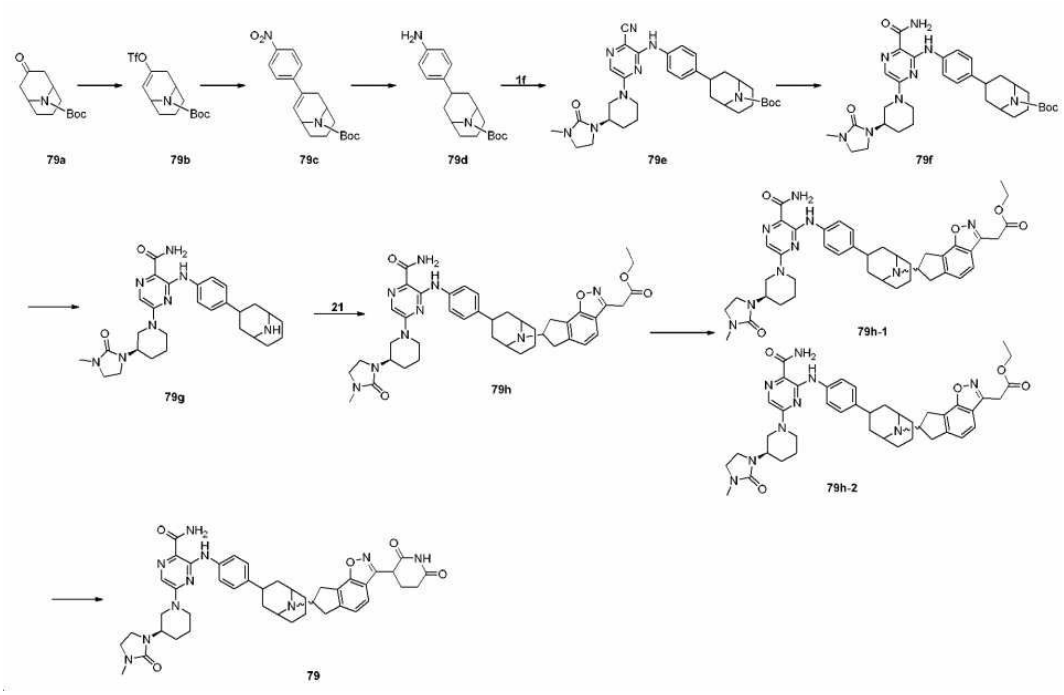
[1873] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 7.48

(s, 1H), 7.37 - 7.22 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.56 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 56.0, 12.6 Hz, 2H), 3.61 (dt, *J* = 11.3, 6.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.30 - 3.13 (m, 4H), 2.93 (ddd, *J* = 53.2, 41.3, 14.0 Hz, 5H), 2.79 - 2.55 (m, 9H), 2.45 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 4H), 2.18 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.53 (m, 10H).

[1874] **실시예 79**: 화합물 **79**의 합성

[1875] 

79

[1876] 

79a 79b 79c 79d 79e 79f 79g 79h 79h-1 79h-2 79

[1877] 단계 1: 중간체 **79b**의 제조

[1878] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 (1 M, 16.3 mL)를 -78° C에서 질소 분위기 하에 THF (30 mL) 중 **79a** (3 g)의 용액에 서서히 적가하였다. 적가 완료 후, -78° C에서 1시간 동안 반응시켰다. THF (30 mL) 중 N-페닐비스(트리플루오로메탄술포닐)이미드 (5.37 g)의 용액을 반응 용액에 서서히 첨가하였다. 첨가 완료 후, 혼합물을 실온으로 가온하여 반응시켰다. 반응 완료 후, 석유 에테르 200 mL를 시스템에 첨가하고, 추출을 위해 포화 브라인을 첨가하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 **79b** (9 g)를 얻었다.

[1879] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.03 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 26.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 21.2 Hz, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 1.72 - 1.46 (m, 6H), 1.39 (s, 9H).

[1880] 단계 2: 중간체 **79c**의 제조

[1881] 4-니트로페닐보론산 (2.82 g), **79b** (7 g), 탄산칼륨 (3.91 g), $Pd(dppf)_2Cl_2$ (0.7 g), 1,4-디옥산 (50 mL), 및 물 (10 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 질소로 여러 번 퍼지하고, 90° C로 가열하여 반응시켰다. 반응 완료 후, 메틸 tert-부틸 에테르 약 200 mL 및 포화 브라인 200 mL를 추출에 첨가하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하여 조생성물을 얻고, 조생성물을 석유 에테르로 슬러리화 하고, 진공 여과하여 **79c** (4 g)를 얻었다.

[1882] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.29 - 8.09 (m, 2H), 7.82 - 7.61 (m, 2H), 6.50 (dd, *J* = 11.0, 5.7 Hz, 1H), 4.84 - 4.59 (m, 1H), 4.46 (dd, *J* = 21.3, 7.3 Hz, 1H), 2.84 (ddt, *J* = 17.8, 7.5, 1.7 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 1.77 - 1.54 (m, 5H), 1.49 (dd, *J* = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 1.6 Hz, 9H).

[1883] 단계 3: 중간체 **79d**의 제조

[1884] **79c** (4 g), 탄소상 10% 팔라듐 (2 g) 및 메탄올 (30 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 수소로 퍼지하고 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응 완료 후, 반응 용액을 진공 여과, 여과액을 농축하여 **79d** (2.3 g)를 얻었다.

[1885] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 6.96 - 6.87 (m, 2H), 6.53 - 6.37 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 2H), 2.16 (tt, *J* = 13.1, 5.3 Hz, 1H), 2.01 (dttt, *J* = 13.3, 7.8, 5.2, 3.2 Hz, 3H), 1.56 - 1.34 (m, 16H).

[1886] 단계 4: 중간체 **79e**의 제조

[1887] 중간체 **1f** (2.3 g), **79d** (2.2 g), 탄산세슘 (6.8 g), BINAP (0.4 g), 아세트산팔라듐 (0.15 g), 및 1,4-디옥산 (20 mL)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 100° C로 가열하여 질소 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 실온으로 냉각하고 실리카겔로 혼합한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **79e** (2.58 g)를 얻었다.

[1888] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 601.5.

[1889] 단계 5: 중간체 **79f**의 제조

[1890] 중간체 **79e** (3.2 g), DMSO (30 mL), 및 탄산세슘 (1.73 g)을 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 얼음 욕조 하에서 30 wt% 과산화수소 (2 mL)를 넣었다. 혼합물을 5분간 교반한 후, 얼음 욕조를 제거하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 잔사에 포화 아황산나트륨 용액 300 mL를 넣었다. 요오드화칼륨 전분 시약을 사용하여 색상이 변하지 않은 것을 검출한 후, 추출을 위해 에틸 아세테이트 300 mL를 넣었다. 이어서, 추출을 위해 에틸 아세테이트 100 mL를 3회 넣었다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 증발 농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표적 중간체 **79f** (4.3 g)를 얻었다.

[1891] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 619.44.

[1892] 단계 6: 중간체 **79g**의 제조

[1893] 중간체 **79f** (3.5 g), 디클로로메탄 (20 mL), 및 TFA (5 mL)를 일목 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 시스템을 중탄산나트륨 포화용액 200 mL에 넣은 후, 추출을 위해 디클로로메탄 200 mL를 넣었다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압 증발 농축하여 용매를 제거하여 **79g** (2.5 g)을 얻었다.

[1894] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 519.39.

[1895] 단계 7: 화합물 **79h-1** 및 **79h-2**의 제조

[1896] 중간체 **21** (300 mg), 중간체 **79g** (600 mg), 1,2-디클로로에탄 (10 mL), 이소프로판올 (3 mL), 및 소듐 시아노보로하이드리드 (291 mg)를 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액에 중탄산나트륨 포화용액 5 mL를 넣어 아세트산을 중화시킨 후, 추출을 위해 디클로로메탄 100 mL와 물 100 mL를 넣었다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 50 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 씻어준 후 무수황산나트륨으로 건조, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 **79h**를 얻었다. **79h**를 고성능액체크로마토그래피로 분리하여 중간체 **79h-1**(163mg)과 **79h-2**(155mg)를 순차적으로 얻었다.

[1897] 분취 크로마토그래피 조건은 다음과 같았다: 기기와 분취 컬럼: YMC 고압 분취 크로마토그래피를 사용하였고, 분취 컬럼은 REFLECTI-Cellulose-SC였다. 이동상 시스템: 에탄올-디클로로메탄(1:7)/n-헥산-0.1% 디에틸아민, 등용매 용리: 에탄올-디클로로메탄(1:7)/n-헥산-0.1% 디에틸아민 = 50/50.

[1898] **79h-1, 79h-2**: MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 762.64.

[1899] 단계 8: 화합물 **79**의 제조

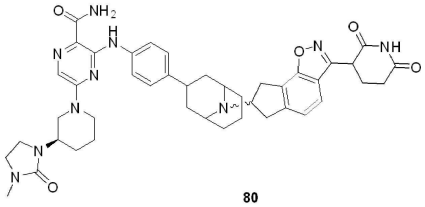
[1900] 중간체 **79h-1**(100mg), 아크릴아미드(7.46mg) 및 테트라하이드로퓨란(5mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고

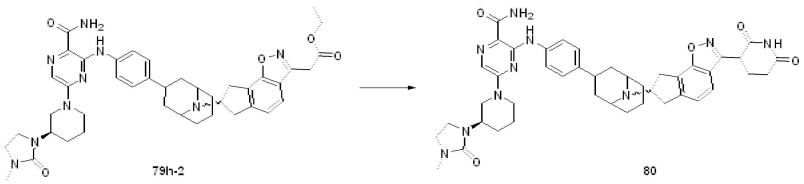
N_2 분위기 하에서 0° C로 냉각하였다. 칼륨 tert-부톡시드(1M, 0.079mL)를 넣고 0° C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 얼음 포화 염화암모늄 수용액에 적가하고 추출을 위해 50mL의 에틸 아세테이트를 넣었다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **79**(50mg)를 얻었다.

[1901] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 787.50.

[1902] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.23 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 4.58 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 45.6, 12.7 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.62 (tt, *J* = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 4H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 3.15 - 2.89 (m, 3H), 2.71 (s, 8H), 2.61 (dt, *J* = 17.4, 4.2 Hz, 1H), 2.31 - 1.90 (m, 6H), 1.87 - 1.71 (m, 3H), 1.63 - 1.43 (m, 4H), 1.00 (s, 2H).

[1903] **실시예 80**: 화합물 **80**의 합성

[1904] 

[1905] 

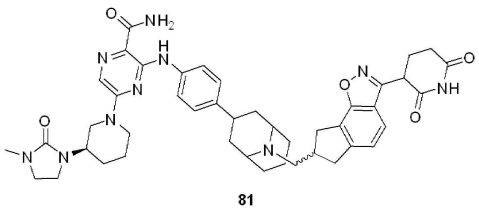
[1906] 단계 1: 화합물 **80**의 제조

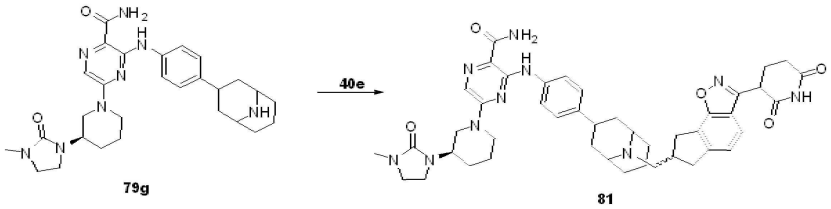
[1907] 중간체 **79h-2**(100mg), 아크릴아미드(7.46mg) 및 테트라하이드로퓨란(5mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 N_2 분위기 하에서 0° C로 냉각하였다. 칼륨 tert-부톡시드(1M, 0.079mL)를 넣고 0° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 반응액을 얼음 포화 염화암모늄 수용액에 적가하고 추출을 위해 50mL의 에틸 아세테이트를 넣었다. 유기상을 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **80**(45mg)을 얻었다.

[1908] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 787.49.

[1909] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.23 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H), 4.58 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 45.6, 12.7 Hz, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.62 (tt, *J* = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.33 (m, 4H), 3.30 - 3.20 (m, 3H), 3.15 - 2.89 (m, 3H), 2.71 (s, 8H), 2.61 (dt, *J* = 17.4, 4.2 Hz, 1H), 2.31 - 1.90 (m, 6H), 1.87 - 1.71 (m, 3H), 1.63 - 1.43 (m, 4H), 1.00 (s, 2H).

[1910] **실시예 81**: 화합물 **81**의 합성

[1911] 

[1912] 

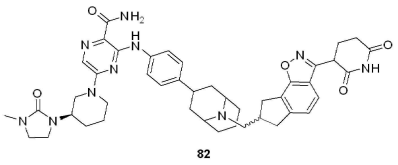
[1913] 단계 1: 화합물 **81**의 제조

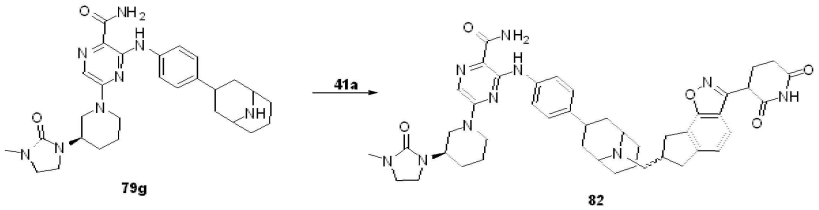
[1914] **40e**(100 mg), 이소프로판올(1 mL), 1,2-디클로로에탄(5.00 mL), 및 **79g**(190 mg)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 소듐 시아노보로히드라이드(63 mg)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼크로마토그래피로 정제하여 **81**(35mg)을 얻었다.

[1915] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 801.63.

[1916] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.21 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 16.3, 8.1 Hz, 3H), 4.57 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 61.3, 12.9 Hz, 2H), 3.63 (td, *J* = 10.9, 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J* = 10.6, 7.1 Hz, 2H), 3.24 - 2.91 (m, 8H), 2.91 - 2.56 (m, 10H), 2.23 - 1.99 (m, 4H), 1.80 (dd, *J* = 33.4, 12.5 Hz, 5H), 1.63 - 1.42 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H).

[1917] **실시예 82**: 화합물 **82**의 합성

[1918] 

[1919] 

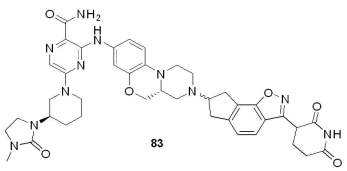
[1920] 단계 1: 화합물 **82**의 제조

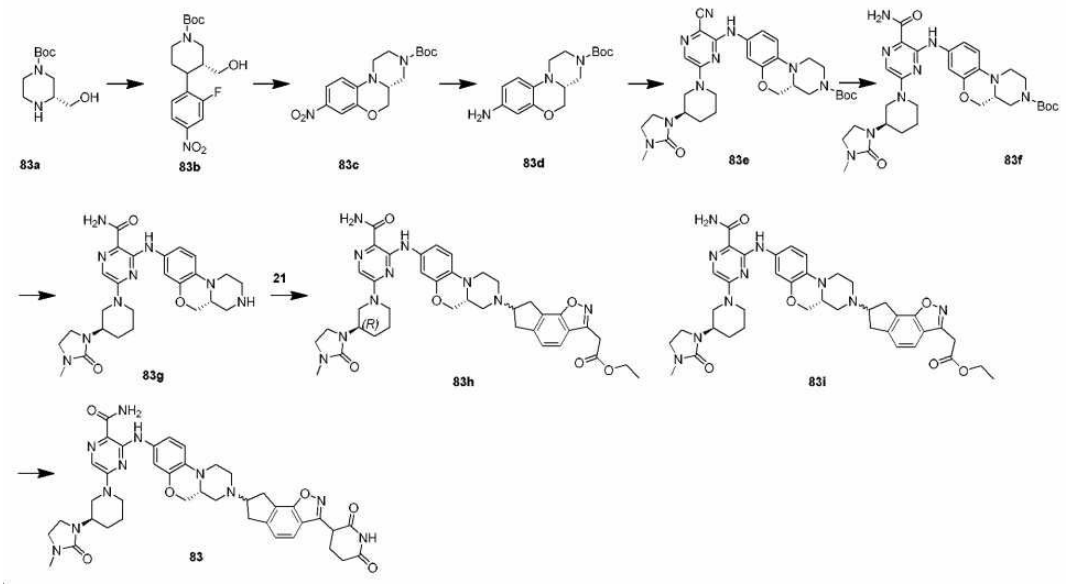
[1921] **41a**(100 mg), 이소프로판올(1 mL), 1,2-디클로로에탄(5.00 mL), 및 **79g**(190 mg)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 소듐 시아노보로히드라이드(18 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액을 실리카겔과 혼합하고 컬럼크로마토그래피로 정제하여 82(35mg)를 얻었다.

[1922] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 801.51.

[1923] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.21 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (dd, *J* = 16.3, 8.1 Hz, 3H), 4.57 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 61.3, 12.9 Hz, 2H), 3.63 (td, *J* = 10.9, 10.3, 5.5 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (dd, *J* = 10.6, 7.1 Hz, 2H), 3.24 - 2.91 (m, 8H), 2.91 - 2.56 (m, 10H), 2.23 - 1.99 (m, 4H), 1.80 (dd, *J* = 33.4, 12.5 Hz, 5H), 1.63 - 1.42 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H).

[1924] **실시예 83**: 화합물 **83**의 합성

[1925] 

[1926] 

[1927] 단계 1: 중간체 **83b**의 제조

[1928] **83a**(2.7g), 3,4-디플루오로니트로벤젠(2.0g), 수산화칼륨(2.1g) 및 디메틸설폭사이드(25ml)를 반응 플라스크에 순서대로 넣고 실온에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 에틸아세테이트 60mL와 물 100mL를 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **83b**(3.4g)를 얻었다.

[1929] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 356.1.

[1930] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ8.16 (dd, J = 11.0, 2.8 Hz, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.44 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.72 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.00 - 2.79 (m, 3H), 2.59 (tt, J = 11.1, 4.6 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H).

[1931] 단계 2: 중간체 **83c**의 제조

[1932] 중간체 **83b**(2.0g), 수산화칼륨(0.95g) 및 디메틸설폭사이드(25ml)를 반응 플라스크에 순서대로 넣고 70 ° C로 가열하여 16시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 50 ml의 에틸 아세테이트와 100 ml의 물을 반응액에 넣었다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **83c**(2.1g)를 얻었다.

[1933] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ7.77 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 11.1, 3.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 4H), 3.37 (ddd, J = 14.9, 7.4, 3.5 Hz, 3H), 2.91 (td, J = 12.2, 3.3 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).

[1934] 단계 3: 중간체 **83d**의 제조

[1935] 중간체 **83c**(2.1g), 탄소상 10% 팔라듐(1.0g) 및 메탄올(30ml)를 반응 플라스크에 순서대로 넣고 수소로 퍼징하여 밤새 반응시켰다. 반응액을 진공 여과하여 여과액을 농축하여 중간체 **83d**(1.8g)를 얻었다.

[1936] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 306.2.

[1937] 단계 4: 중간체 **83e**의 제조

[1938] **1f**(1.50g), **83d**(1.57g), BINAP(0.29g), 탄산세슘(4.57g), 아세트산팔라듐(0.11g) 및 1,4-디옥산(40ml)를 반응 플라스크에 순서대로 넣고 질소로 3회 퍼징하여 100 ° C로 가열하여 4시간 동안 반응시켰다. 반응액을 실온으로 냉각하고 50 ml의 에틸 아세테이트와 100 ml의 물을 잔류물에 넣었다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **83e**(1.67g)를 얻었다.

[1939] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 590.4.

[1940] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ8.75 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 3H), 4.05 - 3.82 (m, 3H), 3.70 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.52 (td, J = 10.3, 4.8 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 3.07 - 2.85 (m, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.48 (d, J = 3.4 Hz, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 3H), 1.42 (s, 9H).

[1941] 단계 5: 중간체 **83f**의 제조

[1942] 중간체 **83e**(0.90g), 탄산세슘(0.50g), 물(5ml), DMSO(20ml), 및 메탄올(5ml)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 반응액을 0° C로 냉각하고 30 중량% 과산화수소(0.52 g)를 적가하였다. 적가가 완료된 후 실온에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 물 50 mL를 첨가한 후, 포화 아황산나트륨 수용액을 첨가하여 과산화수소를 중화시켰다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 여과한 후 필터 케이크를 수거하고 건조하여 중간체 **83f**(0.85g)를 얻었다.

[1943] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 608.51.

[1944] 단계 6: 중간체 **83g**의 제조

[1945] 중간체 **83f** (0.85 g) 및 트리플루오로아세트산 (15 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. pH를 포화 중탄산나트륨 수용액으로 약 8로 조정하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고 여과한 후 필터케이크를 모아 건조하여 중간체 **83g**(0.70g)을 얻었다.

[1946] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 508.4.

[1947] 1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ11.05 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.20 (dd, J = 10.7, 2.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J = 10.7, 8.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.56 (tt, J = 10.3, 4.2 Hz, 1H), 3.36 - 3.29 (m, 3H), 3.25 (dt, J = 8.3, 2.9 Hz, 2H), 3.19 - 2.98 (m, 5H), 2.97 - 2.82 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.60 (td, J = 12.0, 3.1 Hz, 1H), 1.79 (q, J = 6.7, 4.9 Hz, 3H), 1.60 - 1.50 (m, 1H).

[1948] 단계 6: 중간체 **83h** 및 **83i**의 제조

[1949] 중간체 **83g** (0.44 g), **21** (206 mg), 디클로로에탄/이소프로판올 (5:1, 25 mL), 및 빙초산 (10 mg)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 실온에서 30분간 교반한 후 소듐 시아노보로하이드리드(0.11g)를 가하고 실온에서 2시간 반응시켰다. 반응 용액에 DCM 50mL와 물 100mL를 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **83h**와 **83i**(0.32g)의 혼합물을 얻었고, 이를 분취용 크로마토그래피로 분리 정제하여 선행 피크 **83h**(0.13g)와 후행 피크 **83i**(0.14g)를 순차적으로 얻었다.

[1950] 분취용 크로마토그래피의 조건은 다음과 같았다: 기기 및 분취용 컬럼: YMC 고압 분취용 크로마토그래피를 사용하였고, 분취용 컬럼은 REGIS Cellulose-C. 이동상 시스템: 디클로로메탄/n-헥산/에탄올; 등용매 용리: 디클로로메탄/n-헥산/에탄올 = 45/40/15.

[1951] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 751.6.

[1952] 단계 7: 화합물 **83**의 제조

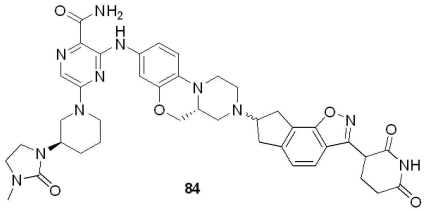
[1953] 중간체 **83i**(120mg) 및 아크릴아미드(22mg)를 반응 플라스크에 순차적으로 가하고, 이를 0° C로 냉각하였다. 테트라하이드로퓨란(0.25mL, 1M)에 녹인 칼륨 tert-부톡사이드 용액을 적가하고, 이를 0° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 차가운 염화암모늄 수용액 40mL에 붓고, 디클로로에탄(각 40mL)을 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 물과 포화 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고, 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 **83**(20mg)을 얻었다.

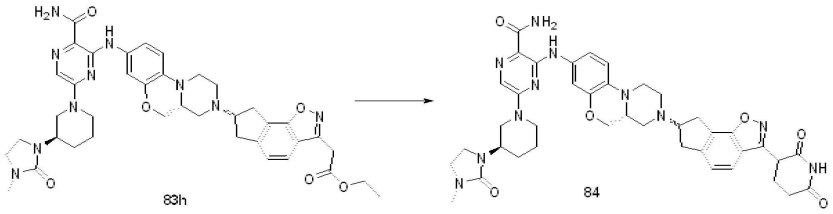
[1954] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 776.4.

[1955] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ11.09 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.20 (m, 3H), 3.91 (dd, J = 10.6, 8.9 Hz, 1H), 3.68

(d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.55 (dq, J = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 3.45 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 4H), 3.12 - 3.00 (m, 5H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.77 (ddd, J = 17.2, 11.9, 5.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (ddd, J = 13.4, 7.2, 3.4 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.47 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.29 (dd, J = 12.2, 9.0 Hz, 1H), 2.19 (dt, J = 13.8, 5.4 Hz, 1H), 1.89 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.78 (dq, J = 10.8, 5.8, 3.2 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 12.4 Hz, 1H).

[1956] **실시예 84**: 화합물 **84**의 합성

[1957] 

[1958] 

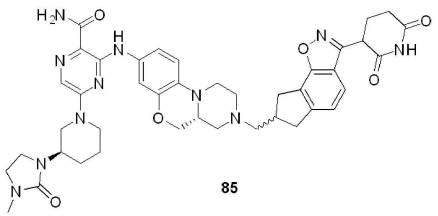
[1959] 단계 1: 화합물 **84**의 제조

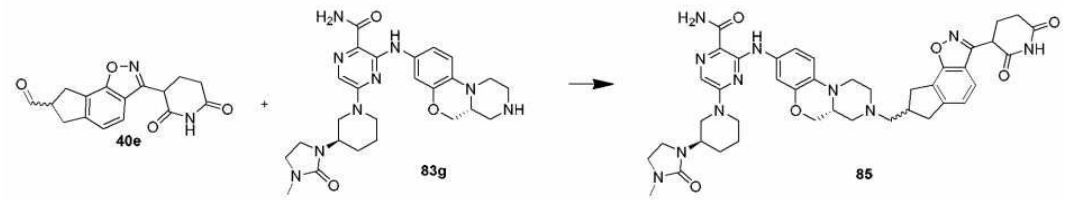
[1960] 중간체 **83h**(130mg) 및 아크릴아미드(22mg)를 반응 플라스크에 순차적으로 가하고, 이를 0° C로 냉각하였다. 테트라하이드로퓨란(0.26mL, 1M)에 녹인 칼륨 tert-부톡사이드 용액을 적가하고, 이를 0° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 차가운 염화암모늄 수용액 40mL에 붓고, 디클로로에탄(각 40mL)을 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 물과 포화 염화나트륨으로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고, 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 **84**(18mg)을 얻었다.

[1961] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 776.4.

[1962] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.09 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 3H), 3.92 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.55 (td, *J* = 10.5, 10.1, 5.7 Hz, 1H), 3.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.36 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 3H), 3.05 (dd, *J* = 19.7, 11.7 Hz, 6H), 2.93 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 17.2, 11.9, 5.3 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.62 (td, *J* = 12.9, 11.9, 7.0 Hz, 2H), 2.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.28 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.19 (q, *J* = 8.0, 6.6 Hz, 1H), 1.89 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 1.79 (q, *J* = 13.5, 10.7 Hz, 3H), 1.55 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H).

[1963] **실시예 85**: 화합물 **85**의 합성

[1964] 

[1965] 

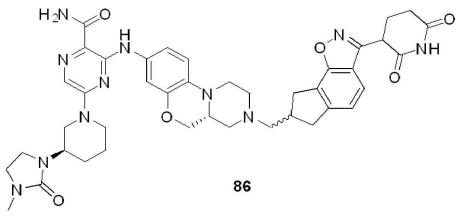
[1966] 단계 1: 화합물 **85**의 제조

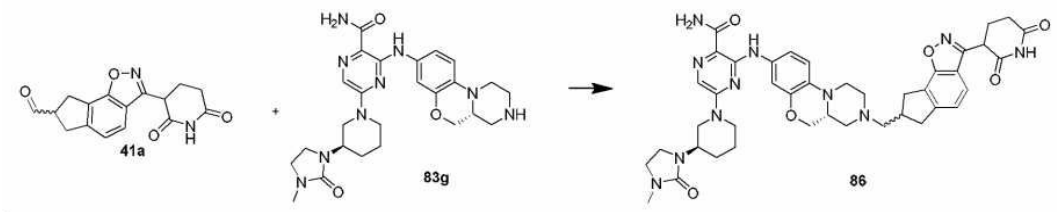
[1967] 중간체 **83g**(102 mg), **40e**(60 mg), 디클로로에탄/이소프로판올(5:1, 25 mL), 및 빙초산(10 mg)을 순서대로 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로히드라이드(13 mg)를 넣고 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 디클로로메탄 50mL와 물 100mL를 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 씻어주고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하였다. 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 **85**(42 mg)를 얻었다.

[1968] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 790.4.

[1969] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.08 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (ddd, *J* = 11.8, 4.9, 1.5 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.22 (dd, *J* = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.65 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 3.24 (dd, *J* = 9.1, 7.2 Hz, 3H), 3.17 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.08 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.04 - 2.98 (m, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 4H), 2.84 (dd, *J* = 16.2, 5.1 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 17.1, 11.9, 5.3 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 1.78 (p, *J* = 10.7, 9.8 Hz, 4H), 1.55 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H).

[1970] **실시예 86**: 화합물 **86**의 합성

[1971] 

[1972] 

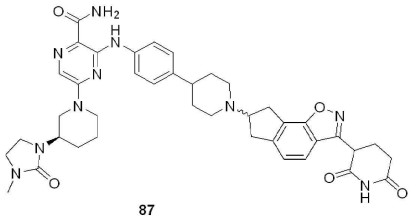
[1973] 단계 1: 화합물 **86**의 제조

[1974] 중간체 **83g**(102 mg), **41a**(60 mg), 디클로로에탄/이소프로판올(5:1, 25 mL), 및 빙초산(10 mg)을 순서대로 반응 플라스크에 넣었다. 실온에서 30분간 교반한 후 소듐 시아노보로히드라이드(13 mg)를 가하고 실온에서 2시간 반응시켰다. 반응액에 디클로로메탄 50 mL와 물 100 mL를 가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **86**(38 mg)을 얻었다.

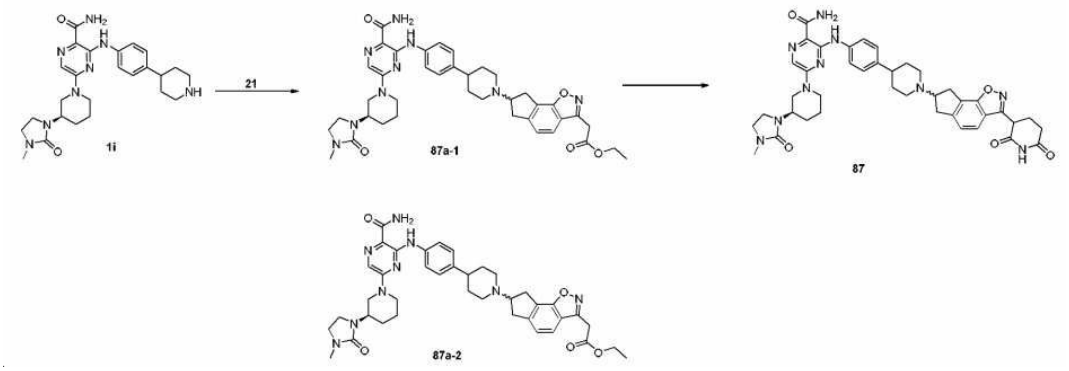
[1975] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 790.4.

[1976] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.08 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 11.03 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.57 (ddd, *J* = 11.9, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.21 (dd, *J* = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.7, 9.0 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.59 - 3.52 (m, 1H), 3.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 3H), 3.20 - 3.15 (m, 1H), 3.08 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 15.0 Hz, 4H), 2.84 (dd, *J* = 16.0, 5.1 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 17.1, 11.9, 5.3 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.40 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 2H), 2.17 (ddd, *J* = 14.7, 10.1, 3.5 Hz, 2H), 1.77 (q, *J* = 11.3, 10.4 Hz, 4H), 1.55 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H).

[1977] **실시예 87**: 화합물 **87**의 합성

[1978] 

87

[1979] 

1i

21

87a-1

87

87a-2

[1980] 단계 1: 화합물 **87a-1** 및 **87a-2**의 제조

[1981] 중간체 **21** (300 mg), 중간체 **1i** (600 mg), 1,2-디클로로에탄 (10 mL), 이소프로판올 (3 mL), 및 소듐 시아노보로히드라이드 (291 mg)를 순서대로 반응 플라스크에 가하고 실온에서 밤새 반응시켰다. 반응이 끝난 후 반응액에 포화 중탄산나트륨 용액 5 mL를 가하여 아세트산을 중화시킨 후 디클로로메탄 100 mL와 물 100 mL를 가하여 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄 50 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 라세미 변형체를 얻었다. 라세미 변형체를 고성능 액체 크로마토그래피로 분리하여 중간체 **87a-1** (150 mg) 및 **87a-2** (130 mg)를 순서대로 얻었다.

[1982] 분취 크로마토그래피 조건은 다음과 같았다: 기기 및 분취 컬럼: YMC 고압 분취 크로마토그래피를 사용하였고, 분취 컬럼은 (R,R)-Whelk-O1 (4.6 × 250 mm, 5 μm)이었다. 이동상 시스템: 에탄올-디클로로메탄 (3:2)/n-헥산-0.1% 디에틸아민, 등용매 용리: 에탄올-디클로로메탄 (3:2)/n-헥산-0.1% 디에틸아민 = 50/50.

[1983] **87a-1, 87a-2**: MS(ESI, [M+H]+) m/z: 722.70.

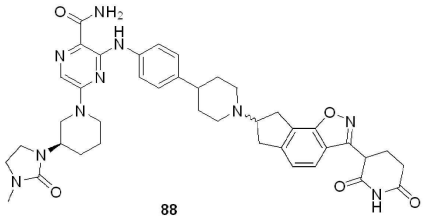
[1984] 단계 2: 화합물 **87**의 제조

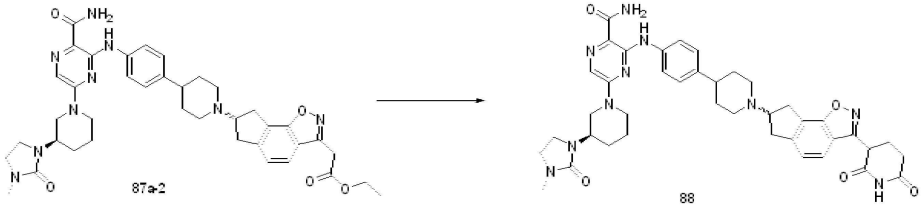
[1985] 중간체 **87a-1** (100 mg), 아크릴아미드 (15 mg) 및 테트라히드로푸란 (5 mL)를 순서대로 반응 플라스크에 가하고 N_2 분위기 하에서 0° C로 냉각하였다. 칼륨 tert-부톡사이드(1 M, 0.079 mL)를 넣고 0° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 얼음 포화 염화암모늄 수용액에 적가하고 추출을 위해 에틸아세테이트 50 mL를 넣었다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **87**(35 mg)을 얻었다.

[1986] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 747.61.

[1987] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 31.0, 12.8 Hz, 2H), 3.61 (dt, *J* = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.25 (ddt, *J* = 26.3, 15.8, 7.7 Hz, 4H), 3.00 (dq, *J* = 33.1, 12.2, 11.6 Hz, 6H), 2.84 - 2.67 (m, 4H), 2.61 (dt, *J* = 17.4, 4.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 3H), 1.88 - 1.49 (m, 8H).

[1988] **실시예 88**: 화합물 **88**의 합성

[1989] 

[1990] 

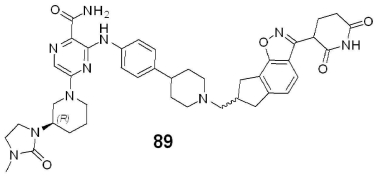
[1991] 단계 1: 화합물 **88**의 제조

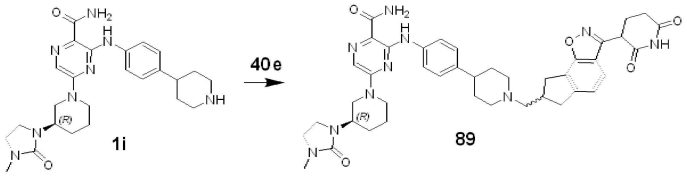
[1992] 중간체 **87a-2** (100 mg), 아크릴아미드 (15 mg), 및 테트라하이드로퓨란 (5 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 N_2 분위기 하에서 0° C로 냉각하였다. 칼륨 tert-부톡사이드(1 M, 0.079 mL)를 넣고 0° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 반응액을 얼음 포화 염화암모늄 수용액에 적가하고 추출을 위해 에틸아세테이트 50 mL를 넣었다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **88**(50 mg)을 얻었다.

[1993] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 747.55.

[1994] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.20 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.57 (dd, *J* = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 31.0, 12.8 Hz, 2H), 3.61 (dt, *J* = 11.0, 6.1 Hz, 1H), 3.50 - 3.39 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 3.25 (ddt, *J* = 26.3, 15.8, 7.7 Hz, 4H), 3.00 (dq, *J* = 33.1, 12.2, 11.6 Hz, 6H), 2.84 - 2.67 (m, 4H), 2.61 (dt, *J* = 17.4, 4.3 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.26 - 2.09 (m, 3H), 1.88 - 1.49 (m, 8H).

[1995] **실시예 89**: 화합물 **89**의 합성

[1996] 

[1997] 

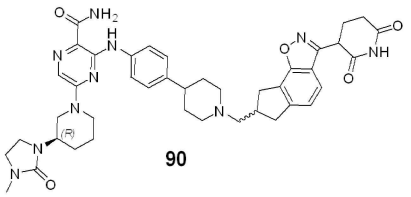
[1998] 단계 1: 화합물 **89**의 제조

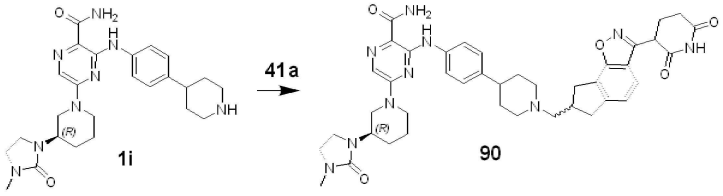
[1999] 중간체 **1i**(96 mg), **40e**(60 mg), 디클로로에탄/이소프로판올(5:1, 25 mL), 및 빙초산(10 mg)을 순서대로 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드(25.3 mg)를 넣고 실온에서 2시간 반응시켰다. 반응 용액에 DCM 50mL와 물 100mL를 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **89**(25 mg)를 얻었다.

[2000] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 761.6.

[2001] 1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.18 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 3.26 (d, *J* = 10.2 Hz, 4H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 3.05 - 2.97 (m, 3H), 2.97 - 2.81 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.03 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 5H), 1.65 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 1.57 (s, 1H).

[2002] **실시예 90**: 화합물 **90**의 합성

[2003] 

[2004] 

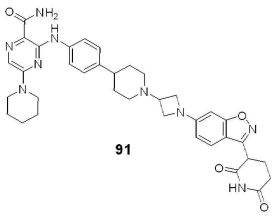
[2005] 단계 1: 화합물 **90**의 제조

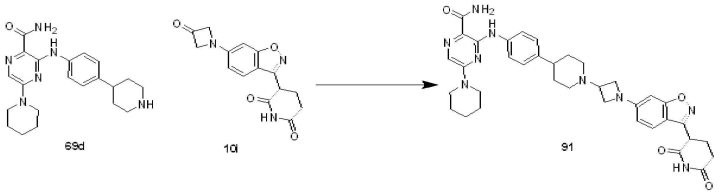
[2006] 중간체 **1i**(110 mg), **41a**(65 mg), 디클로로에탄/이소프로판올(5:1, 25 mL), 및 빙초산(10 mg)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드(27.6 mg)를 넣고 실온에서 2시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 DCM 50mL와 물 100mL를 첨가하였다. 유기상을 분리하여 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **90**(31 mg)을 얻었다.

[2007] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 761.6.

[2008] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.18 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.57 (ddd, *J* = 11.8, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.62 (dq, *J* = 8.2, 5.5, 4.1 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 4H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.01 (dd, *J* = 14.6, 6.2 Hz, 3H), 2.97 - 2.82 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 1H), 2.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.19 (dq, *J* = 8.6, 4.4, 3.8 Hz, 1H), 2.03 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 5H), 1.66 (dd, *J* = 16.9, 7.3 Hz, 2H), 1.57 (q, *J* = 12.2 Hz, 1H).

[2009] **실시예 91**: 화합물 **91**의 합성

[2010] 

[2011] 

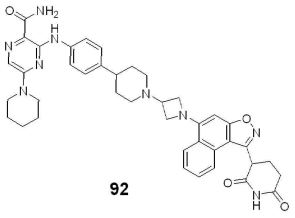
[2012] 단계 1: 화합물 **91**의 제조

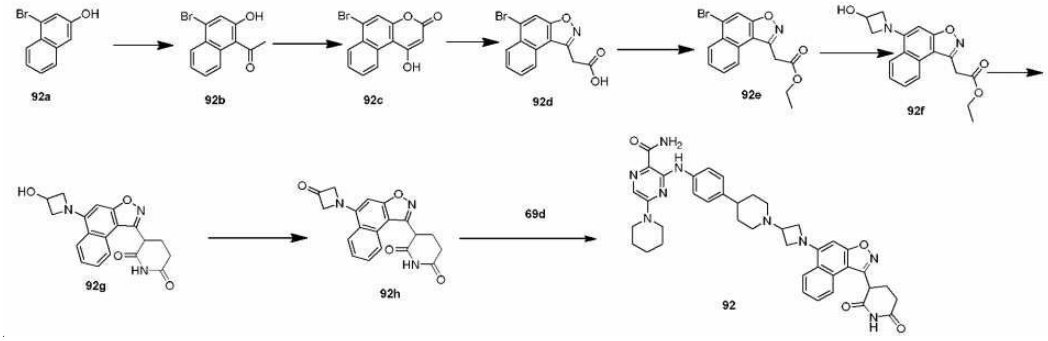
[2013] 중간체 **69d**(150 mg), 중간체 **10i**(177 mg), 디클로로에탄(10 mL), 이소프로판올(2 mL), 및 빙초산(11.84 mg, 0.011 mL)을 반응 플라스크에 넣었다. 실온에서 30분간 교반한 후 소듐 시아노보로히드라이드 (74.3 mg)를 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 끝난 후 반응액에 물 100 mL를 가하고 디클로로메탄 100 mL로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 진공 여과하여 농축하고 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **91** (50 mg)을 얻었다.

[2014] Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 664.3371

[2015] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.56 - 6.47 (m, 2H), 4.44 (dd, *J* = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 2.93 (d, *J* = 10.5 Hz, 2H), 2.74 (ddd, *J* = 17.1, 11.5, 5.3 Hz, 1H), 2.58 (dt, *J* = 17.4, 4.5 Hz, 1H), 2.43 (ddt, *J* = 16.1, 11.8, 4.2 Hz, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.96 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.68 - 1.62 (m, 3H), 1.62 - 1.55 (m, 5H).

[2016] **실시예 92**: 화합물 **92**의 합성

[2017] 



[2018]

[2019] 단계 1: 화합물 **92b**의 제조

[2020] 중간체 **92a** (20 g), 1,2-디클로로에탄 (200 mL), 아세틸클로라이드 (7.04 g), 및 삼염화알루미늄 (17.93 g)을 순서대로 반응 플라스크에 가하고 85° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 1M 묽은 염산과 얼음을 가하여 천천히 가하고 디클로로메탄 200 mL로 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하고 여과액을 감압 증발 농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 중간체 **92b** (21.1 g)를 얻었다.

[2021] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 262.9

[2022] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.10 - 8.04 (m, 1H), 7.73 (dt, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.4, 6.7, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H).

[2023] 단계 2: 화합물 **92c**의 제조

[2024] 중간체 **92b** (21 g), 탄산디에틸 (46.4 g), 및 톨루엔 (200 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 가하였다. 반응액을 0° C로 냉각하고 수소화나트륨 (9.43 g)을 조금씩 가하였다. 혼합물을 120° C로 가열하여 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 교반된 얼음물 1 L에 천천히 부었다. 혼합물을 에틸 아세

테이트 500 mL로 추출하고 유기상을 폐기하였다. 수성상을 3 N 염산으로 pH=3로 조절하고 혼합물을 에틸 아세테이트 500 mL로 3회 추출하고 유기상을 합하였다. 유기상을 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **92c** (20.2g)를 얻었다.

[2025] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 288.9

[2026] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.50 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H).

[2027] 단계 3: 중간체 **92d**의 제조

[2028] 중간체 **92c** (20g), 히드록실아민 수용액 (21.05 mL), 및 에탄올 (200 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 85 °C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 감압농축하여 용매를 제거하고, 에틸아세테이트 200 mL와 포화 탄산나트륨 수용액 200 mL를 잔사에 넣어 추출하였다. 유기상을 분리하고 수상을 모아 3 M HCl 수용액으로 pH 2-3으로 조절한 후 에틸아세테이트 300 mL로 추출하였다. 유기상을 모아 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **92d** (18.5g)를 얻었다.

[2029] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 303.9

[2030] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.09 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.28 - 8.21 (m, 1H), 7.87 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H).

[2031] 단계 4: 중간체 **92e**의 제조

[2032] 중간체 **92d** (18g), 에탄올 (150 mL), 및 황산 (3.13 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 85° C에서 가열하여 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 감압농축하여 용매를 제거하였다. 에틸아세테이트 300 mL와 물 300 mL를 잔사에 넣고 희석하고 포화 탄산수소나트륨 수용액을 넣어 pH = 7로 조절하였다. 유기상을 분리하고 수상을 에틸아세테이트 500 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 모아 무수 황산나트륨으로 건조하고 여과하고 감압농축하여 용매를 제거하여 중간체 **92e** (17.42g)를 얻었다.

[2033] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 334.12

[2034] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.3 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2035] 단계 5: 중간체 **92f**의 제조

[2036] 중간체 **92e** (4g), 아제티딘-3-올 (1.050g), 팔라듐 아세테이트 (0.537g), 잔포스 (2.77g), 인산칼륨 (7.62g) 및 1,4-디옥산 (30 mL)을 순서대로 반응 플라스크에 넣고 100° C로 가열하여 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 에틸아세테이트 100 mL와 물 200 mL를 시스템에 넣었다. 유기상을 분리하고 수성상을 50 mL의 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 감압농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 중간체 **92f**(3.03 g)를 얻었다.

[2037] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 327.28

[2038] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (dd, J = 44.6, 8.4 Hz, 2H), 7.59 (dt, J = 77.7, 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.64 (h, J = 5.9 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.93 (dd, J = 8.2, 4.7 Hz, 2H), 1.17 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[2039] 단계 6: 중간체 **92g**의 제조

[2040] 중간체 **92f**(580 mg), 아크릴아미드(250 mg), 및 테트라하이드로퓨란(10 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 질소로 3회 퍼지한 후 -15° C에 칼륨 tert-부톡사이드(299 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 포화 염화암모늄 수용액에 적가하여 반응을 퀀칭하고, 50

mL의 에틸 아세테이트를 추출하였다. 유기상을 분리하고 수성상을 50 mL의 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과한 후 감압농축하여 용매를 제거하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 중간체 **92g**(0.41 g)을 얻었다.

[2041] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 350.12

[2042] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.11 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.66 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.74 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 4.64 (ddd, *J* = 11.4, 6.5, 4.9 Hz, 1H), 4.52 (dt, *J* = 9.8, 7.5 Hz, 2H), 3.92 (dt, *J* = 8.0, 5.2 Hz, 2H), 2.81 (ddd, *J* = 16.9, 11.2, 5.3 Hz, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 2H).

[2043] 단계 7: 중간체 **92h**의 제조

[2044] 중간체 **92g**(410 mg), 아세토니트릴(10 mL), 및 IBX(980 mg)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고 85 ° C로 가열하여 N_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인하여 반응액을 실온으로 냉각하고 여과한 후 감압농축하여 용매를 제거하였다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 중간체 **92h**(0.39 g)를 얻었다.

[2045] MS(ESI, $[M-H]^+$) *m/z*: 348.21

[2046] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 2H), 7.70 (ddd, J = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 8.4, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.21 - 5.08 (m, 4H), 4.96 (dd, J = 11.1, 4.8 Hz, 1H), 2.82 (ddd, J = 17.0, 11.5, 5.3 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 17.2, 4.4 Hz, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.36 (dt, J = 13.1, 4.7 Hz, 1H).

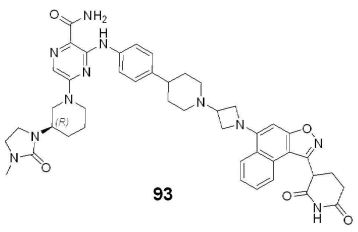
[2047] 단계 8: 화합물 **92**의 제조

[2048] 반응 플라스크에 중간체 **92h**(100 mg), 중간체 **69d**(110 mg), 및 1,2-디클로로에탄(10 mL)을 순차적으로 넣고 아세트산(15.78 mg)을 적가하여 실온에서 20분 동안 교반하였다. 시아노붕수소화나트륨(49.5 mg)을 넣고 실온에서 반응시켰다. TLC로 확인하여 반응이 완료된 후, 디클로로메탄 20 mL와 물 50 mL를 추출 시스템에 넣었다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄/메탄올 = 10:1로 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 **92**(40 mg)를 얻었다.

[2049] Q-TOF (ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 714.3511

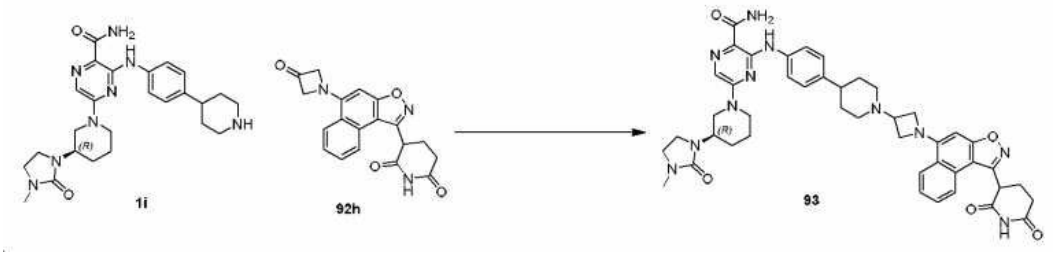
[2050] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 22.1, 8.3 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.71 - 7.60 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.6, 5.0 Hz, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 10.9, 5.0 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.05 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.76 - 3.62 (m, 4H), 3.34 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.99 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.81 (ddd, J = 16.9, 11.1, 5.1 Hz, 1H), 2.60 (dt, J = 17.1, 4.1 Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 1.99 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.62 (dp, J = 26.5, 5.3, 4.6 Hz, 8H).

[2051] **실시예 93**: 화합물 **93**의 합성



93

[2052]

[2053] 

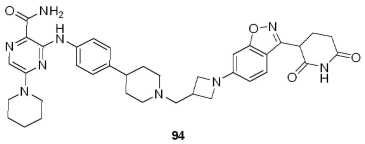
[2054] 단계 1: 화합물 **93**의 제조

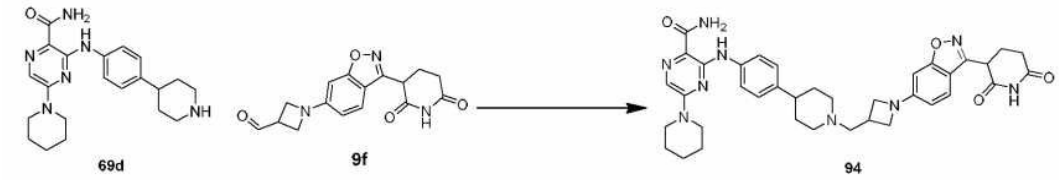
[2055] 반응 플라스크에 중간체 **92h**(100 mg), 중간체 **1i**(88 mg), 1,2-디클로로에탄(10 mL), 및 이소프로판올(1.000 mL)을 순차적으로 넣고 아세트산(12.55 mg)을 적가하여 실온에서 20분 동안 교반하였다. 시아노붕수소화나트륨(39.4 mg)을 넣고 실온에서 반응시켰다. TLC로 확인하여 반응이 완료된 후, 디클로로메탄 20 mL와 물 50 mL를 추출 시스템에 넣었다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄/메탄올 = 10:1로 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 화합물 **93**(40 mg)을 얻었다.

[2056] Q-TOF (ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 812.3996

[2057] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 21.3, 8.0 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 15.8, 8.1 Hz, 3H), 7.33 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 4.92 (dd, J = 10.8, 5.0 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 4.31 (dd, J = 30.8, 12.8 Hz, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.10 - 2.90 (m, 4H), 2.81 (ddd, J = 16.9, 11.2, 5.5 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.60 (dt, J = 17.3, 4.5 Hz, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.34 (dd, J = 11.9, 7.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.80 (d, J = 11.4 Hz, 5H), 1.70 - 1.50 (m, 3H).

[2058] **실시예 94**: 화합물 **94**의 합성

[2059] 

[2060] 

[2061] 단계 1: 화합물 **94**의 제조

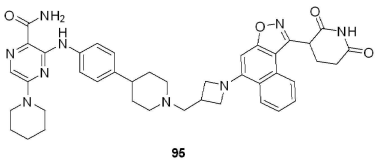
[2062] 중간체 **69d** (80 mg), 중간체 **9f** (99 mg), 디클로로메탄 (5 mL), 및 메탄올 (1 mL)을 먼저 반응액에 가한 후, 빙초산 (12.6 mg, 12 μL)을 가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로히드라이드 (26.4 mg)를 가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액에 소량의 $NaHCO_3$ 용액을 가하여 반응을 퀀칭한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **94** (80 mg)를 얻었다.

[2063] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 677.96

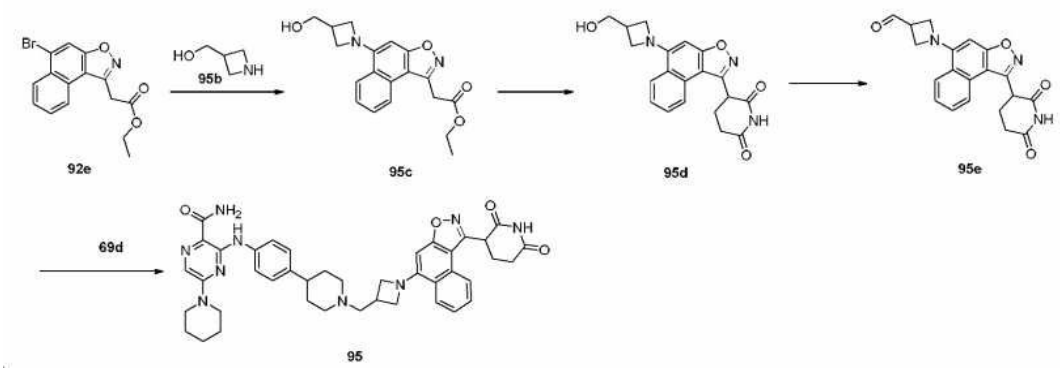
[2064] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ11.30 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 9.3 Hz, 3H), 7.32 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.54 - 6.46 (m, 2H), 4.44 (dd, *J* = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 6H), 3.34 (s, 3H), 2.74 (ddd, *J* = 17.0, 11.5, 5.3 Hz, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.42 (qd, *J* = 12.0, 4.6 Hz, 2H), 2.17 (dq, *J* = 14.1,

5.0 Hz, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.62 (dq, *J* = 32.7, 5.6, 5.2 Hz, 8H).

[2065] **실시예 95**: 화합물 **95**의 합성

[2066] 

95

[2067] 

92e 95b 95c 95d 95e 69d 95

[2068] 단계 1: 중간체 **95c**의 제조

[2069] 중간체 **92e** (3.0 g), 중간체 **95b** (1.173 g), 칼륨 포스페이트 (5.72 g), 팔라듐 아세테이트 (0.302 g), 잔트포스 (1.558 g), 및 1,4-디옥산 (50 mL)을 반응 플라스크에 가하고, 질소 분위기 하에서 100° C로 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응액에 10 mL의 물을 가하고, 추출을 위해 30 mL의 에틸 아세테이트를 가하였다. 유기상을 합하여 포화 브라인으로 세척한 후, 추출물을 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 회전 증발, 실리카겔과 혼합, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **95c** (3.0 g)를 얻었다.

[2070] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 341.30

[2071] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.2, 5.7, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.83 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 8.0 Hz, 4H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.01 (dd, *J* = 7.8, 5.5 Hz, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 2.85 (tt, *J* = 8.1, 5.7 Hz, 1H), 1.17 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[2072] 단계 2: 중간체 **95d**의 제조

[2073] 중간체 **95c** (1.5 g) 및 아크릴아미드 (0.5 g)를 반응 플라스크에 넣었다. 반응 장치를 밀봉한 후, 무수 테트라하이드로퓨란 (30 mL)을 넣고, THF 중 칼륨 tert-부톡시드 용액을 천천히 적가하였다 (내부 온도는 0 ° C로 조절하였다). 적가 완료 후 온도를 0 ° C로 유지하고 30 분 동안 반응시킨 후, 실온에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후, TLC로 확인한 결과, 반응 용액을 포화 염화암모늄 용액-에틸 아세테이트 혼합계에 교반하면서 적가하였다. 유기상을 분리하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 여과하고 실리카겔로 혼합한 후 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **95d** (581 mg)를 얻었다.

[2074] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 366.30

[2075] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 4.90 (dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 4.82 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (q, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.01 (td, *J* = 7.9, 5.4 Hz, 2H), 3.65 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.89 - 2.75 (m, 2H), 2.59 (dt, *J* = 17.3, 4.6 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 2.33 (dq, *J* = 13.8, 5.0 Hz, 1H).

[2076] 단계 3: 중간체 **95e**의 제조

[2077] 중간체 **95d** (280 mg), 데스-마틴 퍼아이오디난 (584 mg), 및 디클로로메탄 (20 mL)을 반응 플라스크에 넣고 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 용액을 진공 여과하고 필터 케이크를 디클로로메탄으로

세척하였다. 여과액과 세척액을 합하여 회전 증발 건조하여 중간체 **95e** (300 mg)를 얻었다.

[2078] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 364.2

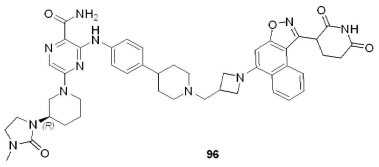
[2079] 단계 4: 화합물 **95**의 제조

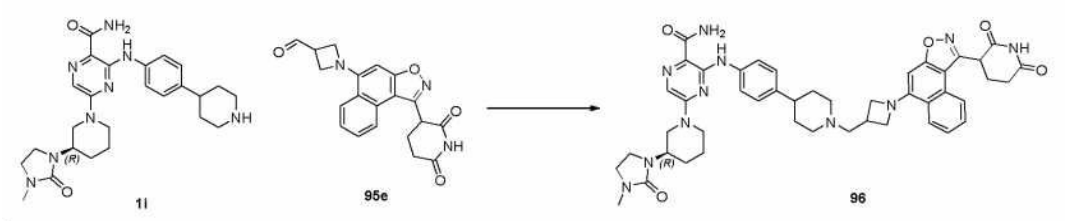
[2080] **69d** (100 mg), 중간체 **95e** (150 mg), 1,2-디클로로에탄 (10 mL), 및 이소프로판올 (2 mL)을 반응 용액에 먼저 넣은 후, 빙초산 (14.2 mg, 14 μL)을 넣었다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드리드 (29.7 mg)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 소량의 $NaHCO_3$ 용액을 반응 용액에 넣어 반응을 퀀칭한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **95** (32 mg)를 얻었다.

[2081] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 728.40

[2082] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 18.8, 8.4 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (q, *J* = 7.1, 5.8 Hz, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 4.91 (dd, *J* = 10.9, 4.9 Hz, 1H), 4.42 (q, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.93 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.00 (t, *J* = 12.8 Hz, 3H), 2.81 (ddd, *J* = 17.1, 11.0, 5.2 Hz, 2H), 2.59 (dt, *J* = 17.4, 4.6 Hz, 2H), 2.47 - 2.43 (m, 1H), 2.33 (q, *J* = 6.4, 5.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 1.66 (q, *J* = 8.0 Hz, 4H), 1.61 - 1.56 (m, 4H).

[2083] **실시예 96**: 화합물 **96**의 합성

[2084] 

[2085] 

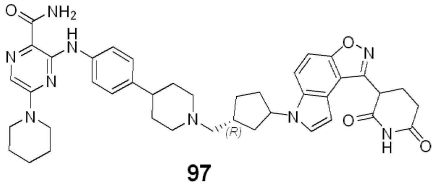
[2086] 단계 1: 화합물 **96**의 제조

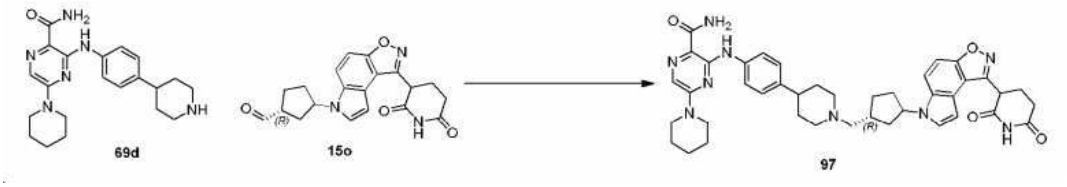
[2087] 먼저 중간체 **1i**(120 mg), 중간체 **95e**(150 mg), 1,2-디클로로에탄(10 mL), 및 이소프로판올(2 mL)을 반응액에 가한 후 빙초산(13.5 mg, 13 μL)을 가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 나트륨 시아노보로히드라이드(28.4 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응액에 소량의 $NaHCO_3$ 용액을 가하여 반응을 퀀칭한 후, 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **96**(65 mg)을 얻었다.

[2088] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 826.52

[2089] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 19.4, 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 11.1, 8.1 Hz, 3H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.91 (dd, *J* = 10.8, 5.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 3H), 4.29 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.62 (ddt, *J* = 11.0, 8.7, 4.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 3H), 3.08 - 2.91 (m, 4H), 2.81 (ddd, *J* = 16.8, 11.2, 5.3 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.66 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.63 - 2.51 (m, 2H), 2.45 (ddt, *J* = 24.5, 12.0, 2.9 Hz, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 1H), 2.07 (td, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 5H), 1.68 - 1.52 (m, 3H).

[2090] **실시예 97**: 화합물 **97**의 합성

[2091] 

[2092] 

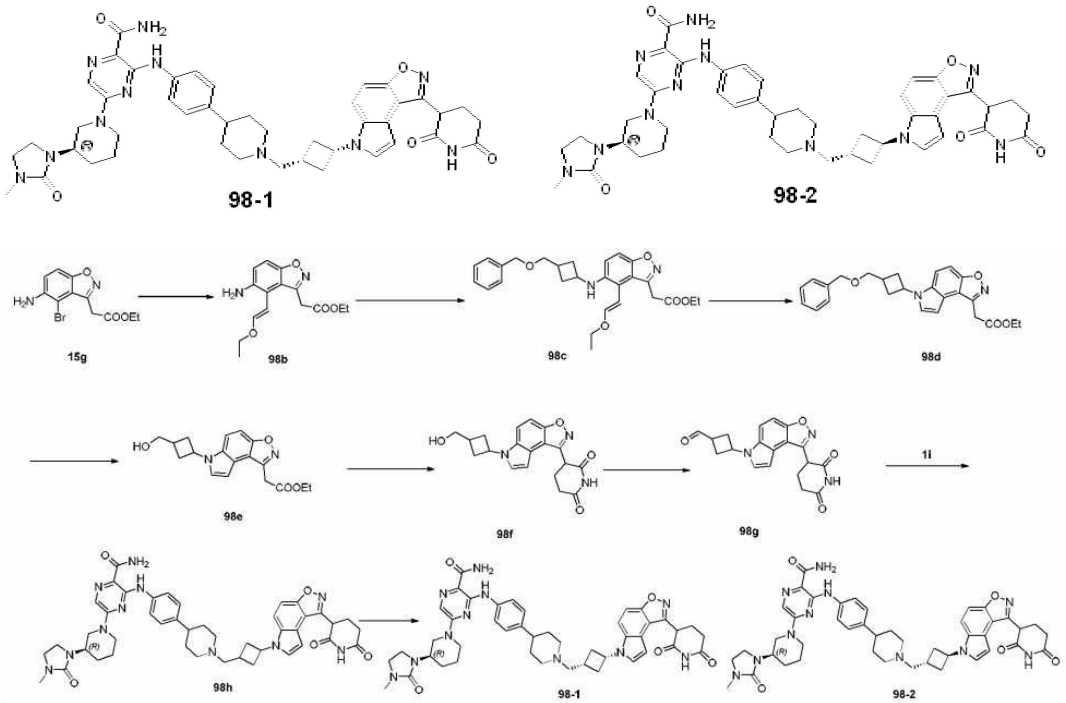
[2093] 단계 1: 화합물 **97**의 제조

[2094] 중간체 **69d**(100 mg), 중간체 **15o**(144 mg), 디클로로메탄(10 mL), 및 메탄올(1.000 mL)를 반응 플라스크에 순서대로 넣고 아세트산(15.78 mg)을 적가한 후 실온에서 20분 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (49.5 mg)를 가하고 실온에서 반응시켰다. 반응이 끝난 후 TLC로 확인한 바, 디클로로메탄 20mL와 물 50mL를 추출용 시스템에 넣었다. 유기상을 분리하고 수성상을 디클로로메탄/메탄올 = 10:1로 3회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 감압농축하여 용매를 제거하고, 조산물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 화합물 **97** (40 mg)을 얻었다.

[2095] Q-TOF (ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 730.3822

[2096] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.91 (dd, *J* = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 10.9, 8.6 Hz, 3H), 7.31 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.58 (dd, *J* = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 5.04 (p, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.85 (ddd, *J* = 17.4, 12.1, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (dt, *J* = 17.2, 4.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (ddt, *J* = 15.5, 11.3, 6.7 Hz, 2H), 2.09 - 1.87 (m, 5H), 1.74 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 9H).

[2097] **실시예 98**: 화합물 **98-1** 및 **98-2**의 합성

[2098] 

[2099]

[2100] 단계 1: 중간체 **98b**의 제조

[2101] **15 g** (30.0 g), 에톡시비닐 보레이트 (24.83 g), 탄산세슘 (94.25 g), 팔라듐 아세테이트 (2.16 g), 루포스 (9.00 g), 및 1,4-디옥산 (500 mL)을 반응 플라스크에 넣고 100° C에서 교반하였다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 물 1000 mL를 넣고 에틸아세테이트 500 mL로 2회 추출하였다. 유기상을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 진공 여과, 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **98b** (14.50 g)를 얻었다.

[2102] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 291.11.

[2103] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ7.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 3.95 - 3.89 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[2104] 단계 2: 중간체 **98c**의 제조

[2105] 중간체 **98b** (5.0 g), 3-(벤질옥시메틸)-1-사이클로부타논 (4.42 g), 메탄올 (50 mL), 및 빙초산 (0.465 g, 7.75 mmol)을 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후 소듐 시아노보로하이드라이드 (1.606 g, 25.6 mmol)를 넣고 60° C에서 가열하였다. 반응이 완료된 후 물 300 mL와 디클로로메탄 300 mL로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 진공 여과, 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **98c** (4.73 g)를 얻었다.

[2106] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 465.30.

[2107] 단계 3: 중간체 **98d**의 제조

[2108] 중간체 **98c** (4.60 g), 디클로로메탄 (50 mL), 및 염산 (5.94 mL, 4 mol/L, 23.76 mmol)을 반응 플라스크에 순차적으로 넣고 실온에서 반응하였다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액에 $NaHCO_3$ 수용액 200 mL와 디클로로메탄 200 mL를 넣었다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **98d**(3.56g)를 얻었다.

[2109] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 419.33

[2110] 단계 4: 중간체 **98e**의 제조

[2111] 중간체 **98d**(3.50g), 10% 탄소상 팔라듐 촉매(1.75g), 메탄올(35ml), 및 염산(2.01ml, 4mol/L)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 H_2 분위기 하에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 진공 여과하고 여과액을 농축하여 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **98e**(2.05g)를 얻었다.

[2112] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 329.32

[2113] 단계 5: 중간체 **98f**의 제조

[2114] 중간체 **98e**(2.0g), 아크릴아미드(0.9g), 및 무수 테트라하이드로퓨란(30ml)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣었다. 얼음 욕조 하에서 THF(1.03g, 9.14ml, 9.14mmol) 중 칼륨 tert-부톡시드 용액을 천천히 가하여 1시간 동안 반응시켰다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액 100ml에 가하여 반응을 급냉시키고 디클로로메탄 100ml로 추출하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **98f**(1.40g)를 얻었다.

[2115] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 354.35.

[2116] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ11.18 (s, 1H), 7.89 - 7.70 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz, 1H), 5.27 - 4.93 (m, 1H), 4.76 - 4.62 (m, 2H), 3.55 (dt, J = 79.3, 5.5 Hz, 2H), 3.30 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.85 (ddd, J = 17.4, 12.1, 5.4 Hz, 1H), 2.67 - 2.51 (m, 3H), 2.47 - 2.38 (m, 2H), 2.22 (ddd, J = 13.6, 10.8, 6.6 Hz, 2H).

[2117] 단계 6: 중간체 **98g**의 제조

[2118] 중간체 **98f**(1.2g), 아세토니트릴(10.00ml), 및 IBX 산화제(1.43g)를 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 80° C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인하여 반응액을 여과하고 여과액을 농축하여 중간체 **98g**(1.39g)를 얻었다.

[2119] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 352.36.

[2120] 단계 7: 화합물 **98-1** 및 **98-2**의 제조

[2121] 중간체 **1i**(480mg), 중간체 **98g**(500mg), 디클로로에탄(10ml), 이소프로판올(2ml), 및 빙초산(35.6mg, 0.034ml)을 반응 플라스크에 넣었다. 실온에서 30분간 교반한 후 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(503mg)를 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후 반응액에 물 100ml를 가하고 디클로로메탄 100ml로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 진공 여과하여 농축하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **98h**(544mg)를 얻었다. 화합물 **98h**를 고성능 액체 크로마토그래피로 분리하여 화합물 **98-1**(248mg)과 화합물 **98-2**(165mg)를 순차적으로 얻었다. 분취 크로마토그래피 조건은 다음과 같았다:

[2122] 기기 및 분취 컬럼: Shimadzu LC-20AD 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하였으며, 분취 컬럼은 Uitimate XB-Phenyl(4.6×250mm, 10μm)이었다. 이동상계: 아세토니트릴/10 mM 암모늄 아세테이트, 등용매 용리: 아세토니트릴/10 mM 암모늄 아세테이트=60/40.

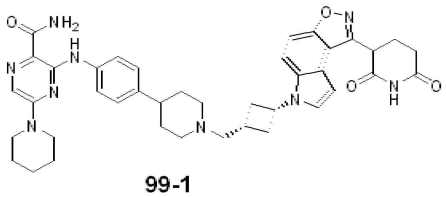
[2123] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 814.66.

[2124] 화합물 **98-1**: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (d, *J* = 19.5 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 12.5, 3.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 11.1, 8.3 Hz, 3H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.05 - 4.95 (m, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 3.62 (tt, *J* = 10.8, 4.3 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 3.04 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.86 (ddd, *J* = 17.2, 12.1, 5.4 Hz, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (dt, *J* = 17.1, 4.2 Hz, 2H), 2.43 (td, *J* = 12.6, 4.6 Hz, 2H), 2.23 (dq, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.87 - 1.65 (m, 7H), 1.56 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H).

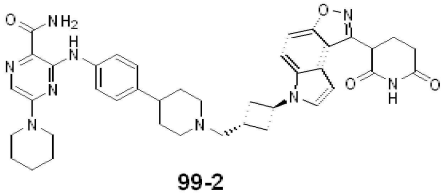
[2125] 화합물 **98-2**: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.7, 5.8 Hz, 3H), 7.33 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.30 (p, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.61 (ddt, *J* = 11.1, 8.5, 4.2 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.25 (dd, *J* = 9.7, 7.2 Hz, 2H), 2.99 (dt, *J* = 37.5, 12.1 Hz, 4H), 2.85 (ddd, *J* = 17.3, 12.2, 5.4 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.66 - 2.60 (m, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 4H), 2.23 (dq, *J* = 13.7, 4.9 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 27.3 Hz, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 5H), 1.70 - 1.50 (m, 4H).

[2126] **실시예 99**: 화합물 **99-1** 및 **99-2**의 합성

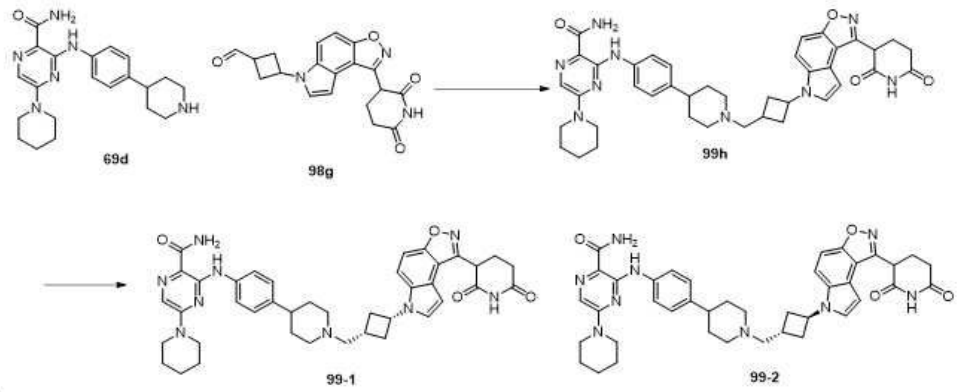
[2127]



99-1



99-2

[2128] 

[2129] 단계 1: 화합물 **99-1** 및 **99-2**의 제조

[2130] 중간체 **69d**(200mg), 중간체 **98g**(200mg), 디클로로에탄(10ml), 이소프로판올(2ml), 및 빙초산(14.2mg, 0.013ml)을 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 실온에서 교반(30분)한 후, 소듐 시아노보로하이드리드(503mg)를 넣고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응액에 물 100ml를 넣고 디클로로메탄 100ml로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 진공 여과, 농축하여 잔사를 정제하여 화합물 **99h**(200mg)를 얻었다. 화합물 **99h**를 고성능액체크로마토그래피로 분리하여 화합물 **99-1**(95mg)과 화합물 **99-2**(37mg)를 순차적으로 얻었다. 분취 크로마토그래피의 조건은 다음과 같았다:

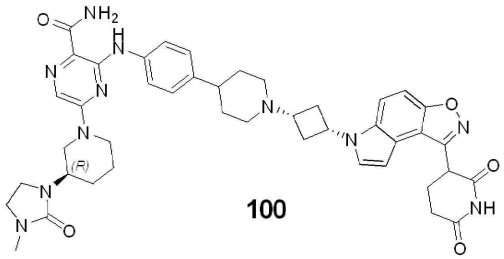
[2131] 기기 및 분취 컬럼: Shimadzu LC-20AD 고성능액체크로마토그래피를 사용하였으며, 분취 컬럼은 Uitimate XB-Phenyl(4.6×250mm, 10μm)이었다. 이동상계: 아세토니트릴/10 mM 암모늄 아세테이트, 등용매 용리: 아세토니트릴/10 mM 암모늄 아세테이트=60/40.

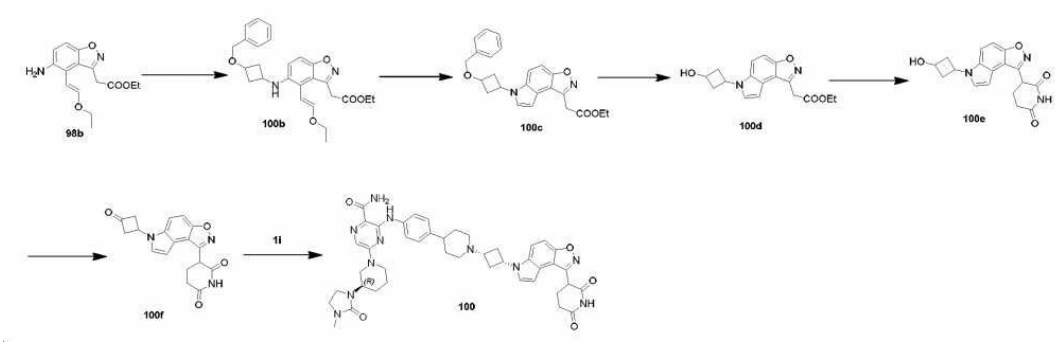
[2132] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 716.44

[2133] 화합물 **99-1**: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 19.4, 8.5 Hz, 3H), 7.32 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.99 (p, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.85 (td, *J* = 12.1, 6.0 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.63 (dt, *J* = 17.1, 4.2 Hz, 1H), 2.43 (tt, *J* = 12.2, 6.2 Hz, 3H), 2.23 (dq, *J* = 13.8, 4.9 Hz, 1H), 2.18 - 1.97 (m, 4H), 1.76 (s, 2H), 1.66 (q, *J* = 6.0 Hz, 4H), 1.59 (q, *J* = 5.5 Hz, 4H), 1.23 (s, 2H).

[2134] 화합물 **99-2**: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 18.6, 8.4 Hz, 3H), 7.32 (s, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 5.29 (p, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 3.68 (d, *J* = 5.5 Hz, 4H), 3.04 (s, 2H), 2.86 (ddd, *J* = 17.1, 11.7, 5.3 Hz, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 6H), 2.42 (dt, *J* = 19.5, 11.1 Hz, 3H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 52.3 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 4H), 1.59 (s, 4H).

[2135] **실시예 100**: 화합물 **100**의 합성

[2136] 

[2137] 

[2138] 단계 1: 중간체 **100b**의 제조

[2139] 중간체 **98b**(5.3g), 3-(벤질옥시)-1-사이클로부탄온(3.38g), 메탄올(50ml), 및 빙초산(0.384g)을 반응 플라스크에 넣었다. 이 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드(1.606g)를 넣고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 끝난 후, 반응액을 300ml의 물과 300ml의 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 진공 여과 및 농축한 후, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **100b**(3.95g)를 얻었다.

[2140] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 451.38.

[2141] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 4H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 6.91 - 6.76 (m, 1H), 6.67 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 13.0, 7.8 Hz, 1H), 4.92 (dd, *J* = 10.5, 6.5 Hz, 1H), 4.42 - 4.37 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 4H), 3.94 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.73 (dtdd, *J* = 9.2, 6.7, 4.8, 2.9 Hz, 2H), 2.37 (tt, *J* = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 1.85 (qd, *J* = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 1.30 (td, *J* = 7.0, 1.6 Hz, 3H), 1.20 - 1.17 (m, 3H).

[2142] 단계 2: 중간체 **100c**의 제조

[2143] 중간체 **100b** (3.95 g), 디클로로메탄 (40 mL), 및 염산 (6.58 mL, 4 mol/L)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 반응시켰다. TLC로 확인하여 반응이 완료된 후, 반응액에 200 mL의 $NaHCO_3$ 수용액과 200 mL의 디클로로메탄을 넣었다. 유기상을 분리하고 무수 황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **100c** (2.51 g)를 얻었다.

[2144] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 405.3

[2145] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 9.1, 7.2 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 6H), 6.69 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 4.14 (qd, *J* = 7.1, 2.3 Hz, 2H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 2.97 (dtd, *J* = 9.1, 6.7, 2.9 Hz, 1H), 2.69 (dt, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 2.34 (ddd, *J* = 11.7, 9.1, 7.4 Hz, 1H), 1.18 (td, *J* = 7.1, 3.0 Hz, 3H).

[2146] 단계 3: 중간체 **100d**의 제조

[2147] 중간체 **100c** (1.5 g), 10% 탄소상 팔라듐 촉매 (0.75 g), 메탄올 (30 mL), 및 염산 (0.926 mL, 4 mol/L)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 H_2 분위기 하에서 반응시켰다. TLC로 확인하여 반응이 완료된 후, 반응액을 진공 여과하고 여과액을 농축, 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **100d** (0.765 g)를 얻었다.

[2148] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 315.2

[2149] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 - 7.77 (m, 1H), 7.77 - 7.71 (m, 1H), 7.46 (dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz, 1H), 6.67 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 5.25 (tt, *J* = 8.2, 5.8 Hz, 1H), 4.61 (tt, *J* = 9.3, 7.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 2H), 4.12 (dq, *J* = 13.5, 7.1 Hz, 2H), 4.07 - 4.00 (m, 1H), 2.93 (dtd, *J* = 9.7, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 2.71 - 2.59 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 1.18 (td, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 3H).

[2150] 단계 4: 중간체 **100e**의 제조

[2151] 중간체 **100d** (1.7 g), 아크릴아미드 (0.461 g), 및 무수 테트라하이드로퓨란 (30 mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣었다. 칼륨 tert-부톡사이드 (0.91 g)를 얼음 욕조 하에서 천천히 가하여 1시간 동안 반응시켰다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액 100mL에 가하여 반응을 급냉시킨 후 디클로로메탄 100mL로 추출하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **100e**(0.84g)를 얻었다.

[2152] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 340.2.

[2153] 단계 5: 중간체 **100f**의 제조

[2154] 반응 플라스크에 중간체 **100e**(400 mg), 아세토니트릴(10.00 mL), 및 IBX 산화제(353 mg)를 순서대로 넣고 80°C에서 반응시켰다. 반응이 완료된 후 TLC로 확인한 바와 같이 반응액을 직접 여과하여 고체를 제거하고 여과액을 농축하여 중간체 **100f**(410 mg)를 얻었다.

[2155] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 338.3.

[2156] 단계 6: 화합물 **100**의 제조

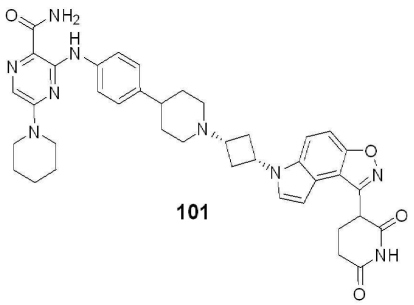
[2157] 중간체 **1i** (200 mg), 중간체 **100f** (165 mg), 디클로로에탄 (10 mL), 이소프로판올 (2 mL), 및 빙초산 (11.29 mg, 0.011 mL)을 반응 플라스크에 넣었다. 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로히드라이드 (47.27 mg)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 끝난 후 반응액에 물 100mL를 넣고 디클로로메탄 100mL로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 여과하여 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 160 mg의 혼합물을 얻었다. 혼합물을 고성능 액체 크로마토그래피로 분리하여 화합물 **100**(62 mg)을 얻었다. 예비 크로마토그래피 조건은 다음과 같았다:

[2158] 기기와 예비 컬럼: Shimadzu LC-20AD 고성능 액체 크로마토그래프를 사용하였으며, 예비 컬럼은 Utimate XB-Phenyl(4.6×250mm, 10μm)였다. 이동상 시스템: 아세토니트릴/10 mM 암모늄 아세테이트, 등용매 용리: 아세토니트릴/10 mM 암모늄 아세테이트 = 60/40.

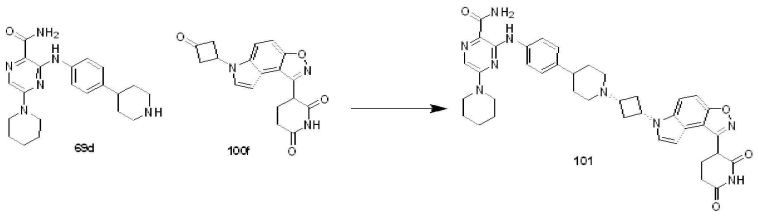
[2159] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 800.43.

[2160] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.26 (p, *J* = 7.6, 6.6 Hz, 2H), 3.11 - 2.94 (m, 4H), 2.93 - 2.75 (m, 4H), 2.75 - 2.67 (m, 4H), 2.64 (dd, *J* = 17.3, 3.9 Hz, 1H), 2.44 (dd, *J* = 12.6, 4.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 3H), 2.08 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 1.92 (s, 2H), 1.79 (d, *J* = 14.8 Hz, 5H), 1.68 - 1.53 (m, 3H).

[2161] **실시예 101**: 화합물 **101**의 합성

[2162] 

101



[2163]

[2164] 단계 1: 화합물 **101**의 제조

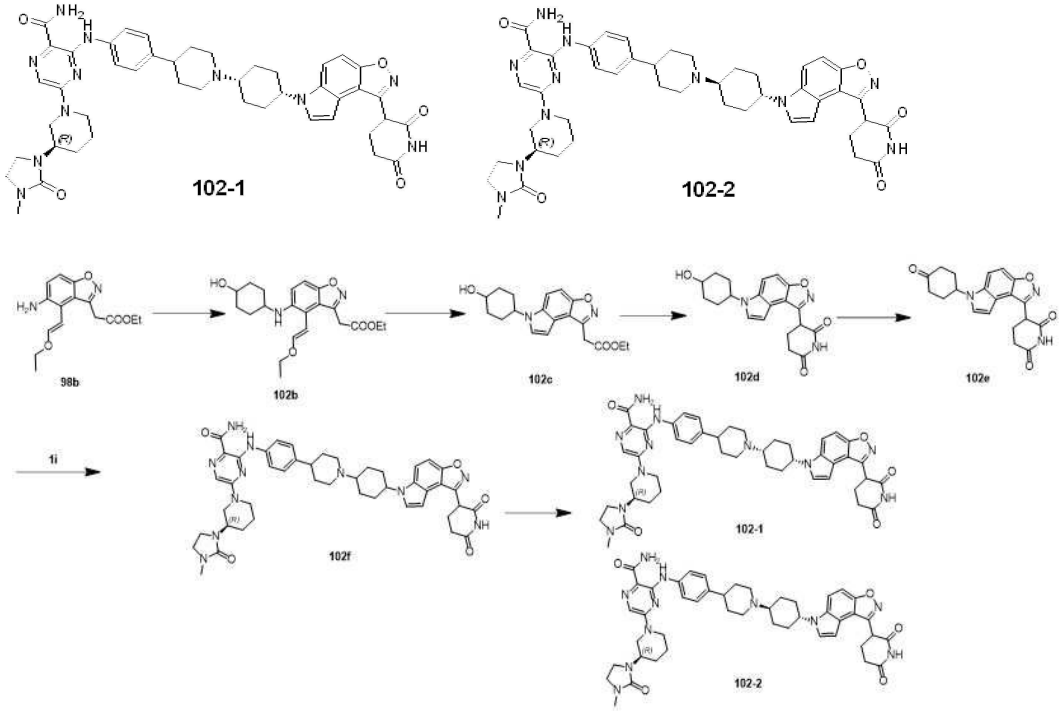
[2165] 중간체 **69d** (150 mg), 중간체 **100f** (160 mg), 디클로로에탄 (10 mL), 이소프로판올 (2 mL), 및 빙초산 (11.84 mg, 0.011 mL)을 반응 플라스크에 넣었다. 실온에서 30분 동안 교반한 후 소듐 시아노보로히드라이드 (74.3 mg)를 가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 끝난 후 반응액에 물 100mL를 넣고 디클로로메탄 100mL로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조한 후 진공 여과하여 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 120 mg의 혼합물을 얻었다. 혼합물을 고성능 액체 크로마토그래피로 분리하여 화합물 **101**(49 mg)을 얻었다. 예비 크로마토그래피 조건은 다음과 같았다:

[2166] 기기와 예비 컬럼: Shimadzu LC-20AD 고성능 액체 크로마토그래프를 사용하였으며, 예비 컬럼은 Utimate XB-Phenyl(4.6×250mm, 10μm)였다. 이동상 시스템: 아세토니트릴/10 mM 암모늄 아세테이트, 등용매 용리: 아세토니트릴/10 mM 암모늄 아세테이트 = 60/40.

[2167] MS(ESI, [M+H]+) m/z: 702.38.

[2168] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.29 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (dd, *J* = 15.7, 3.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 10.3, 8.7 Hz, 3H), 7.31 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.85 (p, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 3.67 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.98 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.86 (td, *J* = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 2.79 (q, *J* = 9.8, 8.1 Hz, 2H), 2.65 (ddd, *J* = 17.4, 12.7, 5.7 Hz, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.28 - 2.16 (m, 3H), 1.91 (t, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.65 (dd, *J* = 9.5, 4.7 Hz, 3H), 1.59 (h, *J* = 5.0, 4.5 Hz, 5H).

[2169] **실시예 102**: 화합물 **102-1** 및 **102-2**의 합성

[2170] 

[2171]

[2172] 단계 1: 중간체 **102b**의 제조

[2173] 중간체 **98b**(1.0g), 4-하이드록시사이클로헥사논(0.662g), 메탄올(20mL), 및 빙초산(0.384g)을 반응 플라스크에

넣었다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로히드라이드(1.606 g)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 끝난 후 반응액에 물 100mL를 넣고 디클로로메탄 100mL로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공 여과하여 농축한 후 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **102b**(0.71g)를 얻었다.

[2174] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 389.31.

[2175] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 4H), 3.94 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.70 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 14.0, 8.2, 5.9 Hz, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 15.8, 8.5, 5.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.62 (q, *J* = 6.4, 6.0 Hz, 2H), 1.54 (dt, *J* = 6.7, 3.5 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[2176] 단계 2: 중간체 **102c**의 제조

[2177] 중간체 **102b**(0.45g), 디클로로메탄(10mL), 및 염산(0.87mL, 4mol/L)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 실온에서 4시간 동안 반응시켰다. 반응 용액에 $NaHCO_3$ 수용액 50 mL와 디클로로메탄 50 mL를 첨가하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **102c**(0.24g)를 얻었다.

[2178] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 343.3

[2179] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ7.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 6.64 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.56 - 4.48 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (p, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.16 (qd, *J* = 12.9, 3.6 Hz, 2H), 1.82 (dt, *J* = 9.5, 3.1 Hz, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 4H), 1.20 - 1.17 (m, 3H).

[2180] 단계 3: 중간체 **102d**의 제조

[2181] 중간체 **102c**(0.25g), 아크릴아미드(0.057g), 및 무수테트라히드로푸란(10mL)을 순차적으로 반응 플라스크에 넣었다. 얼음 욕조 하에서 칼륨 tert-부톡시드(0.09g)를 천천히 가하여 1시간 동안 반응시켰다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액 50mL에 가하여 반응을 켄칭하고, 디클로로메탄 50mL로 추출하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조, 여과, 농축하였다. 농축액을 분리하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **102d**(0.21g)를 얻었다.

[2182] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 368.2.

[2183] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ11.18 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 6.56 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.57 - 4.50 (m, 2H), 3.94 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 17.4, 12.2, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (dt, *J* = 17.3, 4.1 Hz, 1H), 2.43 (td, *J* = 12.7, 4.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.09 (m, 4H), 1.83 (d, *J* = 13.0 Hz, 3H), 1.78 - 1.69 (m, 2H).

[2184] 단계 4: 중간체 **102e**의 제조

[2185] 중간체 **102d**(2.3g), 아세토니트릴(10.0mL), 및 IBX 산화제 (2.104g, 7.51mmol)를 순차적으로 반응 플라스크에 넣고 80° C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응액을 직접 여과하여 고체를 제거하고, 여과액을 농축하여 중간체 **102e**(1.63g)를 얻었다.

[2186] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 366.3.

[2187] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ11.18 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.59 (dd, *J* = 8.9, 3.2 Hz, 1H), 5.15 (tt, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 3.17 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 2.90 - 2.75 (m, 3H), 2.63 (dt, *J* = 16.3, 3.7 Hz, 1H), 2.44 (tt, *J* = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 3H), 2.24 (tt, *J* = 9.1, 3.9 Hz, 3H).

[2188] 단계 5: 화합물 **102-1** 및 **102-2** 의 제조

[2189] 중간체 **1i**(200 mg), 중간체 **102e**(183 mg), 디클로로에탄(10 mL), 이소프로판올(2 mL), 및 빙초산(13 mg, 0.209 mmol)을 반응 플라스크에 넣었다. 실온에서 5분간 교반한 후 소듐 시아노보로하이드리드(53 mg, 0.836 mmol)를 넣고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 끝난 후 반응액에 물 100 mL를 넣고 디클로로메탄 100 mL로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 진공 여과, 농축한 후 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **102f**(110 mg)를 얻은 후 C_{18} 역상 컬럼 크로마토그래피(10 nM 수성 아세트산암모늄 용액-아세토니트릴 = 90%:10% →10%:90%)로 정제하여 화합물 **102-1**(34 mg) 및 화합물 **102-2**(35 mg)를 순차적으로 얻었다.

[2190] 화합물 **102-1**:

[2191] Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 828.4345

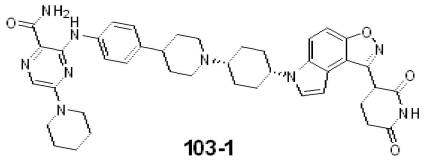
[2192] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.19 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.8, 6.6 Hz, 3H), 7.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 11.9, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (dq, *J* = 11.6, 6.7, 5.6 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.62 (tt, *J* = 10.6, 4.3 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 9.7, 7.2 Hz, 2H), 3.00 (dt, *J* = 41.7, 12.9 Hz, 4H), 2.85 (td, *J* = 12.2, 6.1 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 2.63 (dt, *J* = 17.1, 4.1 Hz, 2H), 2.43 (td, *J* = 12.6, 4.5 Hz, 3H), 2.22 (dq, *J* = 13.7, 4.6 Hz, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 5H), 1.80 (q, *J* = 12.2 Hz, 5H), 1.73 - 1.51 (m, 6H).

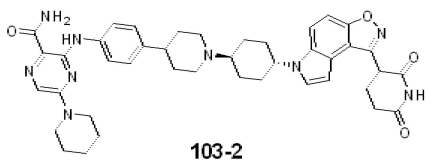
[2193] 화합물 **102-2**:

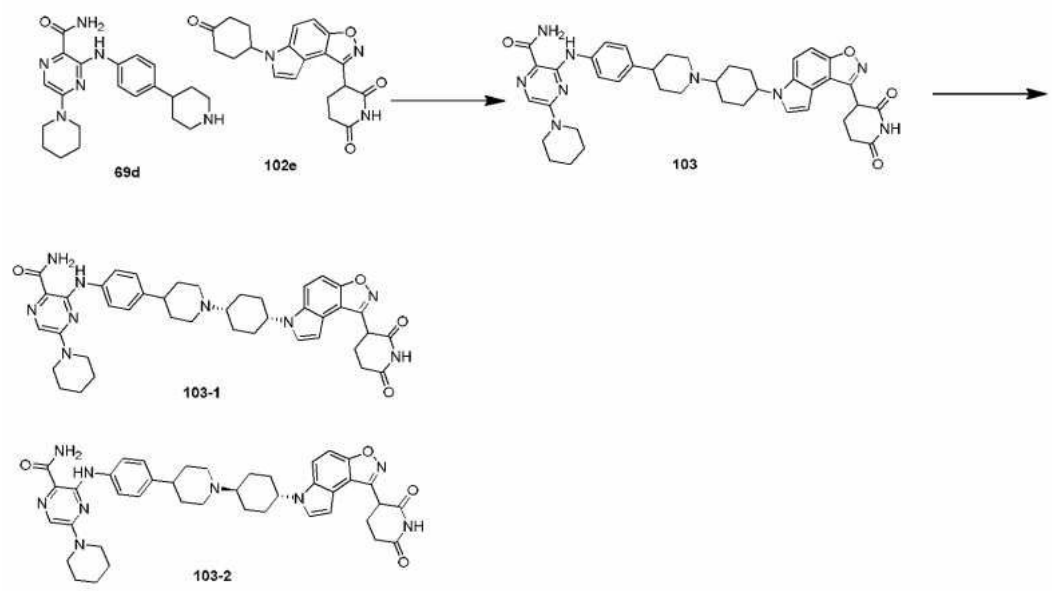
[2194] Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 828.4330

[2195] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.51 (dd, *J* = 18.0, 8.5 Hz, 3H), 7.34 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.70 (dd, *J* = 11.8, 5.2 Hz, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.30 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 3H), 3.00 (dt, *J* = 34.4, 12.0 Hz, 2H), 2.86 (ddd, *J* = 17.3, 12.0, 5.3 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (dt, *J* = 17.1, 4.2 Hz, 1H), 2.43 (td, *J* = 12.2, 11.7, 3.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.23 (dt, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 2H), 2.14 (d, *J* = 14.1 Hz, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 7H), 1.68 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H).

[2196] **실시예 103**: 화합물 **103-1** 및 **103-2**의 합성

[2197] 
103-1


103-2

[2198] 

[2199] 단계 1: 화합물 **103-1** 및 **103-2**의 제조

[2200] 중간체 **69d**(220 mg), 중간체 **102e**(254 mg), 디클로로에탄(10 mL), 이소프로판올(2 mL), 및 빙초산(17 mg, 0.289 mmol)을 반응 플라스크에 넣었다. 실온에서 5분간 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드리드(73 mg, 1.156 mmol)를 넣고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 끝난 후, 반응액에 물 100 mL를 넣고 디클로로메탄 100 mL로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수황산나트륨으로 건조, 진공 여과, 농축하고, 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **103**(180 mg)을 얻은 후, C_{18} 역상 컬럼 크로마토그래피(10 nM 아세트산암모늄 수용액-아세토니트릴 = 90%:10% →10%:90%)로 정제하여 화합물 **103-1**(68 mg) 및 화합물 **103-2**(48 mg)를 순차적으로 얻었다.

[2201] 화합물 **103-1**:

[2202] Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 730.3833

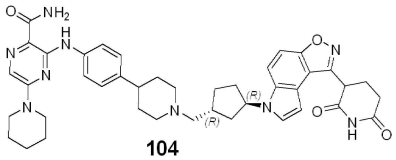
[2203] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.69 (dt, *J* = 18.4, 9.2 Hz, 2H), 3.69 (t, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.20 (d, *J* = 22.9 Hz, 2H), 2.86 (ddd, *J* = 17.2, 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (dt, *J* = 17.2, 4.2 Hz, 1H), 2.44 (tt, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 1H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.15 (dd, *J* = 29.5, 11.9 Hz, 4H), 1.95 (s, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 4H), 1.67 (q, *J* = 5.9 Hz, 5H), 1.60 (t, *J* = 5.5 Hz, 4H).

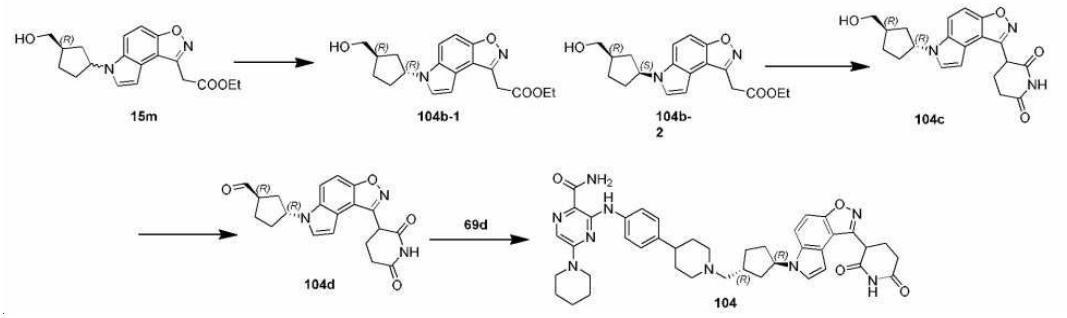
[2204] 화합물 **103-2**:

[2205] Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 730.3840

[2206] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 19.2, 8.6 Hz, 3H), 7.32 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 4.68 (dd, *J* = 11.9, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.68 (t, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.91 (s, 2H), 2.85 (ddd, *J* = 17.3, 12.1, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (dt, *J* = 17.2, 4.2 Hz, 1H), 2.43 (td, *J* = 12.5, 4.4 Hz, 2H), 2.22 (dq, *J* = 13.8, 4.9 Hz, 1H), 2.06 (s, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.90 (d, *J* = 11.2 Hz, 5H), 1.81 (s, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 4H), 1.60 (q, *J* = 5.6 Hz, 4H).

[2207] **실시예 104**: 화합물 **104**의 합성

[2208] 

[2209] 

[2210] 단계 1: 중간체 **104b-1** 및 **104b-2**의 제조

[2211] 중간체 **15m**를 고성능 액체 크로마토그래피로 분리하여 중간체 **104b-1**(0.77 g) 및 **104b-2**(1.51 g)를 순차적으로 얻었다. 분취 크로마토그래피 조건은 다음과 같았다:

[2212] 기기 및 분취 컬럼: YMC K-prep Lab100g 고압 분취 크로마토그래피를 사용하였고, 분취 컬럼은 YMC Sil SLG12S11-2530(30×250 mm, 10 μm)이었다. 이동상 시스템: 에탄올/n-헥산, 등용매 용리: 에탄올/n-헥산 = 60/40.

[2213] 중간체 **104b-1**:

[2214] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 343.3.

[2215] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.05 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.40 (ddd, *J* = 6.7, 5.2, 1.5 Hz, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 1H), 2.22 (tdd, *J* = 13.3, 9.0, 6.0 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 4H), 1.46 (tdd, *J* = 13.4, 7.5, 4.5 Hz, 1H), 1.18 (td, *J* = 7.1, 3.8 Hz, 3H).

[2216] 중간체 **104b-2**:

[2217] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 343.2.

[2218] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.02 (dq, *J* = 9.5, 7.6 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.16 - 4.12 (m, 2H), 3.44 (ddd, *J* = 6.5, 5.2, 1.6 Hz, 2H), 2.32 (dt, *J* = 12.4, 7.3 Hz, 1H), 2.20 (dddd, *J* = 25.0, 12.5, 8.0, 6.0 Hz, 2H), 1.97 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.59 (m, 2H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[2219] 단계 2: 중간체 **104c**의 제조

[2220] 중간체 **104b-1** (0.63 g), 아크릴아미드 (0.128 g), 및 무수 테트라히드로푸란 (20 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 칼륨 tert-부톡시드 (0.203 g, 1.805 mmol)를 얼음 욕조 하에서 천천히 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 포화 염화암모늄 수용액 100 mL에 첨가하여 반응을 켄칭하고, 혼합물을 디클로로메탄 100 mL로 추출하였다. 유기상을 분리하여 무수 황산나트륨으로 건조, 여과 및 농축하였다. 농축액을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 중간체 **104c** (0.45 g)를 얻었다.

[2221] MS(ESI, $[M+H]^+$) *m/z*: 368.2.

[2222] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.05 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.64 - 4.57 (m, 1H), 3.40 (ddd, J = 6.7, 5.3, 1.5 Hz, 2H), 2.85 (ddd, J = 17.3, 12.1, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (dt, J = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.44 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 2.35 (dq, J = 13.4, 6.8, 6.3 Hz, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 4H), 1.47 (tt, J = 11.9, 3.8 Hz, 1H).

[2223] 단계 3: 중간체 **104d**의 제조

[2224] 중간체 **104c** (0.45 g), 아세토니트릴 (20.00 mL), 및 IBX 산화제 (0.514 g)를 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 80° C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응 용액을 직접 여과하고, 여과액을 농축하여 중간체 **104d** (0.56 g)를 얻었다.

[2225] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 366.3.

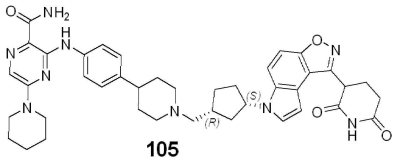
[2226] 단계 4: 화합물 **104**의 제조

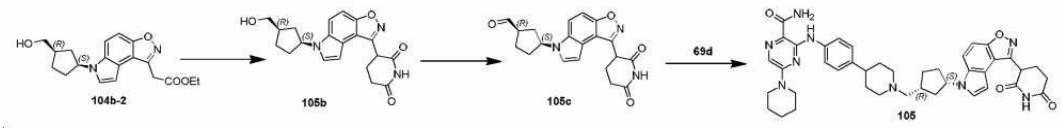
[2227] 중간체 **69d**(400 mg), 중간체 **104d**(499 mg), 디클로로에탄(20 mL), 및 이소프로판올(4 mL)을 반응 플라스크에 넣은 후 소듐 트리아세톡시보로히드라이드(334 mg, 1.577 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 끝난 후 반응액에 물 100mL를 넣고 디클로로메탄 100mL로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수 황산나트륨으로 건조하고 진공 여과하여 농축한 후 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피와 C_{18} 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **104**(266 mg)를 얻었다.

[2228] Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 730.3839

[2229] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 10.2, 3.0 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.8, 6.8 Hz, 3H), 7.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.12 (p, J = 7.1 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.00 (s, 2H), 2.85 (ddd, J = 17.3, 12.1, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (dt, J = 17.1, 4.2 Hz, 1H), 2.43 (td, J = 12.5, 4.5 Hz, 3H), 2.34 (s, 2H), 2.25 (tp, J = 14.0, 5.1, 4.3 Hz, 2H), 1.98 (tdd, J = 22.0, 13.4, 6.9 Hz, 6H), 1.73 (s, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 8H), 1.44 (dq, J = 11.9, 8.0 Hz, 1H).

[2230] **실시예 105**: 화합물 **105**의 합성

[2231] 

[2232] 

[2233] 단계 1: 중간체 **105b**의 제조

[2234] 중간체 **104b-2** (0.35 g), 아크릴아미드 (0.078 g), 및 무수 테트라히드로푸란 (20 mL)을 반응 플라스크에 순차적으로 첨가하였다. 칼륨 tert-부톡시드 (0.123 g, 1.1 mmol)를 얼음 욕조 하에서 천천히 가하고 1시간 동안 반응시켰다. 반응액을 포화 염화암모늄 수용액 100mL에 가하여 반응을 급냉시킨 후 디클로로메탄 100mL로 추출하였다. 유기상을 분리하여 무수황산나트륨으로 건조하고 여과하여 농축하였다. 농축물을 분리하고 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 중간체 **105b**(0.27g)를 얻었다.

[2235] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 368.2.

[2236] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.02 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.9, 5.1 Hz, 1H),

4.62 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 2.85 (ddd, J = 17.4, 12.1, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (dt, J = 17.2, 4.2 Hz, 1H), 2.44 (qd, J = 12.2, 4.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 12.2, 7.3 Hz, 1H), 2.21 (ddt, J = 26.5, 12.5, 5.5 Hz, 3H), 1.94 - 1.79 (m, 2H), 1.64 (tdd, J = 12.4, 5.9, 3.3 Hz, 2H).

[2237] 단계 2: 중간체 **105c**의 제조

[2238] 중간체 **105b**(0.27g), 아세토니트릴(20.00ml), 및 IBX 산화제(0.309g)를 순서대로 반응 플라스크에 넣고 80° C에서 1시간 동안 반응시켰다. 반응액을 직접 여과하고 여과액을 농축하여 중간체 **105c**(0.25g)를 얻었다.

[2239] MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 366.3.

[2240] 단계 3: 화합물 **105**의 제조

[2241] 중간체 **69d**(270 mg), 중간체 **105c**(389 mg), 디클로로에탄(20 mL), 및 이소프로판올(4 mL)을 반응 플라스크에 넣은 후 소듐 트리아세톡시보로하이드리드(301 mg, 1.419 mmol)를 넣었다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 끝난 후 반응액에 물 100 mL를 넣고 디클로로메탄 100 mL로 2회 추출하였다. 추출물을 합하여 무수황산나트륨으로 건조하고 진공 여과하여 농축한 후 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 및 C_{18} 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물 **105**(181 mg)를 얻었다.

[2242] Q-TOF(ESI, $[M+H]^+$) m/z: 730.3855

[2243] ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 12.1, 8.6 Hz, 3H), 7.31 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 5.04 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 3.67 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.85 (ddd, J = 17.4, 12.0, 5.4 Hz, 1H), 2.63 (dt, J = 17.2, 4.2 Hz, 1H), 2.49 - 2.29 (m, 6H), 2.23 (dq, J = 14.3, 5.9, 5.1 Hz, 2H), 2.09 - 1.88 (m, 4H), 1.75 (s, 2H), 1.65 (q, J = 6.0, 5.6 Hz, 4H), 1.58 (h, J = 7.1, 5.6 Hz, 6H).

[2244] **실험예 1: OCI-LY10 세포의 BTK 분해에 대한 화합물의 효과**

[2245] 검출은 Total-BTK Kits(시스바이오, 63ADK064PEH)를 이용하여 수행하였으며, 4× 보충된 라이시스 완충액은 차단 시약 원액 (100×) 및 용해 완충액 원액(4×)을 이용하여 준비하였다. 예비 혼합 항체 용액은 검출 완충액, Total-BTK d2 항체, Total-BTK Eu 크립테이트 항체를 이용하여 준비하였다.

[2246] 양호한 생장 상태의 OCI-LY10 세포를 수거하여 원심분리관에 넣고 4.17×10^6개 세포/mL의 세포 밀도로 조정하여 384 웰 플레이트 (12 μL/웰)에 시딩하였다. 세포는 세포 배양기에서 밤새 배양하였다. 화합물의 최종 농도가 100 nM-0.098 nM이 되도록 나노리터 피펫터를 이용하여 화합물을 넣고 첨가를 2회 반복하여 대조군을 설정하였다. 세포 배양기에서 추가로 24(또는 6) 시간 배양한 후 4 μL/웰로 4× 보충된 용해 완충액을 넣어 세포를 용해하였다. 세포를 실온에서 40분 동안 진탕한 후 예비 혼합 항체 용액을 4 μL/웰로 넣고 실온에서 밤새 방치하였다. Envision 마이크로플레이트 리더기를 이용하여 665 nm/620 nm에서 세포의 형광값을 검출하여 4 파라미터 분석을 수행하였고, 용량-반응 곡선을 피팅하여 DC_{50}(분해율이 50%에 도달할 때 약물의 농도) 및 Dmax(최대 분해율)를 계산하였다. 실험 결과는 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[2247]

화합물	OCI-LY10 세포 BTK 분해		화합물	OCI-LY10 세포에서 BTK 분해	화합물	OCI-LY10 세포에서 BTK 분해	화합물	OCI-LY10 세포에서 BTK 분해
	DC_{50} (nM)	Dmax (%)		Dmax (%)		Dmax (%)		Dmax (%)
1	<0.098	99	24	>90	52	>90	88	>90
2	<0.098	99	26	>90	54	>90	89	>90
3	<0.098	99	28	>90	55	>90	90	>90
6	<0.098	99	29	>90	56	>90	93	>90
7	<0.098	99	30	>90	57	>90	94	>90
8	<0.098	99	31	>90	58	>90	96	>90
9	<0.098	99	33	>90	59	>90	97	>90
10	<0.098	99	35	>90	62	>90	100	>90

11	<0.098	99	40	>90	72	>90	102-1	>90
12	0.098	99	41	>90	76	>90	103-2	>90
13	<0.098	100	44	>90	77	>90	98-1	>90
14	<0.098	100	45	>90	78	>90	98-2	>90
15	<0.098	100	46	>90	79	>90	99-1	>90
27	<0.098	97	47	>90	80	>90		
34	<0.098	97	48	>90	81	>90		
36	<0.098	95	49	>90	82	>90		
53	<0.098	95.97	50	>90	86	>90		
102-2	<0.098	97.11	51	>90	87	>90		

[2248] **실험예 2: 시험관내 세포 증식 억제 활성**

[2249] 2.1 OCI-LY10 세포 증식 억제 활성 분석

[2250] 양호한 성장 상태의 OCI-LY10 세포를 채취하여 원심분리관에 넣고 세포 밀도를 1 x 10^5 cells/mL로 조정하여 96-웰 플레이트(100 μl/웰)에 시딩하였다. 세포를 세포 배양기에서 밤새 배양하였다. 화합물의 최종 농도가 5000 nM-0.31 nM이 되도록 나노리터 피펫터를 사용하여 화합물을 첨가하였고 첨가는 2회 반복하여 실시하였으며, 한편 대조군을 설정하였다. 세포배양기에서 72시간 더 배양한 후 CCK-8(CK04, PP799) 10 μL를 첨가하였다. 세포배양기에서 2.5시간 배양 후 Envision 마이크로플레이트 리더기를 이용하여 450nm에서 흡광도 값을 검출하고 4-매개변수 분석을 실시하여 용량-반응 곡선을 피팅하여 IC_{50}을 계산하였다.

[2251] 2.2 TMD8-BTK(C481S) 세포 증식에 대한 억제 활성 분석

[2252] 양호한 성장상태의 TMD8-BTK(C481S) 세포를 수거하여 원심분리관에 넣고 세포밀도를 8×10^4cells/mL로 조정한 후 96 웰 플레이트 (100μL/well)에 시딩하여 세포배양기에서 밤새 배양하였다. 화합물의 최종 농도가 5000nM-0.31nM이 되도록 나노리터 피펫터를 이용하여 화합물을 첨가하고 2회 반복하여 첨가한 후 대조군을 설정하였다. 세포배양기에서 추가로 72시간 배양한 후 CCK-8(CK04, PP799) 10μL를 첨가하였다. 세포배양기에서 4시간 배양한 후 Envision 마이크로플레이트 리더기를 이용하여 450nm에서 흡광도 값을 검출하여 4-매개변수 분석을 실시하고 용량-반응 곡선을 피팅하여 IC_{50}을 계산하였다.

[2253] 2.3 OCI-LY10-BTK(C481S) 세포 증식에 대한 억제 활성 분석

[2254] 대수증식기의 OCI-LY10(C481S) 세포를 수거하여 원심분리관에 넣고 세포밀도를 5×10^4cells/mL로 조정한 후 96 웰 플레이트 (100μL/웰)에 시딩하였다. 한편, 화합물의 최종농도가 5000nM-0.31nM이 되도록 나노리터 피펫터를 이용하여 화합물을 넣고 2회씩 넣고 대조군을 설정하였다. 세포배양기에서 추가로 72시간 배양 후 검출시약 CCK-8(제조사: Dojindo Laboratories, 베이징; 10μL/웰)을 넣었다. 세포배양기에서 3시간 배양 후 PerkinElmer Envision 마이크로플레이트 리더기 이용하여 450nm에서 흡광도 값을 검출하고 4-매개변수 분석을 실시하여 용량-반응 곡선을 피팅하여 IC_{50}을 계산하였다. 그 결과를 표 2에 나타내었다.

표 2

[2255]

화합물	OCI-LY10	$TMD8\text{-}BTK^{C481S}$	$OCI\text{-}LY10\text{-}BTK^{C481S}$
	IC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)	
1	<0.31	35	
2		18	
3	<0.31		
4		27	
6	<0.31	27	
7	<0.31		
8	<0.31	6.9	
9	<0.31	1.2	
10	<0.31	2.4	
11	<0.31	14	
13	<0.31		<0.31

14	<0.31		<0.31
15	<0.31		<0.31
24	<0.31		0.5
26	<0.31		0.26
27	<0.31		0.062
28	<0.31		0.29
29	<0.31		0.35
30	<0.31		0.44
33	<0.31		0.37
34	<0.31		0.19
35	<0.31		0.12
36	<0.31		0.024
40			0.51
41	<0.31		0.34
44			0.56
46			0.66
47			0.62
48		5.7	
49		6.8	
50		4	
51		4.7	
52		3.7	
53	<0.31	2.8	
54		9.7	
55		6.1	
56		33	
58		21	
59		12	
60		9.4	
61		13	
62	<0.31	8.2	
67		32	
69		5.7	
70		15	
72		2.6	
74		23	
75		9.8	
76		11	
77	<0.31	23	
79	<0.31	12	
80	<0.31	11	
81	<0.31	11	
82	<0.31	11	
87	<0.31	11	
88		29	
89	<0.31	20	
90	<0.31	1.2	
93			0.7
94	<0.31		0.53
96	<0.31		0.31
97			0.78
100	<0.31	0.57	
104		16	
105		6.9	

[2256] **시험예 3: 시험관내 키나아제 억제 및 선택성**

[2257] 3.1 BTK(WT)에 대한 억제 활성

[2258] 분석 완충액을 준비하였고, 분석 완충액의 조성은 50 mM Hepes(Gibco, 15630), 10 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 1 mM EGTA, 0.010% Tween 20이었다. BTK(WT) 키나아제(Life, PR5442A), ATP(Sigma, A7699), ULight-poly GT(PE, TRF0100-M) 작업용액을 분석 완충액을 이용하여 준비하였다. EDTA와 Eu-표지된 항-포스포티로신(PT66) 항체(PE, AD0069) 작업용액을 검출 완충액 (PE, CR97-100)를 이용하여 준비하였다. 화합물군과 대조군에 상응하는 농도(최종농도: 0.003ng/μl)의 BTK(WT) 키나아제 6μl를 첨가하고, 블랭크군에 분석 완충액 6μl를 첨가한 후, 화합물(최대 1000nM로 설정된 농도, 4배 희석, 7배 농도 구배)을 나노리터 피펫터를 이용하여 각각 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 배양한 후, ATP(최종농도: 10μM)와 ULight-poly GT(최종농도: 100nM)의 혼합물 4μl를 첨가하였다. 실온에서 2시간 배양 후, 반응을 중지하기 위하여 EDTA(최종농도: 10mM) 5μl를 첨가하고, 최종 항체(최종농도: 2nM) 5μl를 첨가하였다. 실온에서 1시간 배양 후, 665/615nM에서 시그널 값을 검출하고, 4-매개변수 분석을 실시하여 용량-반응 곡선을 피팅하여 IC_{50}을 계산하였다.

[2259] 3.2 BTK(C481S)에 대한 억제 활성

[2260] 분석 완충액을 준비하였고, 분석 완충액의 조성은 50mM Hepes(Gibco, 15630), 10mM $MgCl_2$, 2mM DTT, 1mM EGTA, 0.010% Tween 20이었다. BTK(C481S) 키나아제(Carna Biosciences, 08-547), ATP(Sigma, A7699), ULight-poly GT(PE, TRF0100-M) 작업용액을 분석 완충액을 이용하여 준비하였다. EDTA와 Eu-표지된 항-포스포티로신(PT66) 항체(PE, AD0069) 작업용액을 검출 완충액을 이용하여 준비하였다. 화합물군과 대조군에 상응하는 농도(최종농도: 0.005ng/μl)의 BTK(C481S) 키나아제 6μl를 첨가하고, 블랭크군에 분석 완충액 6μl를 첨가한 후, 화합물(최대 1000nM로 설정된 농도, 4배 희석, 7배 농도 구배)을 나노리터 피펫터를 이용하여 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30분 동안 배양한 후, ATP(최종농도: 10μM)와 ULight-poly GT(최종농도: 100nM)의 혼합물 4μl를 첨가하였다. 실온에서 2시간 배양 후, 반응을 중지하기 위하여 EDTA(최종농도: 10mM) 5μl를 첨가하고, 최종 항체(최종농도: 2nM) 5μl를 첨가하였다. 실온에서 1시간 배양 후, 665/615nM에서 시그널 값을 검출하고, 4-매개변수 분석을 실시하여 용량-반응 곡선을 피팅하여 IC_{50}을 계산하였다.

[2261] 3.3 EGFR에 대한 억제 활성

[2262] 분석 완충액을 준비하였고, 분석 완충액의 조성은 50 mM Hepes(Gibco, 15630), 10 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 1 mM EGTA, 0.010% Tween 20이었다. EGFR 키나아제(Carna, 08-115), ATP(Sigma, A7699), ULight-poly GT(PE, TRF0100-M) 작업용액을 분석 완충액을 이용하여 준비하였다. EDTA와 Eu-표지된 항-포스포티로신(PT66) 항체(PE, AD0069) 작업용액을 검출 완충액을 이용하여 준비하였다. 화합물군과 대조군에 해당 농도(최종농도: 0.006 ng/μl)의 EGFR 키나아제 6 μl를 첨가하고, 블랭크군에 분석 완충액 6 μl를 첨가한 후, 화합물(최대 1000 nM로 설정, 4배 희석, 7배 농도 구배)을 나노리터 피펫터를 이용하여 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 배양한 후, ATP(최종농도: 5 μM)와 ULight-poly GT(최종농도: 100 nM)의 혼합물 4 μl를 첨가하였다. 실온에서 2시간 배양 후, EDTA(최종농도: 10 mM) 5 μl를 첨가하여 반응을 정지시킨 후, 최종 항체(최종농도: 2 nM) 5 μl를 첨가하였다. 실온에서 1시간 배양 후, 신호값을 665/615 nM로 검출하고, 4-매개변수 분석을 실시하였으며, 용량-반응 곡선을 피팅하여 IC_{50}을 계산하였다.

[2263] 3.4 TEC에 대한 억제 활성

[2264] 분석 완충액을 준비하였고, 분석 완충액의 조성은 50 mM Hepes(Gibco, 15630), 10 mM $MgCl_2$, 2 mM DTT, 1 mM EGTA, 0.010% Tween 20이었다. TEC 키나아제(Carna, 08-115), ATP(Sigma, A7699), ULight-poly GT(PE, TRF0100-M) 작업용액을 분석 완충액을 이용하여 준비하였다. EDTA와 Eu-표지된 항-포스포티로신(PT66) 항체(PE, AD0069) 작업용액을 검출 완충액을 이용하여 준비하였다. 화합물군과 대조군에 해당 농도(최종농도: 0.01 ng/μl)의 TEC 키나아제 6 μl를 첨가하고, 블랭크군에 분석 완충액 6 μl를 첨가한 후, 화합물(최대 1000 nM로 설정, 4배 희석, 7배 농도 구배)을 나노리터 피펫터를 이용하여 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 배양한 후, ATP(최종농도: 10 μM)와 ULight-poly GT(최종농도: 100 nM)의 혼합물 4 μl를 첨가하였다. 실온에서 2시간 배양 후, EDTA(최종농도: 10 mM) 5 μl를 첨가하여 반응을 정지시킨 후, 최종 항체(최종농도: 2 nM) 5 μl를 첨가하였다. 실온에서 1시간 배양 후, 신호값을 665/615 nM로 검출하고, 4-매개변수 분석을 실시하였으며, 용량-반응 곡선을 피팅하여 IC_{50}을 계산하였다. 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

표 3

[2265]

화합물	BTK	BTK ^{C481S}	EGFR
	IC_{50} (nM)		
10	7.1	19.6	3317
27	0.96	9	109
33	11	22	785
50	0.42	0.81	69
59	5.4	9.1	279

[2266] **시험예 4: 시험관 내 간 미세체 안정성**

[2267] PBS 완충액(pH 7.4), 간 마이크로솜 용액(0.5 mg/mL), 시험 화합물, 및 NADPH + $MgCl_2$ 용액을 혼합하여 37° C에서 1시간 동안 300 rpm으로 배양하여 간 마이크로솜 배양 샘플을 준비하였다. PBS 완충액(pH 7.4), 간 마이크로솜 용액(0.5 mg/mL), 및 시험 화합물을 혼합하여 0시간 샘플을 준비하였다. 내부표준을 포함하는 아세토니트릴 용액을 샘플에 넣고 단백질 침전으로 상등액을 준비하여 희석한 후 LC/MS/MS로 분석하였다. 그 결과를 표 4에 나타내었다.

표 4

[2268] 다양한 종의 간 마이크로솜 내 관련 화합물의 시험관 내 대사 안정성

화합물	마우스 간 마이크로솜	인간 간 마이크로솜
	60분에서의 잔차 (Residuals) (%)	
7	42.7%	
8	54.7%	
10	65.4%	
13	56.41%	
14	62.41%	
27		56.0%
33	71.0%	55.0%
50	63.1%	
59	47.0%	
69	85.0%	80.0%
72		94.0%
79	61.19%	
80	51.56%	
90	54.63%	
93	72.0%	53.0%
94	75.0%	81.0%

[2269] **시험예 5: 마우스 약동학**

[2270] 체중 18~g의 마우스 약물동력학 ICR 마우스를 순응 3~일 후에 9군으로 무작위화한 후, 시험 화합물 용액을 10 mg/kg의 용량으로 위내 투여하였다. 15분, 30분, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간 및 24시간 시점에 궤도에서 채혈하여 검사 대상 혈장 샘플을 준비하였다. 각 검사 대상 혈장 샘플 20㎕와 표준 곡선 샘플을 취하여 내부 표준물질이 포함된 아세토니트릴 용액을 첨가하였다. 단백질 침전으로 상청액을 얻고 희석한 후 LC/MS/MS로 분석하였다. 약동학적 파라미터는 비구획 모델을 사용하여 피팅하였다(표 5 참조).

표 5

[2271]

화합물	마우스 i.v. 1 mpk			마우스 i.g. 10 mpk			
	AUC (ng*h/mL)	t1/2 (h)	Cl (L/hr/kg)	AUC (ng*h/mL)	t1/2 (h)	Cmax (ng/mL)	F (%)
9	2971	1.5	0.331	13697	2.6	1392	46.10%
10	6138	1.6	0.159	35589	2.9	3848	57.98%

27	1758	1.4	0.56	7687	2.4	766	44.0%
33	7987	2.6	0.13	20971	3.2	1555	26.0%
69	8033	2.6	0.12	41431	7	2732	51.6%
72	1287	2.3	0.72	8301	4.6	634	64.50%
89	9703	2.8	0.103	23740	3	1881	24.5%
90	8882	2.7	0.11	18944	3	2550	21.0%

[2272] **시험예 6**: 생체내 약물 효능

[2273] TMD-8 마우스 피하 이종이식 종양 연구: 1 x 10^8/mL 농도의 TMD-8(WT) 세포를 0.1 mL/마우스로 NOD-SCID 마우스 우측 겨드랑이에 무균 조건에서 접종하였다. 피하 이식 후 종양 부피가 약 188mm^3(또는 200mm^3)에 달했을 때 각 군에 6마리씩 동물군을 나누었다:

[2274] 모델군: 비히클, 6마리 마우스; 화합물 투여군: 30mg/kg, qd, i.g, 6마리 마우스.

[2275] 비히클 또는 시험 화합물을 4mL/kg의 부피로 1일 1회씩 연속 16일간 위내 투여하였다. 종양 부피는 1주일에 2~3회 측정한 반면, 마우스는 체중을 측정하여 자료를 기록하였으며 매일 동물의 일반적인 행동을 관찰하였다. 모든 투여가 완료된 후 17일에 동물을 희생시키고 종양을 제거하고 무게를 재었다. 그 결과를 표 6에 나타내었다.

[2276] 종양 부피와 종양 성장 억제는 다음 식을 이용하여 계산하였다:

[2277] 종양 부피(TV)=(길이×$폭^2$)/2.

[2278] 종양 성장 억제(TGI) = (1 - 치료군의 종양 중량/모델군의 종양 중량) × 100%.

표 6

[2279] 마우스 TMD-8 이종이식 종양에 대한 화합물의 치료 효과

화합물	TV on d0 (mm^3) Mean±SD	TV on d12 (mm^3) Mean±SD	TV on d15 (mm^3) Mean±SD	TGI (%) d17
모델군	226±27	1347±290	1629±252	-
10	226±29	235±57	209±60	97.5%
105	226±28	253±36	229±49	95.4%
104	226±27	286±77	269±61	96.0%
69	226±21	246±56	199±72	96.4%
72	226±21	246±52	122±78	97.9%

[2280] **실험예 7**: CRBN 단백질에 대한 결합 활성

[2281] 시약: 세레블론 결합 키트 (CEREBLON BINDING KITS), Cisbio에서 구입

[2282] 작업용액 준비:

[2283] 1) 키트의 요건에 따른 인간 세레블론 WT GST-태그 단백질 작업용액 제조

[2284] 인간 세레블론 WT GST-태그 단백질 원액은 프로탁(PROTAC) 결합 완충액으로 45X에서 1/2X로 희석하였다.

[2285] 2) 키트의 요구사항에 따라 GST Eu 크립테이트 항체+탈리도마이드-레드 시약 작업용액 제조

[2286] a. 1X GST Eu 크립테이트 항체 준비: 프로탁 결합 완충액으로 GST Eu 크립테이트 항체 원액을 50X에서 1X로 희석하였다;

[2287] b. 1X 탈리도마이드-레드 시약 준비: 프로탁 결합 완충액으로 탈리도마이드-레드 시약 원액을 50X에서 1X로 희석하였다;

[2288] c. 1X GST Eu 크립테이트 항체와 1X 탈리도마이드 시약을 1:1의 비율로 충분히 혼합하였다.

[2289] 실험 과정: 실온에서 전체 실험을 진행하였다. 384웰 백색 저용량 마이크로플레이트를 사용하였으며, 실험군과 음성군에는 1/2X 인간 세레블론 WT GST 태그 단백질 작업용액을 5 μL/웰, 블랭크군에는 프로탁 결합 완충액을

5 μL/웰로 첨가하였다. 이후 화합물(10 μM 초기 농도, 7 농도구배 1:3 연속희석)을 초미세주사기를 이용하여 실험군에 첨가하였다. 마지막으로 모든 군에 GST Eu 크립테이트 항체 + 탈리도마이드-레드 시약 작업용액 10 μL를 첨가하고 실온에서 3시간 배양 후 PerkinElmer Envision HTS 멀티라벨 플레이트 리더기를 이용하여 665 nm/620 nm에서 시그널 값을 검출하였다. 저해율은 다음 식으로 계산하였다: 저해율(%) = (음성대조군의 평균값 - 실험군의 평균값 - 블랭크군의 평균값) × 100%. 가로축은 화합물 농도의 로그이고 세로축은 억제율인 4-매개변수 로지스틱 모델을 사용하여 곡선을 맞추고 IC_{50} 값을 계산하였다.

[2290] 본 출원의 실험 화합물은 세레브론 단백질에 대한 결합 활성(IC_{50} < 5 μM)을 갖는다.

[2291] **실험예 8**: 다발성 골수종 세포의 IKZF1/IKZF3/GSPT1 분해 수준에 대한 시험관 내 실험

[2292] 시험 화합물에 의한 다발성 골수종 세포 MM.1S의 단백질 IKZF1/IKZF3/GSPT1 수준 조절은 웨스턴 블롯 방법을 이용하여 연구하였다.

[2293] 실험 계획: MM.1S 세포를 6-웰 플레이트에 파종한 후 시험 화합물로 처리하고 화합물 프로테아제 억제제(Roche)를 함유한 RIPA 완충액을 이용하여 얼음 상에서 세포를 수거하여 용해하였다. 상등액을 원심분리로 수거하고 단백질 정량을 수행하였다(BCA 단백질 분석 키트, Thermo). SDS-PAGE를 통해 총 단백질 20 μg을 동량 분리하여 PVDF 막에 옮긴 후 5% 탈지유 분말(0.1% TBS-T로 제조)을 첨가하여 실온에서 블로킹하였다. 1차 항체인 항-IKZF1, 항-IKZF3, 항-GSPT1, 및 항-액틴을 각각 5% BSA(0.1% TBS-T로 제조)로 비율별로 희석하고 PVDF 막을 1차 항체에서 밤새 4° C에서 배양하였다. 다음날, 실온에서 HRP-표지 2차 항체와 함께 일정 시간 배양 후 ECL 화학발광 기질(Thermo)을 이용하여 막 상의 밴드를 검출하여 화합물이 IKZF1/IKZF3/GSPT1 단백질을 분해할 수 있는지 여부를 확인하였다.

[2294] 본 출원의 시험 화합물은 IKZF1, IKZF3, 및 GSPT1 단백질을 분해하는 활성을 갖는다.

[2295] 이상의 예들은 본 출원의 바람직한 예들일 뿐, 본 출원의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 상술한 예들을 바탕으로 다양한 변형 및 변경이 가능하며, 본 출원의 정신 및 개념 내에서 이루어진 임의의 변형, 대체, 조합 등은 모두 본 출원의 보호 범위에 속하는 것으로 당업자는 이해할 것이다.