



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2014-0052119

(43) 공개일자

2014년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 317/32 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2012-0116323

(22) 출원일자

2012년10월19일

심사청구일자

2012년10월19일

(71) 출원인

한국과학기술연구원

서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)

울산대학교 산학협력단

울산광역시 남구 대학로 93

(72) 발명자

김동진

서울 노원구 화랑로51나길 15, 104동 306호 (공릉동, 태릉현대홈타운스위트1단지)

남길수

서울 노원구 노원로22길 34, 107동 503호 (중계동, 롯데우성아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인충현

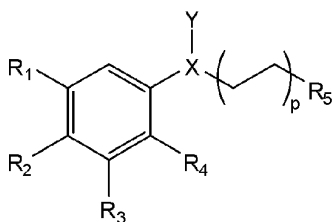
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 Nrf2 활성화능을 갖는 신규 화합물, 이를 포함하는 약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 퀴논 환원효소 유전자의 발현에 관여하는 전사인자인 Nrf2를 활성화시킴으로써 신경세포 사멸 억제 및 뇌신경 질환 예방과 치료에 효능을 갖는 Nrf2 활성화능을 갖는 신규 화합물로서, 하기 [화학식 I]로 표시되는 것을 특징으로 한다.

[화학식 I]



(72) 발명자

최경일

서울 송파구 오금로35길 17, 37동 1303호 (오금동, 현대아파트)

박용서

서울 노원구 노원로22길 71, 301동 1102호 (중계동, 건영3차아파트)

김영수

경기 용인시 기흥구 마북로 139, 108동 302호 (마북동, 현대필그린아파트)

변성림

경기도 파주시 교하읍 와동리 현대1차아파트 107동 1504호

황현숙

서울 중랑구 동일로123길 42-4, (중화동)

문두현

경기 화성시 병점중앙로 204, 104동 101호 (진안동, 월드메르디앙1단지아파트)

황은유

서울 강남구 언주로 110, 9동 1303호 (개포동, 강남아파트)

심영선

경기 수원시 영통구 태장로 45, 205동 1305호 (매포동, 매포마을현대2차아파트)

김진우

서울 동대문구 회기로4길 16, 206호 (제기동, 정선빌딩)

김윤경

강원도 원주시 원동 산 19번지

강용구

서울 노원구 노원로22길 71, 301동 406호 (중계동, 건영3차아파트)

박기덕

대전 유성구 배울2로 78, 605동 804호 (관평동, 운암네오미아)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 20110018338

부처명 교육과학기술부

연구사업명 원천기술개발사업

연구과제명 향산화활성 유도효과를 나타내는 파킨슨병 치료제 후보물질 개발

기 여 율 1/1

주관기관 한국과학기술연구원(KIST)

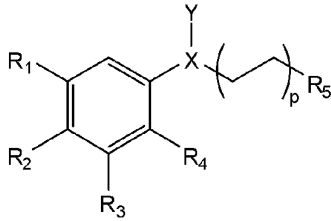
연구기간 2011.05.01 ~ 2012.05.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 [화학식 I]로 표시되고 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능함 염:

[화학식 I]



상기 [화학식 I]에서,

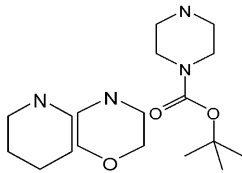
상기 R₁, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H 또는 OCH₃이고,

상기 X-Y 결합은 C-O, C=O 또는 S=O이며,

상기 p는 1 또는 2이고,

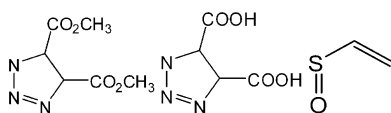
상기 R₂는 H, CH₃, OCH₃, F, Cl, OH 또는 O(CH₂)_nZ(n은 1 또는 2)로서, Z는 N(CH₃)₂ 또는 하기 [구조식 1]로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이며,

[구조식 1]



상기 R₅는 NH₂, NCS, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCOCH₃, NHCOCH₂CH₃, NHCOCH(CH₃)₂, NHCONHCH₃, NHCONHCH₂CH₃, NHCONHCH(CH₃)₂, NHCSCH₃, NHCSCH₂CH₃, NHCSCH(CH₃)₂, NHCSNHCH₃, NHCSNHCH₂CH₃, NHCSNHCH(CH₃)₂, NHCOC₆H₅ 및 NHCONHC₆H₅ 중에서 선택되는 어느 하나; 또는 하기 [구조식 2]으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

[구조식 2]

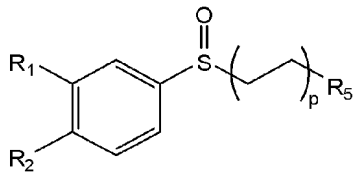


청구항 2

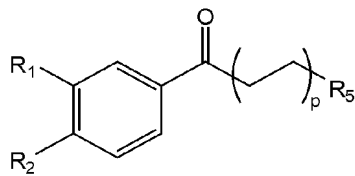
제 1 항에 있어서,

상기 [화학식 I]의 화합물은 하기 [화학식 II] 내지 [화학식 VII]로 표시되는 군에서 선택되는 어느 하나인 것으로 특징으로 하는 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능함 염:

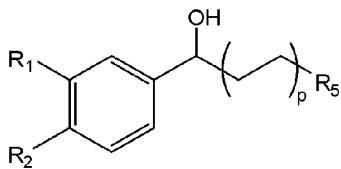
[화학식 II]



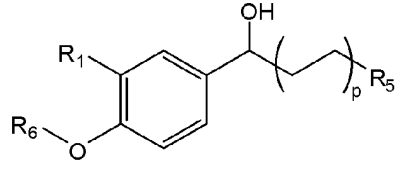
[화학식 III]



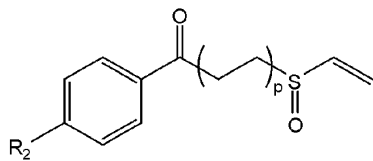
[화학식 IV]



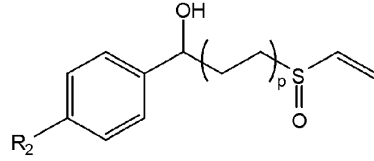
[화학식 V]



[화학식 VI]



[화학식 VII]

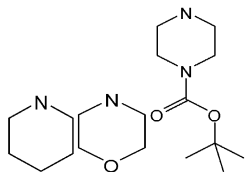


상기 [화학식 II] 내지 [화학식 VII]에서,

상기 R₁, R₂, R₅ 및 p는 상기 [화학식 I]에서의 정의와 동일하고,

상기 R₆는 O(CH₂)_nZ(n은 1 또는 2)로서 Z는 N(CH₃)₂ 또는 하기 [구조식 1]로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

[구조식 1]

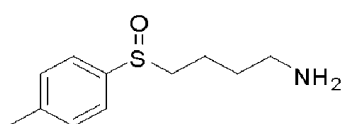


청구항 3

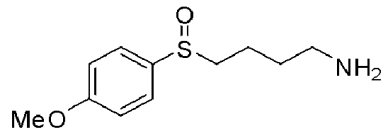
제 1 항에 있어서,

상기 [화학식 I]의 화합물은 하기 [화학식 7a] 내지 [화학식 157]로 표시되는 군에서 선택되는 어느 하나인 것으로 특징으로 하는 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능함 염:

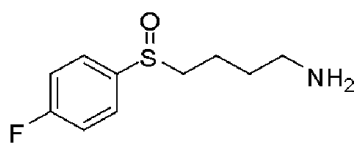
[화학식 7a]



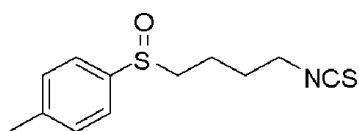
[화학식 7b]



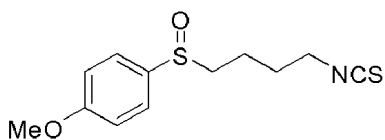
[화학식 7c]



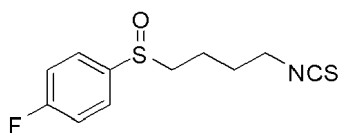
[화학식 8a]



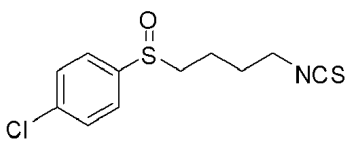
[화학식 8b]



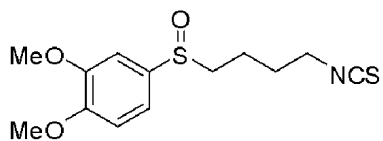
[화학식 8c]



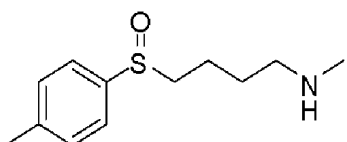
[화학식 8d]



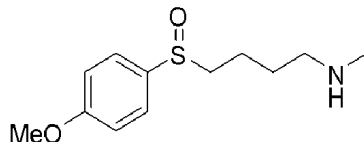
[화학식 8e]



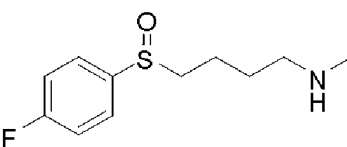
[화학식 10a]



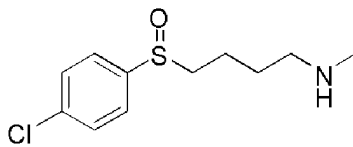
[화학식 10b]



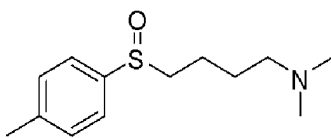
[화학식 10c]



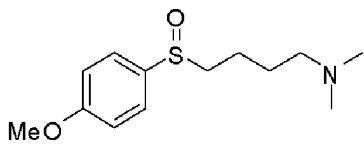
[화학식 10d]



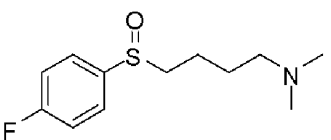
[화학식 11a]



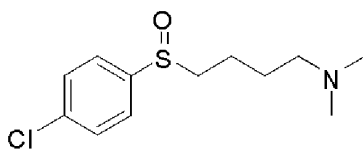
[화학식 11b]



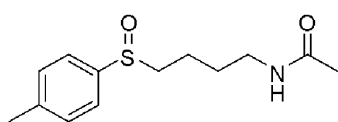
[화학식 11c]



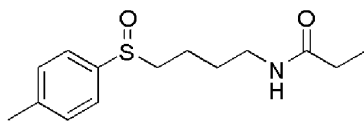
[화학식 11d]



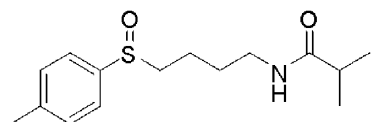
[화학식 12a]



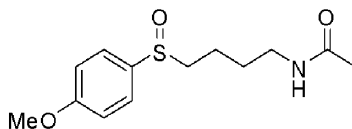
[화학식 12b]



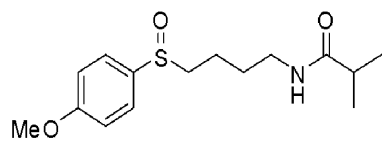
[화학식 12c]



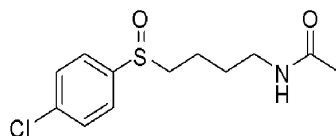
[화학식 12d]



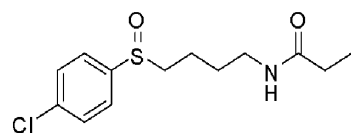
[화학식 12e]



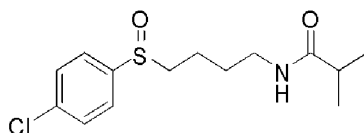
[화학식 12f]



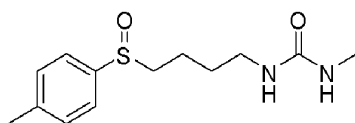
[화학식 12g]



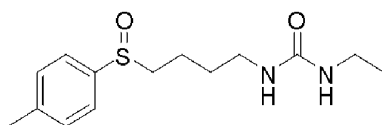
[화학식 12h]



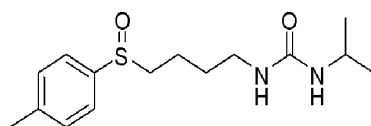
[화학식 13a]



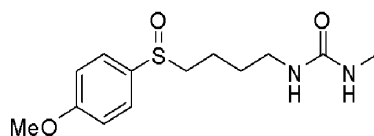
[화학식 13b]



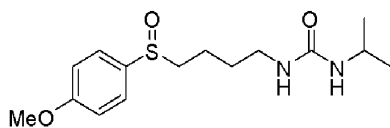
[화학식 13c]



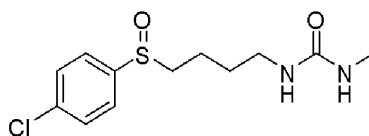
[화학식 13d]



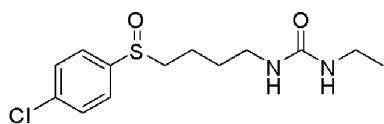
[화학식 13e]



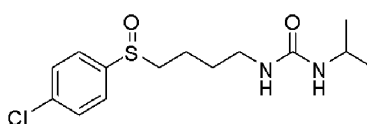
[화학식 13f]



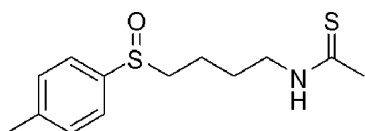
[화학식 13g]



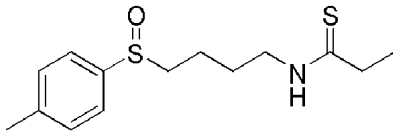
[화학식 13h]



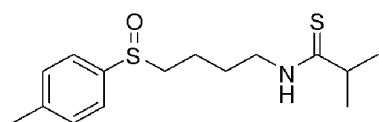
[화학식 14a]



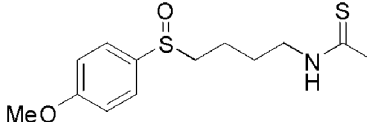
[화학식 14b]



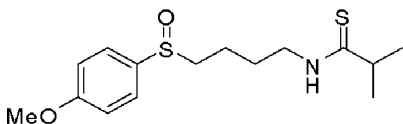
[화학식 14c]



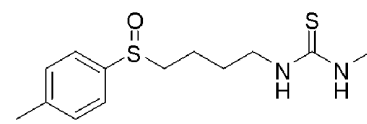
[화학식 14d]



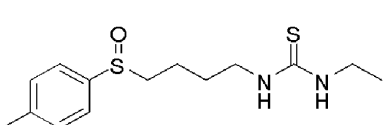
[화학식 14e]



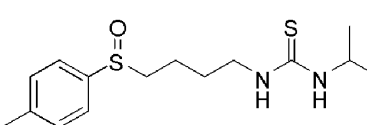
[화학식 15a]



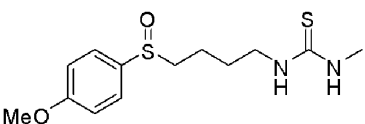
[화학식 15b]



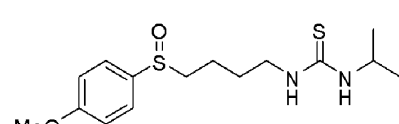
[화학식 15c]



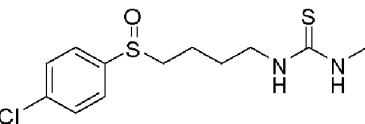
[화학식 15d]



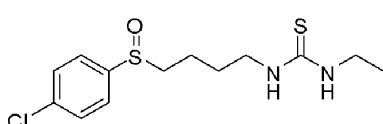
[화학식 15e]



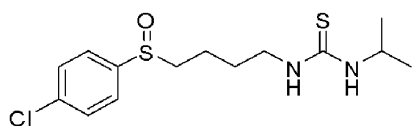
[화학식 15f]



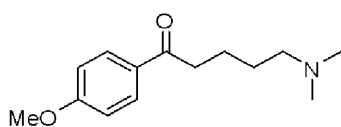
[화학식 15g]



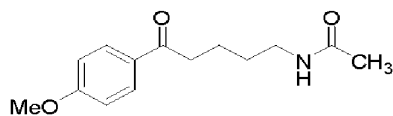
[화학식 15h]



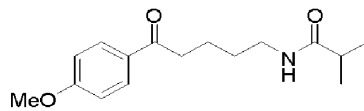
[화학식 18]



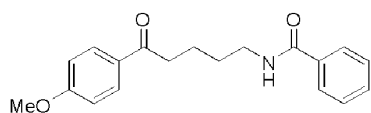
[화학식 25]



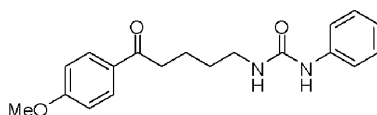
[화학식 26]



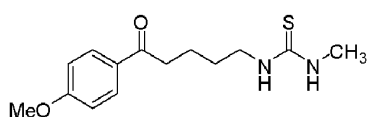
[화학식 27]



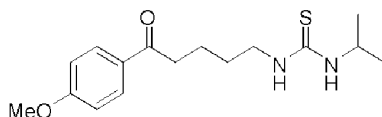
[화학식 29]



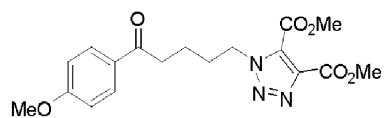
[화학식 31]



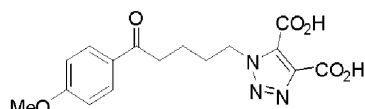
[화학식 33]



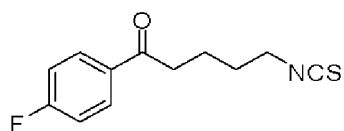
[화학식 35]



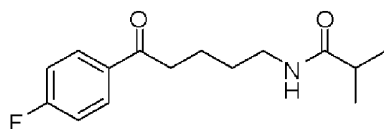
[화학식 36]



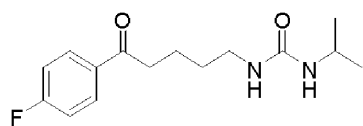
[화학식 38]



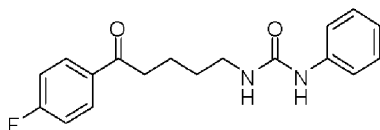
[화학식 39]



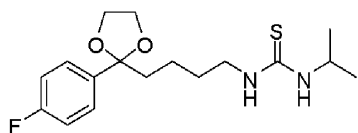
[화학식 41]



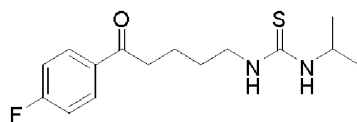
[화학식 43]



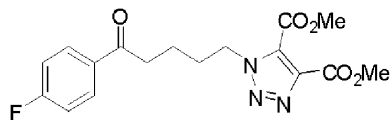
[화학식 45]



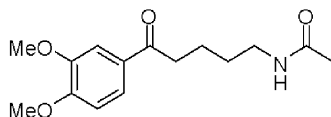
[화학식 47]



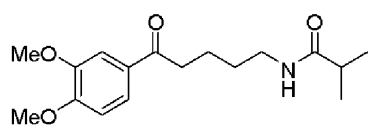
[화학식 49]



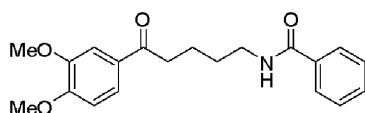
[화학식 51]



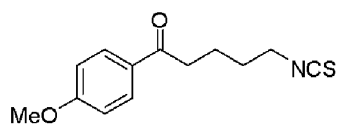
[화학식 52]



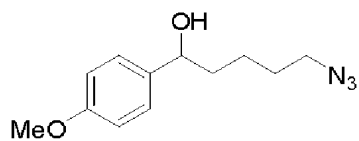
[화학식 53]



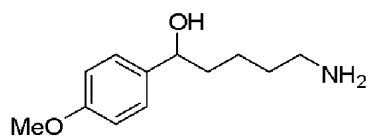
[화학식 55]



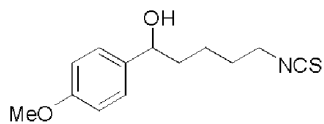
[화학식 63]



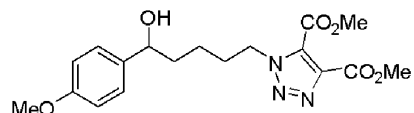
[화학식 64]



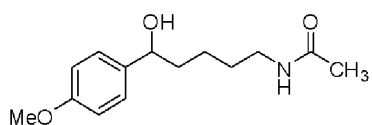
[화학식 65]



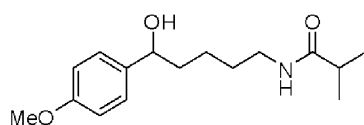
[화학식 67]



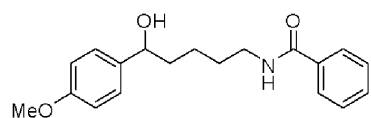
[화학식 68]



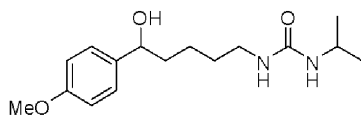
[화학식 69]



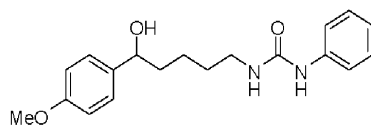
[화학식 70]



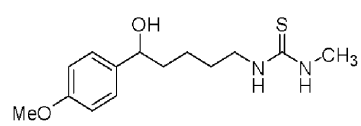
[화학식 72]



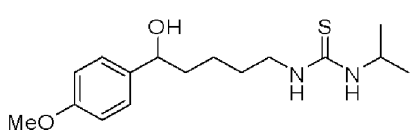
[화학식 73]



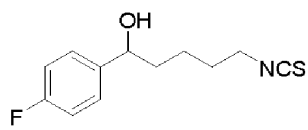
[화학식 74]



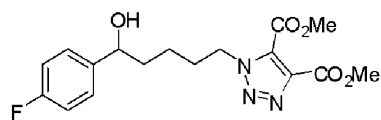
[화학식 75]



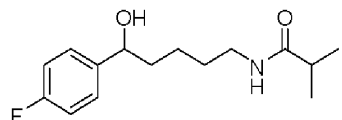
[화학식 79]



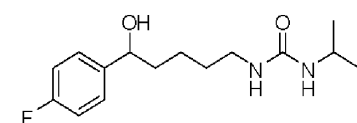
[화학식 80]



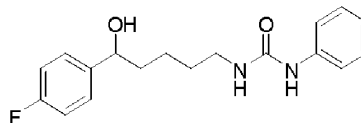
[화학식 81]



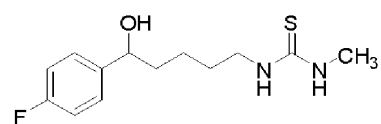
[화학식 82]



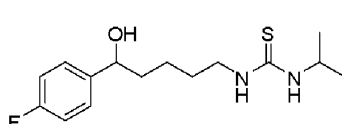
[화학식 83]



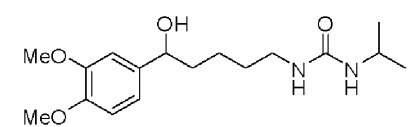
[화학식 84]



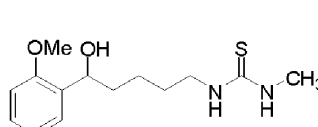
[화학식 85]



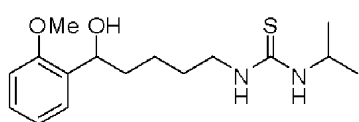
[화학식 87]



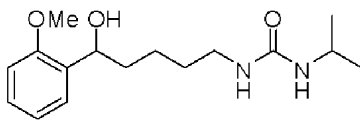
[화학식 92]



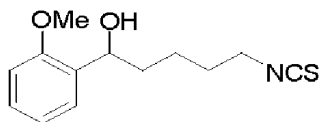
[화학식 93]



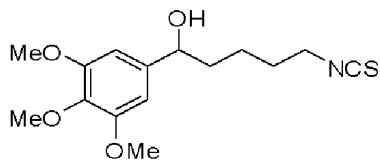
[화학식 94]



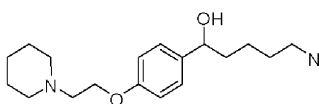
[화학식 95]



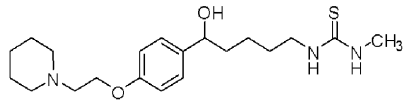
[화학식 100]



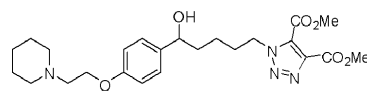
[화학식 107]



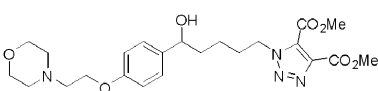
[화학식 108]



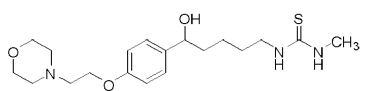
[화학식 109]



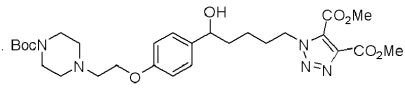
[화학식 112]



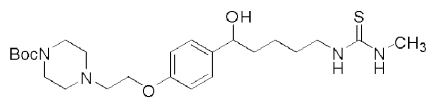
[화학식 114]



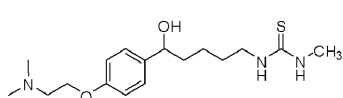
[화학식 117]



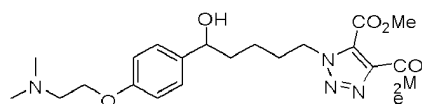
[화학식 119]



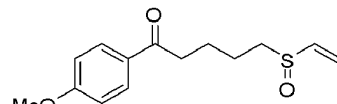
[화학식 122]



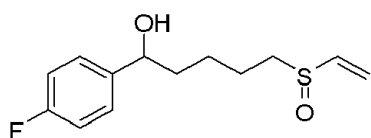
[화학식 123]



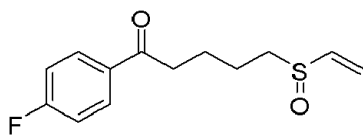
[화학식 131]



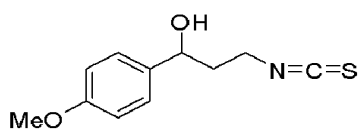
[화학식 140]



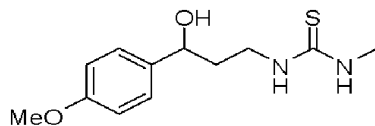
[화학식 141]



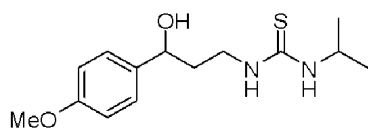
[화학식 146]



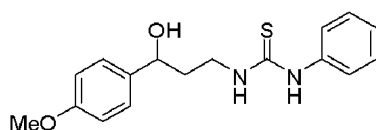
[화학식 147]



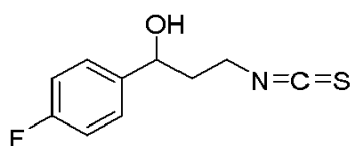
[화학식 148]



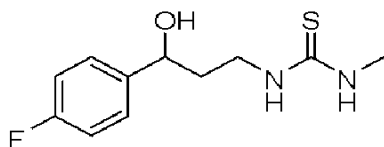
[화학식 149]



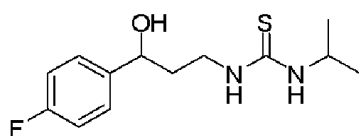
[화학식 154]



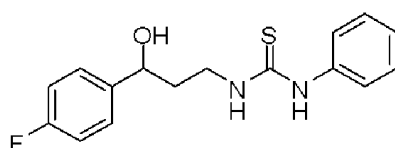
[화학식 155]



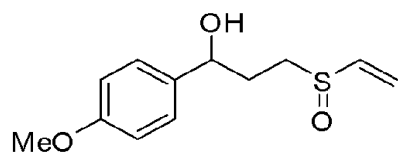
[화학식 156]



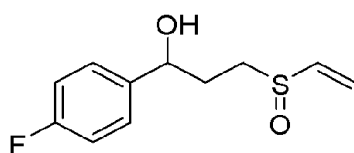
[화학식 157]



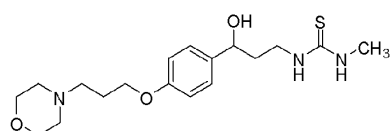
[화학식 168]



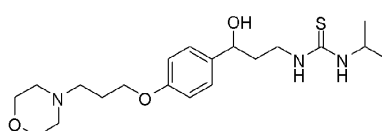
[화학식 172]



[화학식 178]

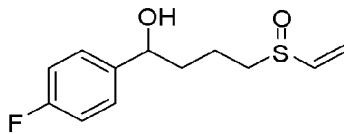
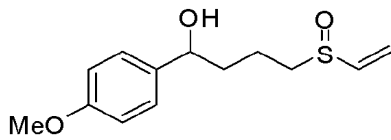


[화학식 179]



[화학식 185]

[화학식 190]



청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 약학적으로 수용 가능한 염은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 젖산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 에탄설폰산, 아스파르트산 및 글루탐산으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능한 염.

청구항 5

약학적 수용 가능한 담체 또는 희석제와 함께 활성성분으로서 제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물을 함유하는 신경세포 사멸 억제용 약학 조성물.

청구항 6

약학적 수용 가능한 담체 또는 희석제와 함께 활성성분으로서 제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물을 함유하는 뇌신경 질환 치료용 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 뇌신경 질환은 파킨슨병, 알츠하이머 치매, 헌팅턴병, 루게릭병, 간질, 우울증, 통증 불안증 및 퇴행성 뇌신경 질환 중에서 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 뇌신경 질환 치료용 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 키는 환원효소 유전자의 발현에 관여하는 전사인자인 Nrf2를 활성화시킴으로써 신경세포 사멸 억제 및 뇌신경 질환 예방과 치료에 효능을 갖는 Nrf2 활성화능을 갖는 신규 화합물 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 최근 지속적인 생활수준의 향상과 보건 및 의료 기술의 발달로 평균수명이 연장되고 노인 인구가 급증하였다. 따라서, 인구 구조가 고령화되면서 필연적으로 야기되는 국민 보건 문제 가운데, 노년층에서 흔히 관찰되는 퇴행성 신경질환인 노인성 치매와 파킨슨병(Parkinsons disease)은 심각한 현안으로 대두되고 있다.

[0003] 파킨슨병은 60세 이상에서 1%, 70세 이상에서 3.4%, 80세 이상에서 4%의 발병률을 보이며, 일차적인 증상으로 느린 움직임, 정지시 떨림, 자세의 불안정, 근육경직이 특징적으로 나타나고, 병의 진행에 따라 우울증, 불면증, 치매 등의 2차적 증상이 동반된다 [1) de Lau et al., Lancet Neurol. 2006, 5, 525-535; 2) Chaudhuri et al., Lancet Neurol. 2009, 8, 464-474; 3) Fahn, In Handbook Exp. Pharmacol., 1989, 8, Calne, D.B., (Ed.) pp. 386-409]. 현재 매해 50,000명 이상이 새롭게 파킨슨병 진단을 받고 있으나, 그 동안의 많은 연구에도 불구하고 병인의 기전에 대한 명확한 원인을 규명하지 못하였다 (Arevalo et al., Mov. Disord. 1997, 12, 277-284).

[0004] 현재 파킨슨병에 대한 치료방법으로는 대증적(對症的) 치료제가 이용되고 있으며, 대표적으로는 도파민(dopamine)의 전구체인 L-3,4-디하이드록시페닐알라닌(L-3,4-dihydroxyphenylalanine: L-DOPA), 모노아민 옥시다

제 억제제(inhibitor) 그리고 도파민 수용체 길항제(아고니스트) 등이 있다. 그러나 이러한 치료제들은 병의 진행을 지연시켜 줄 뿐, 근본적인 치료가 되지 않으며, 장기간의 복용에 따른 부작용과 합병증을 동반한다. 따라서 최근에는 신경보호(neuroprotection)를 통해서 병의 진행방향을 바꾸려는 노력이 활발히 진행되고 있다.

[0005] 파킨슨병은 주로 흑질(substantia nigra pars compacta)로 불리는 중뇌 부위에서 신경전달물질(neurotransmitter)인 도파민을 포함하고 있는 도파민성 신경세포(dopaminergic neurons)의 손실에 의해 발병된다고 알려져 있다. 도파민은 효소에 의해서, 또는 자발적으로 산화되어 도파퀴논(Dopamine-o-quinone, DAquinone)으로 변질되어 손실된다. 도파퀴논은 단백질의 시스테인 잔기와 같은 세포 친핵체 (cellular nucleophiles)와 쉽게 공유결합을 이루며, 도파퀴논이 과생성될 경우 반응성 아미노크롬 (reactive aminochrome)을 형성하고 산화환원 사이클링 (redox-cycling)에 의해 슈퍼옥사이드(superoxide)를 생성하거나, 세포 내 NADPH를 감소시킨다. 따라서 도파민의 퀴논화는 산화성 스트레스에 의한 도파민성 신경세포 손실을 매개하며, 도파민퀴논의 제거를 통해 산화적 스트레스를 억제하여 도파민성 신경세포의 사멸을 방지할 수 있을 것이다.

[0006] 퀴논 환원효소(NAD(P)H/quinone oxidoreductase1 (NQO-1)는 퀴논을 환원시켜 redox-stable한 하이드로퀴논(hydroquinone)으로 환원시킬 수 있는 효소로서, NADH 또는 NADPH 같은 환원 보조인자를 통해 퀴논의 두 전자를 환원시켜 세포를 보호한다 [Ryu et al. Arch. Pharm. Res. 2000, 23, 554-558]. 파킨슨 환자의 흑질부위에서 발현되며, 도파민퀴논으로 인해 생성되는 독성물질로부터 도파민성 신경세포를 보호할 수 있음이 알려져 있다 [Choi et al. J. Neurochem. 2005, 95, 1755-1765].

[0007] NQO1의 유전자 발현은 전사인자인 Nrf2가 항산화 반응 요소 (antioxidant response element: ARE)에 결합함으로써 유도된다. 따라서 Nrf2는 산화성 스트레스에 대응하여 세포를 보호하는 능력을 유도할 수 있는 전사인자(transcriptional factor)로서 (Goldring et al. Toxicology 2008, 246, 24-33), 세포질 (cytoplasm)에서 켈치성 ECH-연계 단백질1 (Kelch-like ECH-associated protein1: Keap1)과 결합한 상태로 존재하지만, Keap1과 해리되는 경우에는 핵으로 이동한다 [1] Itoh et al. Genes Dev. 1999, 13, 76-86; 2) Egger et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 10070-10075; 3) Kobayashi et al. Mol. Cell. Biol. 2006, 26, 221-229; 4) Tong et al. Biol. Chem. 2006, 387, 1311-1320]. 핵에서 ARE와 결합하여 NQO1의 발현을 유도함과 동시에 heme oxygenase (HO-1)의 발현도 유도한다 [Venugopal et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996, 93, 14960-14965]. HO-1은 heme 분해에 작용하는 효소로서, 그 반응산물 중 하나인 biliverdin이 항산화물질인 bilirubin으로 전환되므로 결과적으로 신경세포를 산화성 스트레스로부터 보호한다.

[0008] 한편, 술포라판(1-이소티오시아나토-(메틸sul피닐)부탄) [sulforaphane(1-isothiocyanato-(methylsulfinyl)butane)]은 세포막 손상, DNA 단편화 및 환원성 산소종의 축적을 저해하고, 또한 QR의 효소활성(enzymatic activity) 및 mRNA 수준을 증대시키는 것으로 알려져 있다 (Han et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007, 321 (1), 249-256). 이는 술포라판이 QR 유전자의 발현을 유도하여 세포 내의 도파퀴논을 제거함으로써 도파민성 세포에 대한 독성을 방지할 수 있음을 의미한다 [1] Iida et al. Cancer Res. 2004, 64, 6424-6431; 2) Xu et al. Cancer Res. 2006, 66, 8293-8296].

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 따라서, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 낮은 세포독성을 지니면서도 Nrf2를 활성화시킬 수 있고, 이를 통하여 QR 유전자 발현에 효과가 있는 Nrf2 활성화능을 갖는 신규 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것이다.

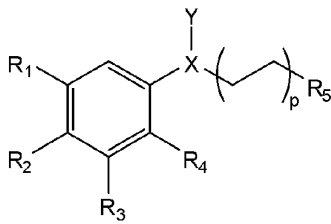
[0010] 또한, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제 및 활성성분으로서 상기 화합물을 포함하는 신경세포 사멸 억제 및 뇌신경 질환의 예방 또는 치료 효능을 갖는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명은 상기 과제를 달성하기 위하여,

[0012] 하기 [화합식 I]로 표시되고 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능함 염을 제공한다.

[0013] [화학식 I]



[0014]

[0015] 상기 [화학식 I]에서,

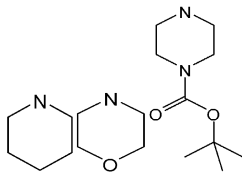
[0016] 상기 R₁, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H 또는 OCH₃이고,

[0017] 상기 X-Y 결합은 C-O, C=O 또는 S=O이며,

[0018] 상기 p는 1 또는 2이고,

[0019] 상기 R₂는 H, CH₃, OCH₃, F, Cl, OH 또는 O(CH₂)_nZ(n은 1 또는 2)로서, Z는 N(CH₃)₂ 또는 하기 [구조식 1]로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이며,

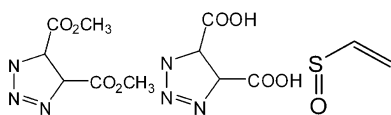
[0020] [구조식 1]



[0021]

[0022] 상기 R₅는 NH₂, NCS, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCOCH₃, NHCOCH₂CH₃, NHCOCH(CH₃)₂, NHCONHCH₃, NHCONHCH₂CH₃, NHCONHCH(CH₃)₂, NHCSCH₃, NHCSCH₂CH₃, NHCSCH(CH₃)₂, NHCSNHCH₃, NHCSNHCH₂CH₃, NHCSNHCH(CH₃)₂, NHCOC₆H₅ 및 NHCONHC₆H₅ 중에서 선택되는 어느 하나; 또는 하기 [구조식 2]으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

[0023] [구조식 2]

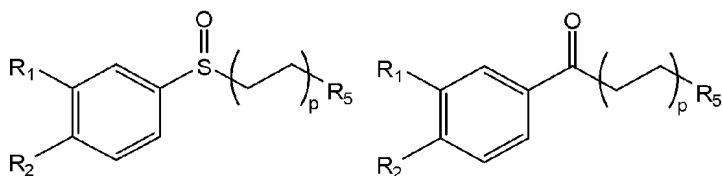


[0024]

[0025] 본 발명에 따른 Nrf2 활성화능을 갖는 [화학식 I]의 화합물은 하기 [화학식 II] 내지 [화학식 VII]로 표시되는 군에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0026] [화학식 II]

[화학식 III]

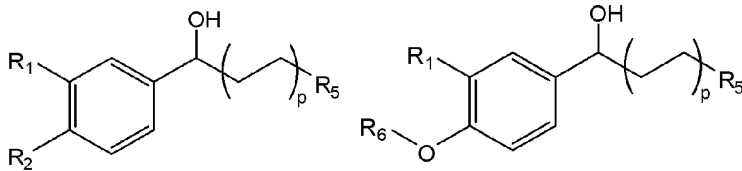


[0027]

[0028]

[화학식 IV]

[화학식 V]

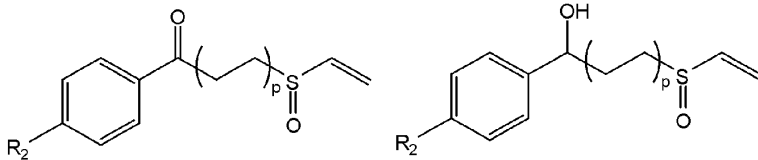


[0029]

[0030]

[화학식 VI]

[화학식 VII]



[0031]

[0032]

상기 [화학식 II] 내지 [화학식 VII]에서,

[0033]

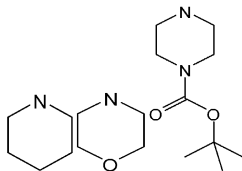
상기 R_1 , R_2 , R_5 및 p 는 상기 [화학식 I]에서의 정의와 동일하고,

[0034]

상기 R_6 는 $O(CH_2)_nZ$ (n 은 1 또는 2)로서 Z 는 $N(CH_3)_2$ 또는 하기 [구조식 1]로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

[0035]

[구조식 1]



[0036]

[0037]

본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 약학적으로 수용 가능한 염은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 포름산, 아세트산, 트리플루오로 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 말레산, 젖산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 에탄설폰산, 아스파르트산 및 글루탐산으로 구성된 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다.

[0038]

본 발명은 상기 과제를 해결하기 위하여,

[0039]

약학적 수용 가능한 담체 또는 희석제와 함께 활성성분으로서 상기 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물을 함유하는 신경세포 사멸 억제용 약학 조성물을 제공한다.

[0040]

또한, 본 발명은 약학적 수용 가능한 담체 또는 희석제와 함께 활성성분으로서 상기 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물을 함유하는 뇌신경 질환 치료용 조성물을 제공한다.

[0041]

본 발명의 일 실시예에 의하면, 상기 뇌신경 질환은 파킨슨병, 알츠하이머 치매, 헌팅턴병, 루게릭병, 간질, 우울증, 통증 불안증 및 퇴행성 뇌신경 질환 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.

[0042]

상기 '치료'라 함은 발병 증상을 보이는 객체에 사용될 때 질병의 진행을 중단 또는 지연시키는 것을 의미한다.

[0043]

상기 '약학적 조성물'은 본 발명의 화합물과 함께 필요에 따라 약학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0044]

상기 '담체(carrier)'라 함은 세포 또는 조직 내로 화합물의 부가를 용이하게 하는 물질을 의미한다.

[0045]

상기 '희석제(diluent)'라 함은 대상 화합물의 생물학적 활성 형태를 안정화시킬 뿐만 아니라, 화합물을 용해시

키는 물에서 회석되는 물질로 정의된다.

[0046] 상기 '약학적으로 허용되는'이라 함은 화합물의 생물학적 활성과 물성을 손상시키지 않는 성질을 의미한다.

[0047] 기타 본 명세서에서 사용된 용어와 약어들은 달리 정의되지 않는 한 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 통상적으로 이해되는 의미로서 해석될 수 있다.

발명의 효과

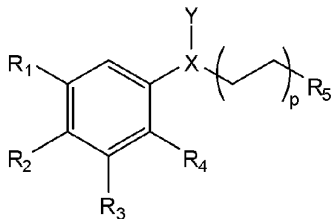
[0048] 본 발명에 따른 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물을 활성성분으로 함유하는 약학적 조성물은 생체 내에서 Nrf2를 활성화시켜서 세포독성을 방지하는 효소 유전자들을 발현시킴으로서 뇌신경 세포의 사멸을 방지할 수 있다. 또한, 뇌신경 세포 사멸로 인하여 야기되는 뇌신경 질환, 특히 파킨슨병, 알츠하이머 치매, 헌팅턴병, 루게릭병, 간질, 우울증, 불면증, 불안증 및 퇴행성 뇌신경 질환 등을 치료하는데 사용할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0049] 이하, 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다.

[0050] 본 발명은 하기 [화학식 I]로 표시되고 낮은 세포독성을 지니면서도 Nrf2를 활성화시킬 수 있고, 이를 통하여 QR 유전자 발현에 효과가 있는 화합물 또는 이의 약학적으로 수용 가능함 염을 제공한다.

[0051] [화학식 I]



[0052]

[0053] 상기 [화학식 I]에서,

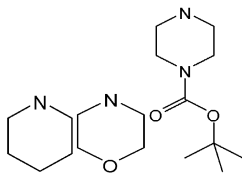
[0054] 상기 R₁, R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 H 또는 OCH₃이고,

[0055] 상기 X-Y 결합은 C-O, C=O 또는 S=O이며,

[0056] 상기 p는 1 또는 2이고,

[0057] 상기 R₂는 H, CH₃, OCH₃, F, Cl, OH 또는 O(CH₂)_nZ(n은 1 또는 2)로서, Z는 N(CH₃)₂ 또는 하기 [구조식 1]로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이며,

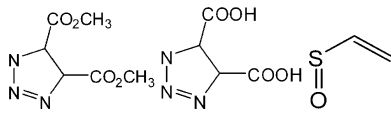
[0058] [구조식 1]



[0059]

[0060] 상기 R₅는 NH₂, NCS, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCOCH₃, NHCOCH₂CH₃, NHCOCH(CH₃)₂, NHCONHCH₃, NHCONHCH₂CH₃, NHCONHCH(CH₃)₂, NHCSCH₃, NHCSCH₂CH₃, NHCSCH(CH₃)₂, NHCSNHCH₃, NHCSNHCH₂CH₃, NHCSNHCH(CH₃)₂, NHCOC₆H₅ 및 NHCONHC₆H₅ 중에서 선택되는 어느 하나; 또는 하기 [구조식 2]로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나이다.

[0061] [구조식 2]



[0062]

[0063] 또한, 본 발명의 범위가 이에 의해서 제한되지 않는다는 것은 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 자명할 것이나, 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 본 발명에 따른 상기 [화학식 I]의 화합물은 구체적으로 특허청구범위에 기재된 [화학식 7a] 내지 [화학식 190]으로 표시되는 화합물들 중 어느 하나일 수 있다.

[0064] 본 발명에서 약학적으로 수용 가능한 염은 약학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들어, 황산, 염산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산과, 타르타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 젖산, 말론산, 말산, 살리실산, 숙신산, 옥살산, 프로피온산, 아스파르탄산, 글루탐산, 구연산 등과 같은 유기산과, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염일 수 있다.

[0065] 본 발명에 따른 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물은 통상적인 방법에 의해 그의 염으로 전환될 수 있으며, 염의 제조는 별도의 설명이 없이도 상기 [화학식 I]의 구조를 바탕으로 당업자에 의해 용이하게 수행될 수 있을 것이다.

[0066] 이하에서 별도의 설명이 없는 한, Nrf2 활성화능을 갖는 화합물에는 약학적으로 수용 가능한 그의 염이 포함되며, 이들은 모두 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

[0067] 본 발명에 따른 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물은 낮은 세포독성을 지니면서도 Nrf2를 활성화시킬 수 있고, 이를 통하여 QR 유전자 발현에 효과가 있어 신경세포 사멸을 억제할 수 있고, 이에 의해서 파킨슨병, 알츠하이머 치매, 헌팅턴병, 루게릭병, 간질, 우울증, 통증 불안증 및 퇴행성 뇌신경 질환 등 다양한 뇌신경 질환을 예방 또는 치료제로 사용할 수 있다.

[0068] 본 발명의 바람직한 일 실시예에 의하면, 버퍼 용액에 용해되어 있는 염을 희석제로 사용하고, 통상 사용되는 버퍼 용액은 인간 용액의 염 형태를 모방하고 있는 포스페이트 버퍼 식염수일 수 있다. 버퍼 염은 낮은 농도에서 용액의 pH를 제어할 수 있기 때문에, 버퍼 희석제가 화합물의 생물학적 활성을 변형시키지 않는다.

[0069] 본 발명의 화합물은 약학적으로 또는 수의학적으로 수용가능한 담체 또는 희석제를 또한 함유하는 약학적 또는 수의학적 조성물로 사용하기 위해 제형화할 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 통상적인 방법에 따라 일반적으로 제조하여, 약학적으로 또는 수의학적으로 적절한 형태로 투여할 수 있다.

[0070] 본 발명의 바람직한 실시예에 의하면, 정제, 캡슐, 당-코팅, 필름-코팅정제, 액체 용액 또는 현탁액의 형태와 같은 경구적으로 투여할 수 있고, 또는 피하나 근육내로 또는 정맥내로 주사 또는 주입의 방법을 통하여 비경구적으로 투여할 수도 있다.

[0071] 환자의 연령, 체중 및 상태와 투여경로를 비롯한 각종 요인에 따라 투여량은 결정될 수 있다. 1 일 투여용량은 광범위한 한도치 내에서 변할 수 있으며, 각각의 개별 경우에서 개인적 요건에 맞게 조정될 수 있다. 그러나 일반적으로, 본 화합물을 성인에게 단독 투여하는 경우, 투여 경로별로 채택된 투여용량은 0.0001 내지 50 mg/kg 체중이며, 0.001 내지 10 mg/kg 체중의 범위에서 예를 들면 0.01 내지 1 mg/kg 체중으로 할 수 있다.

[0072] 이러한 투여 용량은 예를 들면 1 일 1 내지 5 회 제공할 수 있다. 정맥내 주사의 경우, 적절한 1 일 용량은 0.0001 내지 1 mg/kg 체중, 바람직하게는 0.0001 내지 0.1 mg/kg 체중이다. 1 일 투여용량은 단일 투여분으로서 또는 분할용량 스케줄에 따라 투여할 수 있다.

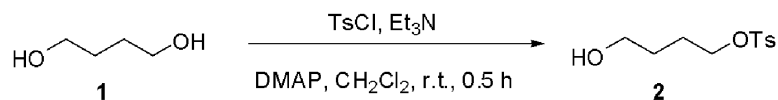
[0073] 이하, 바람직한 실시예를 들어 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이에 의하여 제한되지 않고, 본 발명의 범주 및 기술사상 범위 내에서 다양한 변경 및 수정이 가능함은 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 자명할 것이다.

[0074] 또한, 본 발명이 속한 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 [화학식 I]의 구조를 바탕으로 다양한 방법에 의해 [화학식 I]의 화합물을 제조할 수 있으며, 이러한 방법들은 모두 본 발명의 범주에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

[0075] 즉, 이하의 실시예에 구체적으로 기재된 합성방법 또는 선행기술에 개시된 여러 합성법들을 임의로 조합하여 [화학식 I]의 화합물을 제조할 수 있고, 이는 본 발명의 범위에 속하는 것으로 이해되고, [화학식 I] 화합물의 제조방법이 하기 설명된 것으로 제한되는 것은 아니다.

[0076] <실시예>

[0077] 1. 화합물 2(4-hydroxybutyl 4-methylbenzenesulfonate)의 합성.



[0078]

[0079] Butan-1,4-diol(화합물 1) (5.00 g, 55.48 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해시키고, triethylamine(Et_3N) (4.56 mL, 33.29 mmol), 4-dimethylaminopyridine (DMAP)(0.33 g, 2.77 mmol)과 toluenesulfonyl chloride (TsCl) (5.29 g, 27.74 mmol)를 차례대로 가한 후, 상온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 물과 brine으로 세척한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시켜 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography법(ethyl acetate/n-hexane 1:3)으로 정제하여 화합물 2(2.20 g)을 수율 45 %으로 얻었다.

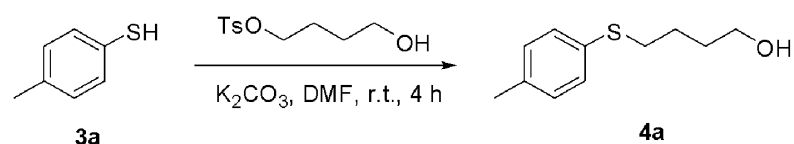
[0080] Yellow oil; $R_f=0.45$ (hexanes/ EtOAc 1/1);

[0081] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.79-7.73(m, 2H), 7.35-7.26(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.19(s, 1H), 4.04(t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 3.66(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 2.45(s, 3H), 1.74-1.69(m, 2H), 1.61-1.58(m, 2H).

[0082] 2. 화합물 4a 내지 4e의 일반적 합성(Method A)

[0083] 화합물 3a 내지 3e (1.0 eq)를 DMF에 용해시키고, K_2CO_3 (1.0eq)와 화합물 2 (1.0 eq)를 차례대로 가한 후, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 물과 brine으로 세척한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시켜 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography법으로(ethyl acetate/n-hexane 1:2)으로 정제하여 화합물 4a 내지 4e를 수율 69-97%으로 얻었다.

[0084] (1) 4-(p-Tolythio)butan-1-ol(4a)



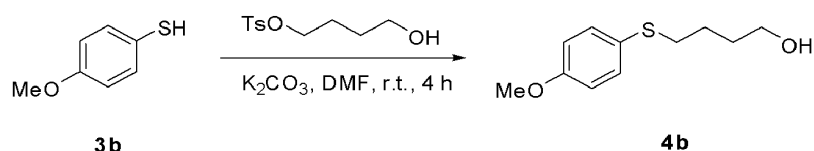
[0085]

[0086] 4-Methylbenzenethiol(화합물 3a) (0.76 g, 6.13 mmol), K_2CO_3 (0.85 g, 6.13 mmol), 화합물 2 (1.5 g, 6.13 mmol)를 Method A를 이용하여 화합물 4a를 얻었다.

[0087] Colorless oil (1.08 g, 90 % yield); $R_f=0.6$ (hexane/ EtOAc 1/1);

[0088] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.28(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.08(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.64(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.90(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.30(s, 3H), 1.72-1.67(m, 4H).

[0089] (2) 4-(p-Methoxyphenylthio)butan-1-ol(4b)



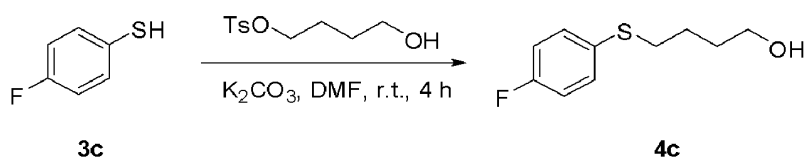
[0090]

[0091] 4-Methoxybenzenethiol (화합물 3b) (1.09 g, 7.78 mmol), K₂CO₃(1.08 g, 7.78 mmol), 화합물 2 (1.90 g, 7.78 mmol)를 Method A를 이용하여 화합물 4b를 얻었다.

[0092] Colorless oil (1.47 g, 89.1 % yield); R_f=0.6(hexane/EtOAc1/1);

[0093] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) : δ 7.34(d, J=8.8Hz, 2H), 6.84(d, J=9.2Hz, 2H), 3.80(s, 3H), 3.64(t, J=5.6Hz, 2H), 2.85(t, J=7.0Hz, 2H), 1.65-1.61(m, 4H).

[0094] (3) 4-(p-Fluorophenylthio)butan-1-ol(4c)



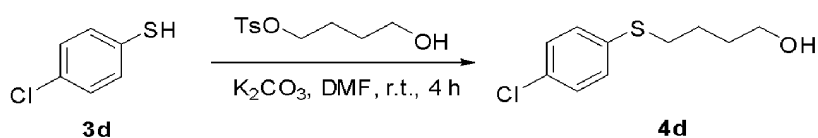
[0095]

[0096] 4-Fluorobenzenethiol (화합물 3c) (0.47 g, 3.68 mmol), K₂CO₃(0.51 g, 3.68 mmol), 화합물 2 (0.90 g, 3.68 mmol)를 Method A를 이용하여 화합물 4c를 얻었다.

[0097] Yellow oil (0.51 g, 69 % yield); R_f=0.6(hexane/EtOAc1/1);

[0098] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) : δ 7.36-7.31(m, 2H), 7.01-6.96(m, 2H), 3.65(d, J=5.2Hz, 2H), 2.91-2.88(m, 2H), 1.72-1.67(m, 4H).

[0099] (4) 4-(p-Chlorophenylthio)butan-1-ol(4d)



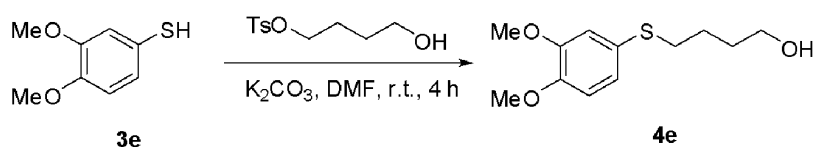
[0100]

[0101] 4-Chlorobenzenethiol (화합물 3d) (2.25 g, 15.55 mmol), K₂CO₃(2.49 g, 15.55 mmol), 화합물 2 (4.40 g, 15.55 mmol)를 Method A를 이용하여 화합물 4d를 얻었다.

[0102] Yellow oil (3.20 g, 96.9 % yield); R_f=0.6(hexane/EtOAc1/1);

[0103] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) : δ 7.25(s, 4H), 3.67(t, J=5.5Hz, 2H), 2.94(t, J=6.7Hz, 2H), 1.74-1.71(m, 4H).

[0104] (5) 4-(3,4-Dimethoxyphenylthio)butan-1-ol(4e)



[0105]

[0106] 3,4-Dimethoxybenzenethiol (화합물 3e) (0.69 g, 4.09 mmol), K₂CO₃ (0.56 g, 4.09mmol), 화합물 2 (1.00 g, 4.09 mmol)를 Method A를 이용하여 화합물 4e를 얻었다.

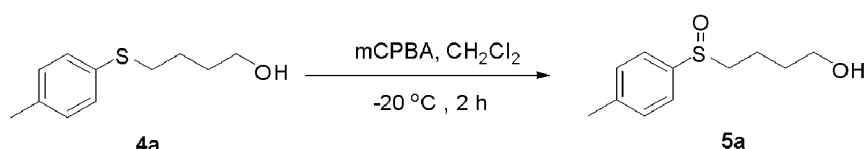
[0107] Colorless oil (0.80g, 80.1 % yield); R_f=0.65(hexane/EtOAc1/1);

[0108] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 6.98(d, J=2.0Hz, 1H), 6.96(d, J=2.0Hz, 1H), 6.80(d, J=8.3Hz, 1H), 3.87(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.66-3.62(m, 2H), 2.88-2.84(m, 2H), 1.69-1.67(m, 4H).

[0109] 3. 화합물 5a 내지 5e의 일반적합성 (Method B)

[0110] 화합물 4a 내지 4e (1.0 eq)를 CH₂Cl₂에 용해시키고, m-chloroperbenzoic acid (mCPBA) (1.0 eq)를 -20 °C에서 가한 후, 2 시간 동안 -20 °C에서 교반하였다. Sodium sulfite로 반응을 종결시킨 후, 반응액을 ethyl acetate 로 희석하여 sodium bicarbonate 포화 수용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과한 후, 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography법(ethyl acetate/n-hexane 1:3)으로 정제하여 화합물 5a 내지 5e를 수율 76.7-96.3%으로 얻었다.

[0111] (1) 4-(p-Tolylsulfinyl)butan-1-ol(5a)



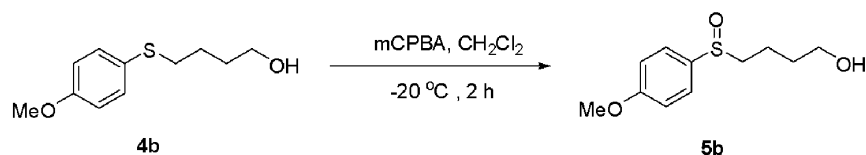
[0112]

[0113] 화합물 4a (0.25 g, 1.27 mmol)를 CH₂Cl₂에 용해, mCPBA (0.28 g, 1.65 mmol)를 Method B를 이용하여 화합물 5a 를 얻었다.

[0114] Colorless oil (0.25 g, 92.9 % yield); R_f=0.4(EtOAc);

[0115] ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) : δ 7.50(d, J=8.1Hz, 2H), 7.31(d, J=8.1Hz, 2H), 3.64-3.60(m, 2H), 2.84-2.79(m, 2H), 2.39(s, 3H), 1.73-1.63(m, 4H).

[0116] (2) 4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)butan-1-ol(5b)



[0117]

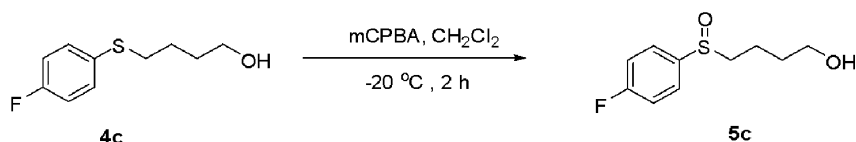
[0118] 화합물 4b (0.72 g, 3.39 mmol)를 CH₂Cl₂에 용해, mCPBA (0.76 g, 4.40 mmol)를 Method B를 이용하여 화합물 5b

를 얻었다.

[0119] Colorless oil (0.71 g, 92.2 % yield); $R_f=0.4$ (EtOAc);

[0120] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.55(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.02(d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 3.86(s, 3H), 3.65(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.82-2.80(m, 2H), 1.71-1.69(m, 4H).

[0121] (3) 4-(p-Fluorophenylsulfinyl)butan-1-ol(5c)



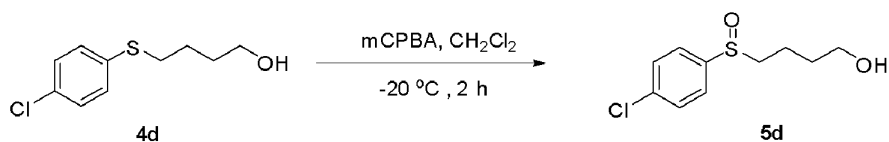
[0122]

[0123] 화합물 4c (0.50 g, 2.50 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, mCPBA (0.56 g, 3.25 mmol)를 Method B를 이용하여 화합물 5c를 얻었다.

[0124] Yellow oil (0.52 g, 96.3 % yield); $R_f=0.35$ (EtOAc);

[0125] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.65-7.60(m, 2H), 7.25-7.20(m, 2H), 3.68-3.48(m, 2H), 1.92-1.66(m, 4H).

[0126] (4) 4-(p-Chlorophenylsulfinyl)butan-1-ol(5d)



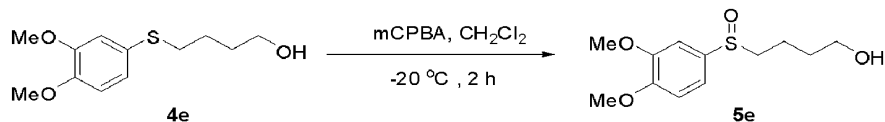
[0127]

[0128] 화합물 4d (4.5 g, 20.00 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, mCPBA (4.64 g, 27.00 mmol)를 Method B를 이용하여 화합물 5d를 얻었다.

[0129] Yellow oil (0.4 g, 76.7 % yield); $R_f=0.35$ (EtOAc);

[0130] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : δ 7.56(dt, $J=8.6\text{Hz}$, 4.2Hz, 2H), 7.49(dt, $J=8.6\text{Hz}$, 4.2Hz, 2H), 3.62(t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 2.84(td, $J=7.6$, 3.4Hz, 2H), 1.83-1.63(m, 4H).

[0131] (5) 4-(3,4-dimethoxyphenylsulfinyl)butan-1-ol(5e)



[0132]

[0133] 화합물 4e (0.6 g, 2.48 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, mCPBA (0.55 g, 3.21 mmol)를 Method B를 이용하여 화합물 5e를 얻었다.

[0134] Yellow oil (0.55 g, 78.1 % yield); $R_f=0.4$ (EtOAc);

[0135] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.22(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.12(dd, $J=8.3\text{Hz}$, 1.9Hz, 1H), 6.96(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H),

3.93(s, 3H), 3.92(s, 3H), 3.68(t, J=6.0Hz, 2H), 2.90-2.78(m, 2H), 1.85-1.66(m, 4H).

[0136] 4. 화합물 6a 내지 6e의 일반적합성 (Method C)

[0137] 화합물 5a 내지 5e (1.0 eq)를 CH₂Cl₂에 용해시키고, Et₃N(1.5eq)과 MsCl (1.5 eq)를 차례대로 가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 sodium bicarbonate 포화 수용액과 물로 세척한 후, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 DMF에 용해시키고, NaN₃(2.0eq)를 가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 물과 brine으로 세척한 후, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography법 (ethyl acetate/n-hexane3:1)으로 정제하여 화합물 6a 내지 6e를 수율 77-92.3%로 얻었다.

[0138] (1) 1-(4-Azidobutylsulfinyl)-4-methylbenzene(6a)



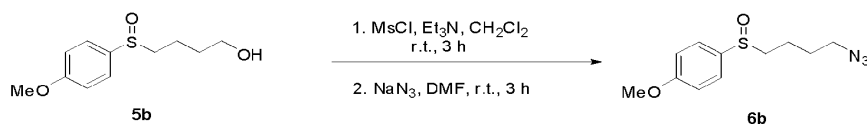
[0139]

[0140] 화합물 5a (0.53 g, 2.50 mmol), Et₃N(0.52 mL, 3.75 mmol), MsCl(0.38 mL, 5.00 mmol), NaN₃(0.26 g, 3.95 mmol)를 Method C를 이용하여 화합물 6a를 얻었다.

[0141] Colorless oil (0.41 g, 90.8 % yield); R_f=0.5(hexanes/EtOAc1/5);

[0142] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) : δ 7.50(d, J=8.4Hz, 2H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H), 3.30-3.26(m, 2H), 2.80-2.76(m, 2H), 2.40(s, 3H), 1.72-1.66(m, 4H).

[0143] (2) 1-(4-Azidobutylsulfinyl)-4-methoxybenzene(6b)



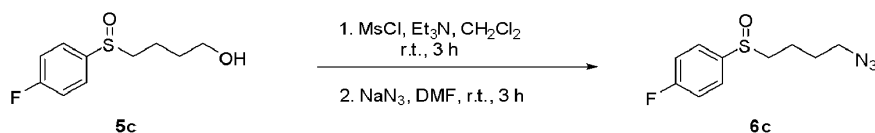
[0144]

[0145] 화합물 5b (0.45 g, 1.97 mmol), Et₃N(0.35 mL, 2.56 mmol), MsCl(0.38 mL, 4.93 mmol), NaN₃(0.20 g, 3.13 mmol)를 Method C를 이용하여 화합물 6b를 얻었다.

[0146] Colorless oil (0.36 g, 92.3 % yield); R_f=0.5(hexanes/EtOAc1/5);

[0147] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.03(d, J=8.4Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.31-3.28(m, 2H), 2.81-2.78(m, 2H), 1.74-1.69(m, 4H).

[0148] (3) 1-(4-Azidobutylsulfinyl)-4-fluorobenzene(6c)



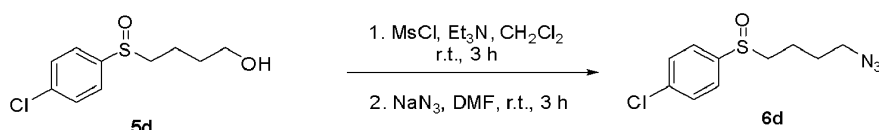
[0149]

[0150] 화합물 5c (0.27 g, 1.25 mmol), Et₃N(0.19 mL, 1.37 mmol), MsCl(0.09 mL, 1.25 mmol), NaN₃(0.08 g, 1.36 mmol)를 Method C를 이용하여 화합물 6c를 얻었다.

[0151] Yellow oil (0.12 g, 75 % yield); R_f=0.6(hexanes/EtOAc1/5);

[0152] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) : δ 7.64-7.61(m, 2H), 7.26-7.21(m, 2H), 3.33-3.27(m, 2H), 2.81-2.78(m, 2H), 1.85-1.62(m, 2H).

[0153] (4) 1-(4-Azidobutylsulfinyl)-4-chlorobenzene(6d)



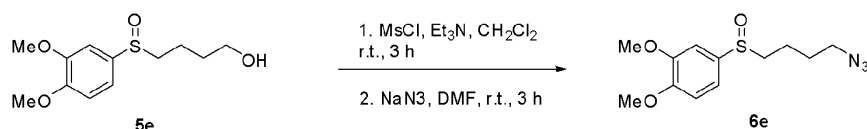
[0154]

[0155] 화합물 5d (3.00 g, 0.01 mmol), Et₃N(2.10 mL, 0.015 mmol), MsCl(1.50 mL, 0.02 mmol), NaN₃(1.30 g, 0.02 mmol)를 Method C를 이용하여 화합물 6d를 얻었다.

[0156] Yellow oil (2.2 g, 90.2 % yield); R_f=0.7(hexanes/EtOAc1/5);

[0157] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) : δ 7.56(dt, J=8.5, 3.2Hz, 2H), 7.52(dt, J=8.5Hz, 3.2Hz, 2H), 3.34-3.29(m, 2H), 2.83-2.77(m, 2H), 1.74-1.69(m, 4H).

[0158] (5) 4-(4-Azidobutylsulfinyl)-1,2-dimethoxybenzene(6e)



[0159]

[0160] 화합물 5e (0.35 g, 1.35 mmol), Et₃N(0.28 mL, 2.03 mmol), MsCl(0.2 mL, 2.7 mmol), NaN₃(0.18 g, 2.80 mmol)를 Method C를 이용하여 화합물 6e를 얻었다.

[0161] Yellow oil (0.3 g, 76.9 % yield); R_f=0.7(hexanes/EtOAc1/5);

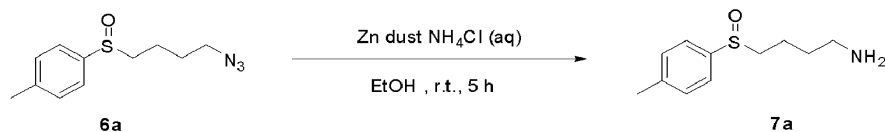
[0162] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.19(d, J=1.9Hz, 1H), 7.10(dd, J=8.3Hz, 1.9Hz, 1H), 6.95(d, J=8.3Hz, 1H), 3.92(s, 3H), 3.90(s, 3H), 3.30-3.27(m, 2H), 2.85-2.75(m, 2H), 1.81-1.65(m, 4H).

[0163] 5. 화합물 7a 내지 7e의 일반적 합성 (Method D)

[0164] 화합물 6a 내지 6e (1.0 eq)를 EtOH에 용해시키고, 물에 용해된 NH₄Cl(6.0 eq)와 zinc dust (3.0 eq)를 차례대로 가한 후, 상온에서 5시간 동안 교반하였다. 암모니아 포화 수용액으로 반응을 종결시킨 후, celite로 여과하

여 zinc dust를 제거하였다. 여과된 여액을 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography법 (MeOH/CH₂Cl₂1:9)으로 정제하여 화합물 7a 내지 7e를 수율 61-86.4%으로 얻었다.

[0165] (1) 4-(p-Tolylsulfinyl)butan-1-amine(7a)



[0166]

[0167] 화합물 6a(0.53 g, 2.23 mmol)를 EtOH에 용해, water (3 mL)에 용해된 NH₄Cl(0.72 g, 13.38 mmol), zincdust(0.42 g, 6.69 mmol)를 Method D를 이용하여 화합물 7a를 얻었다.

[0168] Colorless oil (0.3 g, 63 % yield); R_f=0.2(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

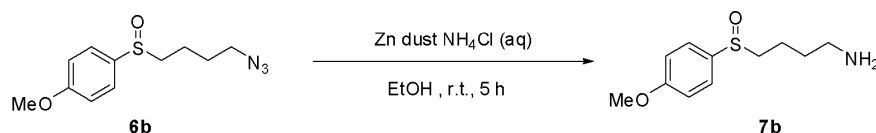
[0169] ¹HNMR(400MHz, MeOD) : δ 7.48(d, J=8.0Hz, 2H), 7.26(d, J=8.0Hz, 2H), 3.13(t, J=6.64Hz, 2H), 2.80(q, J=6.04Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 1.90-1.30(m, 4H);

[0170] ¹³C-NMR(100MHz, MeOD) : δ 143.6, 140.4, 131.2, 125.4, 56.4, 40.2, 27.4, 21.4, 20.4;

[0171] LPMS (M + H)⁺(ESI⁺)212(calcd for C₁₁H₁₈NOS⁺ 212.32);

[0172] Purity52%(t_R=46.82min).

[0173] (2) 4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)butan-1-amine(7b)



[0174]

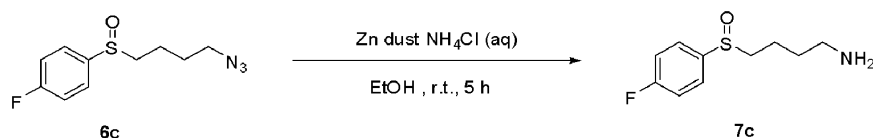
[0175] 화합물 6b (0.18 g, 0.71 mmol)를 EtOH에 용해, water (1 mL)에 용해된 NH₄Cl(0.23 g, 1.26 mmol), zincdust(0.13 g, 2.13 mmol)를 Method D를 이용하여 화합물 7b를 얻었다.

[0176] Colorless oil (0.12 g, 74.5 % yield); R_f=0.2(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

[0177] ¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ 7.58(d, J=7.6Hz, 2H), 7.12(d, J=7.6Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 2.91-2.89(m, 2H), 2.79-2.74(m, 2H), 1.64-1.60(m, 4H);

[0178] ¹³CNMR(100MHz, MeOD) : δ 164.1, 134.4, 128.7, 127.6, 116.1, 114.4, 57.0, 56.2, 30.8, 29.3, 20.9.

[0179] (3) 4-(p-Fluorophenylsulfinyl)butan-1-amine(7c)



[0180]

[0181] 화합물 6c (0.37 g, 1.54 mmol)를 EtOH에 용해, water (1 mL)에 용해된 NH₄Cl(0.49 g, 9.26 mmol),

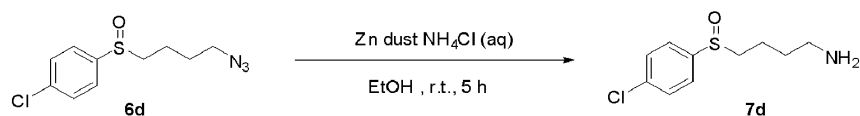
zincdust(0.29 g, 4.63 mmol)를 Method D를 이용하여 화합물 7c를 얻었다.

[0182] Yellow oil (0.2 g, 61 % yield); $R_f=0.2(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

[0183] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: δ 7.75-7.71(m, 2H), 7.46-7.42(m, 2H), 2.98(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.74(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.66-1.62(m, 4H);

[0184] Purity100%($t_R=18.37\text{min}$).

[0185] (4) 4-(p-Chlorophenylsulfinyl)butan-1-amine(7d)



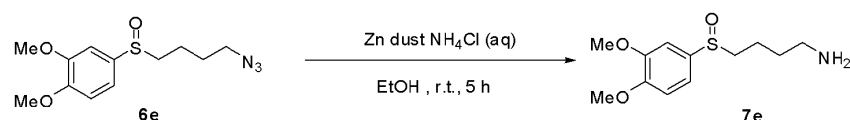
[0187] 화합물 6d (2.06 g, 7.99 mmol)를 EtOH에 용해, water (6 mL)에 용해된 NH_4Cl (2.56 g, 48.00 mmol), zincdust(1.53 g, 24.00 mmol)를 Method D를 이용하여 화합물 7d를 얻었다.

[0188] Yellow oil (1.6 g, 86.4 % yield); $R_f=0.2(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

[0189] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)$: δ 7.74-7.72(m, 2H), 7.65-7.63(m, 2H), 3.33-3.32(m, 2H), 2.92(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.85-1.84(m, 4H);

[0190] Purity100%($t_R=6.65\text{min}$).

[0191] (5) 4-(3,4-dimethoxyphenylsulfinyl)butan-1-amine(7e)



[0193] 화합물 6e (0.1 g, 0.35 mmol)를 EtOH에 용해, water (1 mL)에 용해된 NH_4Cl (56 mg, 1.05 mmol), zincdust(0.13 g, 2.11 mmol)를 Method D를 이용하여 화합물 7e를 얻었다.

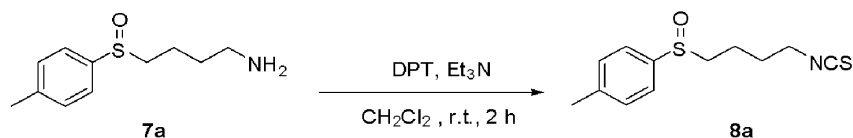
[0194] Colorless oil (70 mg, 77 % yield); $R_f=0.2(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

[0195] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{MeOD})$: δ 7.20-7.17(m, 2H), 7.06(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 3.81(s, 3H), 3.79(s, 3H), 2.94-2.86(m, 4H), 1.76-1.62(m, 4H).

[0196] 6. 화합물 8a 내지 8e의 일반적 합성 (Method E)

[0197] 화합물 7a 내지 7e (1.0 eq)를 CH_2Cl_2 에 용해시키고, Et_3N (1.1eq)과 DPT (1.1 eq)를 차례대로 가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 물과 brine으로 세척한 후, 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조시켜 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography법 (ethyl acetate/n-hexane 6:1)으로 정제하여 화합물 8a 내지 8e를 수율 72-86.5%으로 얻었다.

[0198] (1) 1-(p-Isothiocyanatobutylsulfinyl)-4-methylbenzene(8a)



[0199]

[0200] 화합물 7a (0.13 g, 0.61 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (0.09 mL, 0.68 mmol), DPT(141 mg, 0.61 mmol)를 Method E를 이용하여 화합물 8a를 얻었다.

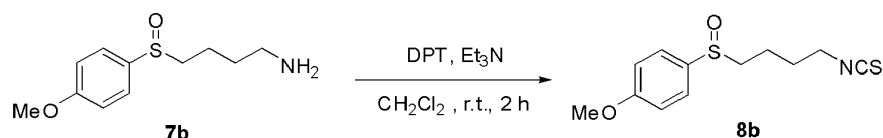
[0201] Yellow oil (0.12g, 77.9 % yield); $R_f=0.4(\text{EtOAc})$;

[0202] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.51(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.35(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 3.53(td, $J=6.14, 2.9\text{Hz}$, 2H), 2.82-2.77(m, 2H), 2.41(s, 3H), 1.84-1.77(m, 4H);

[0203] $^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 140.7, 139.2, 129.8, 129.1, 122.9, 54.9, 43.6, 27.9, 20.4, 18.5;

[0204] FT-IR (neat), cm^{-1} :1706.77(NCS).

[0205] (2) 1-(p-Isothiocyanatobutylsulfinyl)-4-methoxybenzene(8b)



[0206]

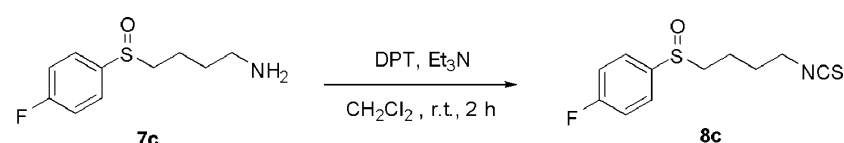
[0207] 화합물 7b (0.36 g, 1.58 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (0.24 mL, 1.73 mmol), DPT(0.40 g, 1.73 mmol)를 Method E를 이용하여 화합물 8b를 얻었다.

[0208] Yellow oil (0.42 g, 80 % yield); $R_f=0.4(\text{EtOAc})$;

[0209] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.56(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.04(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 3.86(s, 3H), 3.55-3.52(m, 2H), 2.81-2.77(m, 2H), 1.88-1.74(m, 4H);

[0210] $^{13}\text{C-NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 162.1, 134.1, 130.6, 125.9, 114.9, 56.0, 55.6, 44.6, 28.9, 19.6.

[0211] (3) 1-(p-Isothiocyanatobutylsulfinyl)-4-fluorobenzene(8c)



[0212]

[0213] 화합물 7c (0.10 g, 0.46 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (0.07 mL, 5.10 mmol), DPT(0.35 g, 5.10 mmol)를 Method E를 이용하여 화합물 8c를 얻었다.

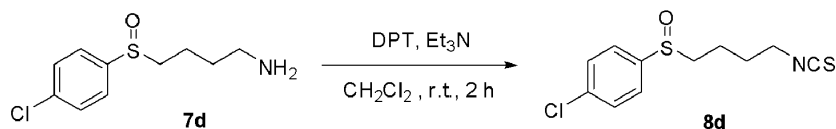
[0214] Yellow oil (91 mg, 77 % yield); $R_f=0.4(\text{EtOAc})$;

[0215] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.63-7.61(m, 2H), 7.25-7.20(m, 2H), 3.55-3.52(m, 2H), 2.82-2.77(m, 2H), 1.84-

1.77(m, 4H);

¹³CNMR(100MHz, CDCl₃) : δ 165.7, 163.2, 138.8, 130.9, 126.4, 116.9, 56.1, 44.6, 28.9, 19.5.

(4) 1-(p-Isothiocyantobutylsulfinyl)-4-chlorobenzene(8d)



화합물 7d (0.20 g, 0.86 mmol)를 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.13 mL, 0.95 mmol), DPT(61 mg, 0.86 mmol)를 Method E를 이용하여 화합물 8d를 얻었다.

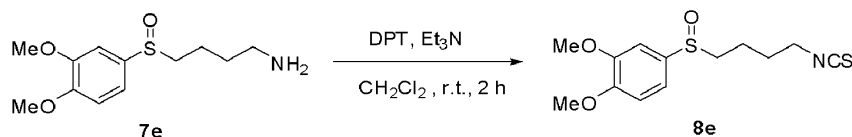
Yellow oil (0.20 g, 86.5 % yield); R_f=0.4(EtOAc);

¹HNMR(400MHz, CDCl₃) : δ 7.5-7.51(m, 4H), 3.57-3.53(m, 2H), 2.84-2.77(m, 2H), 1.88-1.56(m, 4H);

¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃) : δ 141.9, 137.4, 129.6, 125.4, 55.9, 44.6, 28.9, 19.4;

FT-IR (neat), cm⁻¹:2003.77(NCS).

(5) 1-(p-Isothiocyantobutylsulfinyl)-3,4-dimethoxybenzene(8e)



화합물 7e (0.22 g, 0.85 mmol)를 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.13 mL, 0.94 mmol), DPT(0.65 g, 0.94 mmol)를 Method E를 이용하여 화합물 8e를 얻었다.

Yellow oil (0.18 g, 72 % yield); R_f=0.45(EtOAc);

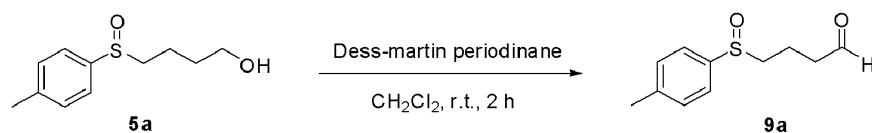
¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.20(s, 1H), 7.11(m, 1H), 6.96(d, J=8.4Hz, 1H), 3.93(d, J=8.8Hz, 6H), 3.54(m, 2H), 2.80(m, 2H), 1.80(m, 2H)

¹³C-NMR(100MHz,CDCl₃): δ 151.5, 150.2, 134.5, 117.5, 111.2, 106.2, 56.3, 44.7, 30.9, 28.9, 19.8.

7. 화합물 9a 내지 9d의 일반적 합성 (Method F)

화합물 5a-d (1.0 eq)를 CH₂Cl₂에 용해시키고, Dess-martin periodinane (DMP) (1.1 eq)를 가한 후, 상온에서 2 시간 동안 교반하였다. Sodium thiosulfate 포화 수용액으로 반응을 종결시킨 후, 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 sodium bicarbonate 포화 수용액으로 세척하였다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과한 후, 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography법 (ethyl acetate/n-hexane 9:1)으로 정제하여 화합물 9a-d를 수율 76.5-89.7%으로 얻었다.

[0232] (1) 4-(p-Tolylsulfinyl)butanal(9a)



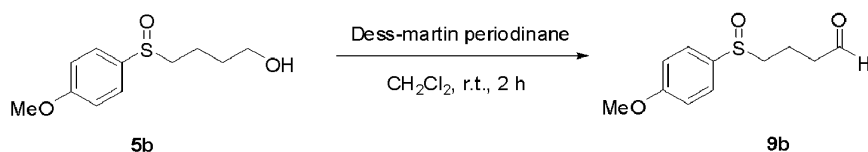
[0233]

[0234] 화합물 5a (0.4 g, 1.88 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, DMP (0.88 g, 2.07 mmol)를 Method F를 이용하여 화합물 9a를 얻었다.

[0235] Colorless oil (0.35 g, 89.7 % yield); $R_f=0.4$ (hexane/EtOAc1/9);

[0236] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.74(s, 1H), 7.50(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.33(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 2.84-2.78(m, 2H), 2.65-2.61(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.07-1.94(m, 2H).

[0237] (2) 4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)butanal(9b)



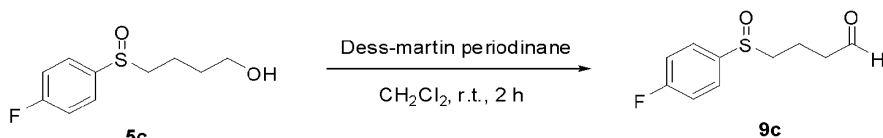
[0238]

[0239] 화합물 5b (0.20 g, 0.87 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, DMP (0.48 g, 1.13 mmol)를 Method F를 이용하여 화합물 9b를 얻었다.

[0240] Colorless oil (0.15 g, 76.5 % yield); $R_f=0.65$ (hexane/EtOAc1/9);

[0241] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.74(s, 1H), 7.51(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.98(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.81(s, 3H), 2.82-2.78(m, 2H), 2.62(t, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.04-1.94(m, 2H).

[0242] (3) 4-(p-Fluorophenylsulfinyl)butanal(9c)



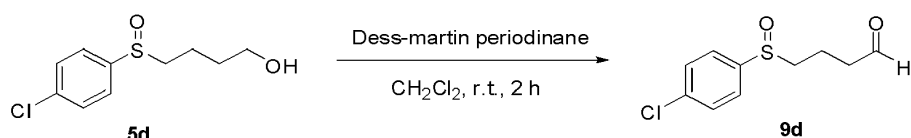
[0243]

[0244] 화합물 5c (0.30 g, 1.38 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, DMP (0.64 g, 1.52 mmol)를 Method F를 이용하여 화합물 9c를 얻었다.

[0245] Yellow oil (0.24 g, 80 % yield); $R_f=0.65$ (hexane/EtOAc1/9);

[0246] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 9.76(s, 1H), 7.64-7.60(m, 2H), 7.28-7.21(m, 2H), 2.90-2.78(m, 2H), 2.68-2.64(m, 2H), 2.07-2.05(m, 2H).

[0247] (4) 4-(p-Chlorophenylsulfinyl)butanal (9d)



[0248]

[0249] 화합물 5d (0.30 g, 1.31 mmol)를 CH₂Cl₂에 용해, DMP (0.61 g, 1.43 mmol)를 Method F를 이용하여 화합물 9d를 얻었다.

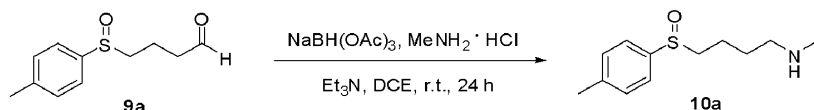
[0250] Yellow oil (0.28 g, 93.3 % yield); R_f=0.65(hexane/EtOAc1/9);

[0251] ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) : δ 9.75(s, 1H), 7.59-7.30(m, 4H), 2.88-2.77(m, 2H), 2.65(td, J=6.3, 0.8Hz, 2H), 2.08-1.94(m, 2H).

[0252] 8. 화합물 10a 내지 10d의 일반적 합성 (Method G)

[0253] 화합물 9a 내지 9d (1.0 eq)와 MeNH₂·HCl(1.2eq), NaBH(OAc)₃(2.8eq)를 DCE에 용해시키고, Et₃N(1.5 eq)을 가한 후, 상온에서 24시간 동안 교반하였다. Sodium bicarbonate 포화 수용액으로 반응을 종결시킨 후, 반응액을 ethyl acetate로 추출한 후 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과하였다, 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography법 (MeOH/CH₂Cl₂1:9)로 정제하여 화합물 10a 내지 10d를 수율 26-53%으로 얻었다.

[0254] (1) 4-(p-Tolylsulfinyl)-N-methylbutan-1-amine(10a)



[0255]

[0256] 화합물 9a (130 mg, 0.60 mmol)와 MeNH₂·HCl(49 mg, 0.72 mmol), NaBH(OAc)₃(0.36 g, 1.68 mmol)를 DCE에 용해, Et₃N(0.13 mL, 0.9 mmol)를 Method G를 이용하여 화합물 10a를 얻었다.

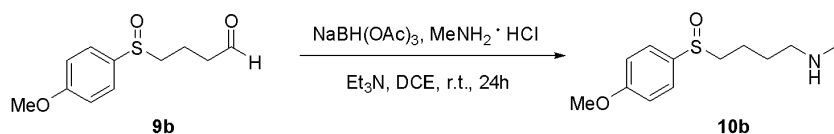
[0257] Colorless oil (35 mg, 26 % yield); R_f=0.35(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

[0258] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.49(d, J=8.0Hz, 2H), 7.31(d, J=8.0Hz, 2H), 2.77-2.74(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.32(t, J=6.84Hz, 2H), 2.16(s, 3H), 1.61-1.52(m, 4H);

[0259] ¹³CNMR(100MHz,CDCl₃): δ 141.4, 140.6, 129.9, 124.0, 57.2, 57.0, 41.8, 26.2, 21.4, 20.2;

[0260] Purity100%(t_R=15.10min)

[0261] (2) 4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)-N-methylbutan-1-amine(10b)



[0262]

[0263] 화합물 9b (150 mg, 0.66 mmol)와 $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (49 mg, 0.73 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.19 g, 0.93 mmol)를 DCE에 용해, Et_3N (0.13 mL, 0.99 mmol)를 Method G를 이용하여 화합물 10b를 얻었다.

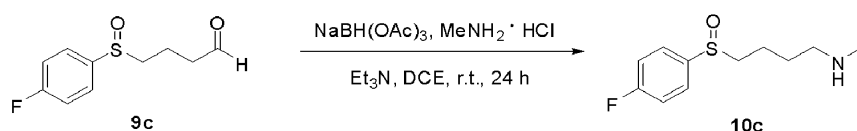
[0264] Colorless oil (45 mg, 28.3 % yield); $R_f=0.35(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

[0265] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.57(dt, $J=8.8$, 2.3Hz, 2H), 7.12(dt, $J=8.8$, 2.3Hz, 2H), 3.81(s, 3H), 2.51-2.49(m, 2H), 2.19-2.10(m, 2H), 1.43-1.41(m, 4H);

[0266] $^{13}\text{C NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 161.9, 134.7, 125.9, 114.8, 57.2, 56.9, 55.6, 41.9, 26.1, 20.3;

[0267] Purity 100% ($t_R=18.60\text{min}$).

[0268] (3) 4-(p-Fluorophenylsulfinyl)-N-methylbutan-1-amine(10c)



[0269]

[0270] 화합물 9c (70 mg, 0.33 mmol)와 $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (10.7 mg, 0.34 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (98 mg, 0.46 mmol)를 DCE에 용해, Et_3N (0.07 mL, 0.49 mmol)를 Method G를 이용하여 화합물 10c를 얻었다. (23 mg, 31 % yield)

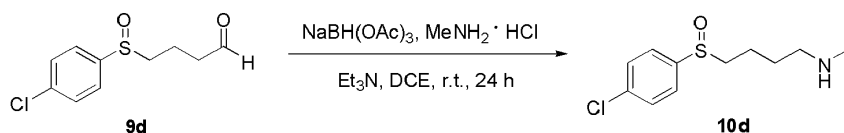
[0271] $R_f=0.35(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

[0272] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.64-7.60(m, 2H), 7.26-7.20(m, 2H), 2.78(t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 2.33(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 2.17(s, 3H), 1.64-1.54(m, 4H);

[0273] $^{13}\text{C NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 165.5, 139.5, 126.4, 116.8, 57.3, 42.0, 29.5, 26.2, 20.2;

[0274] Purity 88.04% ($t_R=8.38\text{min}$).

[0275] (4) 4-(p-Chlorophenylsulfinyl)-N-methylbutan-1-amine(10d)



[0276]

[0277] 화합물 9d (0.12 g, 0.54 mmol)와 $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (43.75 mg, 0.65 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.32 g, 1.51 mmol)를 DCE에 용해, Et_3N (0.10 mL, 0.81 mmol)를 Method G를 이용하여 화합물 10a를 얻었다.

[0278] Colorless oil (70 mg, 53 % yield); $R_f=0.2(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

[0279] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.59(dd, $J=8.6$, 1.9Hz, 2H), 7.53(dd, $J=8.6$, 1.9Hz, 2H), 2.83-2.79(m, 2H), 2.29(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 2.16(s, 3H), 1.65-1.53(m, 4H);

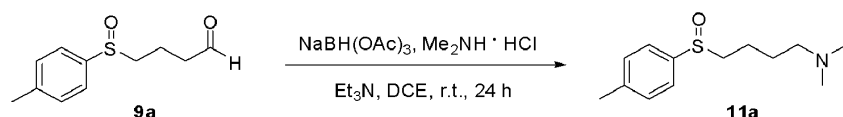
[0280] $^{13}\text{C NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 141.5, 136.1, 128.5, 123.4, 56.2, 56.1, 40.9, 25.3, 19.1;

[0281] Purity100%(t_R =20.36min).

[0282] 9. 화합물 11a 내지 11d의 일반적 합성 (Method H)

[0283] 화합물 9a 내지 9d (1 eq)와 $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (1.2 eq), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2.8 eq)를 DCE에 용해시키고, Et_3N (1.5 eq)을 가한 후, 상온에서 24시간 동안 교반하였다. Sodium bicarbonate 포화 수용액으로 반응을 종결시킨 후, 반응액을 ethyl acetate로 추출한 후 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시켜 여과하였다, 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography법 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9)로 정제하여 화합물 11a 내지 11d를 수율 14.3-36.8%으로 얻었다.

[0284] (1) 4-(p-Tolylsulfinyl)-N,N-dimethylbutan-1-amine(11a)



[0285]

[0286] 화합물 9a (0.1 g, 0.47 mmol)과 $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (25 mg, 0.56 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.28 g, 1.32 mmol)를 DCE에 용해, Et_3N (0.1 ml, 0.71 mmol)를 Method H를 이용하여 화합물 11a를 얻었다.

[0287] Colorless oil (16 mg, 14.3 % yield); R_f =0.35($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1);

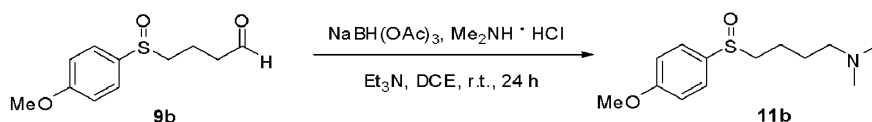
[0288] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.51(d, J =8.0Hz, 2H), 7.33(d, J =8.0Hz, 2H), 2.79(t, J =7.76Hz, 2H), 2.41(s, 3H), 2.33(t, J =7.32Hz, 2H), 2.24(s, 6H), 1.65-1.60(m, 4H);

[0289] $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 140.4, 139.5, 128.9, 123.0, 57.7, 55.9, 43.9, 25.1, 20.3, 19.1;

[0290] $\text{LPMS}(\text{M}+\text{H})^+(\text{ESI}^+)$ 240(calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NOS}^+$ 240.38);

[0291] Purity88%(t_R =5.27min).

[0292] (2) 4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)-N,N-dimethylbutan-1-amine(11b)



[0293]

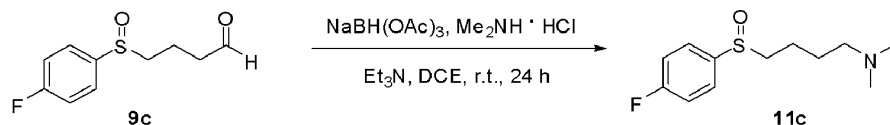
[0294] 화합물 9b (34 mg, 0.15 mmol)과 $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (15 mg, 0.33 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (95 mg, 0.45 mmol)를 DCE에 용해, Et_3N (0.06 mL, 0.45 mmol)를 Method H를 이용하여 화합물 11b를 얻었다.

[0295] Colorless oil (14 mg, 36.8 % yield); R_f =0.45($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1);

[0296] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.57(d, J =8.8Hz, 2H), 7.03(d, J =8.8Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 2.80-2.70(m, 2H), 2.31-2.27(m, 2H), 2.22(s, 6H), 1.63-1.58(m, 4H);

[0297] $\text{LPMS}(\text{M}+\text{H})^+(\text{ESI}^+)$ 256(calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NO}_2\text{S}^+$ 256.38).

[0298] (3) 4-(p-Fluorophenylsulfinyl)-N,N-dimethylbutan-1-amine(11c)



[0299]

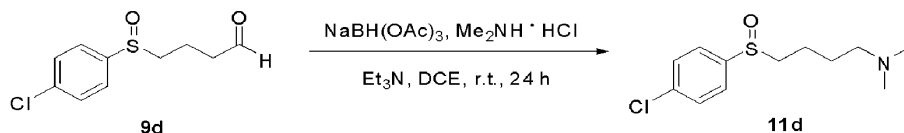
[0300] 화합물 9c (70 mg, 0.33 mmol)와 $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (27 mg, 0.34 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (98 mg, 0.46 mmol)를 DCE에 용해, Et_3N (0.07 mL, 0.49 mmol)를 Method H를 이용하여 화합물 11c를 얻었다.

[0301] Yellow oil (20 mg, 25 % yield); $R_f=0.35(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

[0302] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.57–7.54(m, 2H), 7.17–7.13(m, 2H), 2.75–2.71(m, 2H), 2.24(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.16(s, 6H), 1.59–1.51(m, 4H);

[0303] $^{13}\text{C NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 165.6, 139.1, 126.3, 116.7, 58.3, 58.2, 44.4, 29.7, 19.9.

[0304] (4) 4-(p-Chlorophenylsulfinyl)-N,N-dimethylbutan-1-amine(11d)



[0305]

[0306] 화합물 9d (0.14 g, 0.63 mmol)과 $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{HCl}$ (56 mg, 1.26 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.53 g, 2.52 mmol)를 DCE에 용해, Et_3N (0.13 mL, 0.95 mmol)를 Method H를 이용하여 화합물 11d를 얻었다.

[0307] Colorless oil (41 mg, 16 % yield); $R_f=0.2(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

[0308] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.56(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.50(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 2.79(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.26(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.19(s, 6H), 1.59–1.43(m, 4H);

[0309] $^{13}\text{C NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 141.4, 136.2, 128.5, 124.5, 57.9, 56.2, 44.3, 25.6, 19.1;

[0310] $\text{LPMS}(\text{M}+\text{H})^+(\text{ESI}^+)$ 260(calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{ClNOS}^+$ 260.80);

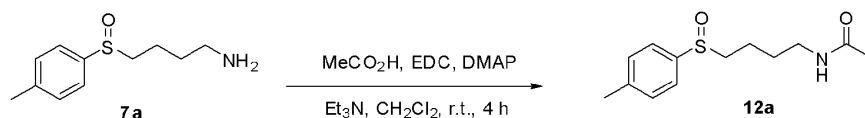
[0311] Purity 70% ($t_R=7.60\text{min}$).

[0312] 10. 화합물 12a 내지 12h의 일반적 합성 (Method I)

[0313] $\text{R}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1.1 eq)과 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (EDC) (1.0 eq), DMAP (0.1 eq)을 CH_2Cl_2 에 용해시키고, Et_3N (2.2 eq)과 화합물 7a, 7b, 7d (1.0 eq)를 가한 후, 상온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 물과 brine으로 세척한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시켜 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography법 (ethyl acetate)으로 정제하여 화합물

12a 내지 12h를 수율 34.4-87.6%으로 얻었다.

(1) N-(4-(p-Tolylsulfinyl)butyl)acetamide(12a)



MeCO₂H(28 mg, 0.47 mmol)과 EDC (82 mg, 0.43 mmol), DMAP (5.2 mg, 0.043 mmol)을 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.13 ml, 0.94 mmol), 화합물 7a (90 mg, 0.43 mmol)를 Method I를 이용하여 화합물 12a를 얻었다.

Colorless oil (0.92g, 85.1 % yield);

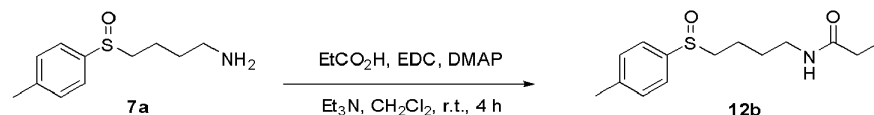
¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.50(d, J=8.0Hz, 2H), 7.33(d, J=8.0Hz, 2H), 5.71(s, 1H), 3.27-3.23(m, 2H), 2.81-2.77(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.96(s, 3H), 1.81-1.61(m, 4H);

¹³CNMR(100MHz,CDCl₃): δ 170.1, 141.5, 140.3, 129.9, 123.9, 56.3, 38.8, 28.4, 23.3, 21.4, 19.5

LPMS(M+H)⁺(ESI⁺)254(calcdforC₁₃H₁₉NO₂S⁺254.36);

Purity100%(t_R=5.70min).

(2) N-(4-(p-Tolylsulfinyl)butyl)propionamide(12b)



EtCO₂H(9.6 mg, 0.13 mmol)과 EDC (23 mg, 0.12 mmol), DMAP (1.46 mg, 0.012 mmol)을 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.03 mL, 0.27 mmol), 화합물 7a (26 mg, 0.12 mmol)를 Method I를 이용하여 화합물 12b를 얻었다.

white solid (10 mg, 34.4 % yield); R_f=0.3(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

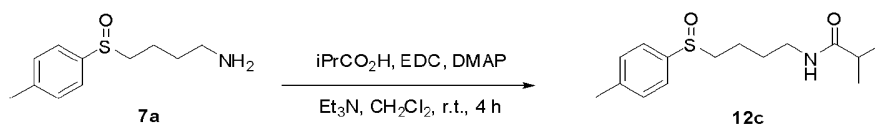
¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.50(d, J=8.1Hz, 2H), 7.33(d, J=8.1Hz, 2H), 3.25(qd, J=6.4, 2.6Hz), 2.80-2.78(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.17(q, J=7.6Hz, 2H), 1.66-1.62(m, 4H), 1.13(t, J=7.6Hz,3H);

¹³CNMR(100MHz,CDCl₃): δ 173.9, 141.5, 140.3, 130.9, 129.9, 123.9, 56.3, 39.7, 29.7, 28.5, 21.4, 16.5, 9.9;

LPMS(M+H)⁺(ESI⁺)268(calcdforC₁₄H₂₂NO₂S⁺268.39);

Purity95.8%(t_R=5.19min).

[0330] (3) N-(4-(p-Tolylsulfinyl)butyl)isobutyramide(12c)



[0331]

[0332] iPrCO₂H(12.3 mg, 0.14 mmol)과 EDC (25 mg, 0.13 mmol), DMAP (1.50 mg, 0.013 mmol)을 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.04 mL, 0.29 mmol), 화합물 7d (28.2 g, 0.13 mmol)를 Method I를 이용하여 화합물 12c를 얻었다.

[0333] white solid (21.2 mg, 59 % yield); R_f=0.45(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

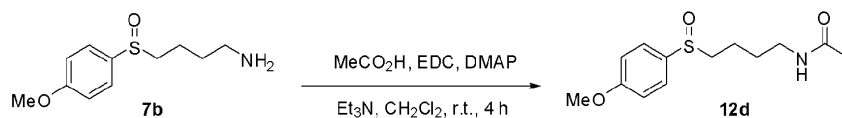
[0334] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.49(d, J=8.1Hz, 2H), 7.33(d, J=8.1Hz, 2H), 5.68(s, 1H), 3.22(q, J=6.3Hz, 2H), 2.79-2.76(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.32-2.29(m, 1H), 1.64-1.62(m, 4H), 1.11(dd, J=6.8, 2.8Hz, 6H);

[0335] ¹³CNMR(100MHz,CDCl₃): δ 176.0, 140.5, 139.3, 128.9, 129.9, 55.3, 37.5, 34.6, 27.5, 20.4, 18.6, 18.4;

[0336] LPMS(M+H)⁺(ESI⁺)282(calcdforC₁₅H₂₃NO₂S⁺282.41);

[0337] Purity100%(t_R=5.99min).

[0338] (4) N-(4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)butyl)acetamide(12d)



[0339]

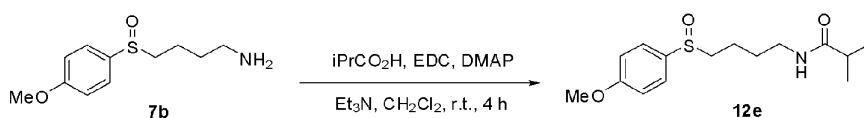
[0340] MeCO₂H(16mg,0.26mmol)과 EDC (46 mg, 0.24 mmol), DMAP (2.9 mg, 0.024 mmol)을 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(72 μl, 0.52 mmol), 화합물 7b (55 mg, 0.24 mmol)를 Method I를 이용하여 화합물 12d를 얻었다.

[0341] Colorless oil (45 mg, 69.2 % yield); R_f=0.4(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

[0342] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.54(d, J=8.8Hz, 2H), 7.02(d, J=8.8Hz, 2H), 5.76(br, 1H), 3.85(s, 3H), 3.24-2.80(m, 2H), 2.78-2.00(m, 2H), 1.95(s, 3H), 1.76-1.59(m, 4H);

[0343] ¹³CNMR(100MHz,CDCl₃): δ 170.5, 162.0, 134.2, 125.9, 114.8, 56.5, 55.5, 39.4, 38.7, 28.4, 23.1, 19.7.

[0344] (5) N-(4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)butyl)isobutyramide(12e)



[0345]

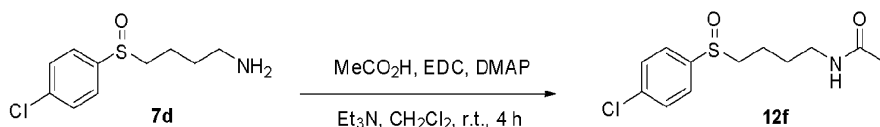
[0346] iPrCO₂H(33 mg, 0.38 mmol)과 EDC (74 mg, 0.38 mmol), DMAP (4.3 mg, 0.03 mmol)을 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.11 mL, 0.77 mmol), 화합물 7b (80 mg, 0.35 mmol)를 Method I를 이용하여 화합물 12e를 얻었다.

[0347] Colorless oil (70 mg, 66.7 % yield); R_f=0.2(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

[0348] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.54(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.02(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.66(br, 1H), 3.85(s, 3H), 3.24(q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.78(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.32-2.74(m, 2H), 1.78-1.63(m, 4H), 1.12(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H);

[0349] $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 177.2, 161.9, 134.4, 125.8, 114.8, 56.5, 55.5, 38.5, 35.6, 28.5, 19.6.

[0350] (6) N-(4-(p-Chlorophenylsulfinyl)butyl)acetamide(12f)



[0351]

[0352] MeCO_2H (51 mg, 0.86 mmol)과 EDC (0.14 g, 0.78 mmol), DMAP (9.5 mg, 0.078 mmol)을 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (0.24 mL, 1.72 mmol), 화합물 7d (0.18 g, 0.78 mmol)를 Method I를 이용하여 화합물 12f를 얻었다.

[0353] white solid (0.18g, 84.5 % yield); $R_f=0.4(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

[0354] mp:89.2~92.0;

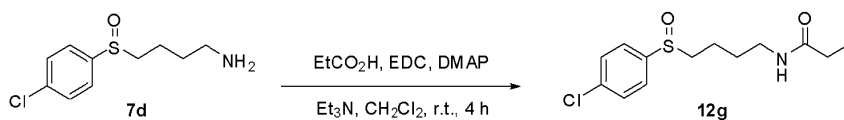
[0355] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.55-7.49(m, 4H), 5.67(s, 1H), 3.25-3.24(m, 2H), 2.83-2.76(m, 2H), 1.95(s, 3H), 1.66-1.61(m, 4H);

[0356] $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 170.4, 142.0, 137.2, 127.9, 125.4, 56.4, 38.6, 28.4, 23.1, 19.4;

[0357] $\text{LPMS}(\text{M}+\text{Na})^+(\text{ESI}^+)$ 296(calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2\text{SNa}^+$ 274.78);

[0358] Purity100%($t_R=4.58\text{min}$).

[0359] (7) N-(4-(p-Chlorophenylsulfinyl)butyl)propionamide(12g)



[0360]

[0361] EtCO_2H (38 mg, 0.52 mmol)과 EDC (90 mg, 0.47 mmol), DMAP (5.7 mg, 0.047 mmol)을 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (0.15 mL, 1.04 mmol), 화합물 7d (0.11 g, 0.47 mmol)를 Method I를 이용하여 화합물 12g를 얻었다.

[0362] white solid (0.11 g, 76.9 % yield); $R_f=0.45(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

[0363] mp:81~84;

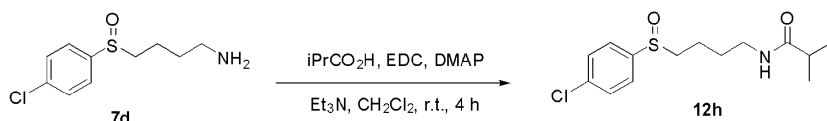
[0364] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.55-7.48(m, 4H), 5.67(s, 1H), 3.24(qb, $J=6.4$, 1.3Hz, 2H), 2.83-2.76(m, 2H), 2.15(qb, $J=7.6$, 3.6Hz, 2H), 1.65-1.63(m, 4H), 1.12(t, $J=7.6$, 3.6Hz, 3H);

[0365] $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 170.4, 142.1, 137.2, 129.5, 125.4, 56.4, 29.6, 28.5, 19.3, 9.9;

[0366] $\text{LPMS}(\text{M}+\text{Na})^+(\text{ESI}^+)$ 310($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2\text{SNa}^+$ 310.81);

[0367] Purity100%(t_R =13.58min).

[0368] (8) N-(4-(p-Chlorophenylsulfinyl)butyl)isobutyramide(12h)



[0369]

[0370] iPrCO₂H(0.24 g, 0.81 mmol)과 EDC (139 mg, 0.73 mmol), DMAP (8.9 mg, 0.073 mmol)을 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.22 ml, 1.61 mmol), 화합물 7d (0.17 g, 0.73 mmol)를 Method I를 이용하여 화합물 12h를 얻었다.

[0371] white solid (0.19g, 87.6 % yield); R_f =0.45(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

[0372] mp:118.9~122;

[0373] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.55-7.48(m, 4H), 5.64(s, 1H), 3.23(q, J=6.4Hz, 2H), 2.84-2.78(m, 2H), 2.32-2.28(m, 1H), 1.65-1.62(m, 4H), 1.16-1.09(m, 6H);

[0374] ¹³CNMR(100MHz,CDCl₃): δ 177.7, 141.5, 137.3, 129.6, 125.5, 56.1, 38.4, 35.5, 33.8, 28.3, 18.9;

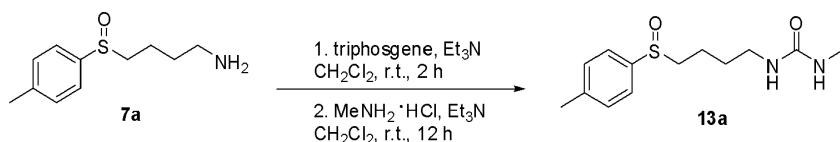
[0375] LPMS(M+Na)⁺(ESI⁺)324(calcdfor;C₁₄H₂₀ClNO₂SN⁺324.83);

[0376] Purity100%(t_R =6.24min).

[0377] 10. 화합물 13a, 13d, 13f의 일반적 합성 (Method J)

[0378] 화합물 7a, 7b, 7d(1.0 eq)를 CH₂Cl₂에 용해시키고, Et₃N(1.0 eq)과 triphosgene (1.1 eq)을 차례대로 가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액에 MeNH₂·HCl(2.0 eq)과 Et₃N(2.0 eq)을 가한 후, 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 물과 brine으로 세척한 후, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography 법 (MeOH/CH₂Cl₂1:9)으로 정제하여 화합물 13a, 13d, 13f를 수율 19.4-47.9%으로 얻었다.

[0379] (1) 1-(4-p-Tolylsulfinyl)butyl)-3-methylurea(13a)



[0380]

[0381] 화합물 7a (130 mg, 0.61 mmol)를 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.08 mL, 0.61 mmol), triphosgene(62 mg, 0.21 mmol) 반응 종결 후 반응액에 MeNH₂·HCl(82.3 mg, 1.22 mmol), Et₃N(0.34 ml, 2.44mmol)를 Method J를 이용하여 화합물 13a를 얻었다.

[0382] white solid (30.5mg , 19.4 % yield); R_f =0.2(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

[0383] mp:97.1~97.8;

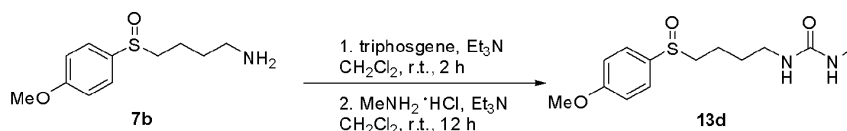
[0384] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.23(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.09(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 4.76(s, 1H), 4.74(s, 1H), 3.15(q, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.87(t, $J=6.67\text{Hz}$, 2H), 2.73(d, $J=4.1\text{Hz}$, 3H), 2.30(s, 3H), 1.68-1.62(m, 4H);

[0385] $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 158.2, 135.1, 131.6, 128.9, 128.7, 38.9, 33.0, 28.3, 26.1, 25.4, 19.9;

[0386] $\text{LPMS}(\text{M}+\text{Na})^+$ (ESI^+)291(calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{SNa}^+$ 291.38);

[0387] Purity 100% ($t_R=7.34\text{min}$).

[0388] (2) 1-(4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)butyl)-3-methylurea(13d)



[0389]

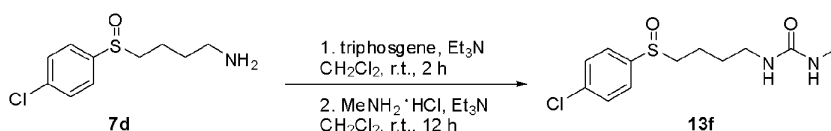
[0390] 화합물 7b (40 mg, 0.17 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (25 μl , 0.17 mmol), triphosgene(18 mg, 0.06 mmol)반응 중결 후 반응액에 $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (24 mg, 0.35 mmol), Et_3N (98 μl , 0.70 mmol)를 Method J를 이용하여 화합물 13d를 얻었다.

[0391] Colorless oil (20 mg, 40 % yield); $R_f=0.2(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

[0392] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.53(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.04(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 5.08(t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.91(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 3.84(s, 3H), 3.18-3.13(m, 2H), 2.80-2.74(m, 2H), 2.71(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 1.76-1.57(m, 4H);

[0393] $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 162.6, 159.8, 134.4, 125.9, 114.8, 57.0, 39.6, 29.6, 27.1, 19.7.

[0394] (3) 1-(4-(p-Chlorophenylsulfinyl)butyl)-3-methylurea(13f)



[0395]

[0396] 화합물 7d (80 mg, 0.34 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (0.05 mL, 0.34 mmol), triphosgene(51 mg, 0.17 mmol)반응 중결 후 반응액에 $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (45 mg, 0.68 mmol), Et_3N (0.18 mL, 1.36 mmol)를 Method J를 이용하여 화합물 13f를 얻었다.

[0397] white solid (47.5 mg, 47.9 % yield); $R_f=0.2(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

[0398] mp: 93.0~95.0;

[0399] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.21(m, 4H), 4.81(br, 2H), 3.17(q, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.89(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.47(d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 1.66-1.12(m, 4H);

[0400] $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 159.2, 135.1, 131.8, 130.4, 129.0, 39.9, 33.6, 29.4, 27.1, 26.3;

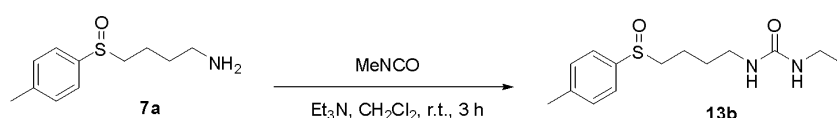
[0401] LPMS(M+Na)⁺(ESI⁺)311(calcdforC₁₂H₁₇ClN₂O₂SN⁺311.79);

[0402] Purity92.08%(t_R=71.95min).

[0403] 11. 화합물 13c, 13e, 13g, 13h의 일반적 합성 (Method K)

[0404] 화합물 7a, 7b, 7d (1.0 eq)를 CH₂Cl₂에 용해시키고, Et₃N(1.0 eq)과 R₃NCO(1.1 eq)을 차례대로 가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 물과 brine으로 세척한 후, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography법 (MeOH/CH₂Cl₂1:9)으로 정제하여 화합물 13b, 13c, 13e, 13g, 13h를 수율 55.4-90.3%으로 얻었다.

[0405] (1) 1-Ethyl-3-(4-(p-Tolylsulfinyl)butyl)urea(13b)



[0406]

[0407] 화합물 7a (15 mg, 0.07 mmol)를 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(9.8 μl, 0.07 mmol), EtNCO(5.4 μl, 0.07 mmol)를 Method K를 이용하여 화합물 13b를 얻었다.

[0408] Colorless oil (10.5 mg, 65.6 % yield); R_f=0.2(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

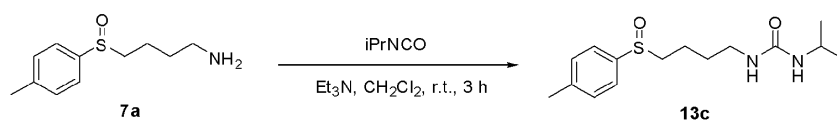
[0409] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.56(m, 4H), 5.26(d, J=4.3Hz, 1H), 5.09(d, J=4.0Hz, 1H), 3.20-3.18(m, 4H), 2.81-2.77(m, 2H), 1.79-1.60(m, 4H), 1.12(t, J=7.2Hz, 3H);

[0410] ¹³CNMR(100MHz,CDCl₃):δ158.3, 142.1, 137.3, 129.6, 125.4, 56.6, 39.5, 35.3, 29.2, 19.4, 15.5;

[0411] LPMS(M+H)⁺(ESI⁺)283(calcdforC₁₄H₂₃N₂O₂S⁺283.40);

[0412] Purity98.6%(t_R=13.11min).

[0413] (2) 1-Isopropyl-3-(4-(p-Tolylsulfinyl)butyl)urea(13c)



[0414]

[0415] 화합물 7a (60 mg, 0.28 mmol)를 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.04 ml, 0.28 mmol), iPrNCO(0.03 ml, 0.28 mmol)를 Method K를 이용하여 화합물 13c를 얻었다.

[0416] white solid (46.1 mg, 55.4 % yield); R_f=0.2(EtOAc); mp:88.9-91.2;

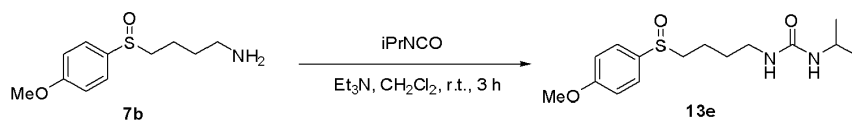
[0417] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.48(d, J=8.0Hz, 2H), 7.31(d, J=8.0Hz, 2H), 3.83-3.78(m, 1H), 3.16-3.13(m, 2H), 2.78-2.75(m, 2H), 2.39(s, 3H), 1.77-1.56(m, 4H), 1.08(d, J=4.0Hz, 6H);

[0418] ¹³CNMR(100MHz,CDCl₃): δ 157.5, 142.2, 137.3, 129.6, 125.4, 56.5, 42.2, 39.5, 29.2, 23.5, 19.4;

[0419] $\text{LPMS}(\text{M}+\text{H})^+(\text{ESI}^+)297(\text{calcd for } \text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}^+ 297.43)$;

[0420] Purity 100% ($t_R=9.46\text{min}$).

[0421] (3) 1-Isopropyl-3-(4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)butyl)urea (13e)



[0422]

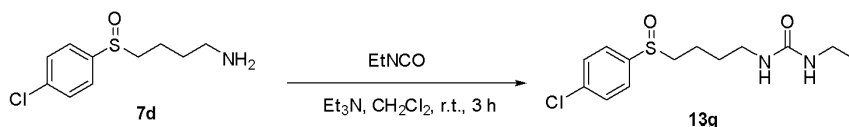
[0423] 화합물 7b (50 mg, 0.22 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (30 μl , 0.22 mmol), iPrNCO (21 μl , 0.22 mmol)를 Method K를 이용하여 화합물 13e를 얻었다.

[0424] Colorless oil (50 mg, 73.5 % yield); $R_f=0.2(\text{EtOAc})$;

[0425] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.53(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.02(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.85(t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.55(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.85(s, 3H), 3.80(q, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.60–3.09(m, 2H), 2.80–2.75(m, 2H), 1.68–1.57(m, 4H), 1.10(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H);

[0426] $^{13}\text{C NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 162.1, 158.0, 134.3, 125.9, 114.9, 56.9, 55.6, 41.9, 39.4, 29.3, 23.5, 19.9.

[0427] (4) 1-(4-(p-Chlorophenylsulfinyl)butyl)-3-ethylurea (13g)



[0428]

[0429] 화합물 7d (85 mg, 0.36 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (0.05 mL, 0.40 mmol), EtNCO (0.03 mL, 0.36 mmol)를 Method K를 이용하여 화합물 13g를 얻었다.

[0430] white solid (98.5 mg, 90.3 % yield); $R_f=0.3(\text{EtOAc})$; mp: 115.8–117.3;

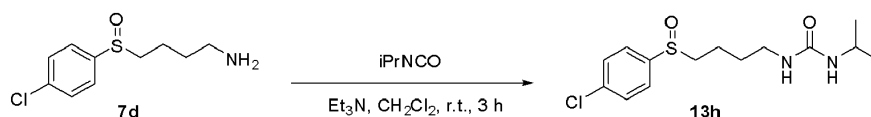
[0431] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.56–7.49(m, 4H), 5.26(d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 5.09(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 3.22–3.17(m, 4H), 2.83–2.77(m, 2H), 1.67–1.61(m, 4H), 1.12(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H);

[0432] $^{13}\text{C NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 158.3, 142.1, 137.3, 129.6, 125.4, 56.6, 39.5, 35.3, 29.2, 19.4, 15.5;

[0433] $\text{LPMS}(\text{M}+\text{Na})^+(\text{ESI}^+)325(\text{calcd for } \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{SNa}^+ 325.82)$;

[0434] Purity 100% ($t_R=27.78\text{min}$).

[0435] (5) 1-(4-(p-Chlorophenylsulfinyl)butyl)-3-isopropylurea(13h)



[0436]

[0437] 화합물 7d (100 mg, 0.43 mmol)를 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.065 mL, 0.47 mmol), iPrNCO(0.04 mL, 0.43 mmol)를 Method K를 이용하여 화합물 13h를 얻었다.

[0438] white solid (113.6 mg, 83.4 % yield); R_f=0.3(EtOAc); mp:127.2~128.4;

[0439] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.56~7.49(m, 4H), 4.54(t, J=5.2Hz, 1H), 4.31(d, J=7.5Hz, 1H), 3.84~3.81(m, 1H), 3.21~3.18(m, 2H), 2.84~2.78(m, 2H), 1.73~1.60(m, 4H), 1.13(d, J=6.5Hz, 6H);

[0440] ¹³CNMR(100MHz,CDCl₃): δ 157.5, 142.2, 137.3, 129.6, 125.4, 56.5, 42.2, 39.5, 29.2, 23.5, 19.4;

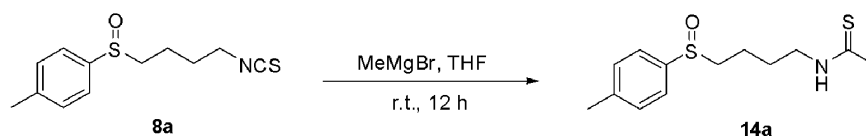
[0441] LPMS(M+Na)⁺(ESI⁺)339(calcd for C₁₄H₂₁ClN₂O₂SNa⁺ 339.85);

[0442] Purity100%(t_R=11.96min).

[0443] 12. 화합물 14a 내지 14e의 일반적 합성 (Method L)

[0444] 화합물 8a, 8b, 8d (1.0 eq)를 THF에 용해시키고, R₃MgBr(4.0 eq)를 가한 후, 상온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 물과 brine으로 세척한 후, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography법 (ethyl acetate/n-hexane 1:1)으로 정제하여 화합물 14a 내지 14e를 수율 22-96.3%으로 얻었다.

[0445] (1) N-(4-(p-Tolylsulfinyl)butyl)ethanethioamide(14a)



[0446]

[0447] 화합물 8a (62.8 mg, 0.24 mmol)를 THF에 용해, 3M MeMgBr (0.35 mL, 0.99 mmol) Method L를 이용하여 화합물 14a를 얻었다.

[0448] Colorless oil (64.1 mg, 96.3 % yield); R_f=0.2(EtOAc);

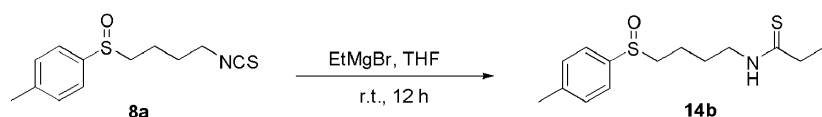
[0449] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.49(d, J=8.1Hz, 2H), 7.34(d, J=8.1Hz, 2H), 3.69~3.65(m, 2H), 2.85~2.81(m, 2H), 2.54(d, J=8.6Hz, 3H), 2.52(d, J=8.6Hz, 3H), 1.87~1.74(m, 4H);

[0450] ¹³CNMR(400MHz,CDCl₃): δ 200.9, 141.9, 139.8, 130.1, 123.9, 56.1, 45.5, 33.9, 26.5, 21.4, 20.1;

[0451] LPMS(M+H)⁺(ESI⁺)270(calcd for C₁₃H₂₁NOS₂⁺ 270.43);

[0452] Purity100%(t_R=10.23min).

[0453] (2) N-(4-(p-Tolylsulfinyl)butyl)propanethioamide(14b)



[0454]

[0455] 화합물 8a (31.6 mg, 0.12 mmol)를 THF에 용해, 1MEtMgBr (0.4 mL, 0.49 mmol)를 Method L를 이용하여 화합물 14b를 얻었다.

[0456] Colorless oil (8 mg, 22 % yield); $R_f=0.2(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}9/1)$;

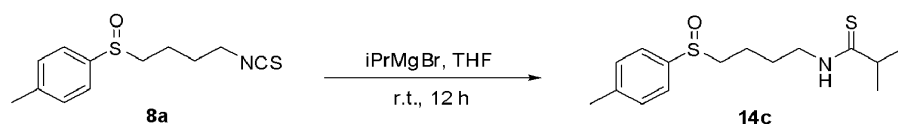
[0457] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.49(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.34(d, $J=7.9\text{Hz}$, 2H), 3.71–3.68(m, 2H), 2.85–2.82(m, 2H), 2.69–2.67(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.88–1.83(m, 4H), 1.30(t, $J=7.5\text{Hz}$, 3H);

[0458] $^{13}\text{C NMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 205.9, 140.7, 138.9, 129.1, 122.9, 54.8, 44.1, 38.9, 25.5, 20.4, 18.9, 12.7;

[0459] $\text{LPMS}(\text{M}+\text{H})^+(\text{ESI}^+)$ 284(calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NOS}_2^+$ 284.45);

[0460] Purity 100% ($t_R=6.39\text{min}$).

[0461] (3) N-(4-(p-Tolylsulfinyl)butyl)-2-methylpropanethioamide(14c)



[0462]

[0463] 화합물 8a (17 mg, 0.07 mmol)를 THF에 용해, 2M MeMgBr (0.14 mL, 0.27 mmol)를 Method L를 이용하여 화합물 14c를 얻었다.

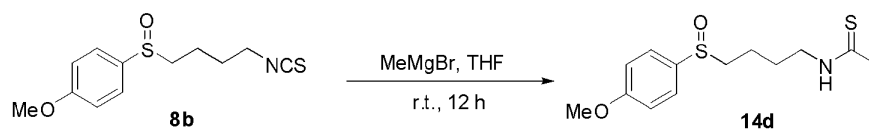
[0464] Colorless oil (11 mg, 61.1 % yield); $R_f=0.2(\text{EtOAc})$;

[0465] $^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.49(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.34(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 3.70–3.69(m, 2H), 2.85–2.82(m, 2H), 2.42(s, 3H), 1.87–1.83(m, 5H), 1.28–1.24(m, 6H);

[0466] $\text{LPMS}(\text{M}+\text{Na})^+(\text{ESI}^+)$ 320(calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NOS}_2\text{Na}^+$ 320.48);

[0467] Purity 97.3% ($t_R=5.18\text{min}$).

[0468] (4) N-(4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)butyl)ethanethioamide(14d)



[0469]

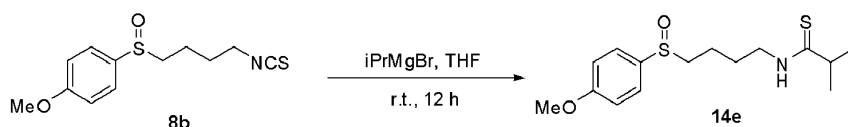
[0470] 화합물 8b (100 mg, 0.37 mmol)를 THF에 용해, 3M MeMgBr (0.49 mL, 1.48 mmol)를 Method L를 이용하여 화합물 14d를 얻었다.

[0471] Colorless oil (45 mg, 43 % yield); $R_f=0.2$ (hexanes/EtOAc1/2);

[0472] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 8.32(br, 1H), 7.53(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.03(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.86(s, 3H), 3.68-3.62(m, 2H), 2.82(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.54(s, 3H), 1.85-1.74(m, 4H);

[0473] $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 200.9, 162.2, 133.7, 125.9, 114.9, 56.2, 55.6, 45.5, 33.8, 26.5, 20.1.

[0474] (5) N-(4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)butyl)-2-methylpropanethioamide(14e)



[0475]

[0476] 화합물 8b (100 mg, 0.37 mmol)를 THF에 용해, 2M iPrMgBr (0.74 mL, 1.48 mmol)를 Method L를 이용하여 화합물 14e를 얻었다.

[0477] Colorless oil (37 mg, 32 % yield); $R_f=0.2$ (hexanes/EtOAc2/3);

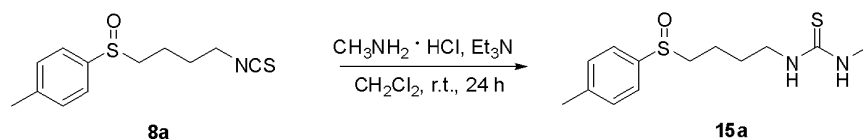
[0478] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.91(br, 1H), 7.54(d, $J=9.2\text{Hz}$, 2H), 7.03(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.86(s, 3H), 3.70-3.66(m, 2H), 2.84-2.78(m, 2H), 1.87-1.73(m, 4H), 1.24(d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H);

[0479] $^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3): δ 200.9, 162.2, 133.9, 125.9, 114.9, 56.2, 55.6, 44.8, 44.0, 26.6, 22.6, 19.9.

[0480] 13. 화합물 15a, 15d, 15f의 일반적 합성 (Method M)

[0481] 화합물 8a, 8b, 8d (1.0 eq)를 CH_2Cl_2 에 용해시키고, Et_3N (1.1 eq)과 $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (1.1 eq)을 차례대로 가한 후, 상온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 물과 brine으로 세척한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시켜 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography 법 ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:9)으로 정제하여 화합물 15a, 15d, 15f를 수율 91.2-93.6%으로 얻었다.

[0482] (1) 1-(4-(p-Tolylsulfinyl)butyl)-3-methylthiourea(15a)



[0483]

[0484] 화합물 8a (32 mg, 0.12 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (0.02 mL, 0.13 mmol), $\text{MeNH}_2\cdot\text{HCl}$ (8.1 mg, 0.12 mmol)를 Method M를 이용하여 화합물 15a를 얻었다.

[0485] white solid (31.1 mg, 91.2 % yield); $R_f=0.2$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1);

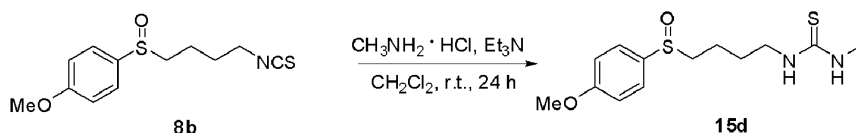
[0486] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ 7.48(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 7.33(d, $J=8.1\text{Hz}$, 2H), 2.97(s, 3H), 2.84-2.80(m, 2H), 2.42-2.38(m, 3H), 1.80-1.69(m, 4H);

[0487] $^{13}\text{CNMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 182.7, 141.9, 139.7, 130.1, 123.9, 56.3, 43.8, 30.9, 27.9, 21.4, 19.8;

[0488] $\text{LPMS}(\text{M}+\text{H})^+(\text{ESI}^+)$ 285(calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OS}_2$ 285.44);

[0489] Purity 100% (t_R =8.31min).

[0490] (2) 1-(4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)butyl)-3-methylthiourea(15d)



[0491]

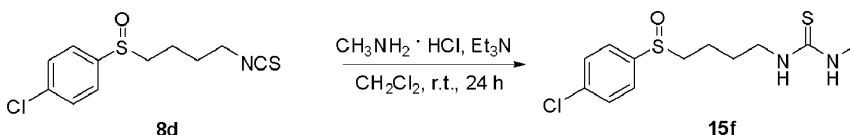
[0492] 화합물 8b (60 mg, 0.22 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (0.12 mL, 0.89 mmol), MeNH_2HCl (30 mg, 0.44 mmol)를 Method M를 이용하여 화합물 15d를 얻었다.

[0493] Colorless oil (58 mg, 86.6 % yield); R_f =0.2($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1);

[0494] $^1\text{HNMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.54(d, J =8.8Hz, 2H), 7.02(d, J =8.8Hz, 2H), 6.38(br, 1H), 6.31(br, 1H), 3.86(s, 3H), 3.55(br, 2H), 2.99(d, J =4.4Hz, 3H), 2.82(t, J =7.0Hz, 2H), 1.85-1.77(m, 4H);

[0495] $^{13}\text{CNMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 183.0, 162.2, 133.7, 125.9, 114.9, 56.5, 55.6, 43.7, 31.0, 28.1, 19.9.

[0496] (3) 1-(4-(p-Chlorophenylsulfinyl)butyl)-3-methylthiourea(15f)



[0497]

[0498] 화합물 8d (94.5 mg, 0.34 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (0.05 mL, 0.37 mmol), MeNH_2HCl (22.95 mg, 0.34 mmol)를 Method M를 이용하여 화합물 15f를 얻었다.

[0499] White solid (98.5 mg, 93.6 % yield); R_f =0.45($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1);

[0500] mp: 127.2~128.4;

[0501] $^1\text{HNMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 7.61-7.50(m, 4H), 6.19(br, 2H), 3.57(br, 2H), 3.00(d, J =4.5Hz, 3H), 2.89-2.81(m, 2H), 1.90-1.68(m, 4H);

[0502] $^{13}\text{CNMR}(100\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: δ 182.7, 141.8, 137.4, 129.7, 125.4, 56.1, 53.4, 43.7, 27.8, 19.6;

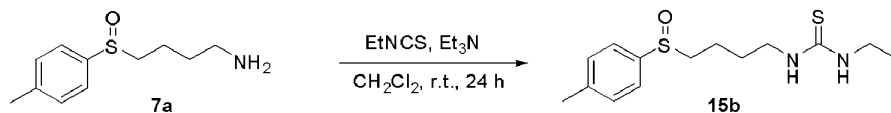
[0503] $\text{LPMS}(\text{M}+\text{H})^+(\text{ESI}^+)$ 305(calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}_2\text{Na}$ 305.86);

[0504] Purity 100% (t_R =4.82min).

[0505] 14. 화합물 15b, 15c, 15e, 15g, 15h의 일반적 합성 (Method N)

[0506] 화합물 7a, 7b, 7d (1.0 eq)를 CH₂Cl₂에 용해시키고, Et₃N(1.0 eq)과 R₃NCS(1.1 eq)을 차례대로 가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 종결되면 반응액을 ethyl acetate로 희석하여 물과 brine으로 세척한 후, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조시켜 여과하였다. 용매를 감압 증류하여 얻은 잔사를 column chromatography 법 (MeOH : CH₂Cl₂=1:9)으로 정제하여 화합물 15b, c, e, g, h를 수율 64-94.3%으로 얻었다.

[0507] (1) 1-(4-(p-Tolylsulfinyl)butyl)-3-ethylthiourea(15b)



[0508]

[0509] 화합물 7a (87.3 mg, 0.41 mmol)를 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.07 mL, 0.53 mmol), EtNCS(0.04 mL, 0.53 mmol)를 Method N를 이용하여 화합물 15b를 얻었다.

[0510] White solid (77.5 mg, 64 % yield); R_f=0.45(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

[0511] mp:124.2~125.0;

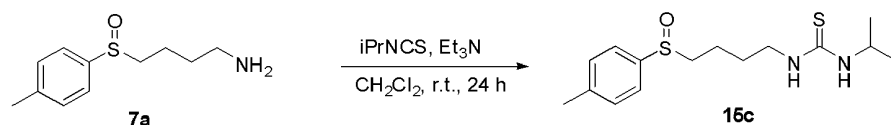
[0512] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.47(d, J=8.1Hz, 2H), 7.32(d, J=8.0Hz, 2H), 6.63(s, 1H), 3.54-3.42(m, 2H), 2.83-2.79(m, 2H), 2.40(d, J=6.7Hz, 3H), 1.83-1.68(m, 4H), 1.14(t, J=7.2Hz, 3H);

[0513] ¹³CNMR(100MHz,CDCl₃): δ 181.9, 141.9, 139.7, 130.1, 123.9, 56.5, 43.7, 39.1, 28.1, 21.4, 19.9, 14.4;

[0514] LPMS(M+Na)⁺(ESI⁺)321(calcdforC₁₄H₂₂N₂OS₂Na⁺ 321.47);

[0515] Purity100%(t_R=11.91min).

[0516] (2) 1-(4-(p-Tolylsulfinyl)butyl)-3-isopropylthiourea(15c)



[0517]

[0518] 화합물 7a (68 mg, 0.41 mmol)를 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.06 mL, 0.45 mmol), iPrNCS(0.04 mL, 0.45 mmol)를 Method N를 이용하여 화합물 15c를 얻었다.

[0519] White solid (94.4 mg, 73.8 % yield); R_f=0.6(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

[0520] mp:116.4~117.5;

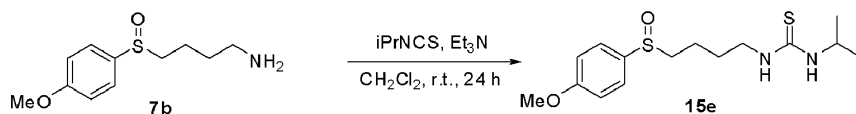
[0521] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.46(d, J=8.1Hz, 2H), 7.31(d, J=8.1Hz, 2H), 6.65(s, 1H), 6.32(s, 1H), 4.30(m, 1H), 3.54-3.49(m, 2H), 2.82-2.78(m, 2H), 2.39(s, 3H), 1.80-1.70(m, 4H), 1.14(d, J=6.4Hz, 6H);

[0522] ¹³CNMR(100MHz,CDCl₃): δ 181.1, 141.9, 139.7, 130.1, 123.9, 56.5, 45.8, 43.6, 28.1, 22.6, 21.4, 19.9;

[0523] LPMS(M+Na)⁺(ESI⁺)335(calcdforC₁₅H₂₄N₂OS₂Na⁺ 335.49);

[0524] Purity100%(t_R =18.74min).

[0525] (3) 1-(4-(p-Methoxyphenylsulfinyl)butyl)-3-isopropylthiourea(15e)



[0526]

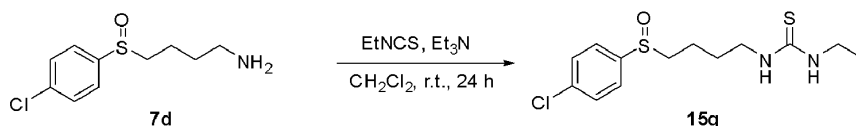
[0527] 화합물 7b (55 mg, 0.20 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (0.03 mL, 0.22 mmol), iPrNCS(0.03 mL, 0.22 mmol)를 Method N를 이용하여 화합물 15e를 얻었다.

[0528] White solid (60 mg, 89.6 % yield); R_f =0.3(CH_2Cl_2 /MeOH9/1);

[0529] ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 7.54(d, J=8.8Hz, 2H), 7.02(d, J=8.8Hz, 2H), 6.25(br, 1H), 5.97(br, 1H), 4.19-3.91(m, 1H), 3.81(s, 3H), 2.84(br, 1H), 2.82-2.04(m, 2H), 1.82-1.69(m, 4H), 1.15 (d, J=6.4Hz, 6H);

[0530] ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$): δ 181.1, 162.2, 133.8, 125.9, 114.9, 56.6, 55.6, 45.3, 28.1, 22.6, 20.1.

[0531] (4) 1-(4-(p-Chlorophenylsulfinyl)butyl)-3-ethylthiourea(15g)



[0532]

[0533] 화합물 7d (0.11 g, 0.47 mmol)를 CH_2Cl_2 에 용해, Et_3N (0.07 mL, 0.52 mmol), EtNCS(0.04 mL, 0.52 mmol)를 Method N를 이용하여 화합물 15g를 얻었다.

[0534] White solid (0.14 g, 94.3 % yield); R_f =0.2(CH_2Cl_2 /MeOH9/1);

[0535] mp:93.4~95.4;

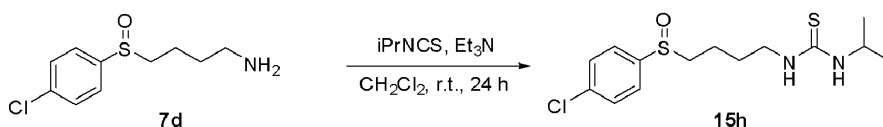
[0536] ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$): δ 7.55-7.49(m, 4H), 6.34(br, 2H), 3.55(br, 2H), 3.42(br, 2H), 2.88-2.80(m, 2H), 1.87-1.74(m, 4H), 1.81(t, J=7.1Hz, 3H);

[0537] ^{13}C NMR(100MHz, $CDCl_3$): δ 181.8, 141.5, 137.4, 129.7, 125.4, 56.4, 43.6, 39.1, 28.0, 19.7, 14.4;

[0538] LPMS(M+Na) $^+$ (ESI $^+$)341(calcdfor $C_{13}H_{19}ClN_2OS_2Na^+$ 341.89);

[0539] Purity100%(t_R =29.64min).

[0540] (5) 1-(4-(p-Chlorophenylsulfinyl)butyl)-3-isopropylthiourea(15h)



[0541]

[0542] 화합물 7d (70 mg, 0.30 mmol)를 CH₂Cl₂에 용해, Et₃N(0.05 mL, 0.45 mmol), iPrNCS(0.04 mL, 0.45 mmol)를 Method N를 이용하여 화합물 15h를 얻었다.

[0543] White solid (68.4 mg, 71.5 % yield) R_f=0.2(CH₂Cl₂/MeOH9/1);

[0544] mp:104.4,106.4;

[0545] ¹HNMR(400MHz,CDCl₃): δ 7.54(q, J=8.5Hz, 4H), 6.51(s, 1H), 6.27(br, 1H), 4.08(br, 1H), 3.51(br, 2H), 2.84-2.78(m, 2H), 1.79-1.66(m, 4H), 1.61(d, J=6.5Hz, 6H);

[0546] ¹³CNMR(100MHz,CDCl₃): δ 180.9, 141.5, 137.5, 129.7, 125.4, 56.4, 43.5, 28.0, 26.6, 19.7;

[0547] LPMS(M+Na)⁺(ESI⁺)355(calcdforC₁₄H₂₁ClN₂OS₂Na⁺355.91);

[0548] Purity88.38%(t_R=25.90min).

[0549] 15. 화합물 16 내지 61의 합성

[0550] (1) 5-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)pentan-1-one (16)



[0551]

[0552] AlCl₃(3.69 g, 27.7 mmol)를 dichloromethane (40 mL)에 녹인 후, 5-Chlorovalerylchloride (3.58 mL, 27.7 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한다. 10분 후, anisole (2.50 g, 23.1 mmol)을 같은 온도에서 반응 용액에 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 dichloromethane으로 희석시키고, 얼음물에 붓는다. 혼합액을 포화된 Na₂CO₃용액으로 추출한 후, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 감압여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물16(5.23 g, 98%, white solid)를 합성하였다.

[0553] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.91 - 7.97 (m, 2H), 6.92 - 6.96 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.56 - 3.61 (m, 2H), 2.94 - 2.99 (m, 2H), 1.84 - 1.91 (m, 4H).

[0554] (2) 5-Chloro-1-(4-fluorophenyl)pentan-1-one (17)



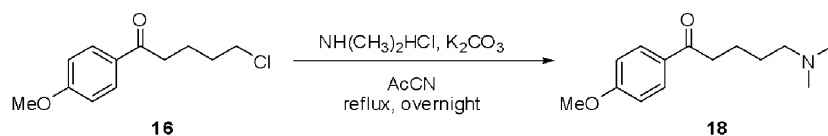
[0555]

[0556] AlCl₃(10.4g,27.7mmol)를 dichloromethane (60 mL)에 녹인 후, 5-Chlorovalerylchloride (8.06 mL, 62.4 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한다. 10분 후, fluorobenzene (5.00 g, 52.0 mmol)을 같은 온도에서 반응 용액에 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 dichloromethane으로 희석시키고, 얼음물에 붓는다. 혼합액을 포화된 Na₂CO₃용액으로 추출한 후, 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 감압여과 후 농축시킨다. 농축된 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 화합물17(2.18 g, 20%, light yellow oil)를 합성하였다.

[0557] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.95 - 8.01 (m, 2H), 7.10 - 7.17 (m, 2H), 3.54 - 3.62 (m, 2H), 2.96 - 3.01

(m, 2H), 1.83 - 1.94 (m, 4H).

[0558] (3) 5-(Dimethylamino)-1-(4-methoxyphenyl)pentan-1-one (18)



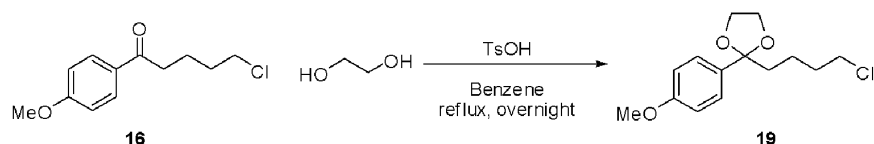
[0559]

[0560] Dimethylamine hydrochloride (144 mg, 1.76 mmol), potassium carbonate (305 mg, 2.21 mmol) 그리고 화합물 16 (100 mg, 0.441 mmol)을 acetonitrile (2 mL)에 적가하고, 18시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 10 : 1 to only MeOH)를 통하여 정제하여 화합물 18(49.1 mg, 47%, yellow oil)를 합성하였다.

[0561] ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.93 (dd, $J=1.94$, 6.92Hz, 2H), 6.92(dd, $J=1.94$, 6.92Hz, 2H), 3.87(s, 3H), 2.95(t, $J=7.10$ Hz, 2H), 2.37(t, $J=7.50$ Hz, 2H), 2.27(s, 6H), 1.12-1.80 (m, 4H).

[0562] ^{13}C -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 198.7, 163.4, 130.3, 130.1, 113.7, 59.4, 55.4, 45.2, 37.9, 27.1, 22.3.

[0563] (4) 2-(4-Chlorobutyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxane (19)

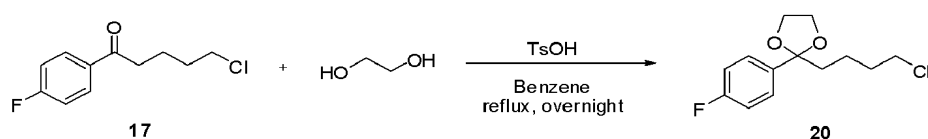


[0564]

[0565] Ethylene glycol (1.48 mL, 26.5 mmol), p-toluenesulfonic acid (126 mg, 0.66 mmol), 화합물 16 (3.00 g, 13.2 mmol)를 benzene (120 mL)에 녹인후, dean-stark을 이용하여 이틀 동안 환류 교반시킨다. 반응이 종결된 것을 확인한 후, 반응 용액을 감압 농축시키고, DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물19(2.95 g, 83%, colorless oil)를 합성하였다.

[0566] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.32 - 7.38 (m, 2H), 6.83 - 6.88 (m, 2H), 3.95 - 4.05 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 - 3.81 (m, 2H), 3.48 (t, $J=6.7$ Hz, 2H), 1.85-1.93(m, 2H), 1.70-1.84(m, 2H), 1.43-1.52(m, 2H).

[0567] (5) 2-(4-Chlorobutyl)-2-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxolane (20)



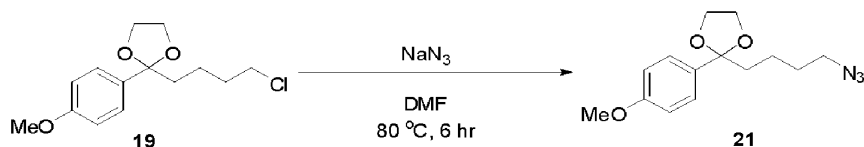
[0568]

[0569] Ethylene glycol (230 μL , 4.12 mmol), p-toluenesulfonic acid 19.6 mg, 0.11 mmol), 화합물 17 (442 mg, 2.06 mmol)를 benzene (20 mL)에 녹인후, dean-stark을 이용하여 이틀 동안 환류 교반시킨다. 반응이 종결된 것을 확인한 후, 반응 용액을 감압 농축시키고, DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물20(533 mg, as a crude compound, white solid)를

합성하였다.

[0570] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.45 (m, 2H), 6.96-7.04 (m, 2H), 3.99-4.03 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 3.48 (t, J=6.6Hz, 2H), 1.86-1.92(m, 2H), 1.70-1.78(m, 2H), 1.44-1.56(m, 2H).

[0571] (6) 2-(4-Azidobutyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolane (21)

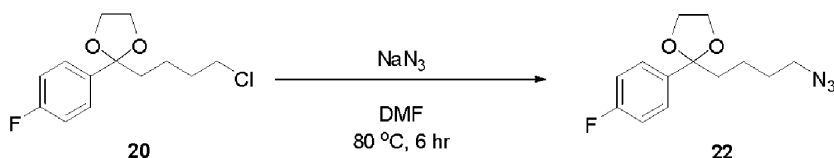


[0572]

[0573] 화합물 19 (2.64 g, 9.76 mmol) 를 DMF (53 mL)에 녹인 용액에 sodium azide (1.27 g, 19.5 mmol)를 상온에서 천천히 적가한 후, 80 °C에서 4시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물21(2.17 g, 80%, yellow oil)를 합성하였다.

[0574] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.86(d, J=8.7Hz, 2H), 3.90-4.02(m, 2H), 3.80(s, 3H), 3.72-3.80(m, 2H), 3.21(t, J=6.8Hz, 2H), 1.87-1.93(m, 2H), 1.30-1.62(m, 4H).

[0575] (7) 2-(4-Azidobutyl)-2-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxolane (22)

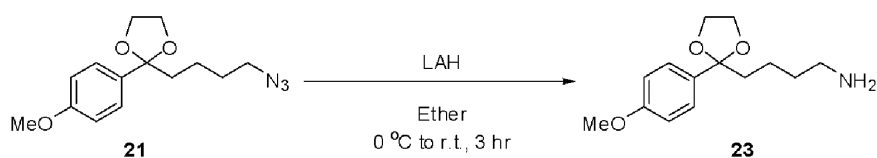


[0576]

[0577] 화합물 20 (533 mg, 2.06 mmol) 를 DMF (10 mL)에 녹인 용액에 sodium azide (268 mg, 4.12 mmol)를 상온에서 천천히 적가한 후, 80 °C에서 6시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물22(448 mg, 82% for 2 steps, yellow oil)를 합성하였다.

[0578] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.43 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 2H), 3.98-4.04 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 2H), 3.22 (t, J=6.7Hz, 2H), 1.86-1.91(m, 2H), 1.54-1.60(m, 2H), 1.40-1.44(m, 2H).

[0579] (8) 4-[2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]butane-1-amine (23)



[0580]

[0581] Diethyl ether (5 mL)에 녹인 화합물 21 (200 mg, 0.721 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (1.59 mL, 1.59 mmol, 1M in diethyl ether)을 0 에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이

용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 별다른 정제 과정 없이 화합물23(172 mg, 92%, colorless oil)를 합성하였다.

[0582] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.37 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 2H), 3.97-4.02 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.73-3.79 (m, 2H), 2.64 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.92(m, 2H), 1.62(br, 2H), 1.31-1.43(m, 4H)

[0583] (9) 4-[2-(4-Fluorophenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]butan-1-amine (24)

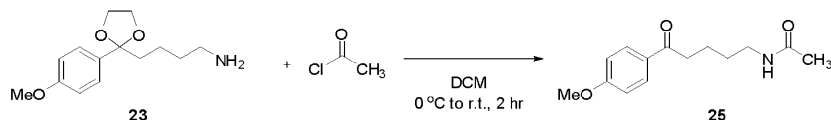


[0584]

[0585] Diethyl ether (10 mL)에 녹인 화합물 22 (448 mg, 1.69 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (3.72 mL, 3.72 mmol, 1M in diethyl ether)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 별다른 정제 과정 없이 화합물24(356 mg, 88%, yellow oil)를 합성하였다.

[0586] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.42 (m, 2H), 7.01 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.99-4.02(m, 2H), 3.73-3.76(m, 2H), 2.64(t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 1.85-1.89(m, 2H), 1.25-1.40(m, 6H).

[0587] (10) N-[5-(4-Methoxyphenyl)-5-oxopentyl]acetamide (25)

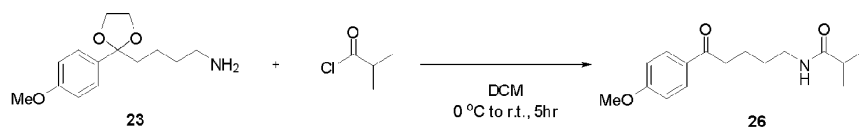


[0588]

[0589] 화합물 23 (100 mg, 0.398 mmol)를 DCM (2 mL)으로 녹인 용액에 acetyl chloride (34 μL , 0.477 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 3)를 통하여 정제하여 화합물25(43.1 mg, 43%, yellow solid)를 합성하였다.

[0590] ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.96 (m, 2H), 6.90-6.96 (m, 2H), 5.83 (br, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.27 (q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.96(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.98(s, 3H), 1.72-1.80(m, 2H), 1.25-1.63(m, 2H).

[0591] (11) N-[5-(4-Methoxyphenyl)-5-oxopentyl]isobutyramide (26)



[0592]

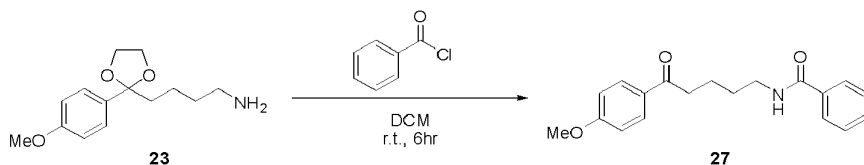
[0593] 화합물 23 (54.0 mg, 0.214 mmol)를 DCM (1.5 mL)으로 녹인 용액에 isobutyryl chloride (27.0 μL , 0.257 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 5시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1)를 통하여 정제하여 화합물26(26.8 mg, 45%, white solid)를

합성하였다.

[0594] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, $J=1.93$, 8.37Hz, 1H), 7.51-7.53(m, 1H), 6.88(d, $J=9.37\text{Hz}$, 1H), 5.70(br, 1H), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.29(q, $J=6.78\text{Hz}$, 2H), 2.98(t, $J=6.98\text{Hz}$, 2H), 2.31-2.39(m, 1H), 1.73-1.83(m, 2H), 1.56-1.65(m, 2H), 1.60(d, $J=6.88\text{Hz}$, 6H).

[0595] ^{13}C -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 198.8, 177.0, 153.3, 149.1, 130.2, 122.7, 110.1, 110.0, 56.1, 55.9, 38.9, 37.3, 35.7, 29.1, 31.3, 19.7.

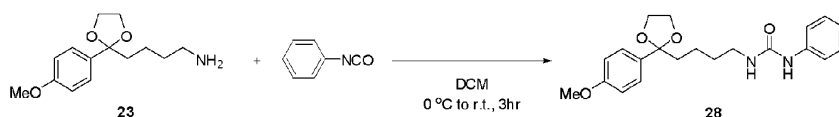
[0596] (12) N-{5-(4-Methoxyphenyl)-5-oxopentyl}benzamide (27)



[0597]

[0598] ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.96 - 7.99 (m, 2H), 7.81 - 7.84 (m, 2H), 7.45 - 7.51 (m, 3H), 6.94 - 6.97 (m, 2H), 6.50 (br, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.51 (q, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.03(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.90(m, 2H), 1.70-1.77(m, 2H).

[0599] (13) 1-{4-[2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]butyl}-3-phenylurea (28)

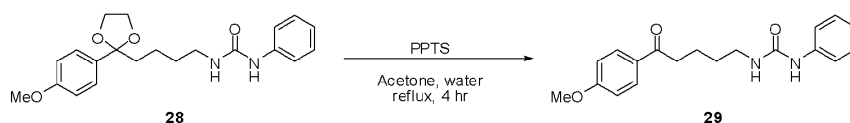


[0600]

[0601] 화합물 23 (108 mg, 0.430 mmol)를 DCM (2 mL)에 녹인 용액에 phenyl isocyanate (61.0 μl , 0.516 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1)를 통하여 정제하여 화합물28(122 mg, 77%, white solid)를 합성하였다.

[0602] ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.41 (m, 2H), 7.10-7.27 (m, 5H), 6.95-7.01 (m, 1H), 6.80-6.86 (m, 2H), 5.34-5.40 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.66-3.80 (m, 5H), 3.05-3.20 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 1.24-1.45 (m, 4H).

[0603] (14) 1-[5-(4-Methoxyphenyl)-5-oxopentyl]-3-phenylurea (29)



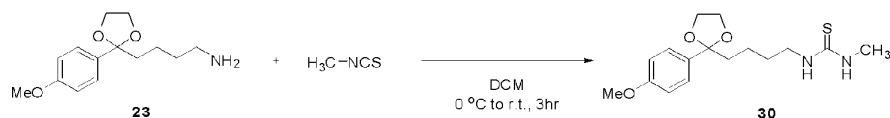
[0604]

[0605] 화합물 28 (122 mg, 0.329 mmol)을 acetone/water (2.50/0.50 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (33.0 mg, 0.132 mmol)을 적가하고 4시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1)를 통하여 정제하여 화합물29(100 mg, 94%, white solid)를 합성하였다.

[0606] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.19-7.37(m, 5H), 6.98(t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.87(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 5.55(t, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.84(s, 3H), 3.22(q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.88(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.66-1.80(m, 2H), 1.48-1.60(m, 2H).

[0607] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 199.2, 163.5, 156.3, 139.1, 130.3, 129.8, 129.0, 123.1, 120.2, 113.7, 55.4, 39.8, 37.6, 29.6, 21.4.

[0608] (15) 1-{4-[2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]butyl}-3-methylthiourea (30)

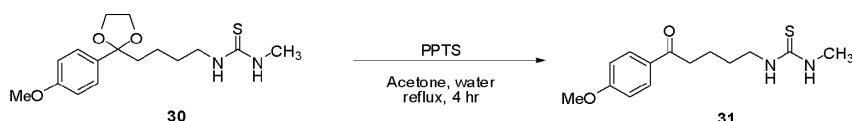


[0609]

[0610] 화합물 23 (171 mg, 0.680 mmol)를 DCM (3 mL)에 녹인 용액에 methyl isothiocyanate (56.0 μl , 0.816 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1)를 통하여 정제하여 화합물30(191 mg, 86%, colorless oil)를 합성하였다.

[0611] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.86(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 5.70(br, 2H), 3.80-4.03(m, 2H), 3.81(s, 3H), 3.72-3.81(m, 2H), 3.34(br, 2H), 3.00-3.03(m, 3H), 1.87-1.94(m, 2H), 1.37-1.62(m, 4H).

[0612] (16) 1-[5-(4-Methoxyphenyl)-5-oxopentyl]-3-methylthiourea (31)



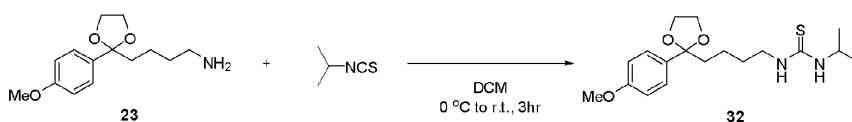
[0613]

[0614] 화합물 30 (190 mg, 0.586 mmol)을 acetone/water (3.50/0.70 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (58.9 mg, 0.234 mmol)을 적가하고 4시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1)를 통하여 정제하여 화합물31(133 mg, 81%, white solid)를 합성하였다.

[0615] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.92(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.35(br, 1H), 6.22(br, 1H), 3.87(s, 3H), 3.52(br, 2H), 2.97-3.05(m, 5H), 1.74-1.86(m, 2H), 1.64-1.73(m, 2H).

[0616] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 199.0, 182.3, 163.6, 130.3, 129.8, 113.8, 55.5, 44.2, 37.3, 33.2, 28.4, 20.9.

[0617] (17) 1-Isopropyl-3-{4-[2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]butyl}thiourea (32)



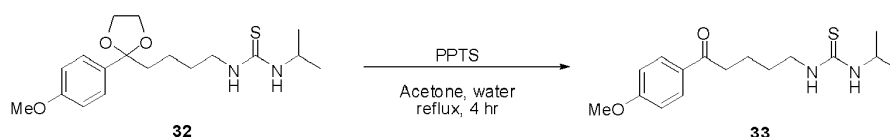
[0618]

[0619] 화합물 23 (113 mg, 0.450 mmol)를 DCM (2 mL)에 녹인 용액에 isopropyl isothiocyanate (60.0 μl , 0.540

mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1)를 통하여 정제하여 화합물32(150 mg, 95%, colorless oil)를 합성하였다.

[0620] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.41 (m, 2H), 5.62 (br, 1H), 5.42 (br, 1H), 3.95-4.04 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.80 (m, 2H), 3.32 (br, 2H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.52-1.63 (m, 3H), 1.34-1.45 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[0621] (18) 1-Isopropyl-3-[5-(4-methoxyphenyl)-5-oxopentyl]thiourea (33)

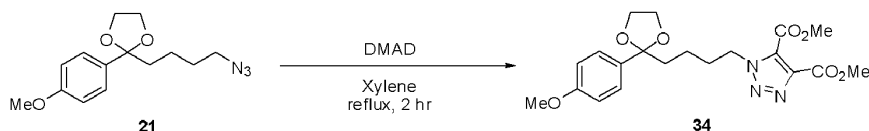


[0622] 화합물 32 (147 mg, 0.417 mmol)을 acetone/water (2.50/0.50 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (41.9 mg, 0.167 mmol)을 적가하고 4시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 2)를 통하여 정제하여 화합물33(104 mg, 81%, white solid)를 합성하였다.

[0624] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.93 (dd, J=2.01, 6.93Hz, 2H), 6.93(dd, J=2.01, 6.93Hz, 2H), 6.32(br, 1H), 5.89(br, 1H), 4.32(br, 1H), 3.87(s, 3H), 3.49-4.52(m, 2H), 2.99(t, J=6.65Hz, 2H), 1.65-1.83(m, 4H), 1.24(d, J=6.45Hz, 6H).

[0625] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 199.0, 180.5, 163.6, 130.4, 129.8, 113.8, 55.5, 45.9, 44.1, 37.3, 28.4, 22.6, 21.0.

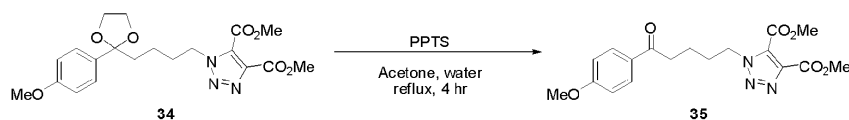
[0626] (19) Dimethyl 1-{4-[2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]butyl}-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate(34)



[0627] 화합물 21 (200 mg, 0.721 mmol)을 무수 xylene (4 mL)에 녹인 용액에 dimethyl acetylene dicarboxylate (102 mg, 0.721 mmol)을 상온에서 적가한 후, 2시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1)를 통하여 정제하여 화합물34(259 mg, 86%, colorless oil)를 합성하였다.

[0629] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.36 (m, 2H), 6.82-6.92 (m, 2H), 4.54 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.93-3.99(m, 8H), 3.80(s, 3H), 3.71-3.78(m, 2H), 1.87-1.93(m, 4H), 1.32-1.43(m, 2H).

[0630] (20) Dimethyl 1-[5-(4-methoxyphenyl)-5-oxopentyl]-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate(35)



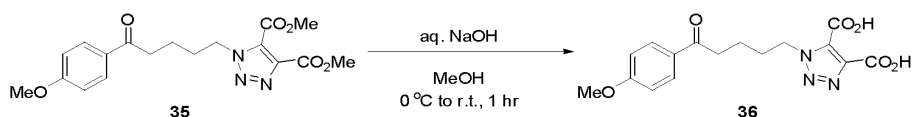
[0631]

[0632] 화합물 34 (259 mg, 0.618 mmol)을 acetone/water (4.50/0.90 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (62.1 mg, 0.247 mmol)을 적가하고 4시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1)를 통하여 정제하여 화합물35(229 mg, 98%, yellow oil)를 합성하였다.

[0633] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.95 (m, 2H), 6.90-6.97 (m, 2H), 4.65 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.97-2.10 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 2H).

[0634] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 197.6, 163.5, 160.5, 158.9, 139.9, 130.2, 129.8, 113.7, 55.4, 53.4, 52.6, 50.3, 37.0, 26.9, 20.9.

[0635] (21) 1-{4-[2-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]butyl}-1H-1,2,3-triazole-4,5- dicarboxylicacid(36)



[0636]

[0637] 화합물 35 (412 mg, 0.982 mmol)를 methanol (8 mL)에 녹인 용액에 aq. 2N sodium hydroxide (1.08 mL, 2.16 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 1시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 감압 농축시킨다. 여액을 EtOAc에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정없이 화합물 36(168 mg, 49%, yellow solid)를 합성하였다.

[0638] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.02(d, J=8.8Hz, 2H), 4.75(t, J=6.9Hz, 2H), 3.83(s, 3H), 2.99(t, J=7.2Hz, 2H), 1.82-1.92(m, 2H), 1.52-1.60(m, 2H).

[0639] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 198.4, 163.4, 161.9, 159.7, 158.6, 140.0, 130.6, 128.7, 114.3, 55.9, 49.8, 49.0, 37.2, 29.7, 21.2.

[0640] (22) 2-(4-Fluorophenyl)-2-(4-isothiocyanatobutyl)-1,3-dioxolane (37)

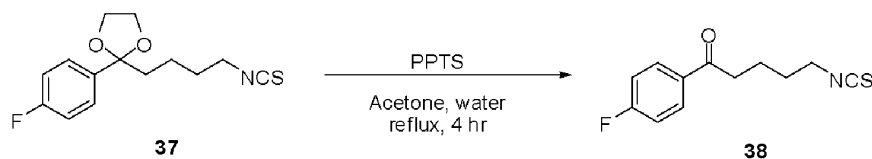


[0641]

[0642] 화합물 29 (100 mg, 0.418 mmol)을 DCM(2 mL)에 녹인 용액에 di-(2-pyridyl) thionocarbonate (97.1 mg, 0.418 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1)를 통하여 정제하여 화합물37(92.7 mg, 79%, yellow oil)를 합성하였다.

[0643] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.43 (m, 2H), 6.99-7.05 (m, 2H), 3.99-4.04 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 2H), 3.48 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.91(m, 2H), 1.63-1.73(m, 2H), 1.43-1.51(m, 2H).

[0644] (23) 5-Isothiocyanato-1-(4-fluorophenyl)pentan-1-one (38)



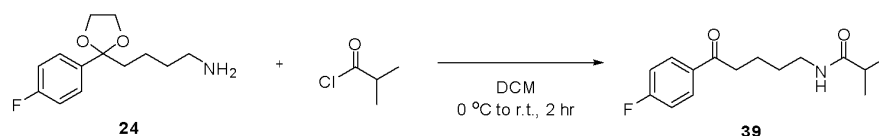
[0645]

[0646] 화합물 37 (92.7 mg, 0.329 mmol)을 acetone/water (2.50/0.50 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (33.1 mg, 0.132 mmol)을 적가하고 4시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 7 : 1)를 통하여 정제하여 화합물38(39.5 mg, 51%, yellow oil)를 합성하였다.

[0647] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.95-8.03 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 2H), 3.58 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.02(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.78-1.91(m, 4H).

[0648] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 197.5, 167.4, 164.0, 133.18, 133.14, 130.7, 130.5, 127.4, 115.9, 115.6, 44.9, 37.3, 29.4, 21.1.

[0649] (24) N-[5-(4-Fluorophenyl)-5-oxopentyl]isobutyramide (39)



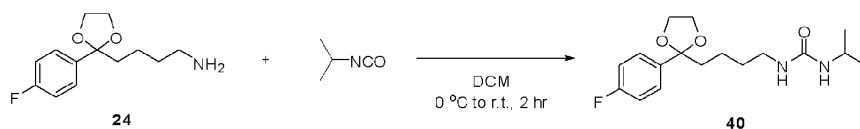
[0650]

[0651] 화합물 24 (100 mg, 0.430 mmol)를 DCM (1.5 mL)으로 녹인 용액에 isobutyryl chloride (52.0 μl , 0.516 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1)를 통하여 정제하여 화합물39(42.5 mg, 38%, white solid)를 합성하였다.

[0652] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.95-8.01 (m, 2H), 7.08-7.16 (m, 2H), 5.75 (br, 1H), 3.15 (dd, $J=6.7, 12.7\text{Hz}$, 2H), 2.99(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.30-2.38(m, 1H), 1.72-1.81(m, 2H), 1.56-1.64(m, 2H), 1.15(d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H).

[0653] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 198.4, 177.0, 167.4, 163.2, 133.2, 130.7, 130.5, 115.8, 115.5, 38.8, 37.7, 35.6, 29.1, 21.0, 19.6.

[0654] (25) 1-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]butyl}-3-isopropylurea (40)

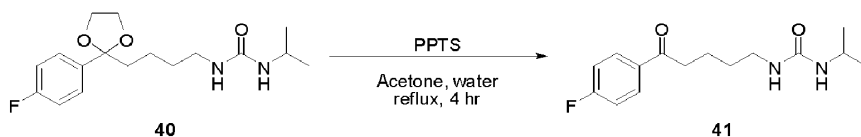


[0655]

[0656] 화합물 24 (119 mg, 0.418 mmol)를 DCM (1.5 mL)에 녹인 용액에 isopropyl isocyanate (52.0 μ l, 0.251 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1)를 통하여 정제하여 화합물40(137 mg, 85%, white solid)를 합성하였다.

[0657] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.42 (m, 2H), 6.97-7.03 (m, 2H), 4.07 (br, 1H), 3.97-4.02 (m, 3H), 3.72-3.97 (m, 3H), 3.06-3.11 (m, 2H), 1.85-1.90 (m, 2H), 1.11-1.37 (m, 4H), 1.12 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H).

[0658] (26) 1-[5-(4-Fluorophenyl)-5-oxopentyl]-3-isopropylurea (41)



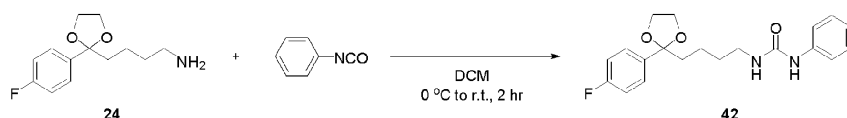
[0659]

[0660] 화합물 40 (137 mg, 0.422 mmol)을 acetone/water (2.50/0.50 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (42.5 mg, 0.169 mmol)을 적가하고 4시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1)를 통하여 정제하여 화합물41(97.0 mg, 82%, white solid)를 합성하였다.

[0661] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.95-8.00 (m, 2H), 7.10-7.16 (m, 2H), 4.33 (br, 1H), 4.06-4.10 (m, 1H), 3.81-3.88 (m, 1H), 3.21 (dd, $J=6.7, 12.6\text{Hz}$, 2H), 2.98(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.72-1.81(m, 2H), 1.55-1.63(m, 2H), 1.14(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H).

[0662] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 198.5, 167.4, 164.0, 157.6, 133.3, 130.7, 130.5, 115.8, 115.5, 42.2, 39.9, 37.8, 29.7, 23.4, 21.1.

[0663] (27) 1-{4-[2-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]butyl}-3-phenylurea (42)



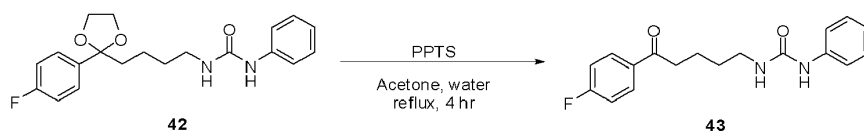
[0664]

[0665] 화합물 24 (100 mg, 0.418 mmol)를 DCM (2 mL)에 녹인 용액에 phenyl isocyanate (60.9 mg, 0.501 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 3 : 1)를 통하여 정제하여 화합물42(45.3 mg, 30%, white solid)를 합성하였다.

[0666] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.41 (m, 6H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.00 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.06(br, 1H), 4.58(br, 1H), 3.97-4.01(m, 2H), 3.72-3.76(m, 2H), 3.21(q, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.85-1.90(m, 2H), 1.50-1.55(m,

2H), 1.35-1.37(m, 2H).

[0667] (28) 1-[5-(4-Fluorophenyl)-5-oxopentyl]-3-phenylurea (43)



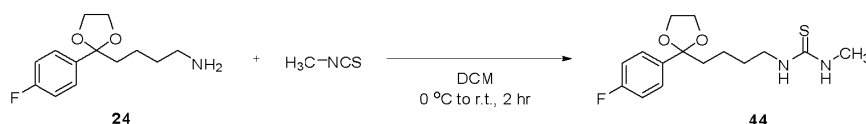
[0668]

[0669] 화합물 42 (45.0 mg, 0.126 mmol)을 acetone/water (2.50/0.50 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (12.6 mg, 0.050 mmol)을 적가하고 4시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1)를 통하여 정제하여 화합물43(32.2 mg, 81%, white solid)를 합성하였다.

[0670] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.98 (m, 2H), 7.24-7.32 (m, 4H), 7.01-7.14 (m, 3H), 6.88 (br, 1H), 5.22-5.25 (m, 1H), 3.26 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.94(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 1.70-1.78(m, 2H), 1.53-1.62(m, 2H).

[0671] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 198.6, 156.0, 138.7, 130.7, 130.6, 129.2, 123.6, 120.6, 115.8, 115.5, 39.8, 37.8, 29.5, 21.1.

[0672] (29) 1-{4-[2-(4-Fluorophenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]butyl}-3-methylthiourea (44)

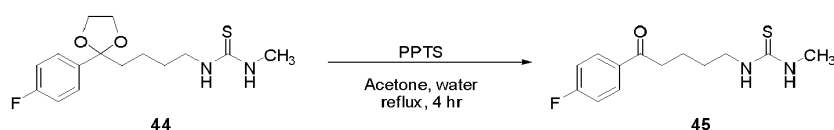


[0673]

[0674] 화합물 24 (100 mg, 0.418 mmol)를 DCM (2 mL)에 녹인 용액에 methyl isothiocyanate (34.0 μl , 0.501 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 2)를 통하여 정제하여 화합물 44(94.9 mg, 72%, colorless oil)를 합성하였다.

[0675] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.42 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 2H), 5.57-5.98 (m, 2H), 3.95-4.03 (m, 2H), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.36 (br, 2H), 3.00-3.02 (m, 3H), 1.87-1.93 (m, 2H), 1.55-1.68 (m, 2H), 1.36-1.45 (m, 2H).

[0676] (30) 1-[5-(4-Fluorophenyl)-5-oxopentyl]-3-methylthiourea (45)



[0677]

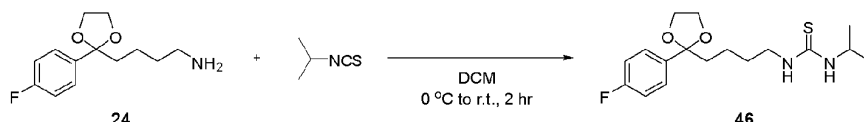
[0678] 화합물 44 (94.9 mg, 0.304 mmol)을 acetone/water (2.50/0.50 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (38.6 mg, 0.152 mmol)을 적가하고 4시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 2)를 통하여 정제하여 화합물 45(61.9 mg,

76%, white solid)를 합성하였다.

[0679] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.96-8.02 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 6.38 (br, 2H), 3.54 (br, 2H), 2.98-3.06 (m, 5H), 1.67-1.84 (m, 4H).

[0680] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 198.8, 182.1, 167.5, 164.1, 133.1, 130.7, 130.6, 115.9, 115.6, 44.2, 37.7, 28.4, 20.8.

[0681] (31) 1-{4-[2-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]butyl}-3-isopropylthiourea (46)

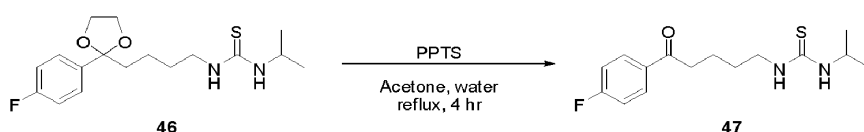


[0682]

[0683] 화합물 24 (124 mg, 0.517 mmol)를 DCM (2 mL)에 녹인 용액에 isopropyl isothiocyanate (66.0 μl , 0.620 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 3 : 1)를 통하여 정제하여 화합물 46(127 mg, 72%, white solid)를 합성하였다.

[0684] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.42 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 2H), 5.88 (br, 1H), 5.66 (br, 1H), 4.13 (br, 1H), 3.98-4.03 (m, 2H), 3.72-3.77 (m, 2H), 3.34 (br, 2H), 1.86-1.92 (m, 2H), 1.53-1.61 (m, 2H), 1.36-1.44 (m, 2H), 1.21 (d, J=6.4Hz, 6H).

[0685] (32) 1-[5-(4-Fluorophenyl)-5-oxopentyl]-3-isopropylthiourea (47)



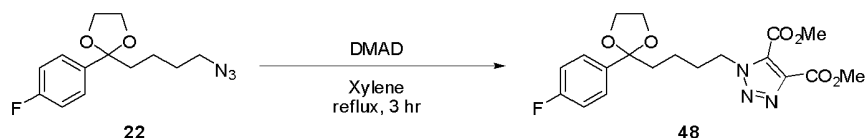
[0686]

[0687] 화합물 46 (127 mg, 0.373 mmol)을 acetone/water (2.50/0.50 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (37.5 mg, 0.149 mmol)을 적가하고 4시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1)를 통하여 정제하여 화합물 47(104 mg, 94%, white solid)를 합성하였다.

[0688] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.96-8.02 (m, 2H), 7.13 (t, J=8.5Hz, 2H), 6.38(br, 1H), 6.04(br, 1H), 4.25(br, 1H), 3.48-4.07(m, 2H), 3.03(t, J=6.6Hz, 2H), 1.65-1.86(m, 4H), 1.24(d, J=6.4Hz, 6H).

[0689] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 198.7, 180.4, 167.4, 164.1, 133.1, 130.7, 130.6, 115.8, 115.6, 45.9, 44.0, 37.7, 28.4, 22.6, 20.8.

[0690] (33) Dimethyl 1-{4-[2-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]butyl}-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate(48)



[0691]

[0692]

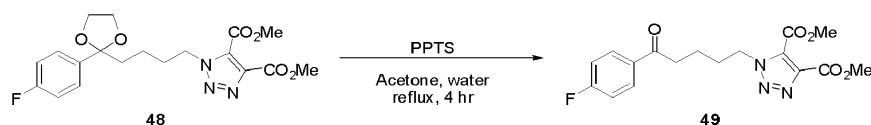
화합물 22 (100 mg, 0.377 mmol)을 무수 xylene (2 mL)에 녹인 용액에 dimethyl acetylene dicarboxylate (46.0 μ l, 0.377 mmol)을 상온에서 적가한 후, 3시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1)를 통하여 정제하여 화합물 48(143 mg, 93%, yellow oil)를 합성하였다.

[0693]

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.40 (m, 2H), 6.98-7.03 (m, 2H), 4.55(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 3.96-4.00(m, 8H), 3.71-3.75(m, 2H), 1.86-1.91(m, 4H), 1.38-1.40(m, 2H).

[0694]

(34) Dimethyl 1-[5-(4-fluorophenyl)-5-oxopentyl]-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate(49)



[0695]

[0696]

화합물 48 (142 mg, 0.349 mmol)을 acetone/water (2.50/0.50 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (35.0 mg, 0.139 mmol)을 적가하고 4시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1)를 통하여 정제하여 화합물 49(110 mg, 87%, light yellow oil)를 합성하였다.

[0697]

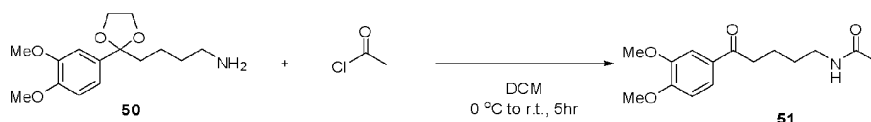
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.94-8.00 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 4.65 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.00(s, 3H), 3.97(s, 3H), 3.00(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.00-2.05(m, 2H), 1.74-1.81(m, 2H).

[0698]

$^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 197.4, 167.4, 164.0, 160.5, 158.9, 139.9, 133.1, 130.6, 130.5, 129.7, 115.8, 115.5, 53.4, 52.6, 50.3, 37.2, 29.5, 21.0, 20.6.

[0699]

(35) N-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxopentyl]acetamide (51)



[0700]

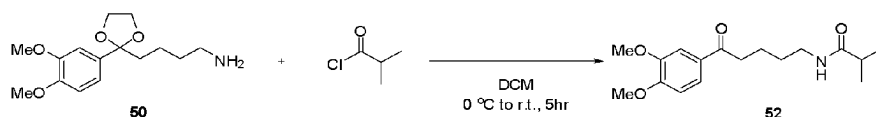
[0701]

화합물 50 (41.2 mg, 0.146 mmol)를 DCM (1.5 mL)으로 녹인 용액에 acetyl chloride (13.0 μ l, 0.176 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 5시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 3)를 통하여 정제하여 화합물 51 (19.1 mg, 47%, yellow solid)를 합성하였다.

[0702] ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, $J=1.96$, 8.37Hz, 1H), 7.51-7.53(m, 1H), 6.89(d, $J=8.37$ Hz, 1H), 5.82(br, 1H), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.28(q, $J=6.74$ Hz, 2H), 2.98(t, $J=6.99$ Hz, 2H), 1.99(s, 3H), 1.73-1.94(m, 2H), 1.57-1.65(m, 2H).

[0703] ^{13}C -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 198.8, 170.1, 153.3, 149.1, 130.1, 122.8, 110.1, 110.0, 56.1, 55.9, 39.2, 37.3, 29.1, 23.3, 21.4.

[0704] (36) N-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-oxopentyl]isobutyramide (52)



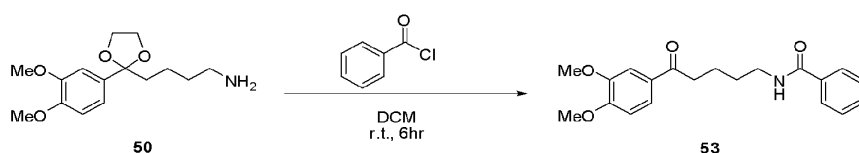
[0705]

[0706] 화합물 50 (41.2 mg, 0.146 mmol)를 DCM (1.5 mL)으로 녹인 용액에 isobutyryl chloride (18.0 μl , 0.176 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 5시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 3)를 통하여 정제하여 화합물52(20.7 mg, 46%, white solid)를 합성하였다.

[0707] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.59 (dd, $J=1.93$, 8.37Hz, 1H), 7.51-7.53(m, 1H), 6.88(d, $J=9.37$ Hz, 1H), 5.70(br, 1H), 3.95(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.29(q, $J=6.78$ Hz, 2H), 2.98(t, $J=6.98$ Hz, 2H), 2.31-2.39(m, 1H), 1.73-1.83(m, 2H), 1.56-1.65(m, 2H), 1.60(d, $J=6.88$ Hz, 6H).

[0708] ^{13}C -NMR(300MHz, CDCl_3) δ 198.8, 177.0, 153.3, 149.1, 130.2, 122.7, 110.1, 110.0, 56.1, 55.9, 38.9, 37.3, 35.7, 29.1, 31.3, 19.7.

[0709] (37) N-{5-(3,4-dimethoxyphenyl)-5-oxopentyl}benzamide (53)

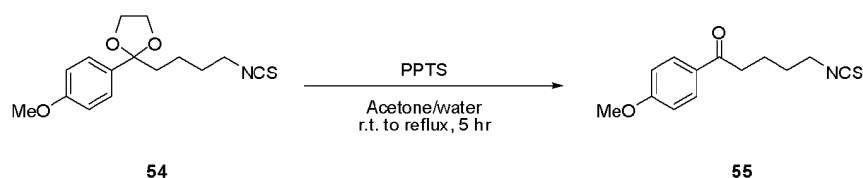


[0710]

[0711] 화합물 50 (51.0 mg, 0.22 mmol)를 DCM (2 mL)으로 녹인 용액에 benzoyl chloride (30 μl , 0.26 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 6시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1 to only EtOAc)를 통하여 정제하여 화합물53(52.0 mg, 69%)를 합성하였다.

[0712] ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.82 (dd, $J=2.0$, 8.4Hz, 2H), 7.62(dd, $J=2.0$, 8.4Hz, 1H), 7.45-7.55(m, 4H), 6.90(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.51(br, 1H), 3.96(s, 3H), 3.95(s, 3H), 3.52(q, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.04(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.86-1.91(m, 2H), 1.71-1.76(m, 2H).

[0713] (38) 5-Isothiocyanato-1-(4-methoxyphenyl)pentan-1-one (55)



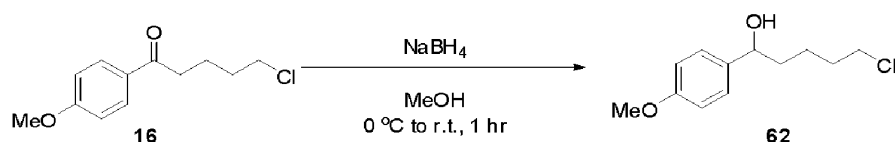
[0714]

[0715] 화합물 54(71.0 mg, 0.240 mmol)을 acetone/water (2.00/1.00 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (24.0 mg, 0.100 mmol)을 적가하고 5시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 MgSO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축된 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 3 : 1)를 이용하여 화합물 55 (57.0 mg, 95%)를 합성하였다.

[0716] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.92-7.98 (m, 2H), 6.93-6.98 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.58 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.00(t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.78-1.89(m, 4H).

[0717] 16. 화합물 62 내지 101의 합성

[0718] (1) 5-Chloro-1-(4-methoxyphenyl)pentan-1-ol (62)

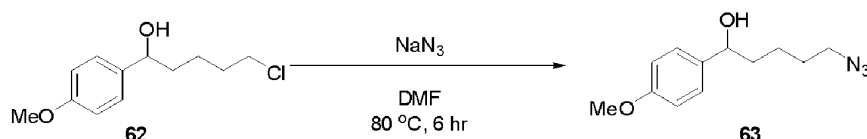


[0719]

[0720] 화합물 16 (500 mg, 2.21 mmol)을 methanol (11 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (125 mg, 3.31 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물62(502 mg, quant., colorless oil)를 합성하였다.

[0721] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.29 (m, 2H), 6.86-6.91 (m, 2H), 4.61-4.65 (n, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.51 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.55-1.85(m, 7H).

[0722] (2) 5-Azido-1-(4-methoxyphenyl)pentan-1-ol (63)



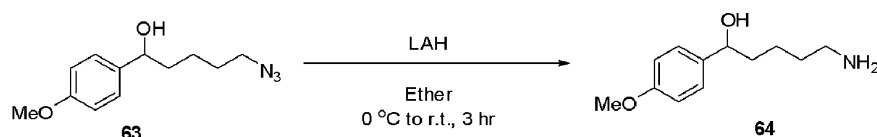
[0723]

[0724] 화합물 62 (501 mg, 2.19 mmol) 를 DMF (10 mL)에 녹인 용액에 sodium azide (285 mg, 4.38 mmol)를 상온에서 천천히 적가한 후, 80 °C에서 6시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물 63(421 mg, 82%, yellow oil)를 합성하였다.

[0725] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.28 (m, 2H), 6.85-6.92 (m, 2H), 4.57-4.67 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.24

(t, J=6.8Hz, 2H), 1.56-1.86(m, 7H).

[0726] (3) 5-Amino-1-(4-methoxyphenyl)pentan-1-ol (64)



[0727]

[0728] Diethyl ether (9 mL)에 녹인 화합물 63 (420 mg, 1.79 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (3.93 mL, 3.93 mmol, 1M in diethyl ether)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, Na₂SO₄ · 10H₂O를 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 별다른 정제 과정 없이 화합물64(340 mg, 91%, light yellow oil)를 합성하였다.

[0729] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.29 (m, 2H), 6.85-6.91 (m, 2H), 4.58-4.67 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.66 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.40-1.82 (m, 9H).

[0730] (4) 5-Isothiocyanato-1-(4-methoxyphenyl)pentan-1-ol (65)



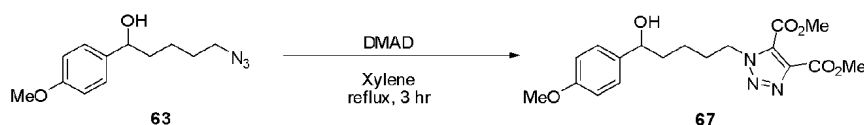
[0731]

[0732] 화합물 64 (200 mg, 0.956 mmol)을 DCM (3 mL)에 녹인 용액에 di-(2-pyridyl) thionocarbonate (222 mg, 0.956 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 통하여 정제하여 화합물65(216 mg, 90%, yellow oil)를 합성하였다.

[0733] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.86(d, J=8.5Hz, 2H), 4.59(t, J=6.4Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.47(t, J=6.6Hz, 2H), 2.16(br, 1H), 1.21-1.80(m, 6H).

[0734] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 159.1, 136.6, 129.7, 127.0, 113.9, 73.8, 55.3, 44.9, 37.9, 29.8, 22.9.

[0735] (5) Dimethyl 1-[5-hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-pentyl]-1H-1,2,3-triazole -4,5-dicarboxylate(67)



[0736]

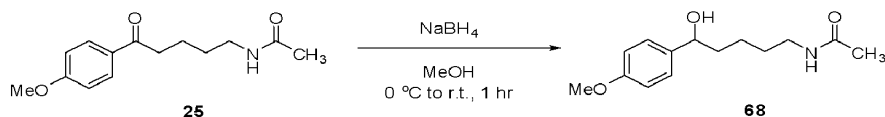
[0737] 화합물 63 (56.0 mg, 0.238 mmol)을 무수 xylene (2 mL)에 녹인 용액에 dimethyl acetylene dicarboxylate (29.0 μL, 0.238 mmol)을 상온에서 적가한 후, 3시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1)를 통하여 정제하여 화합물67(77.6 mg, 86%,

yellow oil)를 합성하였다.

[0738] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.19-7.25 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 2H), 4.52-4.64 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.11 (br, 1H), 1.22-2.03 (m, 6H).

[0739] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 160.5, 159.0, 158.9, 139.8, 136.6, 129.7, 127.0, 113.8, 73.6, 55.2, 53.4, 52.6, 50.4, 38.0, 30.0, 22.7.

[0740] (6) N-[5-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)pentyl]acetamide (68)



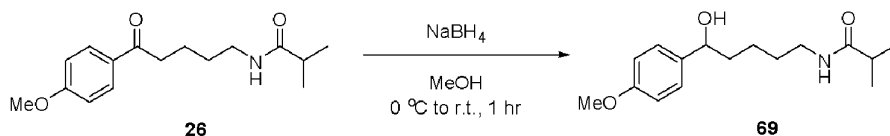
[0741]

[0742] 화합물 25 (43.0 mg, 0.172 mmol)을 methanol (1 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (9.78 mg, 0.259 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물68(33.8 mg, 78%, yellow oil)를 합성하였다.

[0743] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.24 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.86(d, J=8.5Hz, 2H), 5.71(br, 1H), 4.60(t, J=6.8Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.19(q, J=6.4Hz, 2H), 2.41(br, 1H), 1.92(s, 3H), 1.25-1.79(m, 6H).

[0744] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 170.2, 158.9, 136.9, 127.0, 113.8, 73.8, 55.2, 39.4, 38.4, 29.3, 23.2, 23.0.

[0745] (7) N-[5-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)pentyl]isobutyramide (69)



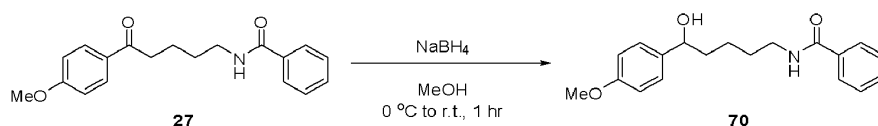
[0746]

[0747] 화합물 26 (82.0 mg, 0.296 mmol)을 methanol (2 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (16.6 mg, 0.443 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물69(42.9 mg, 52%, yellow oil)를 합성하였다.

[0748] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.85(d, J=8.5Hz, 2H), 5.64(br, 1H), 4.53-4.63(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.11(q, J=6.3Hz, 2H), 2.47-2.49(m, 1H), 2.23-2.34(m, 1H), 1.64-1.81(m, 2H), 1.23-1.58(m, 4H), 1.10(d, J=6.8Hz, 6H).

[0749] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 177.0, 158.9, 137.0, 127.0, 113.7, 73.8, 55.2, 39.0, 38.4, 35.6, 29.6, 22.9, 19.6.

[0750] (8) N-[5-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)pentyl]benzamide (70)



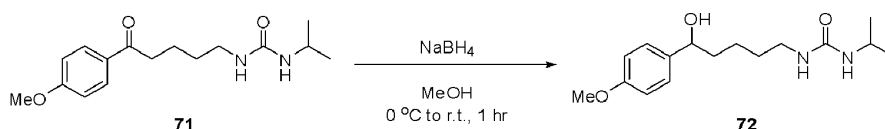
[0751]

[0752] 화합물 27 (16.5 mg, 0.053 mmol)을 methanol (2 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (3.00 mg, 0.080 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물 70 (16.6 mg, quant., yellow oil)를 합성하였다.

[0753] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.70-7.76 (m, 2H), 7.36-7.52 (m, 3H), 7.21-7.29 (m, 2H), 6.82-6.90 (m, 2H), 6.18 (br, 1H), 4.63 (t, J=6.3Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.43(q, J=6.6Hz, 2H), 1.20-2.08(m, 7H).

[0754] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 167.5, 159.0, 136.8, 134.7, 131.3, 128.5, 127.0, 126.8, 113.8, 73.9, 55.2, 39.8, 38.3, 29.4, 23.1.

[0755] (9) 1-[5-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)pentyl]-3-isopropylurea (72)



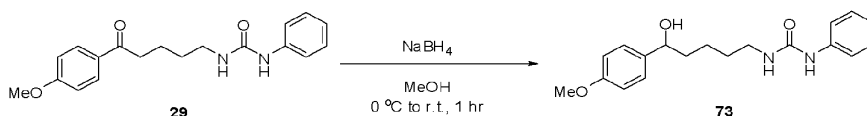
[0756]

[0757] 화합물 71 (21.6 mg, 0.074 mmol)을 methanol (2 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (4.19 mg, 0.111 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물 72 (21.8 mg, quant., yellow oil)를 합성하였다.

[0758] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.28 (m, 2H), 6.82-6.89 (m, 2H), 4.54-4.65 (m, 2H), 4.39 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 3.11(q, J=6.1Hz, 2H), 2.55(br, 1H), 1.22-1.94(m, 7H), 1.10(d, J=6.5Hz, 6H).

[0759] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 158.9, 157.8, 137.0, 127.0, 113.8, 73.8, 55.2, 42.1, 40.1, 38.5, 30.0, 23.4, 23.0.

[0760] (10) 1-[5-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)pentyl]-3-phenylurea (73)



[0761]

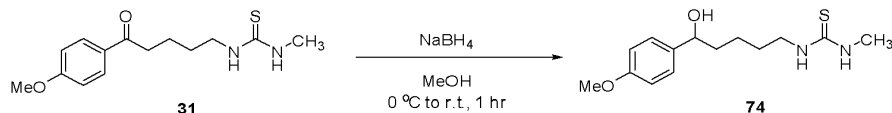
[0762] 화합물 29 (35.0 mg, 0.107 mmol)을 methanol (2 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (6.08 mg, 0.161 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수

Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물73(31.8 mg, 91%, white oil)를 합성하였다.

[0763] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.14-7.28 (m, 7H), 6.95-7.04 (m, 1H), 6.79-6.86 (m, 2H), 5.36 (t, J=5.5Hz, 1H), 4.50-4.57(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.13(q, J=6.2Hz, 2H), 2.70(br, 1H), 1.21-1.87(m, 6H).

[0764] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 158.9, 156.4, 138.9, 136.8, 129.1, 127.0, 123.2, 120.3, 113.8, 73.8, 55.2, 39.9, 38.4, 29.8, 23.0.

[0765] (11) 1-[5-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)pentyl]-3-methylthiourea (74)



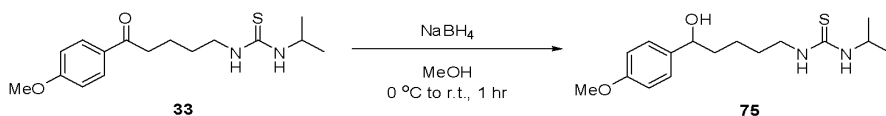
[0766]

[0767] 화합물 31 (22.1 mg, 0.079 mmol)을 methanol (2 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (4.50 mg, 0.118 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물74(22.2 mg, quant., yellow oil)를 합성하였다.

[0768] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.87(d, J=8.5Hz, 2H), 5.90-6.11(m, 2H), 4.59-5.66(m, 1H), 3.79(s, 3H), 3.40(br, 1H), 2.97(d, J=4.3Hz, 3H), 1.25-1.86(m, 7H).

[0769] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 182.3, 159.0, 136.7, 127.0, 113.9, 73.9, 55.3, 44.2, 38.2, 30.8, 28.7, 23.1.

[0770] (12) 1-[5-(Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)pentyl)-3-isopropylthiourea (75)



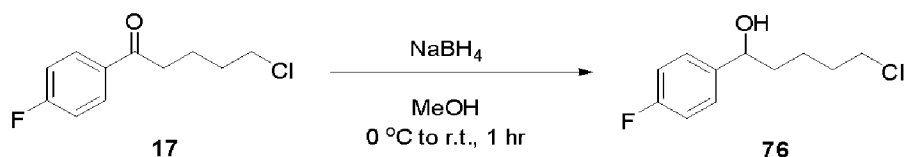
[0771]

[0772] 화합물 33 (14.5 mg, 0.047 mmol)을 methanol (1 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (2.66 mg, 0.071 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물75(14.6 mg, quant., yellow oil)를 합성하였다.

[0773] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.27 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 5.78 (br, 1H), 5.56 (br, 1H), 4.60-4.68 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.37 (br, 2H), 1.30-1.97 (m, 8H), 1.21 (d, J=6.5Hz, 6H).

[0774] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 180.4, 159.1, 136.7, 127.0, 113.9, 73.9, 55.3, 45.0, 44.0, 38.25, 28.7, 23.1, 22.6.

[0775] (13) 5-Chloro-1-(4-fluorophenyl)pentan-1-ol (76)

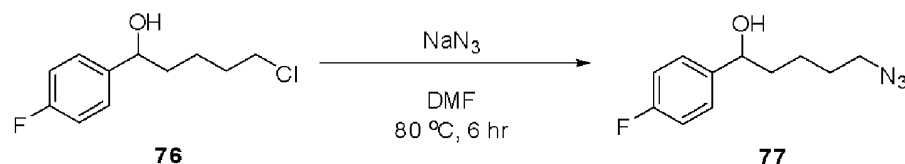


[0776]

[0777] 화합물 17 (885 mg, 4.12 mmol)을 methanol (18 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (234 mg, 6.19 mmol)를 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물 76(820 mg, 92%, yellow oil)를 합성하였다.

[0778] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.29–7.33 (m, 2H), 7.00–7.06 (m, 2H), 4.67 (br, 1H), 3.52 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.51–1.84(m, 7H).

[0779] (14) 5-Azido-1-(4-fluorophenyl)pentan-1-ol (77)

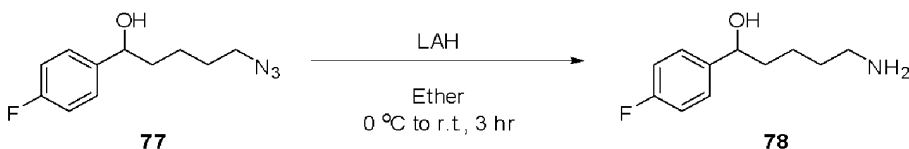


[0780]

[0781] 화합물 76 (819 mg, 3.78 mmol)를 DMF (18 mL)에 녹인 용액에 sodium azide (491 mg, 7.56 mmol)를 상온에서 천천히 적가한 후, $80\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 6시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물 77(637 mg, 76%, yellow oil)를 합성하였다.

[0782] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.27–7.33 (m, 2H), 7.00–7.06 (m, 2H), 4.64–4.70 (m, 2H), 3.26 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.55–1.84(m, 7H).

[0783] (15) 5-Amino-1-(4-fluorophenyl)pentan-1-ol (78)

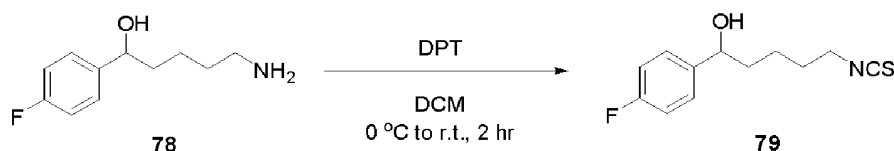


[0784]

[0785] Diethyl ether (2 mL)에 녹인 화합물 77 (100 mg, 0.448 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (0.985 mL, 0.985 mmol, 1M in diethyl ether)을 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 을 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 별다른 정제 과정 없이 화합물 78(74.8 mg, 85%, colorless oil)를 합성하였다.

[0786] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.26–7.31 (m, 2H), 6.97–7.03 (m, 2H), 4.57–4.62 (m, 1H), 2.60 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.08(br, 2H), 1.25–1.72(m, 7H).

[0787] (16) 1-(4-Fluorophenyl)-5-isothiocyanatopentan-1-ol (79)



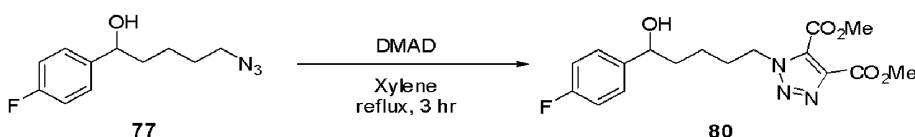
[0788]

[0789] 화합물 78 (68.0 mg, 0.345 mmol)을 DCM (2 mL)에 녹인 용액에 di-(2-pyridyl) thionocarbonate (80.1 mg, 0.345 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 통하여 정제하여 화합물79(50.2 mg, 61%, colorless oil)를 합성하였다.

[0790] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.33 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 2H), 4.66 (t, J=6.2Hz, 1H), 3.49(t, J=6.6Hz, 2H), 2.00(br, 1H), 1.42-1.82(m, 6H).

[0791] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 163.8, 160.6, 140.2, 140.1, 127.5, 127.4, 115.5, 115.2, 73.6, 44.9, 38.1, 29.8, 22.8.

[0792] (17) Dimethyl 1-[5-(4-fluorophenyl)-5-hydroxypentyl]-1H-1,2,3-triazole -4,5-dicarboxylate(80)



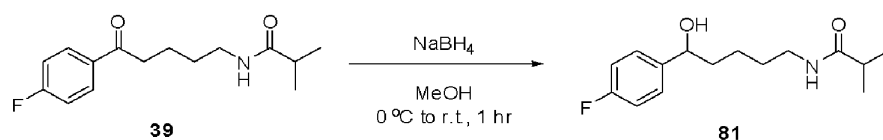
[0793]

[0794] 화합물 77 (50.0 mg, 0.224 mmol)을 무수 xylene (2 mL)에 녹인 용액에 dimethyl acetylene dicarboxylate (27.0 μl, 0.224 mmol)을 상온에서 적가한 후, 3시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1)를 통하여 정제하여 화합물80(47.1 mg, 58%, yellow oil)를 합성하였다.

[0795] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.31 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 4.60-4.66 (m, 1H), 4.57 (t, J=7.1Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.96(s, 3H), 2.12-2.14(m, 1H), 1.67-1.96(m, 4H), 1.24-1.50(m, 2H).

[0796] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 163.7, 160.5, 158.9, 140.2, 140.2, 139.9, 129.7, 127.4, 127.3, 115.4, 115.1, 73.4, 53.4, 52.7, 50.4, 38.2, 29.9, 22.5.

[0797] (18) N-[-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxyphenyl]isobutyramide (81)



[0798]

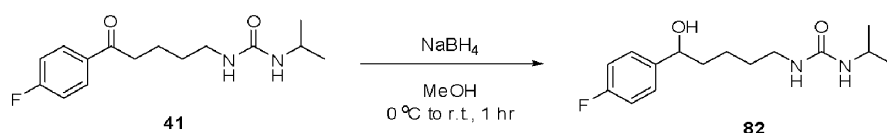
[0799] 화합물 39 (19.0 mg, 0.072 mmol)을 methanol (1 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (4.06 mg, 0.107

mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물81 (17.5 mg, 91%, yellow oil)를 합성하였다.

[0800] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.33 (m, 2H), 6.97-7.04 (m, 2H), 5.22 (br, 1H), 4.62-4.66 (m, 1H), 3.18-3.22 (m, 2H), 2.27-2.42 (m, 2H), 1.25-1.69 (m, 6H), 1.12 (d, J=6.8Hz, 6H).

[0801] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 177.0, 163.7, 160.4, 140.6, 127.4, 127.3, 115.3, 115.0, 73.5, 38.9, 35.7, 30.9, 29.5, 22.7, 19.6.

[0802] (19) 1-[5-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxypentyl]-3-isopropylurea (82)



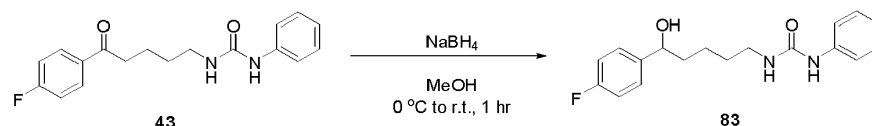
[0803]

[0804] 화합물 41 (26.9 mg, 0.143 mmol)을 methanol (1 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (5.44 mg, 0.214 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물82(26.1 mg, 96%, light yellow oil)를 합성하였다.

[0805] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.30 (m, 2H), 6.96-7.03 (m, 2H), 4.48-4.70 (m, 2H), 4.45-4.48 (m, 1H), 3.78-3.81 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 2H), 2.97-2.99 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 2H), 1.30-1.48 (m, 4H), 1.08-1.22 (m, 6H).

[0806] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 167.4, 164.2, 157.9, 140.7, 127.4, 127.3, 115.2, 114.9, 73.4, 42.1, 39.9, 38.6, 30.0, 23.4, 22.8.

[0807] (20) 1-[5-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxypentyl]-3-phenylurea (83)



[0808]

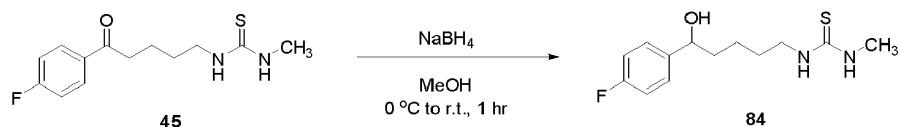
[0809] 화합물 43 (16.0 mg, 0.051 mmol)을 methanol (1 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (2.89 mg, 0.076 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물83(15.7 mg, 97%, light yellow oil)를 합성하였다.

[0810] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.01-7.27 (m, 7H), 6.92-7.03 (m, 3H), 5.37 5.41 (m, 1H), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.10-3.17 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.25-1.43 (m, 4H).

[0811] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 156.5, 140.4, 138.7, 129.2, 127.4, 127.3, 123.5, 120.6, 115.3, 115.0, 73.5,

39.8, 38.6, 29.8, 22.8.

[0812] (21) 1-[5-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxypentyl]-3-methylthiourea (84)



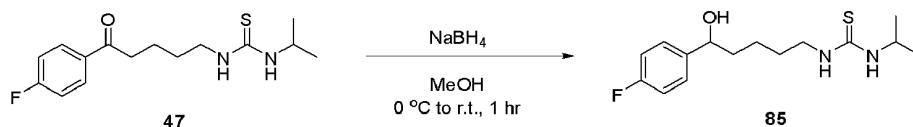
[0813]

[0814] 화합물 45 (21.1 mg, 0.079 mmol)을 methanol (1 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (4.46 mg, 0.118 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물84(15.9 mg, 75%, white solid)를 합성하였다.

[0815] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.33 (m, 2H), 6.98-7.06 (m, 2H), 5.92-6.04 (m, 2H), 4.64-4.70 (m, 1H), 3.42 (br, 2H), 2.97-3.00 (m, 3H), 2.42 (br, 1H), 1.38-1.80 (m, 6H).

[0816] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 182.2, 163.7, 160.5, 140.4, 140.3, 127.4, 127.3, 115.4, 115.1, 73.6, 44.2, 38.4, 32.6, 28.7, 22.9.

[0817] (22) 1-[5-(4-Fluorophenyl)-5-hydroxypentyl]-3-isopropylthiourea (85)



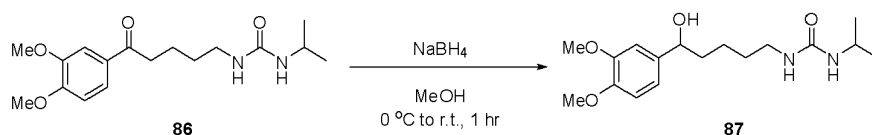
[0818]

[0819] 화합물 47 (52.0 mg, 0.175 mmol)을 methanol (1 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (9.96 mg, 0.263 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물85(50.7 mg, 97%, light yellow oil)를 합성하였다.

[0820] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.32 (m, 2H), 6.98-7.04 (m, 2H), 6.04 (br, 1H), 5.82 (br, 1H), 4.62-4.68 (m, 1H), 4.18 (br, 1H), 3.38 (br, 2H), 2.70 (br, 1H), 1.55-1.80 (m, 6H), 1.20 (d, J=6.4Hz, 6H).

[0821] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 180.2, 163.7, 160.4, 140.4, 140.3, 127.5, 127.3, 115.3, 115.0, 73.4, 46.1, 43.9, 38.5, 28.7, 23.0, 22.6.

[0822] (23) 1-[5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-hydroxypentyl]-3-isopropylurea (87)



[0823]

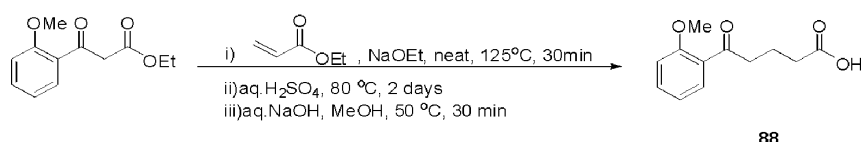
[0824] 화합물 86 (18.1 mg, 0.056 mmol)을 methanol (2 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (3.19 mg, 0.084

mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물87(18.0 mg, quant., yellow oil)를 합성하였다.

[0825] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6.88-6.93 (m, 1H), 6.78-6.86 (m, 2H), 4.52-4.63 (m, 2H), 4.37 (d, J=7.8Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 3.86(s, 3H), 3.13(q, J=6.2Hz, 2H), 2.59-2.62(m, 1H), 1.24-1.94(m, 7H), 1.11(d, J=6.5Hz, 6H).

[0826] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 157.8, 149.0, 148.3, 137.6, 118.0, 111.0, 109.0, 74.0, 55.9, 55.8, 42.1, 40.1, 38.5, 30.0, 23.4, 23.0.

[0827] (24) 5-(2-Methoxyphenyl)-5-oxopentanoic acid (88)

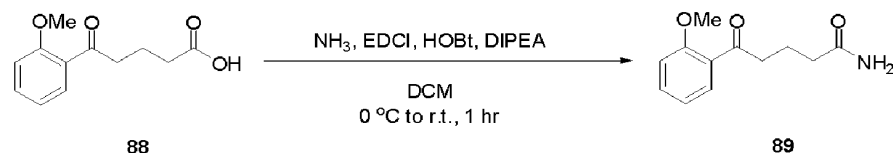


[0828]

[0829] Ethyl (2-methoxybenzoyl)acetate (721 mg, 3.25 mmol)와 sodium ethoxide powder (3.75 mg, 0.055 mmol)의 혼합 용액에 ethyl acrylate (354 μl, 3.25 mmol)를 125 °C에서 천천히 적가한 후, 135 °C에서 30분 동안 교반시킨다. 30분 후, 반응 용액을 상온까지 식히고 diethyl ether로 희석시킨 후, 1N HCl 수용액과 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액에 20% H₂SO₄(15mL)수용액을 적가하고 48 시간 동안 끓인다. 반응 용액을 상온으로 식힌 후 DCM으로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 MeOH (5 mL)에 희석시키고 10% NaOH (3.00 mL) 수용액을 적가한 후, 50 °C에서 30분 동안 교반시킨다. 반응이 종결된 후, 반응 용액을 감압 농축시키고, 여액을 증류수로 희석시키고, 10% HCl 수용액을 첨가한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 2)를 통하여 정제하여 화합물88 (473 mg, 66%, yellow solid)를 합성하였다.

[0830] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.68 (dd, J=1.8, 7.7Hz, 1H), 7.43-7.47(m, 1H), 6.94-7.02(m, 2H), 3.89(s, 3H), 3.06(t, J=7.1Hz, 2H), 2.46(t, J=7.3Hz, 2H), 2.01-2.07(m, 2H).

[0831] (25) 5-(2-Methoxyphenyl)-5-oxopentanamide (89)

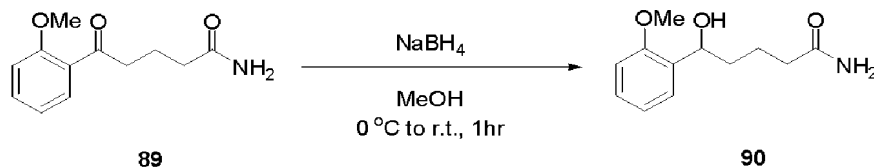


[0832]

[0833] 화합물 88 (473 mg, 2.13 mmol)를 DCM (16 mL)에 녹인 용액에 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (490 mg, 2.55 mmol), hydroxybenzotriazole (345 mg, 2.55 mmol), ammonia (1.28 mL, 2.55 mmol, 2N solution in MeOH) 그리고 diisopropylethylamine (0.927 mL, 5.32 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 1시간 동안 상온에서 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM로 희석시키고, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 3)를 통하여 정제하여 화합물89 (286 mg, 61%, light yellow solid)을 합성하였다.

[0834] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.68 (dd, $J=1.8$, 7.6Hz, 1H), 7.43-7.48(m, 1H), 6.95-7.03(m, 2H), 5.58(br, 1H), 5.29(br, 1H), 3.90(s, 3H), 3.07(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.32(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 2.01-2.08(m, 2H).

[0835] (26) 5-Hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)pentanamide (90)

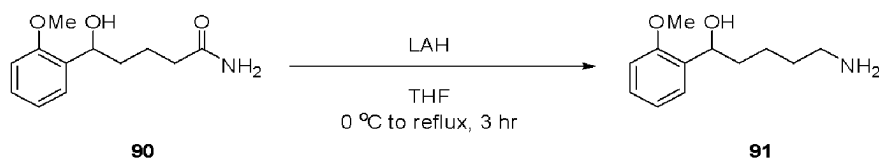


[0836]

[0837] 화합물 89 (286 mg, 1.29 mmol)을 methanol (6.5 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (73.4 mg, 1.94 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 EtOAc으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정없이 화합물 90 (241 mg, 83%, yellow oil)을 합성하였다.

[0838] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.32 (dd, $J=1.5$, 7.5Hz, 1H), 7.21-7.24(m, 1H), 6.92-6.96(m, 1H), 5.71(br, 1H), 4.90-4.93(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.00(br, 1H), 2.25-2.29(m, 2H), 1.70-1.83(m, 4H).

[0839] (27) 5-Amino-1-(2-methoxyphenyl)pentan-1-ol (91)

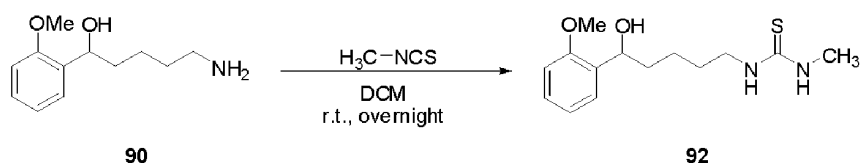


[0840]

[0841] 무수 THF (20 mL)에 녹인 화합물 90 (240 mg, 1.08 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (7.52 mL, 7.52 mmol, 1M in diethyl ether)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 3시간 동안 환류 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 상온으로 식히고 DCM로 희석시킨 후, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 별다른 정제 과정 없이 화합물 91(225 mg, quant., colorless oil)를 합성하였다.

[0842] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.31 (dd, $J=1.6$, 7.5Hz, 1H), 7.21-7.23(m, 1H), 6.94-6.96(m, 1H), 6.87(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.86-4.89(m, 1H), 3.84(s, 3H), 2.67(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 1.43-2.10(m, 9H).

[0843] (28) 1-{5-Hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)pentyl}-3-methylthiourea (92)



[0844]

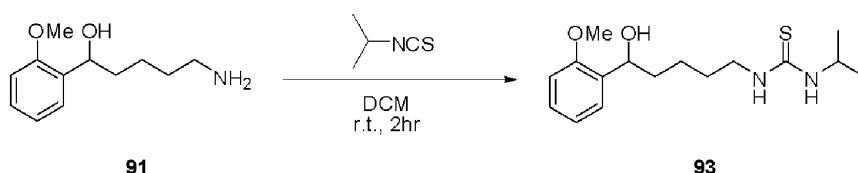
[0845] 화합물 90 (27.7 mg, 0.132 mmol)를 DCM (1 mL)에 녹인 용액에 methyl isothiocyanate (10.9 μL , 0.159 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 18시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크

로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 2) 를 통하여 정제하여 화합물92(23.9 mg, 64%, light white oil)를 합성하였다.

[0846] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.30 (m, 2H), 6.95-6.97 (m, 1H), 6.88 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.79-6.11(m, 2H), 4.88-4.89(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.41(br, 2H), 2.98-3.01(m, 3H), 2.73-2.74(m, 1H), 1.53-1.82(m, 6H).

[0847] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 182.3, 156.4, 132.2, 128.4, 126.7, 120.8, 110.5, 70.5, 55.3, 44.2, 36.5, 30.8, 28.7, 23.3.

[0848] (29) 1-{5-Hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)pentyl}-3-isopropylthiourea (93)



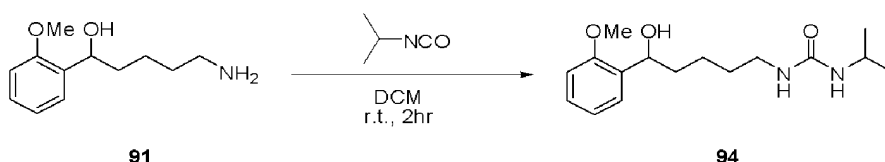
[0849]

[0850] 화합물 91 (45.0 mg, 0.215 mmol)를 DCM (1 mL)에 녹인 용액에 isopropyl isothiocyanate (27.5 μl , 0.258 mmol)을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1)를 통하여 정제하여 화합물93(45.4 mg, 68%, light yellow oil)를 합성하였다.

[0851] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.22-7.30 (m, 2H), 6.93-6.97 (m, 1H), 6.88 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 5.84(br, 1H), 5.64(br, 1H), 4.86-4.89(m, 1H), 4.23(br, 1H), 3.85(s, 3H), 3.39(br, 2H), 2.71(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 1.74-1.84(m, 2H), 1.62-1.65(m, 4H), 1.22(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H).

[0852] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 180.4, 156.4, 132.2, 128.3, 126.7, 120.7, 110.5, 70.4, 55.3, 46.0, 44.1, 36.5, 28.7, 23.3, 22.6.

[0853] (31) 1-{5-Hydroxy-5-(2-methoxyphenyl)pentyl}-3-isopropylurea (94)



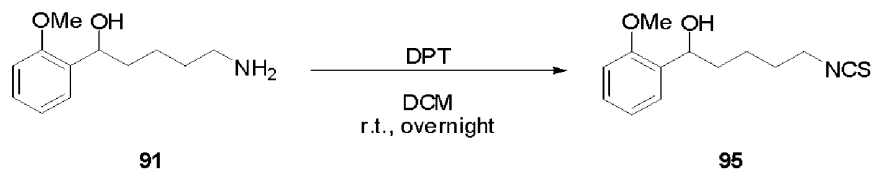
[0854]

[0855] 화합물 91 (45.0 mg, 0.215 mmol)를 DCM (1 mL)에 녹인 용액에 isopropyl isocyanate (25.3 μl , 0.258 mmol)을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 2)를 통하여 정제하여 화합물94(45.5 mg, 72%, light yellow oil)를 합성하였다.

[0856] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.31 (m, 2H), 6.91-6.95 (m, 1H), 6.85 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 4.82-4.89(m, 2H), 4.61(br, 1H), 3.80-3.82(m, 4H), 3.10-3.14(m, 2H), 2.76(br, 1H), 1.73-1.77(m, 2H), 1.45-1.52(m, 4H), 1.10(d, $J=6.4\text{Hz}$, 6H).

[0857] ^{13}C -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 158.0, 156.3, 132.6, 128.1, 126.7, 120.7, 110.4, 70.2, 55.2, 42.0, 40.1, 36.8, 30.0, 23.4, 23.2.

[0858] (32) 5-Isothiocyanato-1-(2-methoxyphenyl)pentan-1-ol (95)



[0859]

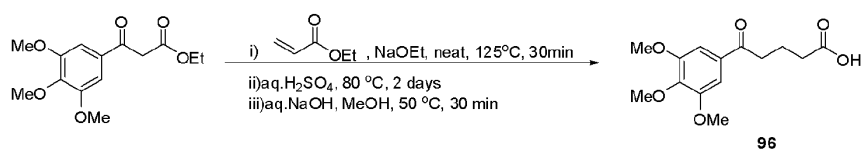
[0860] 화합물 91 (67.5 mg, 0.323 mmol)을 DCM (1.5 mL)에 녹인 용액에 di-(2-pyridyl) thionocarbonate (74.9 mg, 0.323 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 18시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 통하여 정제하여 화합물95(57.0 mg, 70%, light yellow oil)를 합성하였다.

[0861] ^1H -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.31 (m, 2H), 6.95-6.98 (m, 1H), 6.89 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.87(dd, J=1.9, 5.8Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 3.51(t, J=6.6Hz, 2H), 2.49(d, J=6.1Hz, 1H), 1.71-1.85(m, 4H), 1.58-1.67(m, 2H), 1.49-1.55(m, 2H).

[0862] ^{13}C -NMR (400MHz, CDCl_3) δ 156.4, 132.2, 129.6, 128.4, 126.7, 120.8, 110.5, 70.4, 55.3, 45.0, 36.3, 29.8, 23.1.

[0863] m/z(M-17) 234, (M+23)274.

[0864] (33) 5-Oxo-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pentanoic acid (96)

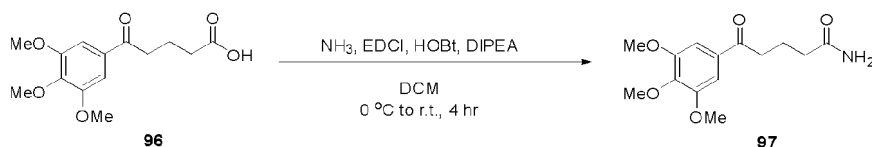


[0865]

[0866] Ethyl 3,4,5-trimethoxybenzoylacetate (4.24 g, 15.0 mmol)와 sodium ethoxide powder (17.4 mg, 0.255 mmol)의 혼합 용액에 ethyl acrylate (1.64 mL, 15.0 mmol)를 125 °C에서 천천히 적가한 후, 135 °C에서 30분 동안 교반시킨다. 30분 후, 반응 용액을 상온까지 식히고 diethyl ether로 희석시킨 후, 1N HCl 수용액과 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액에 20% H_2SO_4 (60mL)수용액을 적가하고 48시간 동안 끓인다. 반응 용액을 상온으로 식힌 후 DCM으로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 MeOH (13 mL)에 희석시키고 10% NaOH (8.65 mL) 수용액을 적가한 후, 50 °C에서 30분 동안 교반시킨다. 반응이 종결된 후, 반응 용액을 감압 농축시키고, 여액을 증류수로 희석시키고, 10% HCl 수용액을 첨가한다. 생성된 고체를 감압 여과하고 diethyl ether로 washing하여 화합물96 (3.30 g, 78%, light beige solid)를 합성하였다.

[0867] ^1H -NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.23 (s, 2H), 3.91 (s, 9H), 3.04 (t, J=7.1Hz, 2H), 2.52(t, J=6.9Hz, 2H), 2.06-2.11(m, 2H).

[0868] (34) 5-Oxo-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pentanamide (97)

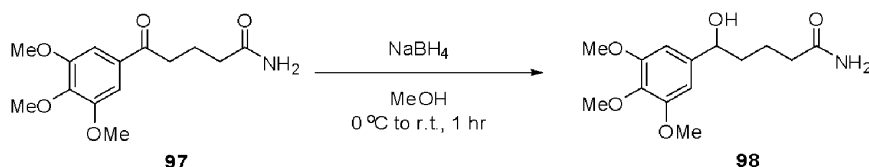


[0869]

[0870] 화합물 96 (500 mg, 1.77 mmol)를 DCM (10 mL)에 녹인 용액에 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (407 mg, 2.13 mmol), hydroxybenzotriazole (288 mg, 2.13 mmol), ammonia (1.07 mL, 2.13 mmol, 2N solution in MeOH) 그리고 diisopropylethylamine (0.771 mL, 4.43 mmol)를 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 천천히 적가한 후, 4시간 동안 상온에서 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM로 희석시키고, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액에 diethyl ether를 첨가하고, 생성된 고체를 여과하여 화합물97 (385 mg, 77%, white solid)을 합성하였다.

[0871] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.24 (s, 2H), 5.43 (br, 1H), 5.29(br, 1H), 3.90-3.92 (m, 9H), 3.05 (t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.36(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.07-2.12(m, 2H).

[0872] (35) 5-Hydroxy-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pentanamide (98)

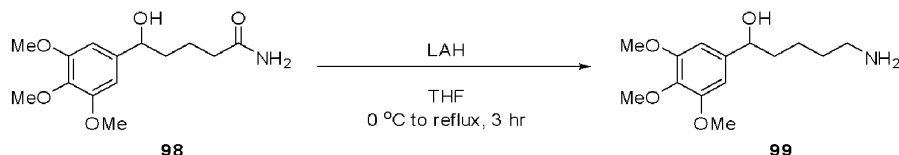


[0873]

[0874] 화합물 97 (385 mg, 1.37 mmol)을 methanol (8 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (77.7 mg, 2.05 mmol)를 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 15 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물98 (366 mg, 94%, colorless oil)을 합성하였다.

[0875] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.56 (s, 2H), 5.91-5.96 (m, 2H), 4.56-4.59 (m, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 2.25 (br, 1H), 2.16-2.25 (m, 2H), 1.67-1.78 (m, 4H).

[0876] (36) 5-Amino-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pentan-1-ol (99)



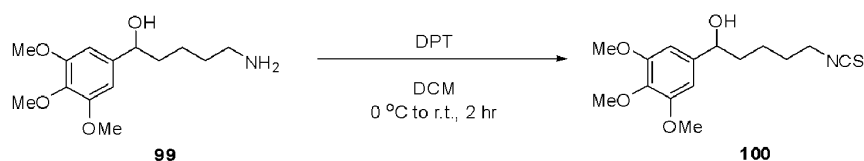
[0877]

[0878] 무수 tetrahydrofuran (20 mL)에 녹인 화합물 98 (366 mg, 1.29 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (10.3 mL, 10.3 mmol, 1M in diethyl ether)을 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 천천히 적가한 후, 3시간 동안 환류 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 상온으로 식히고 DCM로 희석시킨 후, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 을 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 별다른 정제 과정 없이 화합물99(250 mg, 72%, yellow oil)를 합성하였다.

[0879] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 6.57 (s, 2H), 4.65-4.68 (m, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (br, 1H),

2.69-2.72 (m, 2H), 1.49-1.71 (m, 6H).

[0880] (36) 5-Isothiocyanato-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pentan-1-ol (100)



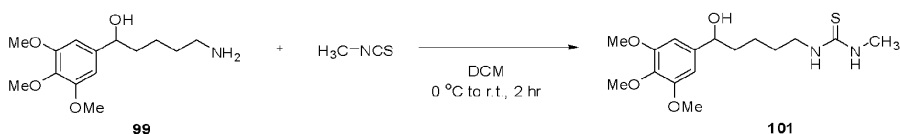
[0881]

[0882] 화합물 99 (100 mg, 0.371 mmol)을 DCM (2 mL)에 녹인 용액에 di-(2-pyridyl) thionocarbonate (86.2 mg, 0.371 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1)를 통하여 정제하여 화합물100(73.4 mg, 64%, yellow oil)를 합성하였다.

[0883] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.55 (s, 2H), 4.60 (br, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.51 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.28(br, 1H), 1.70-1.76(m, 6H).

[0884] ¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 153.2, 140.5, 137.1, 130.2, 77.4, 77.1, 76.7, 74.4, 60.8, 56.0, 44.9, 38.1, 29.8, 23.0.

[0885] (37) 1-[5-Hydroxy-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)pentyl]-3-methylthiourea (101)



[0886]

[0887] 화합물 99 (100 mg, 0.371 mmol)를 DCM (2 mL)에 녹인 용액에 methyl isothiocyanate (30.0 μl, 0.446 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 2)를 통하여 정제하여 화합물101(69.3 mg, 55%, colorless oil)를 합성하였다.

[0888] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.56 (s, 2H), 6.01-6.24 (m, 2H), 4.60 (br, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.43 (br, 2H), 2.98 (br, 3H), 2.62 (br, 1H), 1.24-1.64 (m, 6H).

[0889] ¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 182.2, 153.1, 140.7, 136.9, 102.6, 74.3, 60.8, 56.1, 44.2, 38.5, 28.7, 23.1, 14.1.

[0890] 17. 화합물 102 내지 123의 합성

[0891] (1) 1-{4-(2-Bromoethoxy)phenyl}-5-chloropentan-1-one (102)

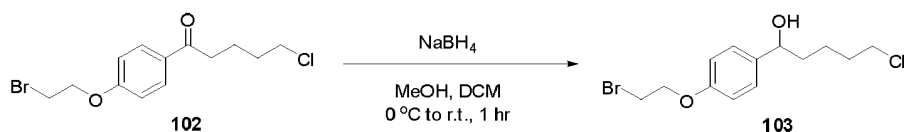


[0892]

[0893] AlCl_3 (796g, 5.97mmol)를 dichloromethane (10 mL)에 녹인 후, 5-Chlorovalerylchloride (771 μl , 5.97 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한다. 10분 후, β -bromophenetole (1.00 g, 4.97 mmol)을 DCM (10 mL)에 녹인 용액을 같은 온도에서 반응 용액에 천천히 적가 후, 상온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 얼음물에 붓는다. 혼합액을 포화된 Na_2CO_3 용액으로 추출한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 감압여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물 102 (1.58 g, quant., white solid)를 합성하였다.

[0894] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.93 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 6.96(d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 4.35(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.66(t, $J=6.2\text{Hz}$, 2H), 3.57-3.61(m, 2H), 2.94-2.99(m, 2H), 1.87-1.92(m, 4H).

[0895] (2) 1-{4-(2-Bromoethoxy)phenyl}-5-chloropentan-1-ol (103)

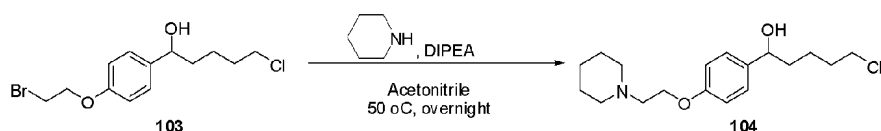


[0896]

[0897] 화합물 102 (1.58 g, 4.97 mmol)을 methanol (15 mL), DCM (15 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (282 mg, 7.46 mmol)를 0 °C에서 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1M HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석하고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 7 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물 103 (1.40 g, 87%, white solid)을 합성하였다.

[0898] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.28 (m, 2H), 6.88-6.91 (m, 2H), 4.63-4.64 (m, 1H), 4.29 (t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.63(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.51(t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.27-1.83(m, 7H).

[0899] (3) 5-Chloro-1-[4-{2-(piperidin-1-yl)ethoxy}phenyl]pentan-1-ol (104)

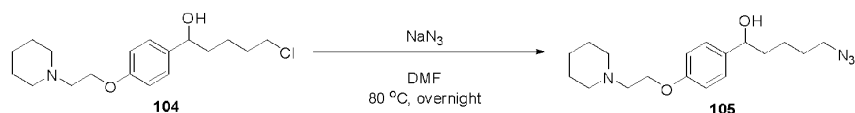


[0900]

[0901] 화합물 103 (1.39 g, 4.32 mmol)를 acetonitrile (30 mL)에 녹이고, piperidine (538 μl , 5.45 mmol)과 diisopropylethylamine (948 μl , 5.45 mmol)을 상온에서 천천히 적가시킨 후, 18시간 동안 50 °C에서 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 10 : 1)를 이용하여 화합물 104 (1.17 g, 83%, yellow oil)을 합성하였다.

[0902] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.26 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.10 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.51(t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 2.78(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 2.52(br, 4H), 1.42-1.83(m, 13H).

[0903] (4) 5-Azido-1-[4-{2-(piperidin-1-yl)ethoxy}phenyl]pentan-1-ol (105)



[0904]

[0905] 화합물 104 (1.58 g, 4.85 mmol)를 DMF (30 mL)에 녹인 용액에 sodium azide (630 mg, 9.70 mmol)를 상온에서 천천히 적가한 후, 80 °C에서 18시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 10 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물105(1.53 g, 95%, yellow oil)를 합성하였다.

[0906] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.26 (m, 2H), 6.86-6.89 (m, 2H), 4.59-4.63 (m, 1H), 4.08 (t, J=6.1Hz, 2H), 3.24(t, J=6.8Hz, 2H), 2.76(t, J=6.1Hz, 2H), 2.50(br, 4H), 1.44-1.84(m, 13H).

[0907] (6) 5-Amino-1-[4-{2-(piperidin-1-yl)ethoxy}phenyl]pentan-1-ol (106)

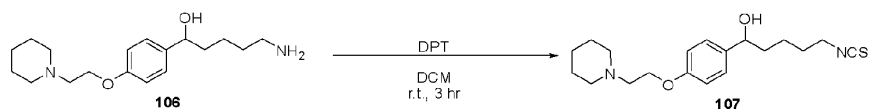


[0908]

[0909] 무수 DCM (3 mL)에 녹인 화합물 105 (150 mg, 0.451 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (993 μL, 0.993 mmol, 1.0 M in ether solution)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, Na₂SO₄ · 10H₂O을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 별다른 정제 과정 없이 화합물106(122 mg, 88%, colorless oil)를 합성하였다.

[0910] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23-7.26 (m, 2H), 6.86-6.88 (m, 2H), 4.60-4.63 (m, 1H), 4.09 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.76(t, J=6.1Hz, 2H), 2.67(t, J=6.7Hz, 2H), 2.50(br, 4H), 1.44-1.63(m, 15H).

[0911] (7) 5-Isothiocyanato-1-[4-{2-(piperidin-1-yl)ethoxy}phenyl]pentan-1-ol (107)



[0912]

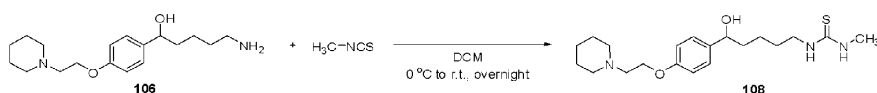
[0913] 화합물 106 (97.4 mg, 0.318 mmol)을 DCM (2 mL)에 녹인 용액에 di-(2-pyridyl) thionocarbonate (73.8 mg, 0.318 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (only EtOAc)를 통하여 정제하여 화합물107(72.1 mg, 50%, light yellow oil)를 합성하였다.

[0914] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.83(d, J=8.5Hz, 2H), 4.56-4.61(m, 1H), 4.02(t, J=6.1Hz, 2H), 3.48(t, J=6.6Hz, 2H), 2.88(br, 1H), 2.71(t, J=6.1Hz, 2H), 2.47(br, 4H), 1.25-1.71(m, 12H).

[0915] ¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 158.2, 136.9, 130.3, 127.0, 114.5, 73.6, 65.8, 57.8, 55.0, 44.9, 38.1, 29.8, 25.8, 24.1, 23.0.

[0916] m/z(M+1) 349.

[0917] (8) 1-[5-Hydroxy-5-{4-((2-(piperidin-1-yl)ethoxy))phenyl}pentyl]-3-methyl thiourea (108)



[0918]

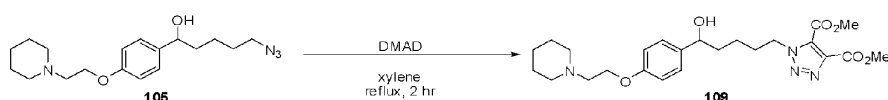
[0919] 화합물 106 (121 mg, 0.395 mmol)를 DCM (2 mL)에 녹인 용액에 methyl isothiocyanate (32.4 μ l, 0.474 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 18시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 10:1)를 통하여 정제하여 화합물108(99.0 mg, 66%, white solid like the foam)를 합성하였다.

[0920] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.23 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.87(d, J=8.6Hz, 2H), 5.86(br, 1H), 5.79(br, 1H), 4.61(dd, J=5.7, 7.3Hz, 1H), 4.10(t, J=6.0Hz, 2H), 3.41(br, 2H), 2.98-3.01(m, 3H), 2.78(t, J=6.0Hz, 2H), 2.52(br, 4H), 1.44-1.71(m, 13H).

[0921] ¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 182.2, 158.0, 137.2, 127.0, 114.4, 73.5, 65.6, 57.8, 54.9, 44.2, 38.4, 30.9, 28.7, 25.6, 24.0, 23.1.

[0922] m/z(M+1) 380.

[0923] (9) Dimethyl 1-[5-hydroxy-5-{4-((2-(piperidin-1-yl)ethoxy))phenyl}pentyl]-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate(109)



[0924]

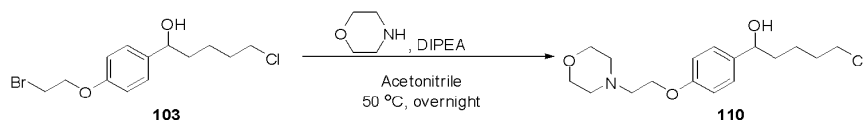
[0925] 화합물 105 (78.4 mg, 0.236 mmol)을 무수 xylene (2 mL)에 녹인 용액에 dimethyl acetylene dicarboxylate (31.0 μ l, 0.236 mmol)을 상온에서 적가한 후, 2시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 15 : 1)를 통하여 정제하여 화합물109(62.5 mg, 56%, brown oil)를 합성하였다.

[0926] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.83(d, J=8.6Hz, 2H), 4.54-4.57(m, 3H), 4.06(t, J=6.0Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.96(s, 3H), 2.76(t, J=6.0Hz, 2H), 2.52(br, 4H), 1.45-1.92(m, 13H).

[0927] ¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 160.5, 158.9, 158.1, 139.8, 136.9, 129.7, 126.9, 114.5, 73.5, 65.6, 57.7, 54.9, 53.4, 52.6, 50.5, 38.1, 30.0, 25.6, 23.9, 22.7.

[0928] m/z(M+1) 475.

[0929] (10) 5-Chloro-1-{4-(2-morpholinoethoxy)phenyl}pentan-1-ol (110)

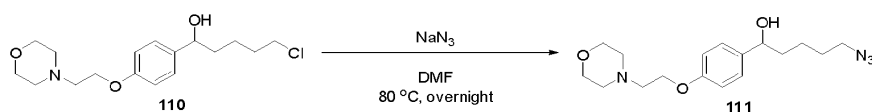


[0930]

[0931] 화합물 103 (300 mg, 0.933 mmol)를 acetonitrile (6 mL)에 녹이고, morpholine (102 μ l, 1.18 mmol)과 diisopropylethylamine (205 μ l, 1.18 mmol)을 상온에서 천천히 적가시킨 후, 18시간 동안 50 °C에서 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 20 : 1)를 이용하여 화합물110(259 mg, 85%, colorless oil)을 합성하였다.

[0932] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.26 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 4.58-4.64 (m, 1H), 4.10 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.70-3.74(m, 4H), 3.51(t, J=6.6Hz, 2H), 2.79(t, J=5.7Hz, 2H), 2.55-2.58(m, 4H), 1.57-1.81(m, 7H).

[0933] (11) 5-Azido-1-{4-(2-morpholinoethoxy)phenyl}pentan-1-ol (111)

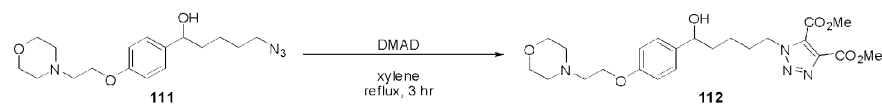


[0934]

[0935] 화합물 110 (259 mg, 0.789 mmol)를 DMF (6 mL)에 녹인 용액에 sodium azide (103 mg, 1.58 mmol)를 상온에서 천천히 적가한 후, 80 °C에서 18시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 15 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물111(226 mg, 85%, yellow oil)를 합성하였다.

[0936] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.25 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.88(d, J=8.6Hz, 2H), 4.62(t, J=6.6Hz, 1H), 4.10(t, J=5.7Hz, 2H), 3.73(t, J=4.6Hz, 4H), 3.25(t, J=6.8Hz, 2H), 2.80(t, J=5.7Hz, 2H), 2.57(t, J=4.4Hz, 4H), 1.38-1.88(m, 7H).

[0937] (12) Dimethyl 1-[5-hydroxy-5-{4-(2-morpholinoethoxy)phenyl}pentyl]-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate(112)



[0938]

[0939] 화합물 111 (73.2 mg, 0.219 mmol)을 무수 xylene (2 mL)에 녹인 용액에 dimethyl acetylene dicarboxylate (26.9 μ l, 0.219 mmol)을 상온에서 적가한 후, 3시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 20 : 1)를 통하여 정제하여 화합물112(86.2 mg, 83%, yellow oil)를 합성하였다.

[0940] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.85(d, J=8.6Hz, 2H), 4.54-4.60(m, 3H), 4.07(t, J=5.7Hz, 2H), 3.98(s, 3H), 3.96(s, 3H), 3.70(t, J=4.5Hz, 4H), 2.77(t, J=5.7Hz, 2H), 2.55(t, J=4.5Hz, 4H), 1.62-1.94(m, 4H), 1.38-1.49(m, 2H).

[0941] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 160.5, 158.9, 158.1, 139.8, 136.9, 129.7, 127.0, 114.5, 73.5, 66.8, 65.7,

57.5, 54.0, 53.4, 52.7, 50.4, 38.1, 30.0, 22.7.

[0942] m/z(M+1) 477.

[0943] (13) 5-Amino-1-{4-(2-morpholinoethoxy)phenyl}pentan-1-ol (113)

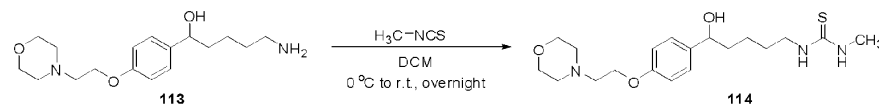


[0944]

[0945] DCM (3 mL)에 녹인 화합물 111(146 mg, 0.438 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (964 μ l, 0.964 mmol, 1.0 M in ether solution)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, Na₂SO₄ · 10H₂O을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물113(118 mg, 87%, colorless oil)를 합성하였다.

[0946] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.27 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 4.61-4.63 (m, 1H), 4.10 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.72-3.75(m, 4H), 2.80(t, J=5.7Hz, 2H), 2.68(t, J=6.7Hz, 2H), 2.55-2.60(m, 4H), 1.44-1.48(m, 9H).

[0947] (14) 1-[5-Hydroxy-5-{4-(2-morpholinoethoxy)phenyl}pentyl]-3-methyl thiourea (114)



[0948]

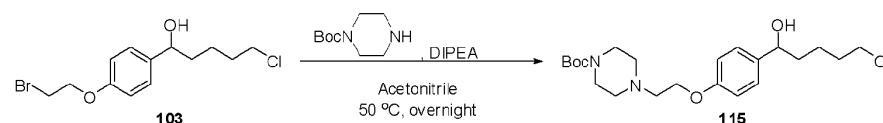
[0949] 화합물 113 (117 mg, 0.379 mmol)를 DCM (2 mL)에 녹인 용액에 methyl isothiocyanate (31.1 μ l, 0.455 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 15:1)를 통하여 정제하여 화합물114(102 mg, 71%, white oil)를 합성하였다.

[0950] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.85(d, J=8.6Hz, 2H), 6.38(br, 1H), 6.23(br, 1H), 4.57-4.60(m, 1H), 4.07(t, J=5.6Hz, 2H), 3.67-3.70(m, 4H), 3.21-3.53(m, 3H), 2.94(br, 3H), 2.76(t, J=5.6Hz, 2H), 2.51-2.56(m, 4H), 1.53-1.60(m, 6H).

[0951] ¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 182.0, 158.0, 137.2, 127.0, 114.4, 73.6, 66.7, 65.7, 57.5, 54.0, 44.2, 38.4, 30.8, 28.7, 23.1.

[0952] m/z(M+1) 382.

[0953] (15) tert-Butyl 4-[2-{4-(5-chloro-1-hydroxypentyl)phenoxy}ethyl]piperazin -1-carboxylate (115)



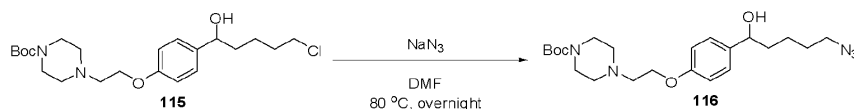
[0954]

[0955] 화합물 103 (500 mg, 1.56 mmol)를 acetonitrile (10 mL)에 녹이고, 1-Boc-piperazine (347 mg, 1.87 mmol)과 diisopropylethylamine (325 μ l, 1.87 mmol)을 상온에서 천천히 적가 시킨 후, 18시간 동안 50 °C에서 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로

건조, 여과 후 농축시킨다. 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 15 : 1)를 이용하여 화합물115(318 mg, 48%, colorless oil)을 합성하였다.

[0956] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.26 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 4.62-4.63 (m, 1H), 4.09-4.13 (m, 2H), 3.51 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 3.44-3.47(m, 4H), 2.81(t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.51-2.54(m, 4H), 1.67-2.04(m, 5H), 1.30-1.46(m, 10H).

[0957] (16) tert-Butyl 4-[2-{4-(5-azido-1-hydroxypentyl)phenoxy}ethyl]piperazine-1-carboxylate (116)

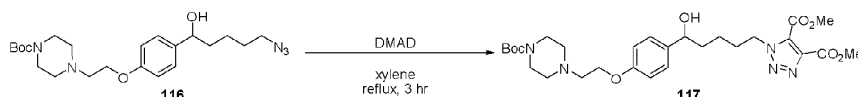


[0958]

[0959] 화합물 115 (318 mg, 0.745 mmol)를 DMF (4 mL)에 녹인 용액에 sodium azide (96.8 mg, 1.49 mmol)를 상온에서 천천히 적가한 후, 80 °C에서 18시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 15 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물116(266 mg, 82%, colorless oil)를 합성하였다.

[0960] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.24-7.27 (m, 2H), 6.87-6.89 (m, 2H), 4.60-4.72 (m, 1H), 4.10 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.43-3.47(m, 4H), 3.25(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.81(t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.50-2.54(m, 4H), 1.51-1.65(m, 7H), 1.46(s, 9H).

[0961] (17) Dimethyl 1-[5-{4-{2-((4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl))ethoxy}phenyl}-5-hydroxypentyl]-1H-1,2,3-triazole-4,5 dicarboxylate(117)



[0962]

[0963] 화합물 116 (100 mg, 0.231 mmol)을 무수 xylene (2 mL)에 녹인 용액에 dimethyl acetylene dicarboxylate (28.4 μL , 0.231 mmol)을 상온에서 적가한 후, 3시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (only EtOAc)를 통하여 정제하여 화합물117(86.0 mg, 62%, yellow oil)를 합성하였다.

[0964] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.21-7.24 (m, 2H), 6.84-6.87 (m, 2H), 4.54-4.58 (m, 3H), 4.08 (br, 2H), 3.95-3.98 (m, 6H), 3.43 (br, 4H), 2.78-2.79 (m, 2H), 2.51 (br, 4H), 2.31 (br, 1H), 1.90-1.94 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.24- 1.27 (m, 2H).

[0965] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 160.5, 158.9, 158.1, 154.6, 139.8, 136.9, 129.7, 127.0, 114.5, 79.6, 73.6, 65.8, 60.3, 57.2, 53.4, 53.3, 52.6, 50.4, 38.1, 30.0, 28.4, 22.7.

[0966] $m/z(\text{M}+1)$ 576.

[0967] (18) tert-Butyl 4-[2-{4-(5-amino-1-hydroxypentyl)phenoxy}ethyl]piperazine-1-carboxylate (118)

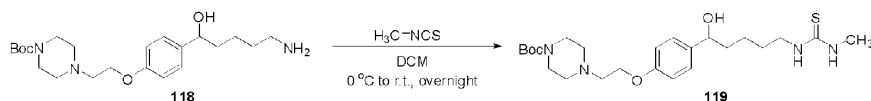


[0968]

[0969] 무수 DCM (3 mL)에 녹인 화합물 116 (166 mg, 0.388 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (842 μ l, 0.842 mmol, 1.0 M in ether solution)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, Na₂SO₄ · 10H₂O을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물118(134 mg, 86%, colorless oil)를 합성하였다.

[0970] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.27 (m, 2H), 6.85-6.89 (m, 2H), 4.56-4.67 (m, 1H), 4.10 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.42-3.46(m, 4H), 2.81(t, J=5.7Hz, 2H), 2.67(t, J=6.7Hz, 2H), 2.50-2.54(m, 4H), 1.50-1.91(m, 9H), 1.46(s, 9H).

[0971] (19) tert-Butyl 4-[2-{4-((1-hydroxy-5-(3-methylthioureido)pentyl))phenoxy}ethyl] piperazine-1-carboxylate (119)



[0972]

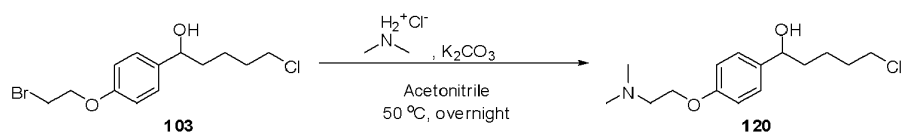
[0973] 화합물 118 (133 mg, 0.326 mmol)를 DCM (3 mL)에 녹인 용액에 methyl isothiocyanate (26.8 μ l, 0.392 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 15 : 1)를 통하여 정제하여 화합물119(127 mg, 81%, white solid like foam)를 합성하였다.

[0974] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.22 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.84(d, J=8.4Hz, 2H), 6.44(br, 1H), 6.30(br, 1H), 4.52-4.63(m, 1H), 4.06(t, J=5.4Hz, 2H), 3.40-3.43(m, 6H), 2.95(br, 3H), 2.77(t, J=5.4Hz, 2H), 2.48(t, J=4.7Hz, 4H), 1.52-1.84(m, 4H), 1.44(s, 9H), 1.23-1.26(m, 2H).

[0975] ¹³C-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 182.2, 157.9, 154.7, 137.2, 127.0, 114.4, 79.7, 73.5, 65.8, 60.4, 57.1, 53.3, 44.2, 38.4, 30.9, 28.8, 28.4, 23.1.

[0976] m/z(M+1) 481.

[0977] (20) 5-Chloro-1-[4-{2-(dimethylamino)ethoxy}phenyl]pentan-1-ol (120)



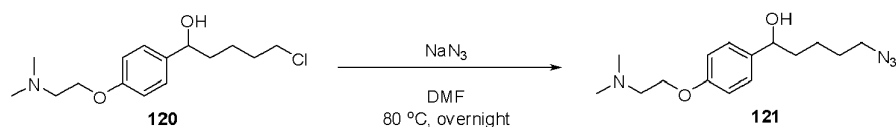
[0978]

[0979] 화합물 103 (227 mg, 0.705 mmol)를 acetonitrile (5 mL)에 녹이고, dimethylamine hydrochloride (86.1 mg, 1.06 mmol)과 potassium carbonate (292 mg, 2.11 mmol)을 상온에서 천천히 적가시킨 후, 18시간 동안 50 °C에서 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 10 : 1)를 이용하여 화합물

120(85.5 mg, 43%, colorless oil)을 합성하였다.

[0980] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 6.85(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 4.57-5.59(m, 1H), 4.00(t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.50(t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 2.78(br, 1H), 2.69(t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.30(s, 3H), 1.66-1.82(m, 7H).

[0981] (21) 5-Azido-1-[4-{2-(dimethylamino)ethoxy}phenyl]pentan-1-ol (121)

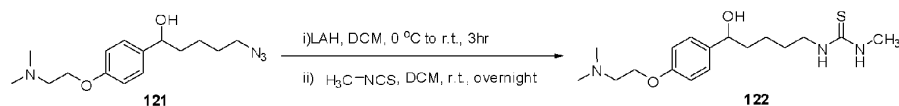


[0982]

[0983] 화합물 120 (129 mg, 0.452 mmol)를 DMF (3 mL)에 녹인 용액에 sodium azide (58.8 mg, 0.905 mmol)를 상온에서 천천히 적가한 후, 80 °C에서 18시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 10 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물121(105 mg, 79%, light yellow oil)를 합성하였다.

[0984] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.23-7.26 (m, 2H), 6.87-6.91 (m, 2H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.05 (t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.24(t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.72(t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.33(s, 6H), 1.59-1.82(m, 7H).

[0985] (22) 1-[5-{4-((2-(Dimethylamino)ethoxy))phenyl}-5-hydroxypentyl]-3-methyl thiourea (122)



[0986]

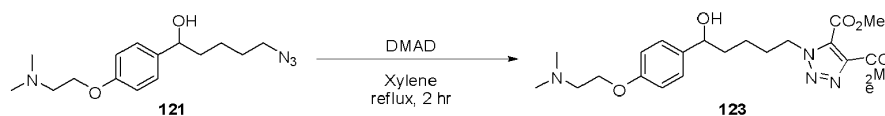
[0987] 무수 DCM (2 mL)에 녹인 화합물 121(70.0 mg, 0.239 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (527 μl , 0.527 mmol, 1.0 M in ether solution)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM (3 mL)에 녹이고 methyl isothiocyanate (16.3 μl , 0.239 mmol)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 18시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 10 : 1)를 통하여 정제하여 화합물122(42.1 mg, 52% for 2 steps, light yellow oil)를 합성하였다.

[0988] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.85(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.32(br, 1H), 6.18(br, 1H), 4.57-4.59(m, 1H), 4.01(t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.21-3.58(m, 3H), 2.96(br, 3H), 2.70(t, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.29(s, 6H), 1.25-1.78(m, 6H).

[0989] $^{13}\text{C-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 182.3, 158.1, 137.2, 127.0, 114.4, 73.6, 65.8, 58.2, 45.7, 44.3, 38.4, 30.9, 28.7, 23.1.

[0990] $m/z(\text{M}+1)$ 340.

[0991] (23) Dimethyl 1-[5-{4-((2-(dimethylamino)ethoxy))phenyl}-5-hydroxypentyl]-1H-1,2,3-triazole-4,5-dicarboxylate (123)



[0992]

[0993]

화합물 121 (35.0 mg, 0.120 mmol)을 무수 xylene (2 mL)에 녹인 용액에 dimethyl acetylene dicarboxylate (14.7 μ l, 0.120 mmol)을 상온에서 적가한 후, 2시간 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 10 : 1)를 통하여 정제하여 화합물123(15.9 mg, 31%, yellow oil)를 합성하였다.

[0994]

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.87(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 4.53-4.61(m, 3H), 4.04(t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.98(s, 3H), 3.96(s, 3H), 2.73(t, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.33(s, 6H), 2.23(br, 1H), 1.25-1.94(m, 6H).

[0995]

$m/z(M+1)$ 435.

[0996]

18. 화합물 124 내지 141의 합성

[0997]

(1) 5-bromo-1-(4-methoxyphenyl)pentan-1-one (124)



[0998]

[0999]

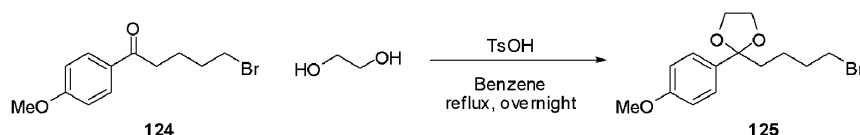
AlCl_3 (4.62g, 34.7mmol)를 DCM (55 mL)에 녹인 후, 5-bromovalerylchloride (3.71 mL, 27.7 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한다. 10분 후, anisole (2.50 g, 23.1 mmol)을 같은 온도에서 반응 용액에 천천히 적가 후, 상온에서 두 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 얼음물에 붓는다. 혼합액을 포화된 Na_2CO_3 용액으로 추출한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 감압여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 15 : 1)를 이용하여 하얀색 고체형태의 화합물124(6.27 g, quant)를 합성하였다.

[1000]

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.97(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 3.91(s, 3H), 3.49(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.00(t, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 1.93-2.02(m, 4H).

[1001]

(2) 2-(4-bromobutyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolane (125)



[1002]

[1003]

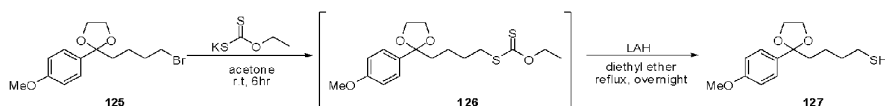
Ethylene glycol (2.58 mL, 46.2 mmol), p-toluenesulfonic acid (221 mg, 1.16 mmol), 화합물 124 (6.27 g, 23.1 mmol)를 benzene (120 mL)에 녹인 후, dean-stark을 이용하여 이틀 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식힌다. 반응 용액을 감압 농축시키고, DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 투명한 오일형태의 화합물 125(5.54 g, 76%)를 합성하였다.

[1004] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.90(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.01-4.06(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.78-3.81(m, 2H), 3.40(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.85-1.96(m, 4H), 1.49-1.55(m, 2H).

[1005] (3) 화합물 126

[1006] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.90(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 4.66(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 4.01-4.06(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.78-3.81(m, 2H), 3.10(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.93(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 1.68-1.73(m, 2H), 1.48-1.52(m, 4H).

[1007] (4) 4-(2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl)butane-1-thiol (127)

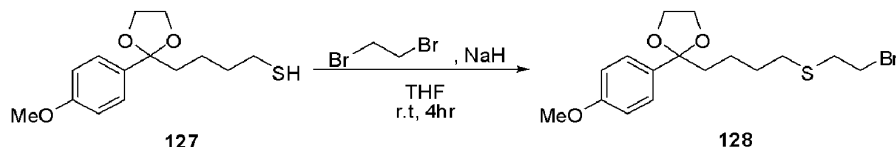


[1008]

[1009] Potassium ethylxanthate (1.12 g, 6.99 mmol)를 acetone (15 mL)으로 녹인 용액에 acetone (6 mL)에 녹여진 화합물 125 (2.00 g, 6.35 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 상온에서 6시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 여과 한 다음, 30분 동안 60 °C에서 농축시킨다. 합성한 화합물 126을 무수 diethyl ether (35 mL)에 녹인 용액에 lithium aluminum hydride (14.7 mL, 14.7mmol, 1M in diethyl ether solution)를 적가한 후 하루 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 시킨다. 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 투명한 오일 형태의 화합물 127(376 mg, 22% for 2 steps)를 합성하였다.

[1010] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.90(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.01-4.06(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.78-3.81(m, 2H), 2.51(q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.93(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 1.55-1.65(m, 2H), 1.43-1.51(m, 2H), 1.34(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H).

[1011] (5) 2-(4-(2-bromoethylthio)butyl)-2-(4-methoxyphenyl)-1,3-dioxolane (128)

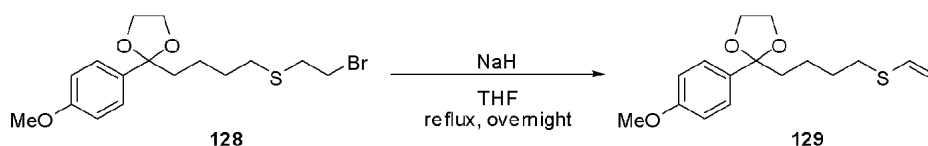


[1012]

[1013] Sodium hydride (67.2 mg, 1.54 mmol)를 무수 THF (6 mL)에 녹인 현탁액에 무수 THF (7 mL)에 녹여진 화합물 127 (375 mg, 1.40 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 30분 동안 교반한다. 30분 후, 같은 조건에서 1,2-dibromoethane (150 μL , 1.68 mmol)를 천천히 적가 후, 상온에서 네 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, EtOAc로 희석시킨 다음, 증류수로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 밝은 노란빛이 도는 오일형태의 화합물 128(152 mg, 29%)를 합성하였다.

[1014] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.90(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 4.01-4.06(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.78-3.81(m, 2H), 3.48(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2.93(t, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 2.54(t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.93(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 1.55-1.65(m, 2H), 1.49-1.50(m, 2H).

[1015] (6) 2-(4-methoxyphenyl)-2-(4-(vinylthio)butyl)-1,3-dioxolane (129)

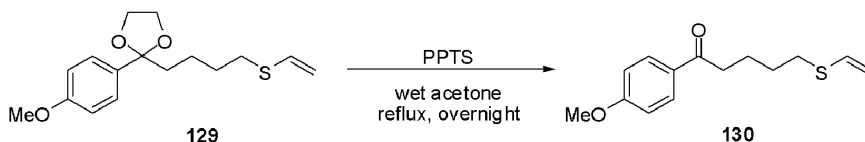


[1016]

[1017] Sodium hydride (21.0 mg, 0.480 mmol)를 무수 THF (2.3 mL)에 녹인 현탁액에 무수 THF (3.2 mL)에 녹여진 화합물 128 (150 mg, 0.400 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 하루 동안 환류 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식히고 EtOAc로 희석시킨 다음, 증류수로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 투명한 오일형태의 화합물 129(80.0 mg, 68%)를 합성하였다.

[1018] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.90(d, J=8.8Hz, 2H), 6.63(dd, J=10.1, 16.7Hz, 1H), 5.20(d, J=10.1Hz, 1H), 5.10(d, J=16.7Hz, 2H), 4.01-4.06(m, 2H), 3.82(s, 3H), 3.78-3.81(m, 2H), 2.68(t, J=7.4Hz, 2H), 1.93(t, J=8.0Hz, 2H), 1.53-1.68(m, 2H), 1.45-1.52(m, 2H)

[1019] (7) 1-(4-methoxyphenyl)-5-(vinylthio)pentan-1-one (130)

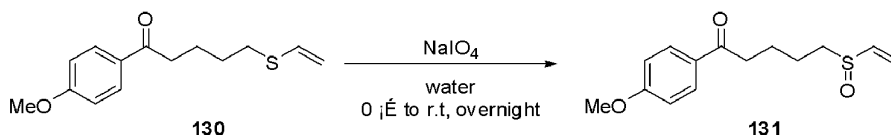


[1020]

[1021] 화합물 129 (80.0 mg, 0.270 mmol)을 acetone/water (5/1 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (27.6 mg, 0.110 mmol)을 적가하고 하루 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식힌 다음 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 하얀색 고체형태의 화합물 130(19.6 mg, 29%)를 합성하였다.

[1022] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.97 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.97(d, J=8.6Hz, 2H), 6.39(dd, J=10.1, 16.7Hz, 1H), 5.22(d, J=10.1Hz, 1H), 5.14(d, J=16.7Hz, 1H), 3.82(s, 3H), 2.99(t, J=7.0Hz, 2H), 2.78(t, J=7.1Hz, 2H), 1.82-1.94(m, 2H), 1.65-1.80(m, 2H).

[1023] (8) 1-(4-methoxyphenyl)-5-(vinylsulfinyl)pentan-1-one (131)



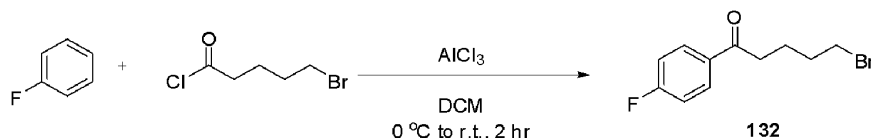
[1024]

[1025] Sodium metaperiodate (16.7 mg, 0.078 mmol)를 water (300 μL)에 녹인 용액에 70% ethanol 수용액 (220 μL)에 녹여진 화합물 130 (19.6 mg, 0.078 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 같은 조건에서 네 시간 동안 교반한 다음, 상온에서 하루 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, ethanol을 적가한 다음, 용액을 여과한 후 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (only EtOAc)를 이용하여 하얀색 고체형태의 화합물 131(13.0 mg, 63%)를 합성하였다.

[1026] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.97(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.65(dd, $J=9.8$, 16.5Hz, 1H), 6.13(d, $J=16.5$, 1H), 6.00(d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.00-3.02(m, 2H), 2.78-2.90(m, 1H), 2.70-2.77(m, 1H), 1.78-1.94(m, 4H).

[1027] ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3) δ 198.0, 163.5, 140.5, 130.3, 122.1, 113.8, 55.5, 53.2, 37.6, 23.4, 21.6.

[1028] (9) 5-chloro-1-(4-fluorophenyl)pentan-1-one (132)

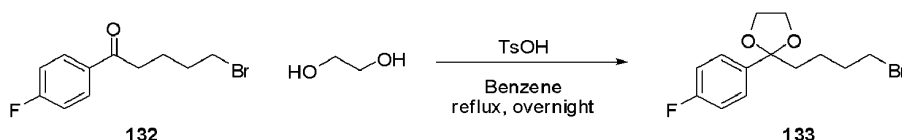


[1029]

[1030] AlCl_3 (832 mg, 6.24 mmol)를 DCM (28 mL)에 녹인 후, 5-bromovalerylchloride (0.830 mL, 6.24 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한다. 10분 후, fluorobenzene (500 mg, 5.20 mmol)을 같은 온도에서 반응 용액에 천천히 적가한 후, 상온에서 2시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 얼음물에 붓는다. 혼합액을 포화된 Na_2CO_3 용액으로 추출한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 감압여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 밝은 노란빛이 도는 오일형태의 화합물 132(876 mg, 65%)를 합성하였다.

[1031] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.97-8.01 (m, 2H), 7.12-7.15 (m, 2H), 3.46 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.99(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.90-1.97(m, 4H).

[1032] (10) 2-(4-bromobutyl)-2-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxolane (133)

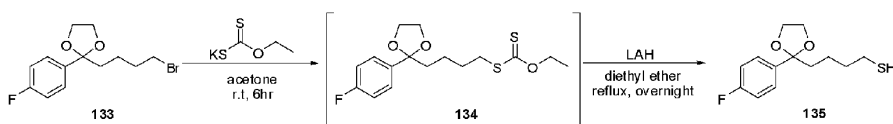


[1033]

[1034] Ethylene glycol (1.30 mL, 23.2 mmol), p-toluenesulfonic acid (110 mg, 0.581 mmol), 화합물 132 (3.01 g, 11.6 mmol)를 benzene (100 mL)에 녹인 후, dean-stark을 이용하여 이틀 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식힌다. 반응 용액을 감압 농축시키고, DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 15 : 1)를 이용하여 밝은 노란빛이 도는 오일형태의 화합물 133(2.13 g, 61%)를 합성하였다.

[1035] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.47 (m, 2H), 7.06 (t, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 4.03-4.08 (m, 2H), 3.77-3.85 (m, 2H), 3.40 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.95(m, 4H), 1.46-1.55(m, 2H).

[1036] (11) 4-(2-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxolan-2-yl)butane-1-thiol (135)



[1037]

[1038] Potassium ethylxanthate (705 mg, 4.40 mmol)를 acetone (5 mL)으로 녹인 용액에 acetone (8 mL)에 녹여진 화

합물 133 (1.21 g, 4.00 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 상온에서 6시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 여과 한 다음, 30분 동안 60 °C에서 농축시킨다. 합성한 화합물 134을 무수 diethyl ether (22 mL)에 녹인 용액에 lithium aluminum hydride (8.40 mL, 8.40 mmol, 1M in diethyl ether solution)을 적가한 후 하루 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 시킨다. 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, Na₂SO₄ · 10H₂O을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 투명한 오일형태의 화합물 135(596 mg, 58% for 2 steps)를 합성하였다.

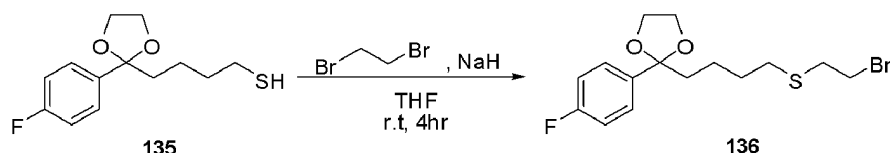
(12) 화합물 134

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.47 (m, 2H), 6.97-7.08 (m, 2H), 4.58-4.70 (m, 2H), 3.99-4.07 (m, 2H), 3.74-3.81 (m, 2H), 3.02-3.13 (m, 2H), 1.85-1.96 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.48-1.52 (m, 5H).

(13) 화합물 135

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.47 (m, 2H), 7.05 (t, J=8.7Hz, 2H), 4.03-4.07(m, 2H), 3.77-3.81(m, 2H), 2.48-2.56(q, J=7.4Hz, 2H), 1.91(t, J=8.0Hz, 2H), 1.58-1.68(m, 2H), 1.40-1.51(m, 2H), 1.34(t, J=7.8Hz, 1H).

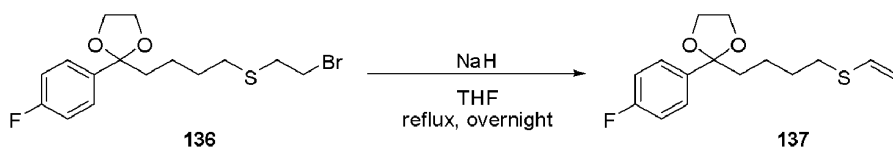
(14) 2-(4-(2-bromoethylthio)butyl)-2-(4-fluorophenyl)-1,3-dioxolane (136)



Sodium hydride (151 mg, 3.47 mmol)를 무수 THF (13 mL)에 녹인 현탁액에 무수 THF (16 mL)에 녹여진 화합물 135 (806 mg, 3.15 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 30분 동안 교반한다. 30분 후, 같은 조건에서 1,2-dibromoethane (0.330 mL, 3.78 mmol)를 천천히 적가 후, 상온에서 네 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, EtOAc로 희석시킨 다음, 증류수로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 노란빛이 도는 오일형태의 화합물 136(448 mg, 39%)를 합성하였다.

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.47 (m, 2H), 7.05 (t, J=8.7Hz, 2H), 4.03-4.07(m, 2H), 3.77-3.81(m, 2H), 3.48(dd, J=8.3, 8.5Hz, 2H), 2.93(dd, J=8.3, 8.5Hz, 2H), 2.55(t, J=7.3Hz, 2H), 1.92(t, J=8.0Hz, 2H), 1.50-1.66(m, 2H), 1.42-1.49(m, 2H).

(15) 2-(4-fluorophenyl)-2-(4-(vinylthio)butyl)-1,3-dioxolane (137)

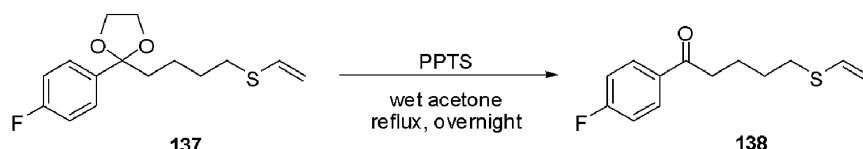


Sodium hydride (64.6 mg, 1.48 mmol)를 무수 THF (7 mL)에 녹인 현탁액에 무수 THF (10 mL)에 녹여진 화합물 136 (448 mg, 1.23 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 하루 동안 환류 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후,

용액을 상온까지 식히고 EtOAc로 희석시킨 다음, 증류수로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 16 : 1)를 이용하여 노란빛이 도는 오일형태의 화합물 137(214 mg, 62%)를 합성하였다.

[1050] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.47 (m, 2H), 7.05 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.36(dd, $J=10.1$, 16.7Hz, 1H), 5.20(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 5.11(d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 4.03-4.07(m, 2H), 3.77-3.81(m, 2H), 2.69(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.93(t, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 1.61-1.69(m, 2H), 1.45-1.53(m, 2H).

[1051] (16) 1-(4-fluorophenyl)-5-(vinylthio)pentan-1-one (138)

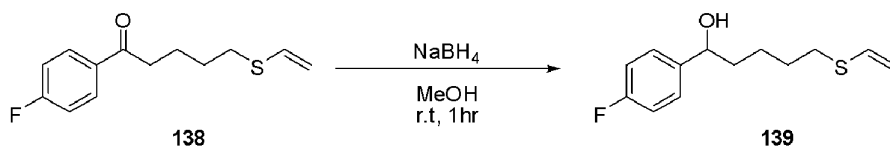


[1052]

[1053] 화합물 137 (100 mg, 0.350 mmol)을 acetone/water (7.5/1.5 mL)에 녹인 용액에 pyridinium p-toluenesulfonate (40.2 mg, 0.160 mmol)을 적가하고 하루 동안 환류 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 상온까지 식힌 다음 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 16 : 1)를 이용하여 하얀색 고체형태의 화합물 138(38.5 mg, 39%)를 합성하였다.

[1054] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.00-8.05 (m, 2H), 7.17 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.40(dd, $J=10.1$, 16.7Hz, 1H), 5.24(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 5.15(d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 3.02(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 2.79(t, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.86-1.94(m, 2H), 1.75-1.83(m, 2H).

[1055] (17) 1-(4-fluorophenyl)-5-(vinylthio)pentan-1-ol (139)

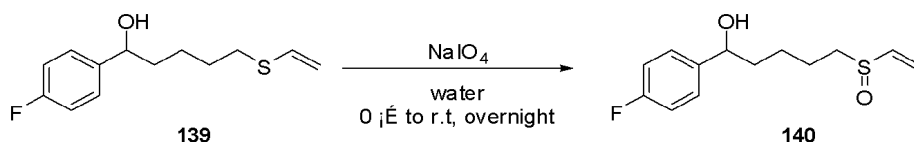


[1056]

[1057] 화합물 138(25.7 mg, 0.110 mmol)을 MeOH (4.5 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (6.43 mg, 0.170 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1N HCl 용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 EtOAc로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 투명한 오일형태의 화합물 139(26.1 mg, 99%)를 합성하였다.

[1058] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.37 (m, 2H), 7.07 (t, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.37(dd, $J=10.1$, 16.7Hz, 1H), 5.22(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 5.12(d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 4.71(br, 1H), 2.72(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.83-1.84(m, 2H), 1.69-1.74(m, 4H).

[1059] (18) 1-(4-fluorophenyl)-5-(vinylsulfinyl)pentan-1-ol (140)



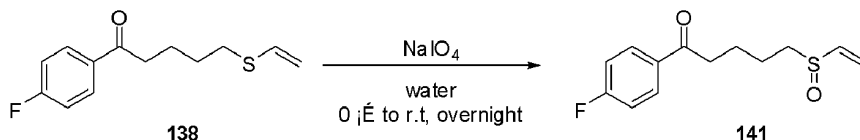
[1060]

[1061] Sodium metaperiodate (23.5 mg, 0.110 mmol)를 water (400 μ l)에 녹인 용액에 70% ethanol 수용액 (300 μ l)에 녹여진 화합물 139 (25.8 mg, 0.110 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 같은 조건에서 4시간 동안 교반한 다음, 상온에서 하루 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, ethanol을 적가한 다음, 용액을 여과 후 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (only EtOAc)를 이용하여 하얀색 오일형태의 화합물 140(15.2 mg, 54%)를 합성하였다.

[1062] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.35 (m, 2H), 7.05 (t, J=8.6Hz, 2H), 6.59(dd, J=9.8Hz, 1H), 6.09(d, J=16.5Hz, 1H), 5.97(d, J=9.8Hz, 1H), 4.69(t, J=6.4Hz, 1H), 2.60-2.77(m, 3H), 1.67-1.89(m, 4H), 1.44-1.63(m, 2H).

[1063] ¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) δ 162.3, 140.3, 127.5, 122.2, 115.4, 115.2, 73.4, 53.1, 38.6, 24.9, 21.7.

[1064] (19) 1-(4-fluorophenyl)-5-(vinylsulfinyl)pentan-1-one (141)



[1065]

[1066] Sodium metaperiodate (34.2 mg, 0.160 mmol)를 water (580 μ l)에 녹인 용액에 70% ethanol 수용액 (400 μ l)에 녹여진 화합물 138 (37.8 mg, 0.160 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 같은 조건에서 네 시간 동안 교반한 다음, 상온에서 하루 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, ethanol을 적가한 다음, 용액을 여과 후 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (only EtOAc)를 이용하여 하얀색 고체형태의 화합물 141(24.5 mg, 60%)를 합성하였다.

[1067] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.98-8.03 (m, 2H), 7.16 (t, J=8.6Hz, 2H), 6.64(dd, J=9.8, 16.5Hz, 1H), 6.13(d, J=16.5Hz, 1H), 6.50(d, J=9.8Hz, 1H), 3.02-3.06(m, 2H), 2.78-2.90(m, 1H), 2.70-2.76(m, 1H), 1.81-1.97(m, 4H).

[1068] ¹³C NMR (300MHz, CDCl₃) δ 197.8, 162.3, 140.4, 130.7, 122.2, 115.9, 115.6, 53.0, 37.9, 23.1, 21.5.

[1069] 19. 화합물 142 내지 157의 합성

[1070] (1) 3-bromo-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one (142)

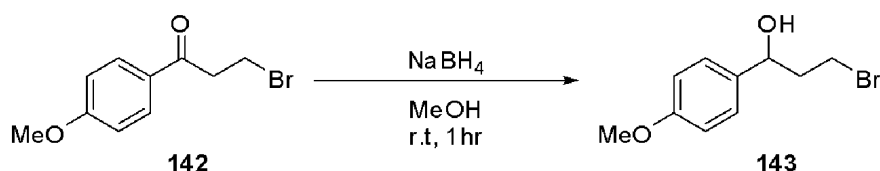


[1071]

[1072] AlCl_3 (3.70g, 27.7mmol)를 DCM (55 mL)에 녹인 후, 3-bromopropionyl chloride (2.76 mL, 27.7 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한다. 10분 후, anisole (2.51 mL, 23.1 mmol)을 같은 온도에서 반응 용액에 천천히 적가 후, 상온에서 두 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 얼음물에 붓는다. 혼합액을 포화된 Na_2CO_3 용액으로 추출한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 감압여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 밝은 갈색빛이 도는 고체형태의 화합물 142 (3.89 g, 69%)를 합성하였다.

[1073] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.99(d, J=8.9Hz, 2H), 3.92(s, 3H), 3.78(t, J=6.8Hz, 2H), 3.56(t, J=6.9Hz, 2H).

[1074] (2) 3-bromo-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol (143)

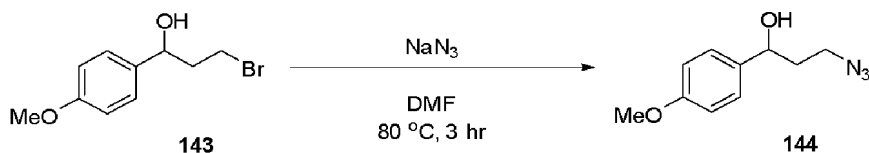


[1075]

[1076] 화합물 142 (500 mg, 2.06 mmol)을 MeOH (10 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (117 mg, 3.09 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1N HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 EtOAc로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 투명한 오일형태의 화합물 143 (478 mg, 95%)를 합성하였다.

[1077] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.34 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.94(d, J=8.6Hz, 2H), 4.89-4.94(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.57-3.65(m, 1H), 3.40-3.47(m, 1H), 2.33-2.41(m, 1H), 2.18-2.23(m, 1H), 1.89(d, J=3.1Hz, 1H).

[1078] (3) 3-azido-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol (144)

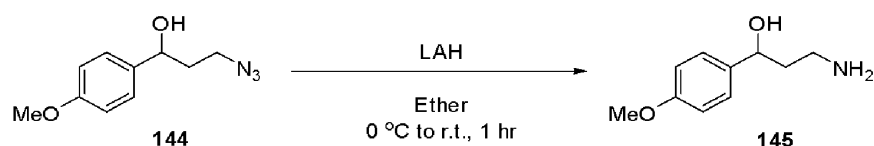


[1079]

[1080] 화합물 143 (109 mg, 0.440 mmol)를 DMF (2.2 mL)에 녹인 용액에 sodium azide (57.2 mg, 0.880 mmol)를 상온에서 천천히 적가한 후, 80 °C에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 이용하여 투명한 오일형태의 화합물 144 (88.5 g, 97%)를 합성하였다.

[1081] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.34 (m, 2H), 6.92-6.95 (m, 2H), 4.80-4.86 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.48-3.56 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 2.01-2.15 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 2H).

[1082] (4) 3-amino-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol (145)

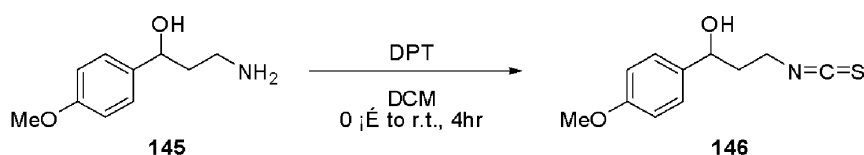


[1083]

[1084] Diethyl ether (2 mL)에 녹인 화합물 144 (82.8 mg, 0.400 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (800 μ l, 0.800 mmol, 1M in diethyl ether solution)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 한시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, Na₂SO₄ · 10H₂O을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 별다른 정제 과정 없이 하얀색 고체형태의 화합물 145 (67.6 mg, 93%)를 합성하였다.

[1085] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.91-6.94(m, 2H), 4.94-4.98(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.11-3.19(m, 1H), 2.94-3.03(m, 1H), 1.73-1.91(m, 3H).

[1086] (5) 3-isothiocyanato-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol (146)



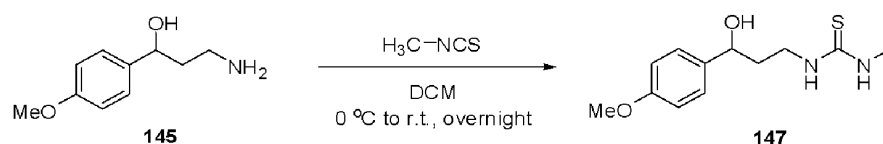
[1087]

[1088] 화합물 145 (33.5 mg, 0.180 mmol)를 DCM (1 mL)에 녹인 용액에, di-2-pyridyl thiono-carbonate (52.1 mg, 0.220 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 3 : 1)를 이용하여 투명한 오일형태의 146 (40.2 mg, quant)를 합성하였다.

[1089] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.33 (m, 2H), 6.92-6.96 (m, 2H), 4.80-4.85 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.71-3.80(m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 1.99-2.18 (m, 3H).

[1090] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 159.4, 135.3, 130.1, 127.1, 114.2, 70.8, 55.4, 42.0, 38.6.

[1091] (6) 1-(3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl)-3-methylthiourea (147)



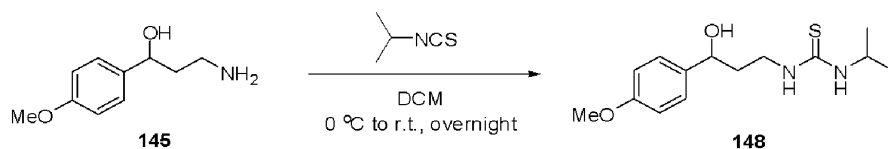
[1092]

[1093] 화합물 145 (33.0 mg, 0.180 mmol)를 DCM (500 μ l)에 녹인 용액에, DCM (500 μ l)에 녹인 methyl thiocyanate (16.6 mg, 0.220 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc : DCM = 1 : 3 : 1)를 이용하여 하얀색 고체형태의 화합물 147(45.6 mg, quant)를 합성하였다.

[1094] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 7.41 (br, 2H), 7.24 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.88(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.20(d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.55(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.34(br, 2H), 2.80(br, 3H), 1.77(br, 2H).

[1095] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, MeOD) δ 159.1, 136.6, 126.8, 113.3, 71.2, 54.3, 37.9

[1096] (7) 1-(3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl)-3-isopropylthiourea (148)



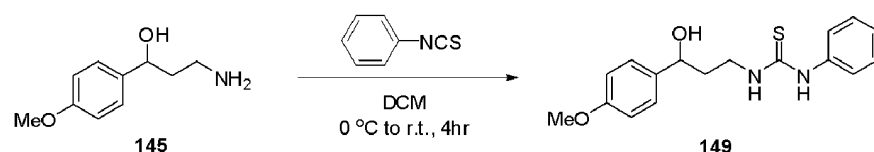
[1097]

[1098] 화합물 145 (32.0 mg, 0.180 mmol)를 DCM (1 mL)에 녹인 용액에, isopropyl isothiocyanate (24.2 μl , 0.220 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 3)를 이용하여 하얀색 오일형태의 화합물 148(49.0 mg, 96%)를 합성하였다.

[1099] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.28(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.89(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.62(br, 1H), 6.12(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 4.78(br, 1H), 4.05-4.14(br, 1H), 3.81-3.95(br, 1H), 3.87(s, 3H), 3.46-3.57(br, 1H), 3.17(br, 1H), 1.91-1.97(m, 2H), 1.23(dd, $J=1.5, 6.4\text{Hz}$, 6H)

[1100] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 180.2, 159.2, 135.9, 126.9, 113.9, 72.2, 55.3, 38.1, 29.7, 22.6, 22.5.

[1101] (8) 1-(3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl)-3-phenylthiourea (149)



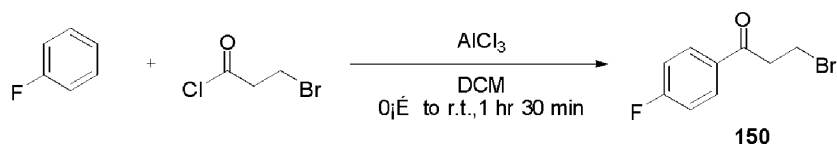
[1102]

[1103] 화합물 145 (36.1 mg, 0.200 mmol)를 DCM (1 mL)에 녹인 용액에, phenyl isothiocyanate (29.3 μl , 0.240 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1)를 이용하여 하얀색 오일형태의 화합물 149 (53.4 mg, 84%)를 합성하였다.

[1104] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 8.14 (br, 1H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 5H), 6.94 (br, 1H), 6.83-6.86 (m, 2H), 4.72-4.76 (m, 1H), 4.0-4.09 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.55-3.65 (m, 1H), 2.98 (br, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H).

[1105] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 180.2, 159.1, 136.0, 129.9, 127.0, 126.9, 125.2, 113.9, 72.5, 55.3, 43.4, 37.7.

[1106] (9) 3-Bromo-1-(4-fluorophenyl)propan-1-one (150)

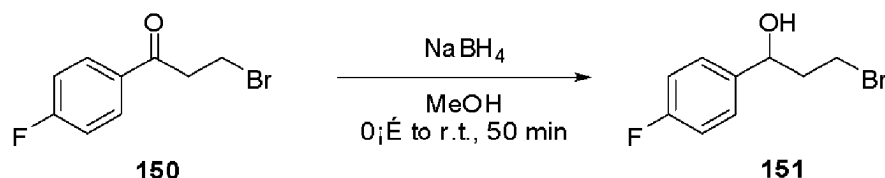


[1107]

[1108] AlCl_3 (833mg, 6.24mmol)를 DCM (9 mL)에 녹인 후, 3-bromopropionyl chloride (622 μL , 6.24 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한다. 10분 후, fluorobenzene (488 μL , 5.20 mmol)을 같은 온도에서 반응 용액에 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 반 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 얼음물에 붓는다. 혼합액을 포화된 Na_2CO_3 수용액으로 추출한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 감압여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 밝은 노란빛이 도는 고체형태의 화합물 150 (1.03g, 85%)를 합성하였다.

[1109] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.01-8.06 (m, 2H), 7.17-7.23 (m, 2H), 3.78 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.60(t, J=6.9Hz, 2H).

[1110] (10) 3-Bromo-1-(4-fluorophenyl)propan-1-ol (151)

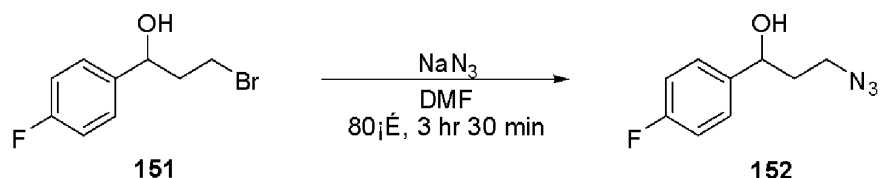


[1111]

[1112] 화합물 150(1.00 g, 4.33 mmol)을 MeOH (22 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (246 mg, 6.50 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1N HCl 용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 밝은 노란빛이 도는 고체형태의 화합물 151 (965 mg, 96%)를 합성하였다.

[1113] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.41 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H), 4.95-5.00 (m, 1H), 3.59-3.67 (m, 1H), 3.41-3.48 (m, 1H), 2.29-2.40 (m, 1H), 2.13-2.24 (m, 1H), 1.97 (d, J=3.4Hz, 1H).

[1114] (11) 3-azido-1-(4-fluorophenyl)propan-1-ol (152)



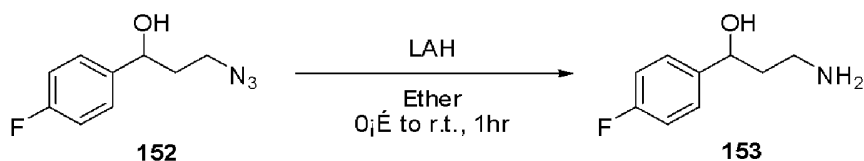
[1115]

[1116] 화합물 151(980 mg, 4.21 mmol)를 DMF (19 mL)에 녹인 용액에 sodium azide (547 mg, 8.41 mmol)를 상온에서 천천히 적가한 후, 80 °C에서 3시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 4 : 1)를 이용하여 노란빛이 도는 오일형태의 화합물 152 (784 mg, 90%)를 합성하였다.

[1117] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.40 (m, 2H), 7.06-7.12 (m, 2H), 4.85-4.91 (m, 1H), 3.51-3.59 (m, 1H),

3.38-3.46 (m, 1H), 1.91-2.12 (m, 3H).

[1118] (12) 3-amino-1-(4-fluorophenyl)propan-1-ol (153)

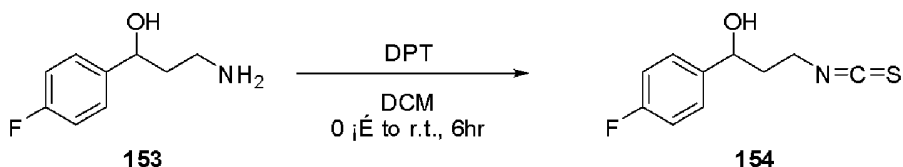


[1119]

[1120] Diethyl ether (20.0 mL)에 녹인 화합물 152 (773 mg, 3.96 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (8.71 mL, 8.71 mmol, 1M in diethyl ether solution)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 한 시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, Na₂SO₄ · 10H₂O을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 별다른 정제 과정 없이 밝은 노란빛이 도는 오일형태의 화합물 153 (659 mg, 98 %)를 합성하였다.

[1121] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.41 (m, 2H), 7.03-7.10 (m, 2H), 5.00 (dd, J=2.9Hz, 8.8Hz, 1H), 3.14-3.21(m, 1H), 2.96-3.05(m, 1H), 1.69-1.92(m, 2H).

[1122] (13) 1-(4-fluorophenyl)-3-isothiocyanatopropan-1-ol (154)



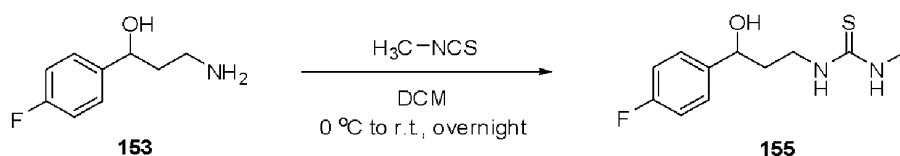
[1123]

[1124] 화합물 153 (50.0 mg, 0.300 mmol)를 DCM (1.5 mL)에 녹인 용액에, di-2-pyridyl thiono-carbonate (83.6 mg, 0.360 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 네 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 이용하여 투명한 고체형태의 화합물 154 (52.9 mg, 83%)를 합성하였다.

[1125] ¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.38 (m, 2H), 7.09 (t, J=8.6Hz, 2H), 4.88(br, 1H), 3.74-3.83(m, 1H), 3.47-3.63(m, 1H), 2.29(br, 1H), 2.02-2.12(m, 2H).

[1126] ¹³C-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 164.1, 160.8, 139.1, 127.5, 115.7, 710.5, 41.9, 38.8.

[1127] (15) 1-(3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl)-3-methylthiourea (155)



[1128]

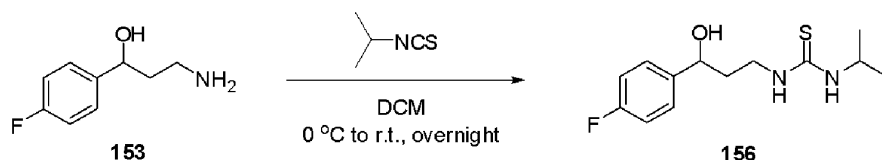
[1129] 화합물 153 (50.0 mg, 0.300 mmol)를 DCM (500 μL)에 녹인 용액에, DCM (1 mL)에 녹인 methyl thiocyanate (27.1 mg, 0.360 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인

한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 2)를 이용하여 하얀색 고체형태의 화합물 155 (66 mg, 91%)를 합성하였다.

[1130] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, MeOD) δ 7.37-7.42 (m, 2H), 7.04-7.10 (m, 2H), 4.88(s, 3H), 4.73 (td, $J=5.4\text{Hz}$, 7.7Hz, 1H), 3.53(br, 2H), 2.93(br, 3H), 1.89-2.00(m, 2H).

[1131] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, MeOD) δ 163.7, 160.5, 140.7, 127.4, 127.3, 114.7, 114.4, 70.8, 38.1.

[1132] (16) 1-(3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl)-3-isopropylthiourea (156)



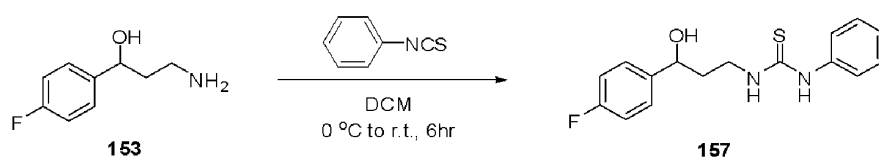
[1133]

[1134] 화합물 153 (50.0 mg, 0.300 mmol)를 DCM (1.5 mL)에 녹인 용액에, isopropyl isothiocyanate (41.6 μl , 0.390 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 1 : 1)를 이용하여 투명한 오일형태의 화합물 156 (81 mg, quant)를 합성하였다.

[1135] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.27-7.32 (m, 2H), 7.01 (t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.72(t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 6.21(d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.78(t, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.07-4.14(br, 1H), 3.87(br, 2H), 3.46(br, 1H), 1.84-1.89(m, 2H), 1.21(td, $J=1.5\text{Hz}$, 6.4Hz, 6H).

[1136] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 180.1, 163.8, 160.5, 139.7, 127.4, 115.5, 71.5, 38.4, 22.5.

[1137] (17) 1-(3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl)-3-phenylthiourea (157)



[1138]

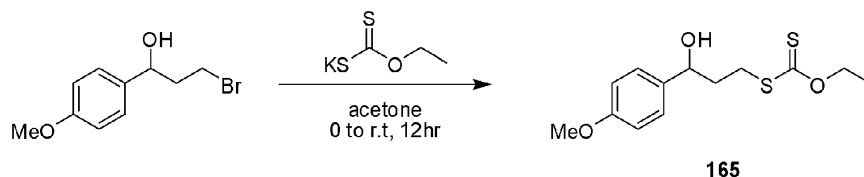
[1139] 화합물 153 (80.0 mg, 0.470 mmol)를 DCM (2.4 mL)에 녹인 용액에, phenyl isothiocyanate (66.9 μl , 0.560 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 네 시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1)를 이용하여 투명한 오일형태의 화합물 157 (129 mg, 90%)를 합성하였다.

[1140] $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 9.55 (br, 1H), 7.81 (br, 1H), 7.29-7.40 (m, 6H), 7.07-7.18 (m, 3H), 5.42 (d, $J=4.2\text{Hz}$, 1H), 4.60-4.66(m, 1H), 3.52(d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 1.77-1.92(m, 2H).

[1141] $^{13}\text{C-NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 180.6, 163.2, 162.3, 142.4, 129.1, 128.1, 124.5, 115.3, 115.0, 70.5, 42.0, 38.5.

[1142] 20. 화합물 165 내지 190의 합성

[1143] (1) Ethyl S-3-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)propyl carbonodithioate

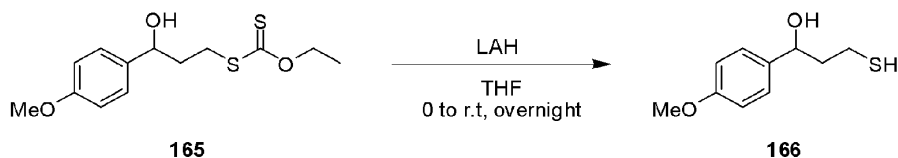


[1144]

[1145] Potassium ethylxanthate (81.1 mg, 0.510 mmol)를 acetone (700 μ l)으로 녹인 용액에 acetone (1.4 mL)에 녹여진 화합물(100 mg, 0.410 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 상온에서 12 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 여과 한 다음, 30 분 동안 60 °C에서 농축시킨다. 여액을 EtOAc로 희석시키고 소금물로 추출한 다음, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 별다른 정제 과정 없이 화합물 165 (117 mg, 99 %, light yellow oil)를 합성하였다

[1146] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.29-7.34 (m, 2H), 6.91-6.95 (m, 2H), 4.78-4.81 (m, 1H), 4.68 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.85(s, 1H), 3.25(t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.09-2.22(m, 2H), 1.96(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 1.46(t, $J=7.11\text{Hz}$, 3H).

[1147] (2) 3-Mercapto-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol

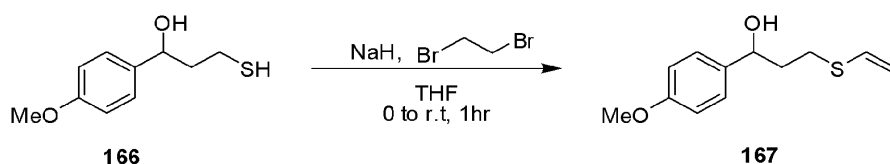


[1148]

[1149] 화합물 165 (111 mg, 0.390 mmol) 을 무수 THF (4 mL)에 녹인 용액에 lithium aluminum hydride (0.780 mL, 0.780 mmol, 1M in diethyl ether solution)을 적가한 후 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 이용하여 화합물 166 (60.2 mg, 39%, colorless oil)를 합성하였다.

[1150] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.94(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 4.84-4.89(m, 1H), 3.85(s, 3H), 2.61-2.70(m, 2H), 2.08-2.21(m, 1H), 1.97-2.04(m, 2H), 1.44(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H).

[1151] (3) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-(vinylthio)propan-1-ol

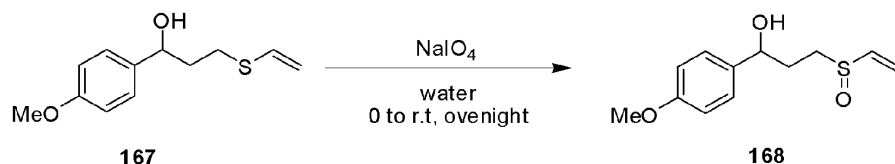


[1152]

[1153] Sodium hydride (24.4 mg, 0.560 mmol)를 무수 THF (700 μ l)에 녹인 현탁액에 무수 THF (700 μ l)에 녹여진 화합물 166 (56.1 mg, 0.280 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 다음, 같은 조건에서 1,2-dibromoethane (24.7 μ l, 0.280 mmol)를 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, DCM으로 희석시킨 다음, 증류수로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 이용하여 화합물 167 (34.2 mg, 54%, white oil)를 합성하였다.

[1154] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.93(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.38(dd, $J=10.1$, 16.7Hz, 1H), 5.24(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 5.15(d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 4.81-4.86(m, 1H), 3.85(s, 3H), 2.82(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 1.99-2.21(m, 2H), 1.91(d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H)

[1155] (4) 1-(4-Methoxyphenyl)-3-(vinylsulfinyl)propan-1-ol



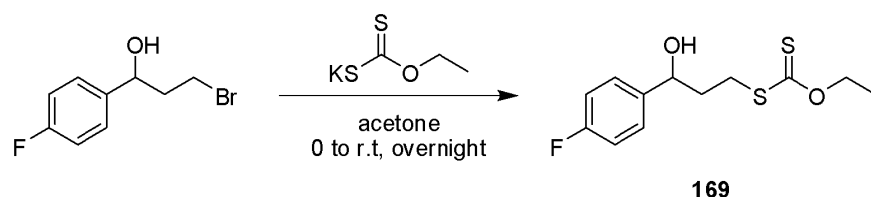
[1156]

[1157] Sodium metaperiodate (32.1 mg, 0.150 mmol)를 water (580 μl)에 녹인 용액에 70% ethanol 수용액 (440 μl)에 녹여진 화합물 167 (34.2 mg, 0.150 mmol)를 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 천천히 적가 후, 같은 조건에서 네 시간 동안 교반한 다음, 상온에서 하루 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, ethanol을 적가한 다음, 용액을 여과한 후 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1 only EtOAc only MeOH) 를 이용하여 화합물 168 (16.8 mg, 47%, colorless oil)를 합성하였다.

[1158] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.90(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.58(dd, $J=9.8$, 16.4Hz, 1H), 6.12(dd, $J=1.6$, 16.4Hz, 1H), 6.02(d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.76-4.85(m, 1H), 3.83(s, 3H), 3.18(dd, $J=3.8$, 14.1Hz, 1H), 2.91-3.03(m, 1H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.07-2.26(m, 2H).

[1159] ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3) δ 159.2, 139.8, 135.8, 126.9, 122.7, 113.9, 72.6, 55.3, 49.2, 31.4.

[1160] (5) O-Ethyl S-3-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl carbonodithioate

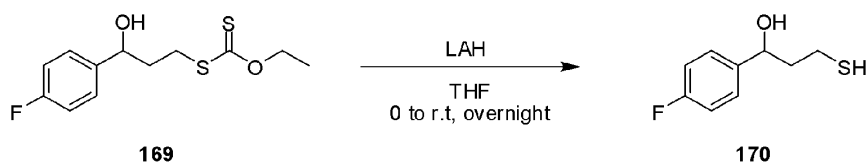


[1161]

[1162] Potassium ethylxanthate (75.3 mg, 0.470 mmol)를 acetone (700 μl)으로 녹인 용액에 acetone (1.5 mL)에 녹여진 화합물(100 mg, 0.430 mmol)를 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 천천히 적가 후, 상온에서 하루 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 여과 한 다음, 30분 동안 60 $^{\circ}\text{C}$ 에서 농축시킨다. 여액을 EtOAc로 희석시키고 소금물로 추출한 다음, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 별다른 정제 과정 없이 화합물 169 (116 mg, 98 %, yellow oil)를 합성하였다.

[1163] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.40 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 4.82-4.88 (m, 1H), 4.69 (q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 3.25-3.30(m, 2H), 2.07-2.20(m, 3H), 1.46(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

[1164] (6) 1-(4-Fluorophenyl)-3-mercaptopropan-1-ol

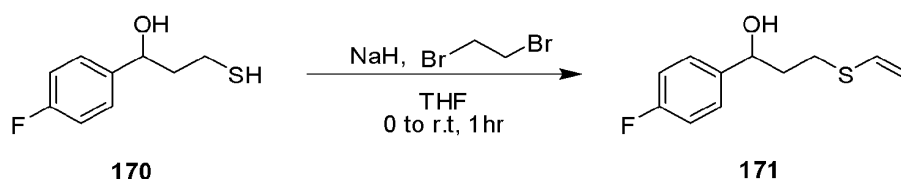


[1165]

[1166] 화합물 169 (113mg, 0.410 mmol)를 무수 THF (4 mL)에 녹인 용액에 lithium aluminum hydride (0.820 mL, 0.820 mmol, 1M in diethyl ether solution)을 적가한 후 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 이용하여 화합물 170 (39.6 mg, 52%, colorless oil)를 합성하였다.

[1167] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.39 (m, 2H), 7.04-7.11 (m, 2H), 4.89-4.95 (m, 1H), 2.63-2.72 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 2H), 1.45 (t, $J=7.95\text{Hz}$, 1H).

[1168] (7) 1-(4-Fluorophenyl)-3-(vinylthio)propan-1-ol

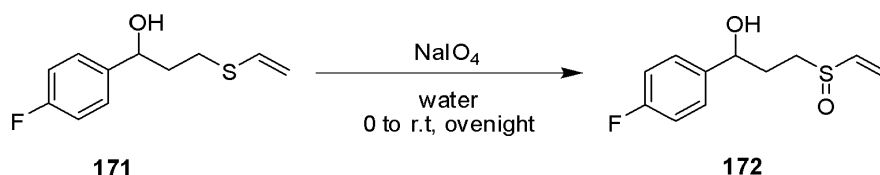


[1169]

[1170] Sodium hydride (18.3 mg, 0.420 mmol)를 무수 THF (500 μL)에 녹인 현탁액에 무수 THF (500 μL)에 녹여진 화합물 170 (39.6 mg, 0.210 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 다음, 같은 조건에서 1,2-dibromoethane (18.6 μL , 0.210 mmol)를 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, DCM으로 희석시킨 다음, 증류수로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 이용하여 화합물 171 (24.9 mg, 56%, light yellow oil)를 합성하였다.

[1171] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.33-7.40 (m, 2H), 7.04-7.11(m, 2H), 6.38 (dd, $J=10.1, 16.7\text{Hz}$, 1H), 5.25(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 5.16(d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 4.87-4.92(m, 1H), 2.81-2.86(m, 2H), 1.99-2.21(m, 3H).

[1172] (8) 1-(4-Fluorophenyl)-3-(vinylsulfinyl)propan-1-ol



[1173]

[1174] Sodium metaperiodate (25.7 mg, 0.120 mmol)를 water (460 μL)에 녹인 용액에 70% ethanol 수용액 (360 μL)에 녹여진 화합물 171 (24.9 mg, 0.120 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 같은 조건에서 네 시간 동안 교반한 다음, 상온에서 하루 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, ethanol을 적가한 다음, 용액을 여과한 후 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 2 : 1 only EtOAc only MeOH)를 이용하여 화합물 172 (8.10 mg, 30%, white oil)를 합성하였다.

[1175] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.38 (m, 2H), 7.07 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.58(dd, $J=9.8$, 16.4Hz, 1H), 6.15(dd, $J=1.6$, 16.4Hz, 1H), 6.05(d, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 4.81-4.93(m, 1H), 3.47(dd, $J=3.8$, 28.6Hz, 1H), 2.94-3.10(m, 1H), 2.72-2.83(m, 1H), 2.13-2.30(m, 2H).

[1176] ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3) δ 139.4, 127.3, 123.0, 115.5, 115.2, 71.8, 48.9, 31.8.

[1177] (9) 3-Bromo-1-{4-(3-bromopropoxy)phenyl}propan-1-one

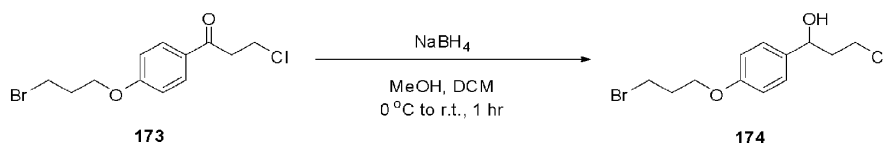


[1178]

[1179] AlCl_3 (1.86 g, 13.9 mmol)를 DCM (58 mL)에 녹인 후, 3-chloropropionyl chloride (1.33 mL, 13.9 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한다. 10 분 후, 3-phenoxypropyl bromide (1.84 mL, 11.6 mmol)을 같은 온도에서 반응 용액에 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 반 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 0 °C 얼음물에 붓는다. 혼합액을 포화된 Na_2CO_3 수용액으로 추출한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 감압여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 화합물 173 (3.30 g, 93%, white solid)를 합성하였다.

[1180] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.97 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.99(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 4.22(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.96(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.45(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.34-2.43(m, 2H).

[1181] (10) 1-{4-(3-Bromopropoxy)phenyl}-3-chloropropan-1-ol

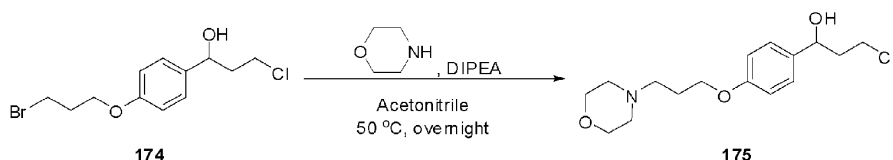


[1182]

[1183] 화합물 173 (1.00 g, 3.27 mmol)을 MeOH/DCM (8/8 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (186 mg, 4.91 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1N HCl 수용액을 0 °C에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 별도의 정제 과정 없이 화합물 174 (1.01 g, quant., colorless oil)를 합성하였다.

[1184] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.93(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.90-4.97(m, 1H), 4.14(t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.53-3.83(m, 4H), 2.21-2.43(m, 4H), 1.97-1.99(m, 1H).

[1185] (11) 3-Chloro{4-(3-morpholinopropoxy)phenyl}propan-1-ol

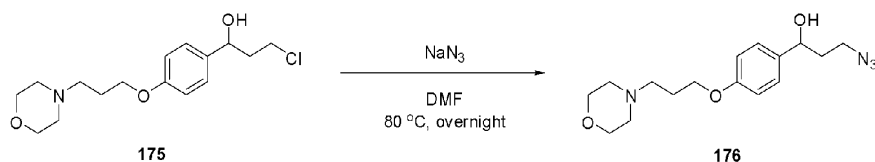


[1186]

[1187] 화합물 174 (1.04 g, 3.38 mmol)를 acetonitrile (17 mL)에 녹이고, morpholine (368 μ l, 4.26 mmol)과 diisopropylethylamine (742 μ l, 4.26 mmol)을 상온에서 천천히 적가 시킨 후, 18시간 동안 50 °C에서 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 15 : 1)를 이용하여 화합물 175 (877 mg, 83%, white solid)을 합성하였다.

[1188] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.92(d, J=8.6Hz, 2H), 4.89-4.95(m, 1H), 4.05(t, J=6.3Hz, 2H), 3.70-3.81(m, 5H), 3.52-3.62(m, 1H), 2.23-2.33(m, 6H), 2.22-2.32(m, 1H), 2.05-2.16(m, 4H).

[1189] (12) 1-(4-(3-Morpholinopropoxy)phenyl)-3-azidopropan-1-ol

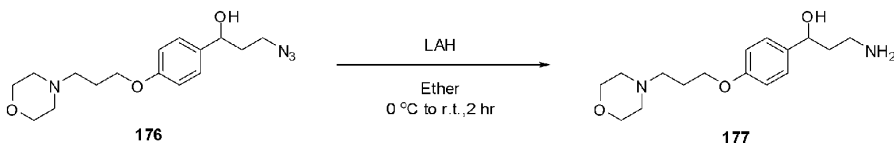


[1190]

[1191] 화합물 175 (358 mg, 1.14 mmol)를 DMF (5.7 mL)에 녹인 용액에 sodium azide (148 mg, 2.28 mmol)를 상온에서 천천히 적가한 후, 80 °C에서 하루 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시킨 후, 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 20 : 1)를 이용하여 화합물 176 (276 mg, 76%, yellow oil)를 합성하였다.

[1192] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.31(d, J=8.6Hz, 2H), 6.93(d, J=8.7Hz, 2H), 4.82(dd, J=5.2, 7.9Hz, 1H), 4.06(t, J=6.3Hz, 2H), 3.76(t, J=4.7Hz, 4H), 3.47-3.56 (m, 1H), 3.36-3.44 (m, 1H), 2.49-2.58 (m, 6H), 1.92-2.12 (m, 5H).

[1193] (13) 1-(4-(3-Morpholinopropoxy)phenyl)-3-aminopropan-1-ol

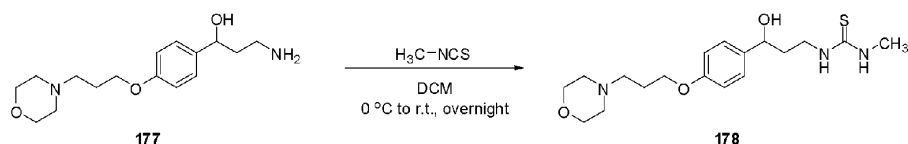


[1194]

[1195] Diethyl ether (5 mL)에 녹인 화합물 176 (276 mg, 0.860 mmol)에 lithium aluminium hydride용액 (1.72 mL, 1.72 mmol, 1M in diethyl ether solution)을 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 두 시간 동안 교반시킨다. 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, Na₂SO₄ · 10H₂O를 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 별다른 정제 과정 없이 화합물 177 (171 mg, 68%, white solid)를 합성하였다.

[1196] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.33(d, J=8.6Hz, 2H), 6.91(d, J=8.6Hz, 2H), 4.95(dd, J=3.4, 8.4Hz, 1H), 4.06(t, J=6.3Hz, 2H), 3.76(t, J=4.6Hz, 4H), 3.10-3.18 (m, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 2.50-2.58 (m, 6H), 1.95-2.04 (m, 3H), 1.85-1.90 (m, 2H).

[1197] (14) 1-(3-(4-(3-Morpholinopropoxy)phenyl)-3-hydroxypropyl)-3-methylthiourea



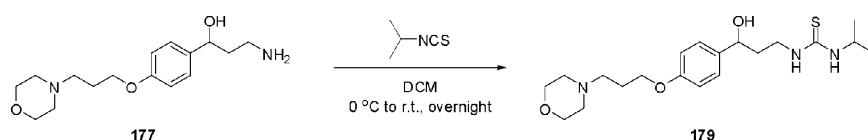
[1198]

[1199] 화합물 177 (42.0 mg, 0.140 mmol)를 DCM (300 μ l)에 녹인 용액에, DCM (400 μ l)에 녹인 methyl thiocyanate (12.4 mg, 0.170 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 10 : 1)를 이용하여 하얀색 고체형태의 화합물 178 (41.0 mg, 80%, white solid)를 합성하였다.

[1200] ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 7.41 (br, 2H), 7.21 (d, J=8.5Hz, 2H), 6.85(d, J=8.5Hz, 2H), 5.19(d, J=4.3Hz, 1H), 4.49-4.55 (m, 1H), 3.98 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.57(t, J=4.4Hz, 4H), 3.34(s, 2H), 2.79(s, 3H), 2.35-2.43(m, 6H), 1.88(t, J=6.7Hz, 2H), 1.73-1.83(m, 2H).

[1201] ^{13}C NMR (300MHz, DMSO) δ 157.9, 138.3, 127.3, 114.4, 70.4, 66.7, 66.2, 55.4, 53.9, 26.4.

[1202] (15) 1-(3-(4-(3-Morpholinopropoxy)phenyl)-3-hydroxypropyl)-3-isopropylthiourea



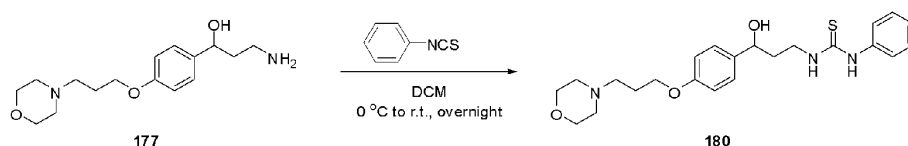
[1203]

[1204] 화합물 177 (42.0 mg, 0.140 mmol)를 DCM (700 μ l)에 녹인 용액에, isopropyl isothiocyanate (18.7 μ l, 0.170 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 20 : 1)를 이용하여 화합물 179 (51.3 mg, 93%, light yellow oil)를 합성하였다.

[1205] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.26 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.87(d, J=8.6Hz, 2H), 6.68(s, 1H), 6.12(d, J=7.7Hz, 1H), 4.76(t, J=6.2Hz, 1H), 4.06(br, 1H), 4.00(t, J=6.3Hz, 2H), 3.79(br, 1H), 3.69(t, J=4.6Hz, 4H), 3.47(br, 2H), 2.42-2.52 (m, 6H), 1.89-2.00 (m, 4H), 1.21-1.24 (m, 6H).

[1206] ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3) δ 180.1, 158.5, 136.2, 126.9, 114.5, 66.9, 66.1, 55.5, 53.7, 53.5, 38.0, 26.3, 22.6, 22.5.

[1207] (16) 1-(3-(4-(3-Morpholinopropoxy)phenyl)-3-hydroxypropyl)-3-phenylthiourea



[1208]

[1209] 화합물 177 (42.0 mg, 0.140 mmol)를 DCM (700 μ l)에 녹인 용액에, phenyl isothiocyanate (20.7 μ l, 0.170 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 후, 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 용액을

DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (DCM : MeOH = 20 : 1)를 이용하여 화합물 180 (58.0 mg, 97%, white solid)를 합성하였다.

[1210] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.76 (s, 1H), 7.45 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 2H), 7.23-7.34 (m, 5H), 7.24 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 3H), 6.86-6.93(m, 3H), 4.77(t, $J=6.24\text{Hz}$, 1H), 4.00-4.13(m, 1H), 4.02(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.73(t, $J=4.6\text{Hz}$, 2H), 3.61-3.75(m, 1H), 2.73(s, 1H), 2.46-2.55(m, 6H), 1.94-2.02(m, 4H).

[1211] ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3) δ 180.6, 158.6, 140.0, 130.1, 127.2, 126.8, 125.3, 114.6, 72.8, 70.0, 66.2, 55.5, 53.8, 43.6, 37.7, 26.4.

[1212] (17) 4-Bromo-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-one

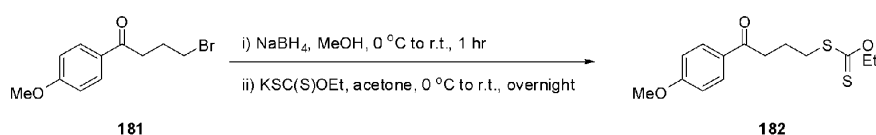


[1213]

[1214] AlCl_3 (740 mg, 5.55 mmol)를 DCM (23 mL)에 녹인 후, 4-bromobutyryl chloride (643 μL , 5.55 mmol)를 0 $^\circ\text{C}$ 에서 천천히 적가한다. 10분 후 anisole (503 μL , 4.63 mmol)을 같은 온도에서 반응 용액에 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 0 $^\circ\text{C}$ 얼음물에 붓는다. 혼합액을 포화된 Na_2CO_3 수용액으로 추출한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 감압여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 7 : 1)를 이용하여 화합물 181 (1.03 g, 86%, light yellow oil)를 합성하였다.

[1215] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.97(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 3.91(s, 3H), 3.58(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.17(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.30-2.37(m, 2H).

[1216] (18) O-Ethyl S-4-(4-methoxyphenyl)-4-oxobutylcarbonodithioate

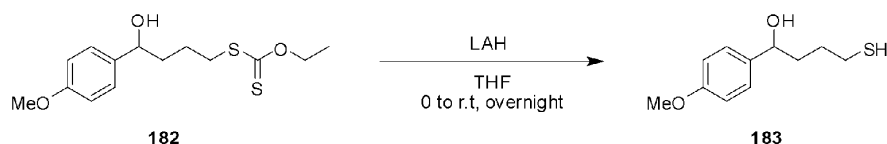


[1217]

[1218] 화합물 181 (1.03 g, 4.01 mmol)을 MeOH (20 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (227 mg, 6.01 mmol)를 0 $^\circ\text{C}$ 에서 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1N HCl 수용액을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 여액을 acetone (20 mL)에 녹이고, potassium ethylxanthane (649 mg, 4.05 mmol)을 0 $^\circ\text{C}$ 에서 천천히 적가한다. 반응 용액을 상온에서 18시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 반응 용액을 감압 여과한다. 여과된 여액을 감압 농축시킨 후, EtOAc에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축된 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물 182 (1.02 g, 85%, for 2 steps, light yellow oil)를 합성하였다.

[1219] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 6.92(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 4.62-4.71(m, 3H), 3.84(s, 3H), 3.18(t, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.64-2.01(m, 5H), 1.44(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H).

[1220] (19) 4-Mercapto-1-(4-methoxyphenyl)butan-1-ol

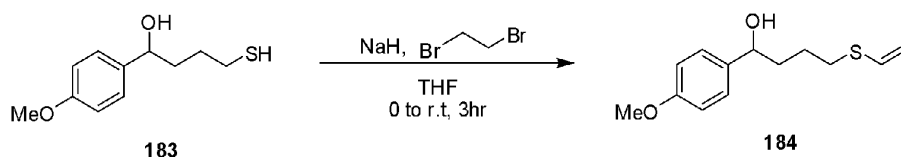


[1221]

[1222] 화합물 182 (184 mg, 0.610 mmol)를 무수 THF (3 mL)에 녹인 용액에 lithium aluminum hydride (1.22 mL, 1.22 mmol, 1M in diethyl ether solution)를 적가한 후 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, Na₂SO₄ · 10H₂O를 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 3 : 1)를 이용하여 화합물 183 (72.8 mg, 56%, colorless oil)를 합성하였다.

[1223] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, J=6.5Hz, 2H), 6.93(d, J=6.6Hz, 2H), 4.67(br, 1H), 3.85(s, 3H), 2.57(q, J=7.3Hz, 2H), 1.62-1.96(m, 5H), 1.37(t, J=7.8Hz, 1H).

[1224] (20) 1-(4-Methoxyphenyl)-4-(vinylthio)butan-1-ol

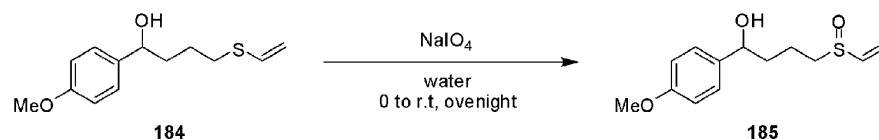


[1225]

[1226] Sodium hydride (29.7 mg, 0.680 mmol)를 무수 THF (700 μl)에 녹인 현탁액에 무수 THF (1 mL)에 녹여진 화합물 183 (72.8 mg, 0.340 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 다음, 같은 조건에서 1,2-dibromoethane (30.0 μl, 0.340 mmol)를 천천히 적가 후, 상온에서 세 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, DCM으로 희석시킨 다음, 증류수로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 3 : 1)를 이용하여 화합물 184 (41.2 mg, 51%, white oil)를 합성하였다.

[1227] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, J=7.5Hz, 2H), 6.92(d, J=8.6Hz, 2H), 6.37(dd, J=10.1, 16.7Hz, 1H), 5.22(d, J=10.1Hz, 1H), 5.13(d, J=16.7Hz, 1H), 4.69(br, 1H), 3.85(s, 3H), 2.75(t, J=6.7Hz, 2H), 1.65-1.97(m, 5H)

[1228] (21) 1-(4-Methoxyphenyl)-4-(vinylsulfinyl)butan-1-ol



[1229]

[1230] Sodium metaperiodate (36.4 mg, 0.170 mmol)를 water (660 μl)에 녹인 용액에 70% ethanol 수용액 (500 μl)에 녹여진 화합물 184(41.0 mg, 0.170 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 같은 조건에서 네 시간 동안 교반한다. 상온에서 하루 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, ethanol을 적가한 다음, 용액을 여과한 후 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na₂SO₄로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (only EtOAc)를 이용하여 화합물 185 (26.0 mg, 60%, light yellow solid)를 합성하였다.

[1231] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.29 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.90(d, J=8.6Hz, 2H), 6.59(dd, J=9.8, 16.4Hz, 1H),

6.09(dd, J=2.3, 16.4Hz, 1H), 5.97(dd, J=3.9, 9.8Hz, 1H), 4.68(br, 1H), 3.83(s, 3H), 2.67-2.83(m, 2H), 2.52(br, 1H), 1.77-1.97(m, 4H).

[1232] ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3) δ 159.1, 140.4, 136.6, 127.1, 122.2, 113.9, 73.5, 55.3, 53.2, 37.8, 18.7.

[1233] (22) 4-Bromo-1-(4-fluorophenyl)butan-1-one

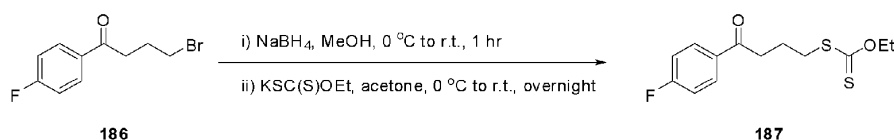


[1234]

[1235] AlCl_3 (167 mg, 1.25 mmol)를 DCM (5.20 mL)에 녹인 후, 4-bromobutyryl chloride (145 μl , 1.25 mmol)를 0℃에서 천천히 적가한다. 10분 후 fluorobenzene (98.0 μl , 1.04 mmol)을 같은 온도에서 반응 용액에 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, 0℃ 얼음물에 붓는다. 혼합액을 포화된 Na_2CO_3 수용액으로 추출한 후, 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 감압여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 10 : 1)를 이용하여 화합물 186 (83.8 mg, 33%, light yellow oil)를 합성하였다.

[1236] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.02-8.08 (m, 2H), 7.18 (t, J=8.6Hz, 2H), 3.59(t, J=6.3Hz, 2H), 3.20(t, J=6.9Hz, 2H), 2.30-2.40 (m, 2H).

[1237] (23) O-Ethyl S-4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutylcarbonodithioate

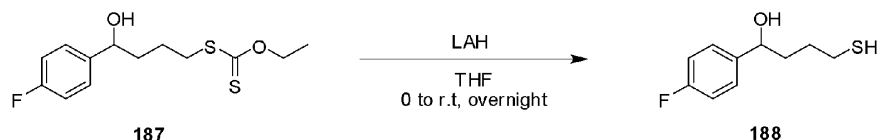


[1238]

[1239] 화합물 186 (83.8 mg, 0.342 mmol)을 MeOH (2 mL)에 녹인 용액에 sodium borohydride (19.4 mg, 0.513 mmol)를 0℃에서 천천히 적가 후, 상온에서 한 시간 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 1N HCl 수용액을 0℃에서 적가하고 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 여액을 acetone (2 mL)에 녹이고, potassium ethylxanthane (55.4 mg, 0.345 mmol)을 0℃에서 천천히 적가한다. 반응 용액을 상온에서 18시간 동안 교반시킨다. TLC로 반응 완결을 확인한 후, 반응 용액을 감압 여과한다. 여과된 여액을 감압 농축시킨 후, DCM에 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축된 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 이용하여 정제하여 화합물 187 (70.1 mg, 71%, for 2 steps, light yellow oil)를 합성하였다.

[1240] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.39 (m, 2H), 7.02-7.13 (m, 2H), 4.71-4.76 (m, 1H), 4.67 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.18(t, J=6.9Hz, 2H), 1.82-1.93 (m, 5H), 1.44 (t, J=7.1Hz, 3H).

[1241] (24) 1-(4-Fluorophenyl)-4-mercaptobutan-1-ol

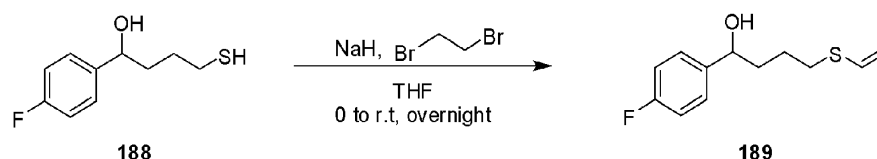


[1242]

[1243] 화합물 187 (200 mg, 0.690 mmol)를 무수 THF (7 mL)에 녹인 용액에 lithium aluminum hydride (1.38 mL, 1.38 mmol, 1M in diethyl ether solution)을 적가한 후 상온에서 하루 동안 교반시킨다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, 반응 용액을 DCM으로 희석시키고, $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ 을 0 °C에서 천천히 적가한다. 혼합액을 celite를 이용하여 감압 여과한 후, 여액을 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 이용하여 화합물 188 (75.6 mg, 55%, colorless oil)를 합성하였다.

[1244] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.34 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 4.72 (t, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 2.59(q, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 1.73-1.93(m, 4H), 1.65-1.66(m, 1H), 1.65(t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H)

[1245] (25) 1-(4-Fluorophenyl)-4-(vinylthio)butan-1-ol

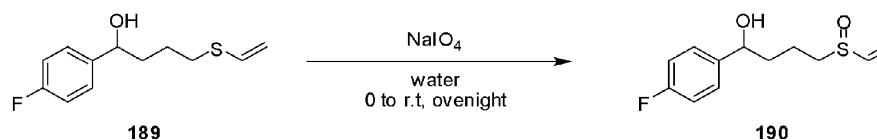


[1246]

[1247] Sodium hydride (33.2 mg, 0.760 mmol)를 무수 THF (400 μL)에 녹인 현탁액에 무수 THF (600 μL)에 녹여진 화합물 188 (75.6 mg, 0.380 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가한 다음, 같은 조건에서 1,2-dibromoethane (33.6 μL , 0.380 mmol)를 천천히 적가 후, 상온에서 하루 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, DCM으로 희석시킨 다음, 증류수로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (Hex : EtOAc = 5 : 1)를 이용하여 화합물 189 (34.3 mg, 40%, light yellow solid)를 합성하였다.

[1248] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.28-7.38 (m, 2H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.37 (dd, $J=10.1, 16.7\text{Hz}$, 1H), 5.23(d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 5.13(d, $J=16.7\text{Hz}$, 1H), 4.74(br, 1H), 2.76(t, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 1.66-1.96(m, 5H).

[1249] (26) 1-(4-Fluorophenyl)-4-(vinylsulfinyl)butan-1-ol



[1250]

[1251] Sodium metaperiodate (29.9 mg, 0.140 mmol)를 water (540 μL)에 녹인 용액에 70% ethanol 수용액 (410 μL)에 녹여진 화합물 189 (31.7 mg, 0.140 mmol)를 0 °C에서 천천히 적가 후, 같은 조건에서 네 시간 동안 교반한 다음, 상온에서 하루 동안 교반한다. TLC로 반응 종결을 확인한 후, ethanol을 적가한 다음, 용액을 여과한 후 감압 농축시킨다. 농축시킨 여액을 DCM으로 희석시키고 소금물로 추출한다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 로 건조, 여과 후 농축시킨다. 농축시킨 여액을 컬럼 크로마토그래피 (only EtOAc)를 이용하여 화합물 190 (22.5 mg, 66 %, white oil)를 합성하였다.

[1252] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.37 (m, 2H), 7.06 (t, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.60(dd, $J=9.8, 16.5\text{Hz}$, 1H), 6.10(dd, $J=2.2, 16.5\text{Hz}$, 1H), 5.98(dd, $J=3.9, 9.8\text{Hz}$, 1H), 4.73(br, 1H), 2.69-2.87(m, 2H), 2.64(dd,

J=3.5, 8.4Hz, 1H), 1.80-1.98(m, 4H)

[1253] ^{13}C NMR (300MHz, CDCl_3) δ 140.2, 127.4, 127.3, 122.2, 115.5, 115.2, 73.1, 52.8, 37.9, 18.5.

[1254] 실험예 1. 본 발명에 따른 화합물이 생리 활성

[1255] 본 발명에 따른 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물에 대해서 먼저 HO-1 발현 유도 효과를 검증하였다.

[1256] Quinone reductase의 유전자(NQO-1) 발현은 전사인자인 Nrf2가 ARE(antioxidant response element)에 결합함으로써 유도되므로 Nrf2의 활성이 필요하다. Nrf2의 활성 유도는 NQO-1 외에 세포독성을 방지하는 효소 유전자들(heme oxygenase(HO-1), glutamate-cysteine ligase modifier subunit (GCLM))을 발현시킨다. 따라서, 전사인자인 Nrf2의 활성유도 효과를 탐색하기 위해 본 발명에 따른 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물을 대상으로 heme oxygenase-1(HO-1) 유전자 발현효과를 sandwich ELISA 방법으로 평가하였다. 그 결과를 하기 표에 나타내었다.

[1257] ELISA assay, Cell : BV2 microglial cell, 2×10^4 cell

[1258] Drug treatment time : 24 hr

[1259] Treat concentration: SFN (5 μM), 본 발명에 따른 Nrf2 활성화능을 갖는 화합물 (20 μM)

[1260] SFN : Sulforaphane

[1261] Cell death : Cell의 morphology를 유관으로 검사

표 1

[1262]

화합물 (20 μM)	% SFN	Cell death
SFN (5 μM)	100	
7a	33.4	
7b	57.6	
7c	40.1	
8a	73.2	0
8b	41.4	0
8c	10.3	0
8d	94.2	
8e	0.6	0
10a	44.2	
10b	41.7	
10c	49.2	
10d	62.4	
11a	39.6	
11b	34.5	
11c	46.1	
11d	37.8	
12a	50.3	
12b	40.0	
12c	63.1	
12d	75.8	
12e	75.9	
12f	47.0	
12g	37.8	
12h	39.7	
13a	54.4	0
13b	51.9	
13c	47.7	0

13d	68.9	
13e	62.8	
13f	35.4	
13	38.3	
13h	26.4	0
14a	63.4	
14b	53.4	
14c	83.9	
14d	47.3	
14e	55.5	
15a	46.6	
15b	60.9	
15c	42.5	0
15d	65.7	
15e	76.0	
15f	41.1	
15g	36.1	
15h	37.9	

표 2

Compounds (20 μ M)	% SFN
SFN (5 μ M)	100
18	33.5
25	29.2
26	35.5
27	35.5
29	35.9
31	38.8
33	34
35	51.4
36	31.9
38	72.4
39	38
41	39.2
43	58.8
45	59.7
47	51.6
49	62.4
51	40.0
52	41.3
53	52.8
55	45.6
57	79.0
59	2.7
61	58.1

표 3

Compounds (20 μ M)	% SFN
SFN (5 μ M)	100

63	59.3
64	53.4
65	76.7
67	44.4
68	44.1
69	43.7
70	37.4
72	43.5
73	36.6
74	59.0
75	37.6
79	121.1
80	63.2
81	52.0
82	60.0
83	70.9
84	56.4
85	57.7
87	40.4
92	55.2
93	66.0
94	96.8
95	150.5
100	122.6

표 4

[1265]

Compounds (20 μ M)	% SFN
SFN (5 μ M)	100
107	114.2
108	41.6
109	52.1
112	48.2
114	48.0
117	53.3
119	51.5
122	47.8
123	50.1

표 5

[1266]

Compounds (20 μ M)	% SFN
SFN (5 μ M)	100
131	51.3
140	54.5
141	54.8