



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2023년03월13일  
(11) 등록번호 10-2509431  
(24) 등록일자 2023년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C07D 403/14 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01)  
A61K 31/517 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 473/32 (2006.01) C07F 9/6558 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C07D 403/14 (2013.01)  
A61K 31/506 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7010762  
(22) 출원일자(국제) 2015년09월21일  
심사청구일자 2020년08월04일  
(85) 번역문제출일자 2017년04월20일  
(65) 공개번호 10-2017-0072894  
(43) 공개일자 2017년06월27일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2015/051143  
(87) 국제공개번호 WO 2016/048861  
국제공개일자 2016년03월31일

(73) 특허권자  
내셔널 헬스 리서치 인스티튜트  
대만 35053 마오리 카운티 쥬난 타운 케안 로드  
넘버 35

(72) 발명자  
차오, 유-헝  
미국, 뉴욕 10024, 뉴욕, 아파트6에이, 150 웨스트  
트 79 스트리트  
시아, 각-산  
대만, 100, 타이페이, 섹션 1 텡조우 로드, 레인  
140, 넘버 56, 3층  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
특허법인한얼

(30) 우선권주장  
62/053,389 2014년09월22일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌  
W02014074517 A1\*  
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 30 항

심사관 : 조호정

(54) 발명의 명칭 **헤테로사이클릭 화합물과 이의 용도**

**(57) 요약**

화학식 (I)의 헤테로사이클릭 화합물이 본원에 기재된다. 또한 상기 헤테로사이클릭 화합물을 함유하는 약학적 조성물과 조절 줄기세포 및 내피 전구 세포를 말초 순환 내로 동원하기 위해 상기 헤테로사이클릭 화합물을 사용하는 방법이 개시된다. 상기 헤테로사이클릭 화합물로 조직 손상, 암, 염증 질환 및 자가면역 질환을 치료하는 방법이 더 제공된다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/517* (2013.01)  
*C07D 401/14* (2013.01)  
*C07D 417/14* (2013.01)  
*C07D 471/04* (2022.08)  
*C07D 473/32* (2013.01)  
*C07F 9/65583* (2013.01)

(72) 발명자

잔, 징-지

대만, 350, 마오리 카운티, 주난, 35 케안 로드

츠우, 룬, 켈빈

대만, 350, 마오리 카운티, 주난, 35 케안 로드

첸, 칭-통

대만, 350, 마오리 카운티, 주난, 35 케안 로드

(56) 선행기술조사문헌

W02008005538 A2\*  
KR1020110002465 A\*  
US06156758 A\*  
JP1974036700 A  
W01993020078 A1\*

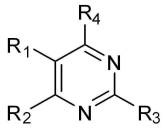
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

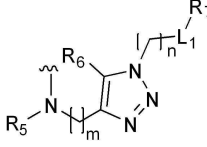
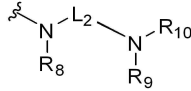
화학식 (I)의 화합물:

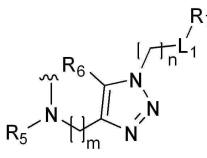


(I)

상기 화학식에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각, 독립적으로, H, 할로, 아미노, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 C<sub>4-5</sub> 헤테로사이클로알킬이거나; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 이들이 결합된 2개의 탄소 원자와 함께, C<sub>5</sub> 헤테로사이클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고, 각각의 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>4-5</sub> 헤테로사이클로알킬, C<sub>5</sub> 헤테로사이클로알킬, 페닐, 및 헤테로아릴은 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콧실, 또는 C(O)OR<sub>a</sub>로 선택적으로 치환되고, 이때 R<sub>a</sub>는 H 또는 C<sub>1-10</sub> 알킬이고;

R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각, 독립적으로, NR<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, , 또는  이고, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 중 적어도 하나

나  이고,

이때 R<sub>b</sub> 및 R<sub>c</sub>는 각각, 독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

R<sub>5</sub>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, 시아노로 선택적으로 치환되는 벤질, 또는 5원 헤테로아릴 알킬이고;

R<sub>6</sub>는 H이고;

L<sub>1</sub>은 5원 헤테로아릴, C<sub>4-5</sub> 헤테로사이클로알킬, NH, 또는 NR<sub>d</sub>이고, 이때 R<sub>d</sub>는 C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>e</sub>이고, R<sub>e</sub>는 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;

R<sub>7</sub>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콧실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 페닐, 또는 피리딜이고, 각각의 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콧실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 페닐, 및 피리딜은 하이드록시, 하이드록시 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로, 아미노 C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노 C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>4</sub> 헤테로사이클로알킬, 또는 5원 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고;

m은 1 내지 6이고;

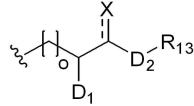
n은 1 내지 6이고;

R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각, 독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나; R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4-5</sub> 헤테로사이클로알킬이고;

L<sub>2</sub>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나; L<sub>2</sub>는, R<sub>8</sub> 또는 R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4-6</sub> 헤테로사이클로알킬이고;

R<sub>10</sub>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콧실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴

알킬, 9원 바이사이클릭 헤테로아릴 알킬, C(O)OR<sub>g</sub>, C(S)NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>, C(O)NR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>, 또는 C(O)R<sub>p</sub>이고, 각각의 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 페닐, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴 알킬은 하이드록시, 할로, 아미노, C(O)OR<sub>11</sub>, 또는 P(O)(OR<sub>12</sub>)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되고, 이때 R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각, 독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나; R<sub>10</sub>은, R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4</sub> 헤테로사이클로알킬 또는 5원 헤테로아릴이고; R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub>, R<sub>i</sub>, R<sub>j</sub>, 및 R<sub>k</sub>는 각각, 독립적으로, H, C<sub>1-6</sub> 알킬, 또는 페닐이고; R<sub>p</sub>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬,



페닐, 피리딜, 또는 이고, 이때 각각의 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 페닐 및 피리딜은 할로, P(O)(OH)<sub>2</sub>, 또는 P(O)(O-C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되고; o는 0 내지 2이고; D<sub>1</sub>은 NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>이고, R<sub>14</sub>는 H 이고, R<sub>15</sub>는 H, C(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, 또는 C(NH)NH<sub>2</sub>이고; D<sub>2</sub>는 O 또는 NR<sub>16</sub>이고, R<sub>16</sub>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, S(O)<sub>2</sub>R<sub>q</sub>, NHR<sub>r</sub>, 또는 CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>s</sub>이고, 이때 R<sub>q</sub> 및 R<sub>r</sub>는 각각, 독립적으로, 할로 또는 알콕실로 선택적으로 치환되는 페닐이고, R<sub>s</sub>는 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; R<sub>13</sub>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 벤질, 5원 또는 6원 헤테로아릴 알킬, 또는 9원 바이사이클릭 헤테로아릴 알킬이고, 각각의 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 벤질, 및 헤테로아릴은 하이드록시, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, P(O)(OH)<sub>2</sub>, P(O)(O-C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 또는 C(O)OR<sub>t</sub>로 선택적으로 치환되고, 이때 R<sub>t</sub>는 H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고;  $\equiv X$ 는  $\equiv O$ 이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각, 독립적으로, H; NH<sub>2</sub>; 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C(O)OR<sub>a</sub>로 선택적으로 치환되는 C<sub>4-5</sub> 헤테로사이클로알킬인, 화합물.

### 청구항 3

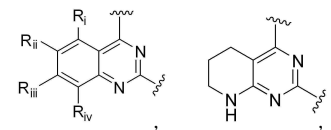
제2항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각, 독립적으로, H; NH<sub>2</sub>; C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C(O)OR<sub>a</sub>로 치환된 모르폴린, 피페리딘, 또는 피페라진인, 화합물.

### 청구항 4

제1항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 이들이 결합된 2개의 탄소 원자와 함께, C<sub>5</sub> 헤테로사이클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴인, 화합물.

### 청구항 5

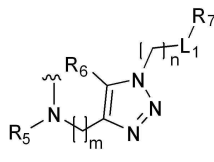
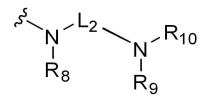
제4항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 이들이 결합된 2개의 탄소 원자와 함께,



제4항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 이들이 결합된 2개의 탄소 원자와 함께, 이고, R<sub>i</sub>, R<sub>ii</sub>, R<sub>iii</sub>, R<sub>iv</sub>, 및 R<sub>v</sub>는 각각, 독립적으로, H, 할로, C<sub>1-10</sub> 알킬 또는 C<sub>1-6</sub> 알콕실인, 화합물.

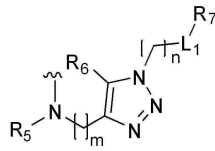
청구항 6

제1항에 있어서, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>는 각각, 독립적으로,


또는


이고, R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub> 중 적

어도 하나는

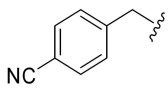
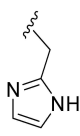

인, 화합물.

청구항 7

제6항에 있어서, R<sub>5</sub>는 H, 5원 헤테로아릴 알킬, 또는 시아노로 선택적으로 치환되는 벤질인, 화합물.

청구항 8

제7항에 있어서, R<sub>5</sub>는 H,


, 또는


인, 화합물.

청구항 9


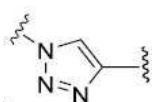
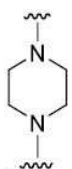
삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

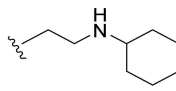
제6항에 있어서, L<sub>1</sub>은 NH,

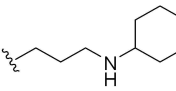

,

,


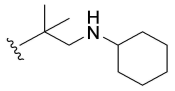
, 또는 -NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H인, 화합물.

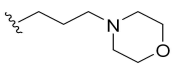
청구항 12

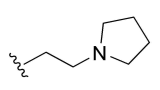
제6항에 있어서, R<sub>7</sub>은 H, CH<sub>2</sub>OH,

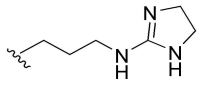


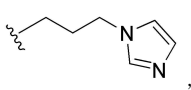


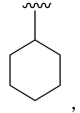


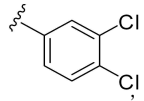


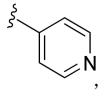










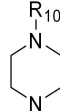


인, 화합물.

**청구항 13**

제6항에 있어서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각, 독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬인, 화합물.

**청구항 14**

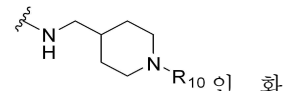
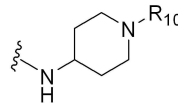


제6항에 있어서, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 인, 화합물.

**청구항 15**

제6항에 있어서, L<sub>2</sub>는, R<sub>8</sub> 또는 R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4-6</sub> 헤테로사이클로알킬인, 화합물.

**청구항 16**

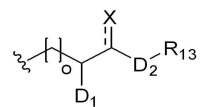


제15항에 있어서, L<sub>2</sub>는, R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 인, 화합물.

**청구항 17**

제6항에 있어서, R<sub>10</sub>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 페닐, 5원 또는 6원 헤테로아릴, 5원 또는 6원 헤테로아릴 알킬, 9원 바이사이클릭 헤테로아릴 알킬, C(O)OR<sub>g</sub>, C(S)NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>, 또는 C(O)NR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>이고, 각각의 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, 페닐, 헤테로아릴, 및 헤테로아릴 알킬은 하이드록시, 할로, C(O)OR<sub>11</sub>, 또는 P(O)(OR<sub>12</sub>)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되거나; R<sub>10</sub>은, R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4</sub> 헤테로사이클로알킬 또는 5원 헤테로아릴인, 화합물.

**청구항 18**



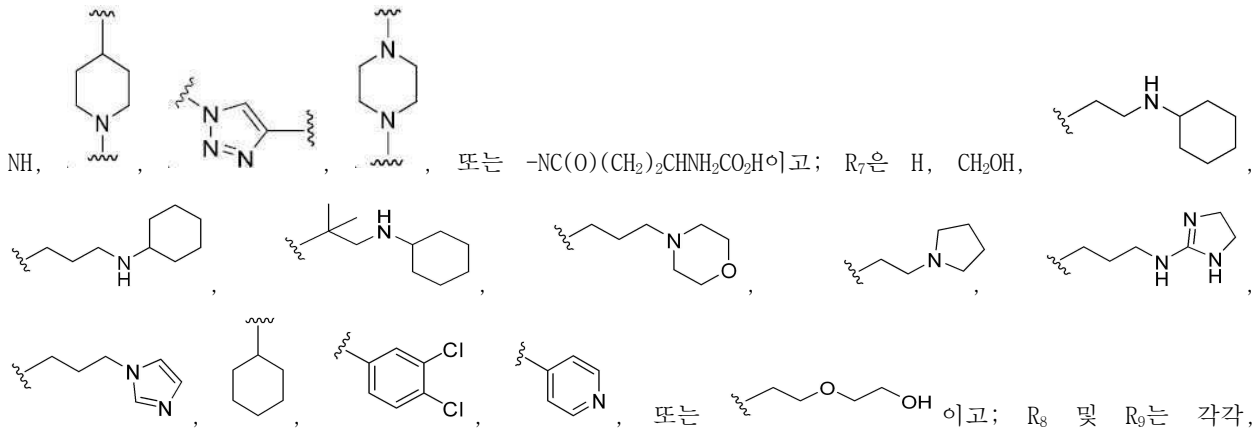
제6항에 있어서, R<sub>10</sub>은 C(O)R<sub>p</sub>이고, R<sub>p</sub>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 페닐, 피리딜, 또는 이고, 이때 각각의 상기 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 페닐, 및 피리딜은 할로 또는 P(O)(OH)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되는, 화합물.

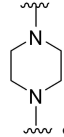
**청구항 19**

삭제

청구항 20

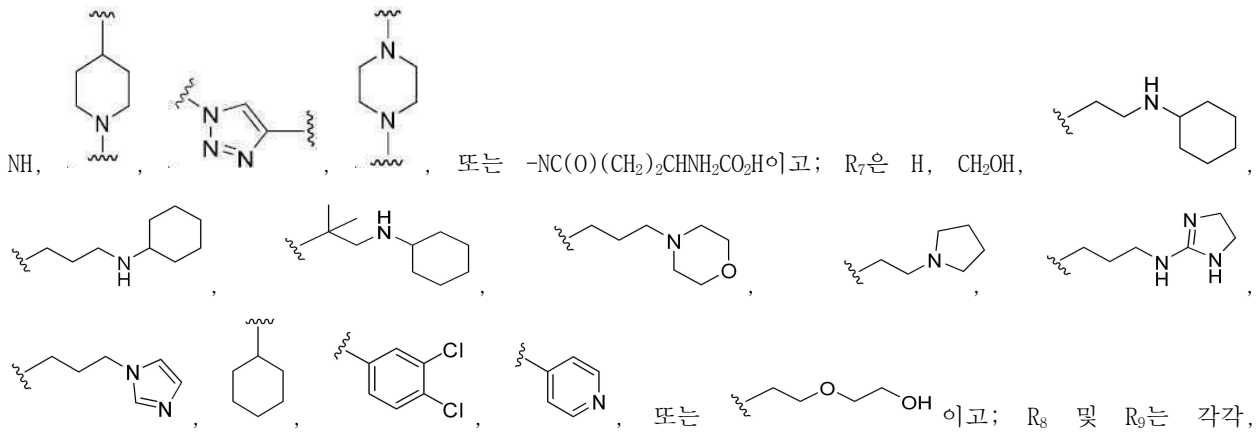
제17항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각, 독립적으로, H; 아미노; 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C(O)OR<sub>a</sub>로 선택적으로 치환되는 C<sub>4-5</sub> 헤테로사이클로알킬이고; R<sub>5</sub>는 H, 5원 헤테로아릴 알킬, 또는 시아노로 선택적으로 치환되는 벤질이고; L<sub>1</sub>은

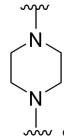


독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께,  이고; 또는 L<sub>2</sub>는, R<sub>8</sub> 또는 R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4-6</sub> 헤테로사이클로알킬인, 화합물.

청구항 21

제18항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각, 독립적으로, H; 아미노; 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C(O)OR<sub>a</sub>로 선택적으로 치환되는 C<sub>4-5</sub> 헤테로사이클로알킬이고; R<sub>5</sub>는 H, 5원 헤테로아릴 알킬, 또는 시아노로 선택적으로 치환되는 벤질이고; L<sub>1</sub>은

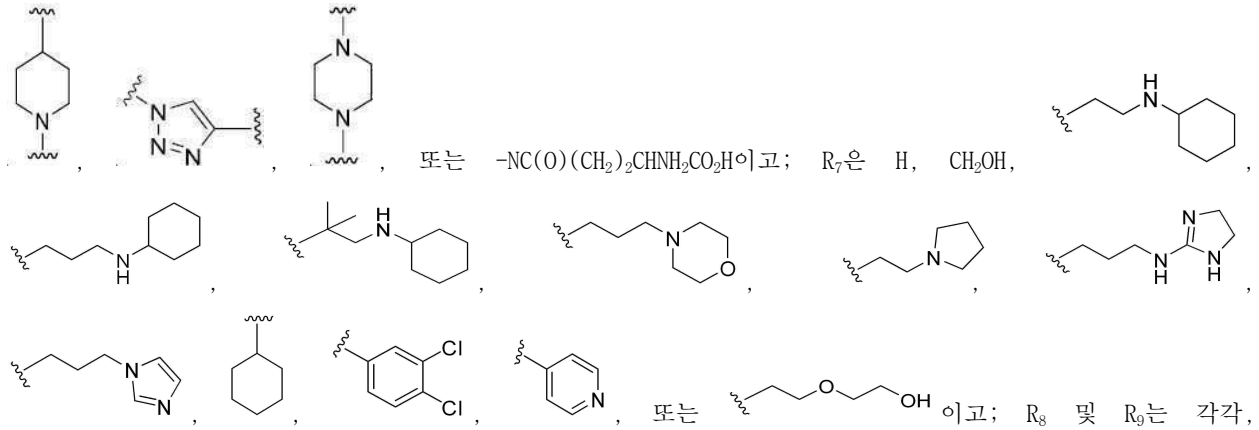


독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께,  이고; 또는 L<sub>2</sub>는, R<sub>8</sub> 또는 R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4-6</sub> 헤테로사이클로알킬인, 화합물.

청구항 22

제17항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 이들이 결합된 2개의 탄소 원자와 함께, C<sub>5</sub> 헤테로사이클로알킬, 페닐, 또는 5원

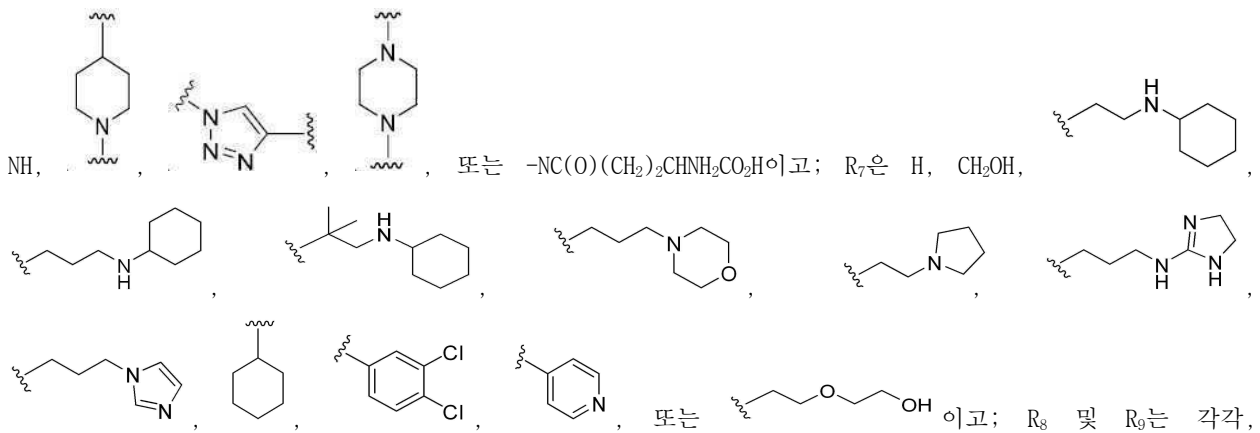
또는 6원 헤테로아릴이고; R<sub>5</sub>는 H, 5원 헤테로아릴 알킬 또는 시아노로 선택적으로 치환되는 벤질이고; L<sub>1</sub>은 NH,



독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 또는 R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4-6</sub> 헤테로사이클로알킬인, 화합물.

### 청구항 23

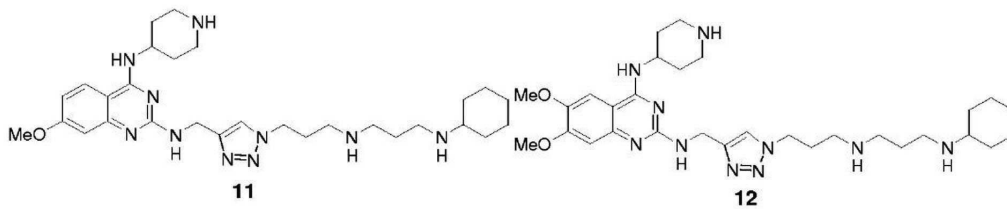
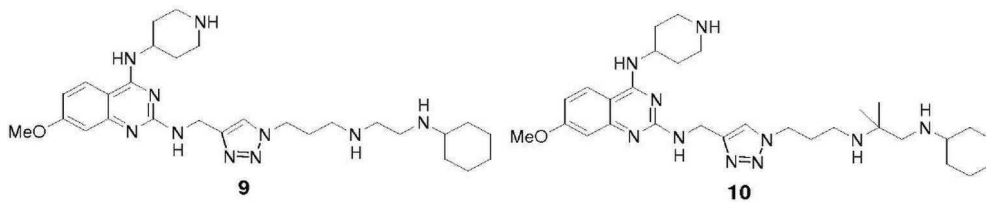
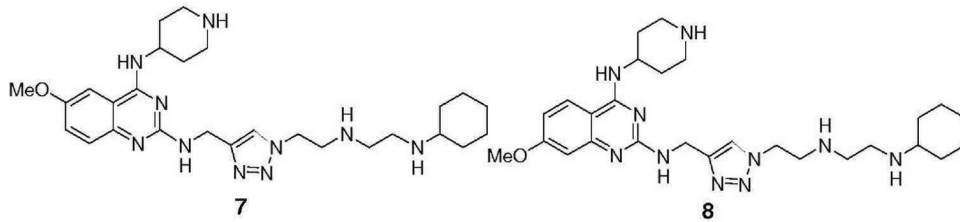
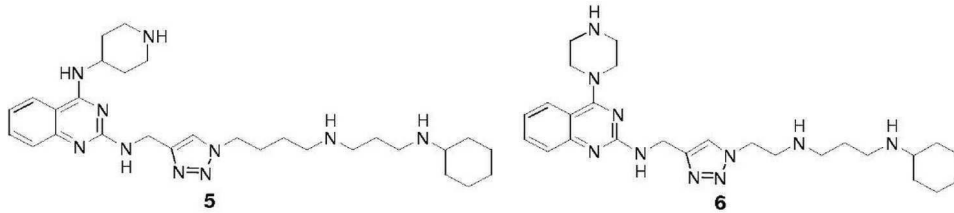
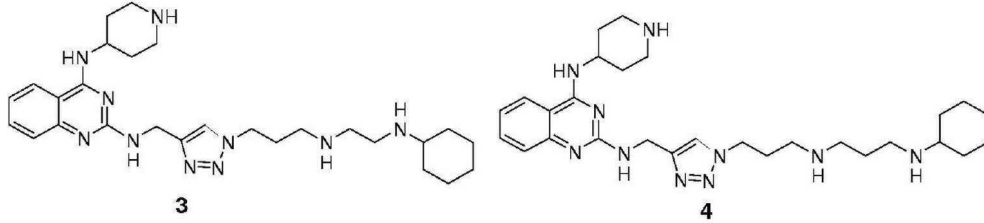
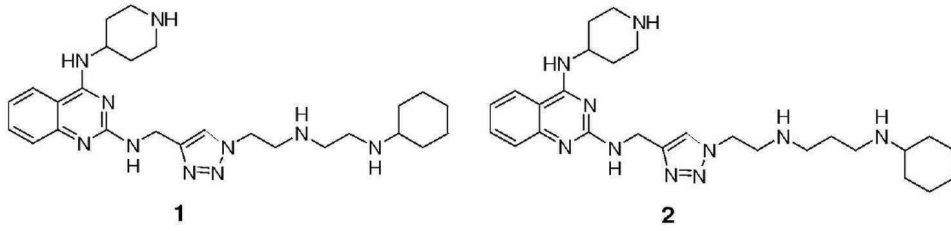
제18항에 있어서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 이들이 결합된 2개의 탄소 원자와 함께, C<sub>5</sub> 헤테로사이클로알킬, 페닐, 또는 5원 또는 6원 헤테로아릴이고; R<sub>5</sub>는 H, 5원 헤테로아릴 알킬, 또는 시아노로 선택적으로 치환되는 벤질이고; L<sub>1</sub>은

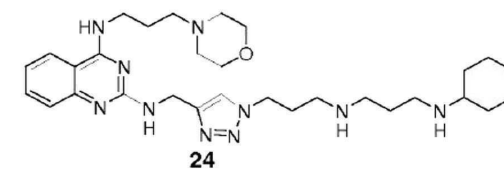
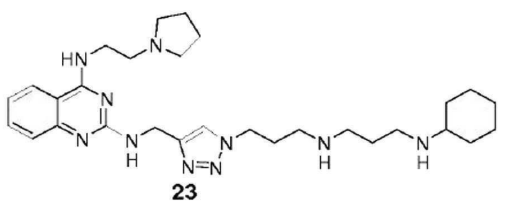
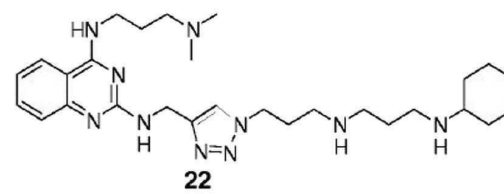
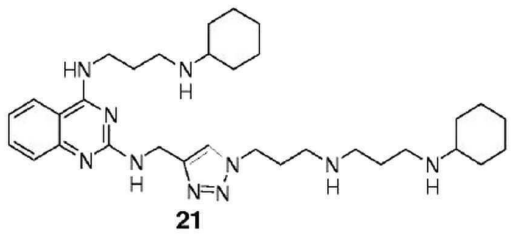
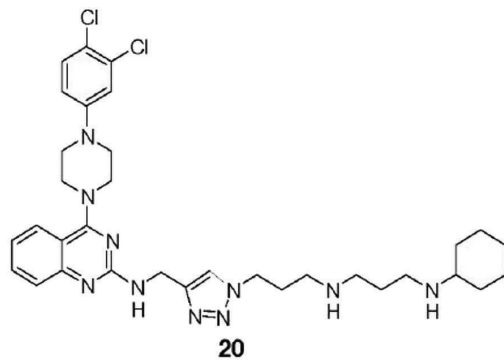
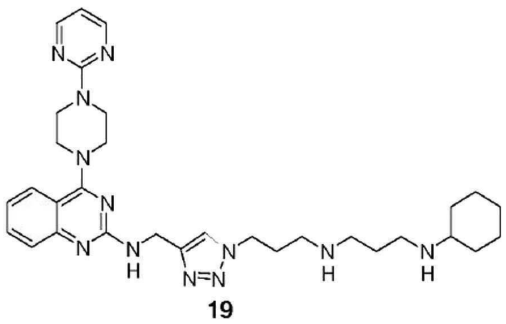
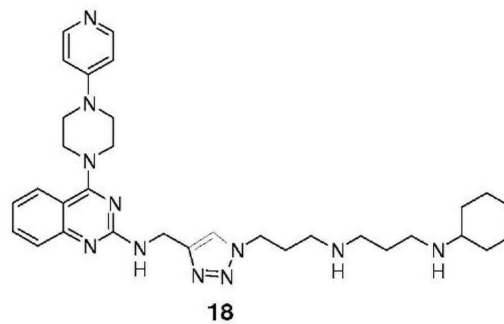
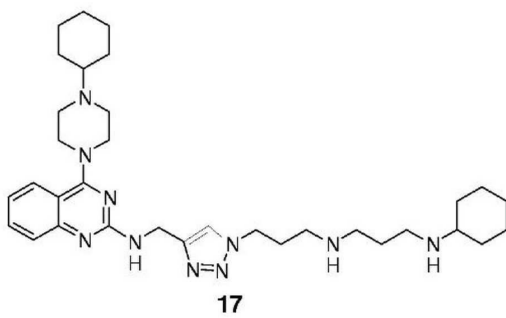
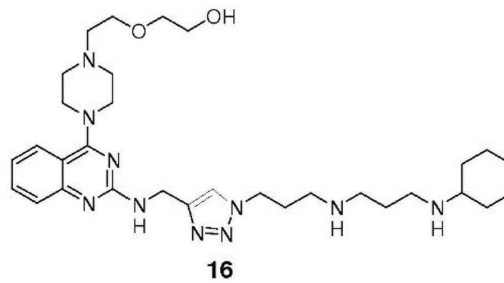
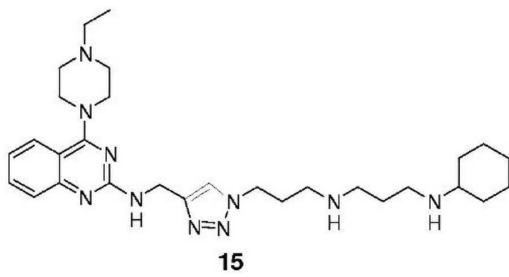
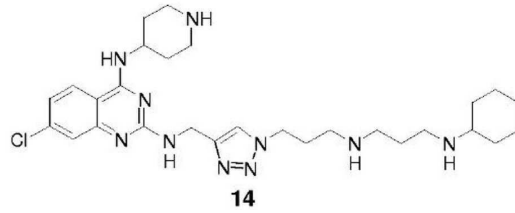
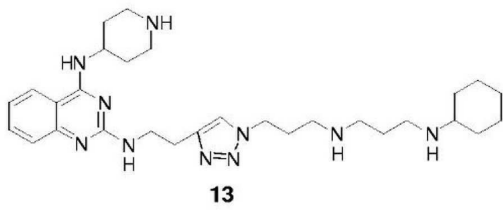


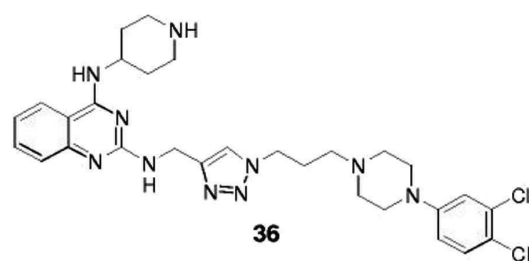
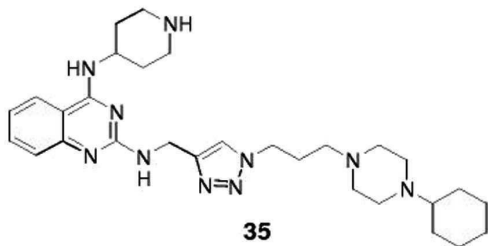
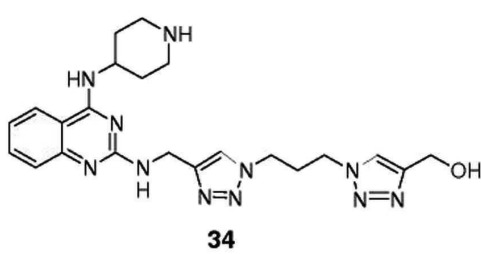
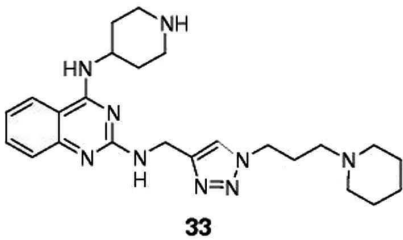
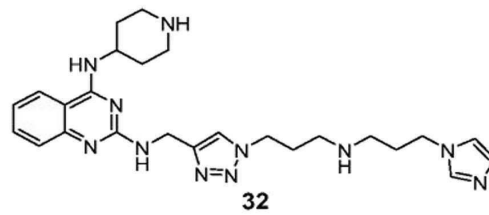
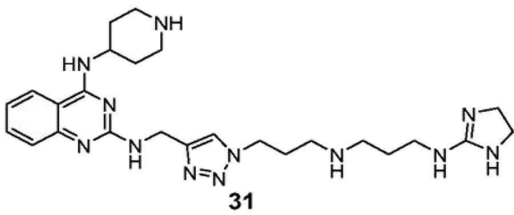
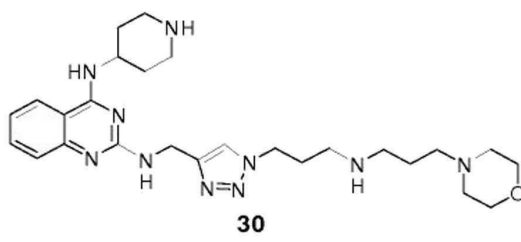
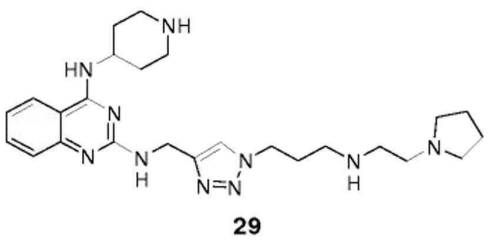
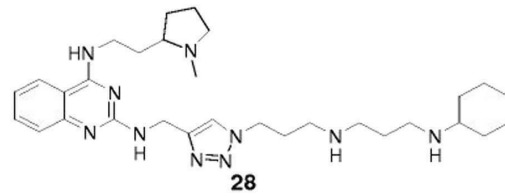
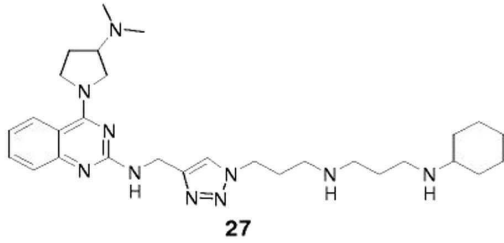
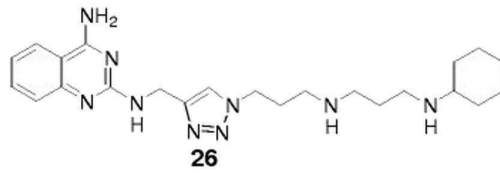
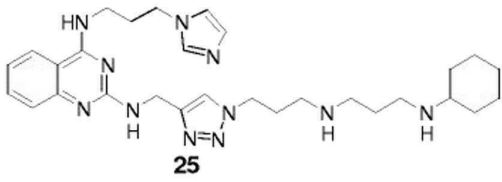
독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 또는 R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4-6</sub> 헤테로사이클로알킬인, 화합물.

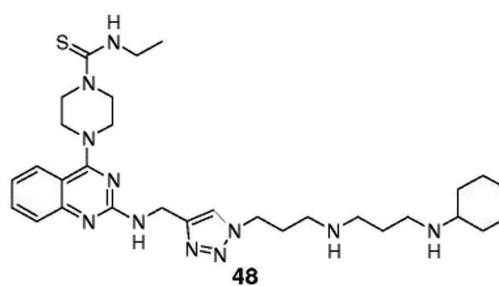
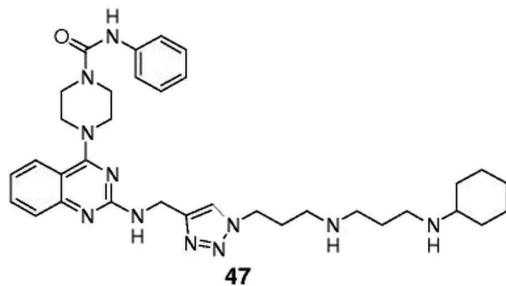
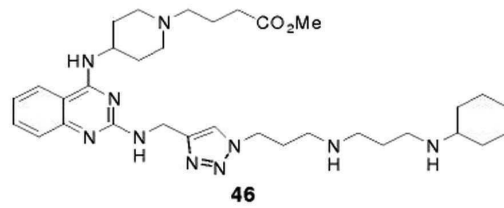
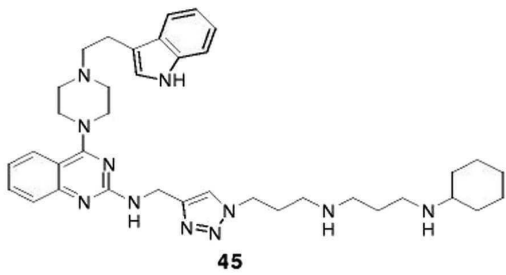
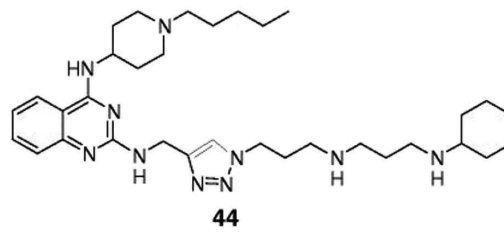
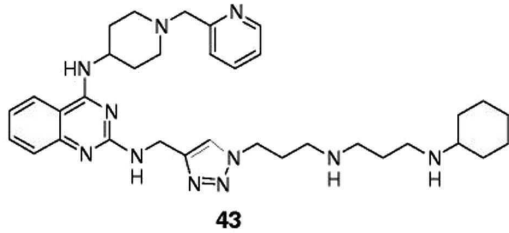
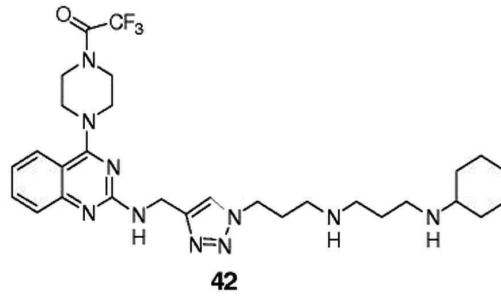
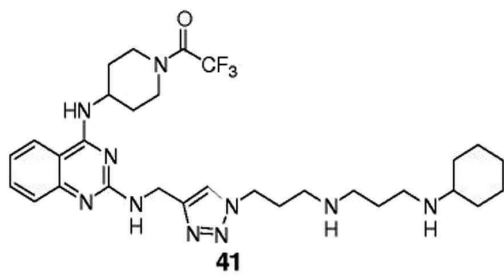
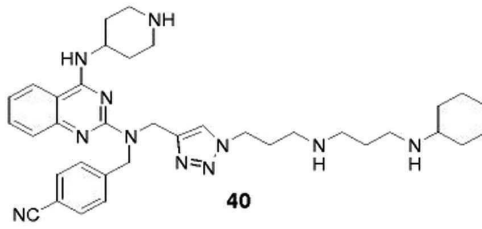
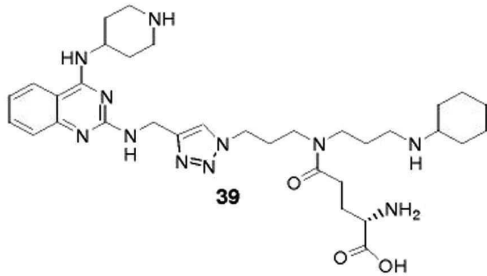
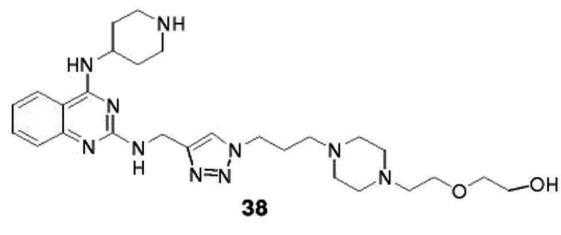
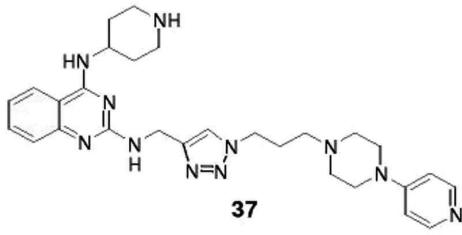
청구항 24

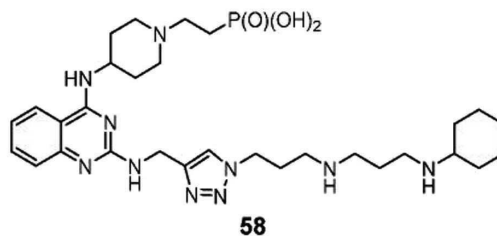
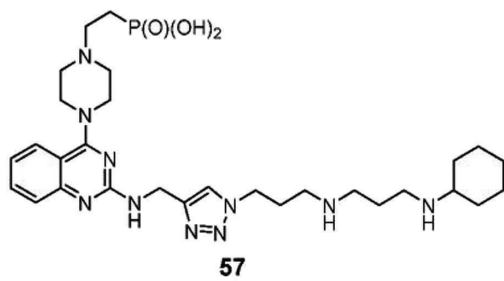
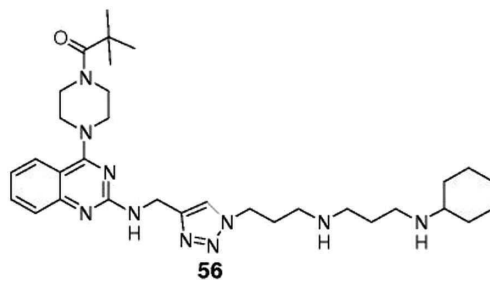
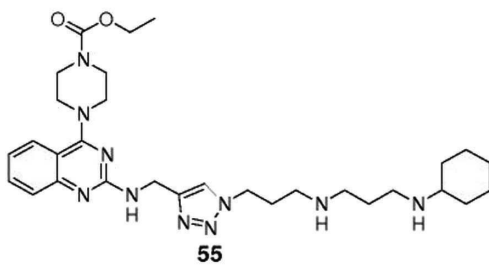
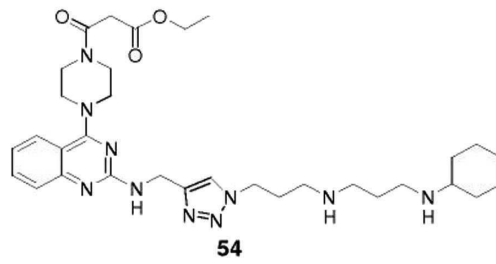
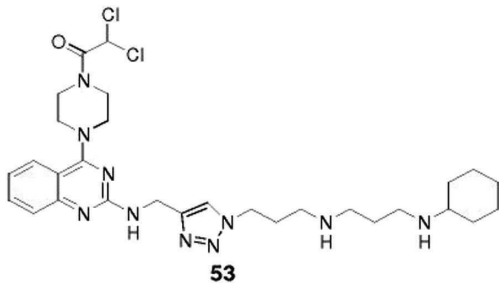
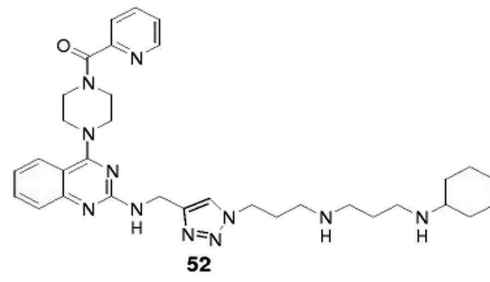
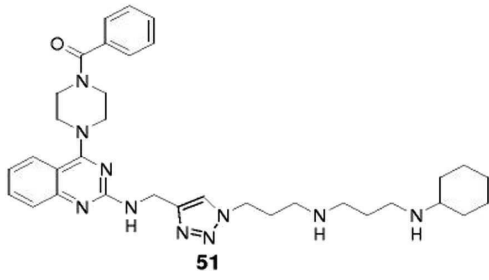
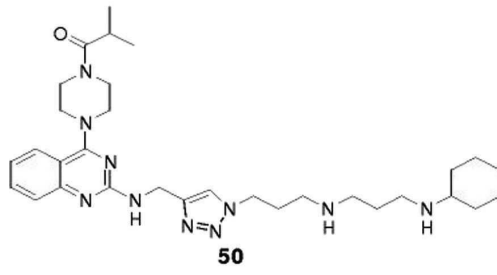
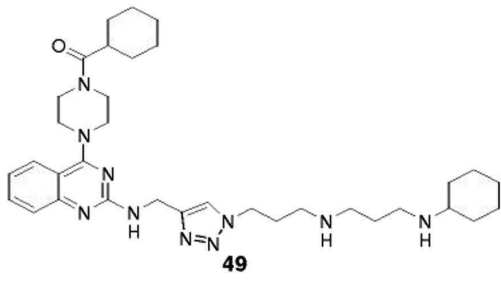
하기 구조 중 하나를 갖는 화합물:

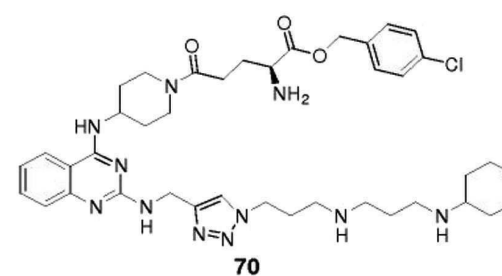
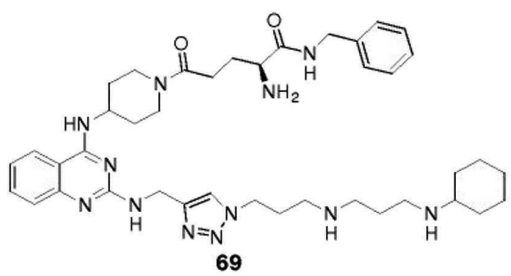
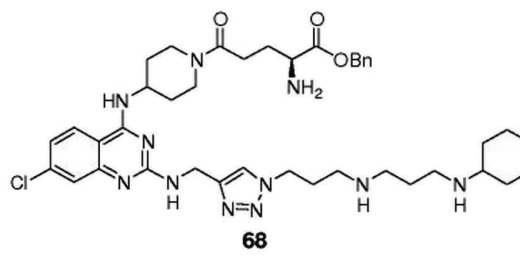
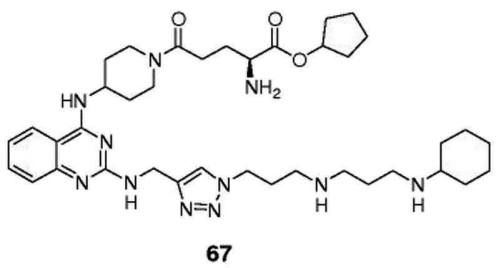
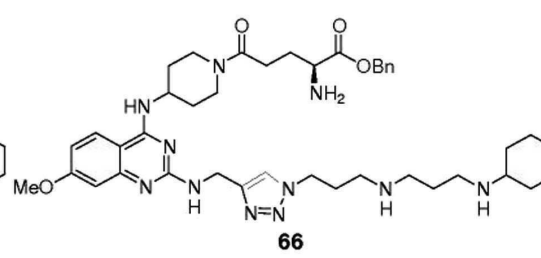
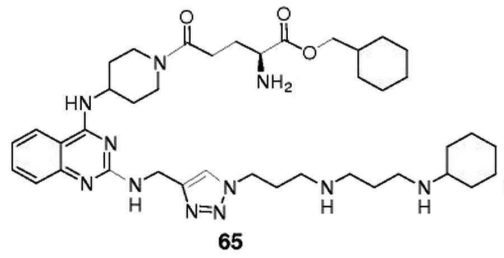
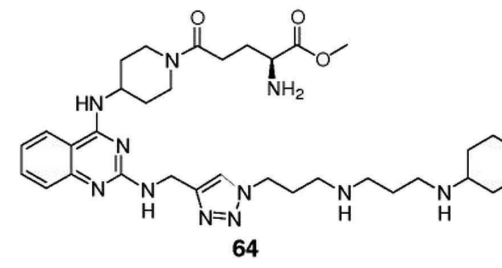
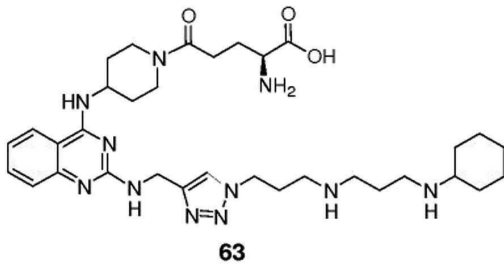
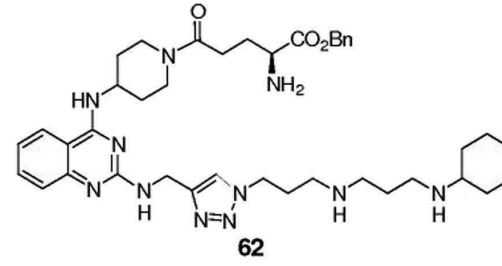
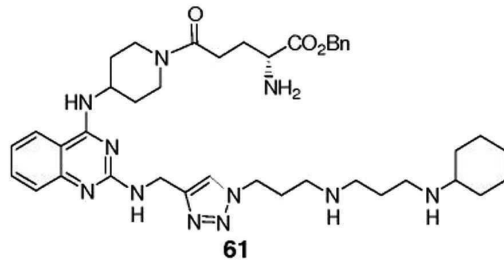
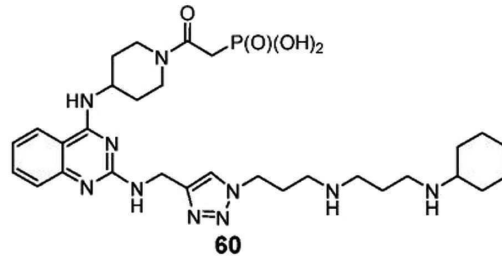
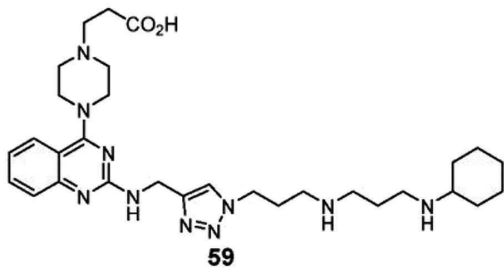


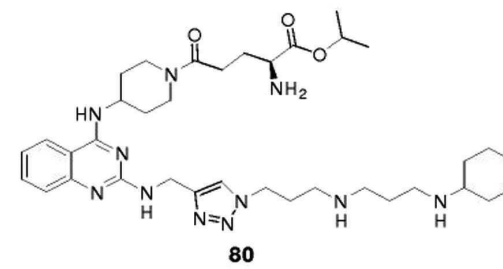
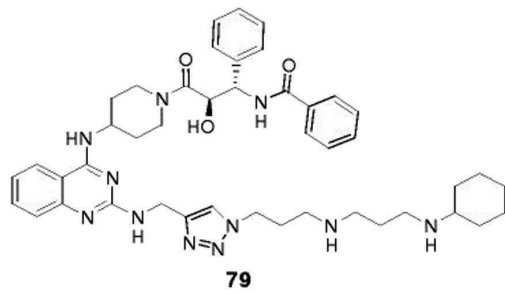
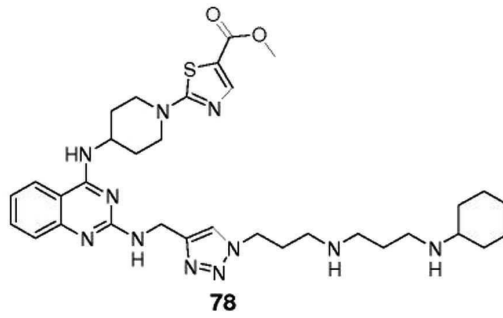
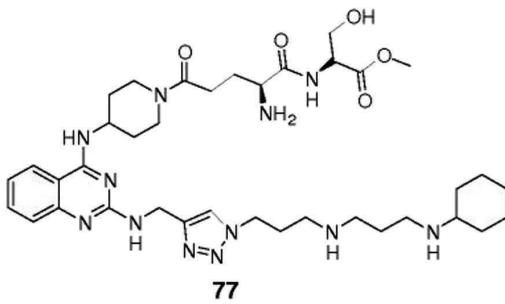
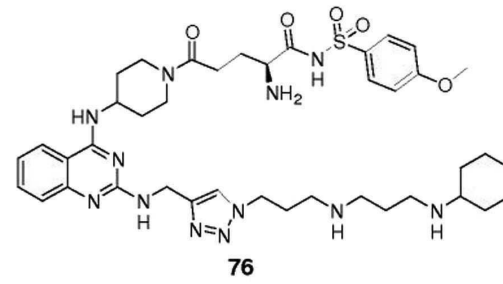
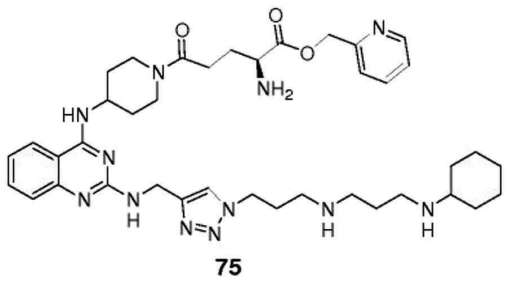
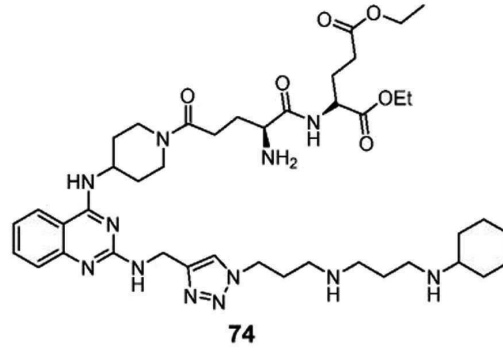
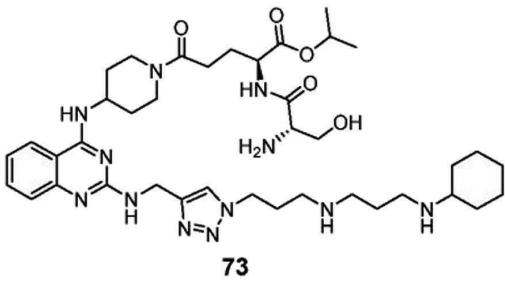
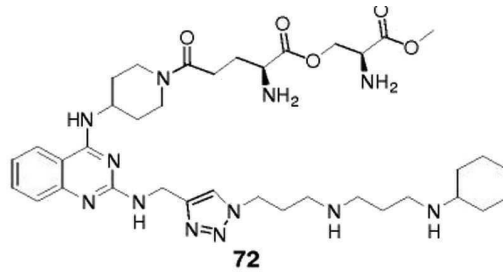
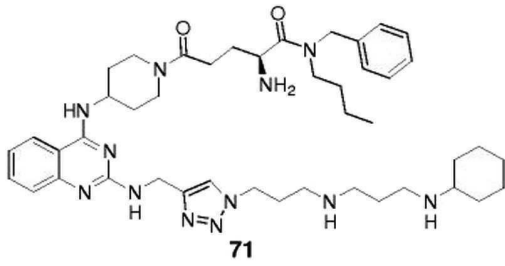


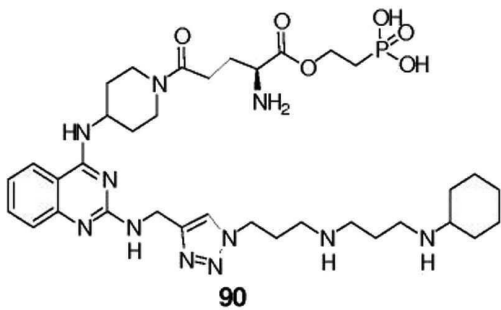
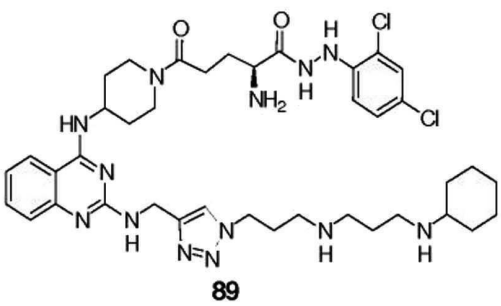
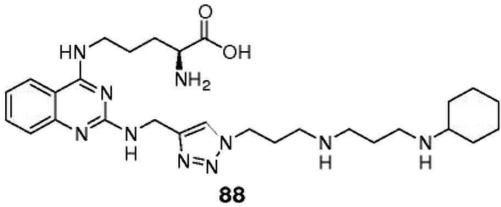
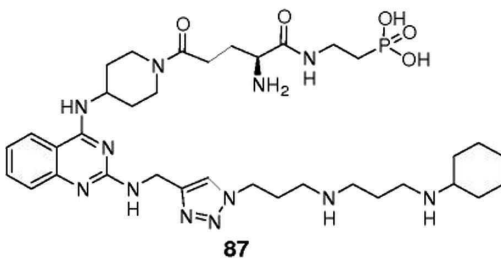
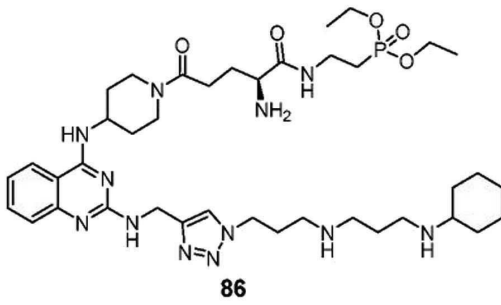
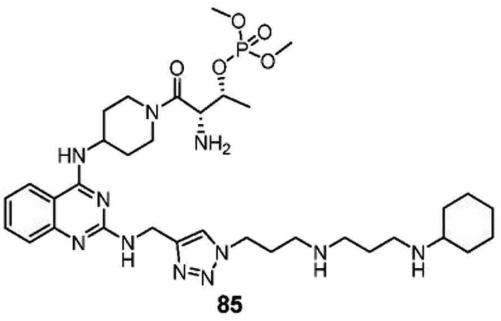
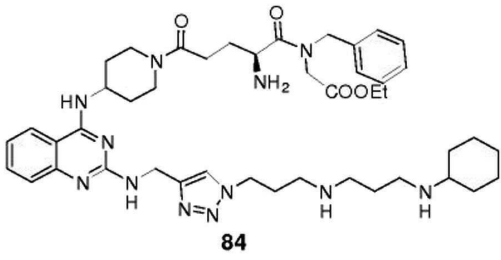
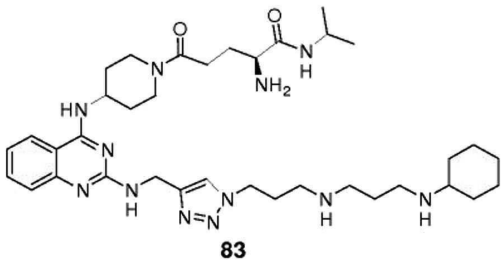
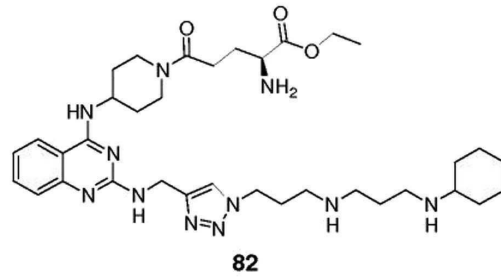
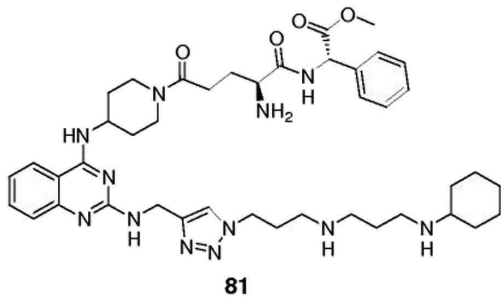


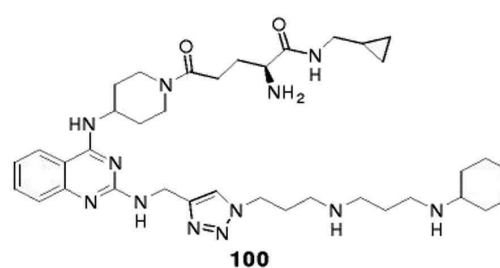
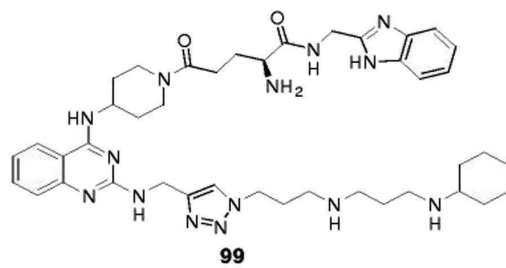
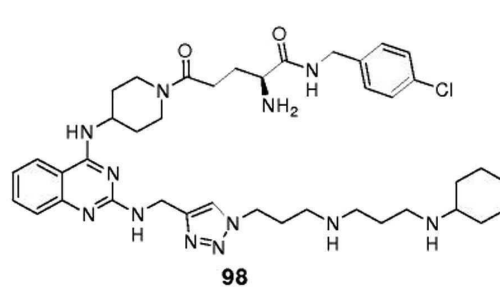
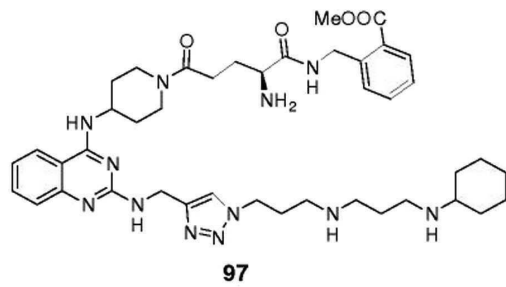
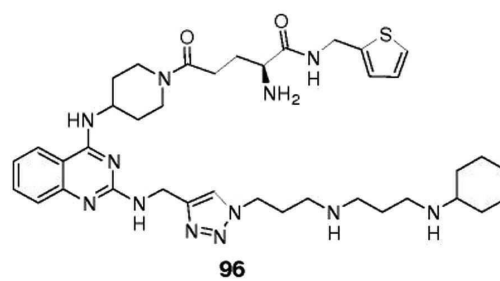
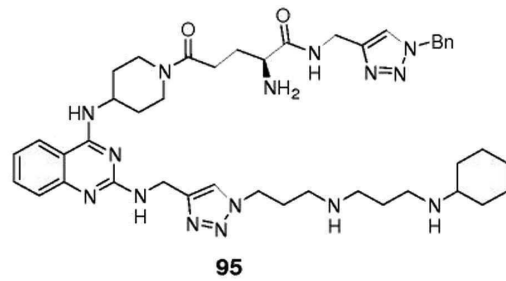
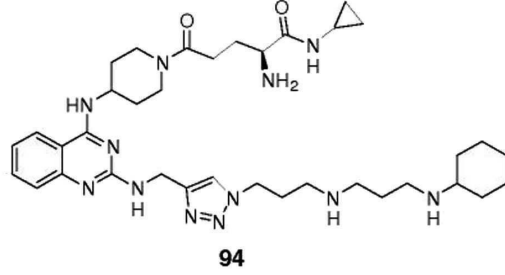
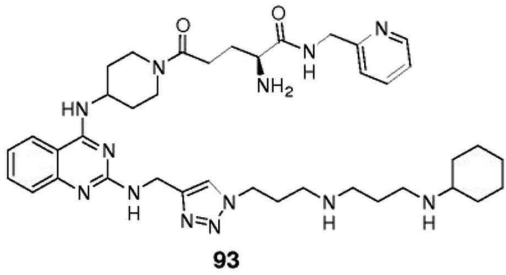
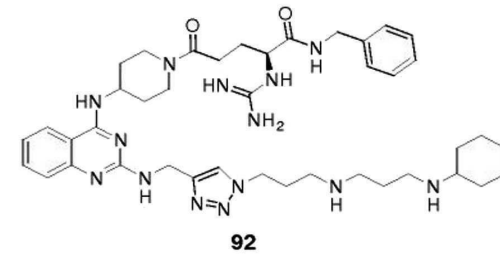
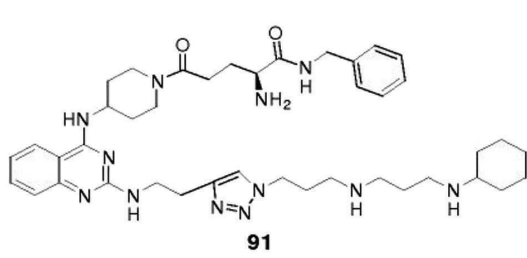


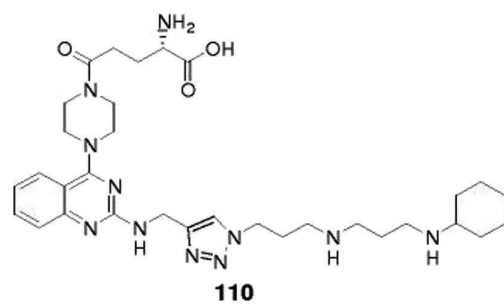
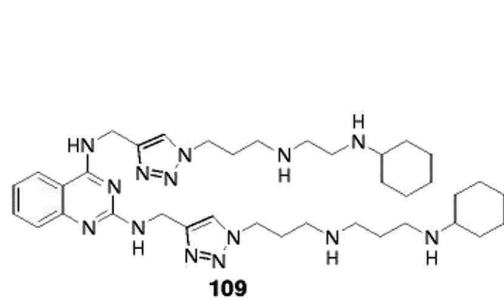
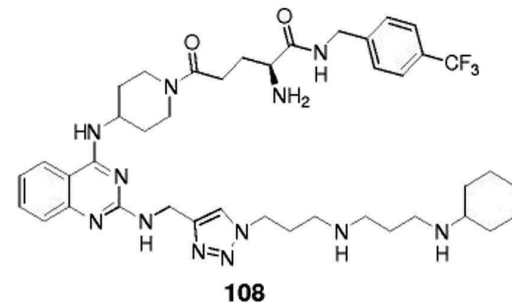
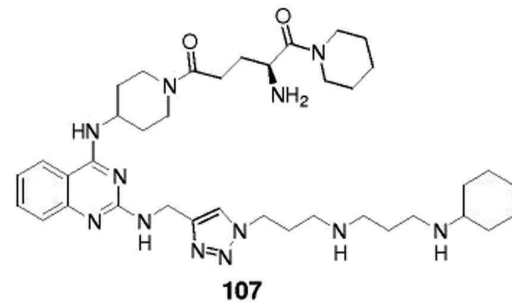
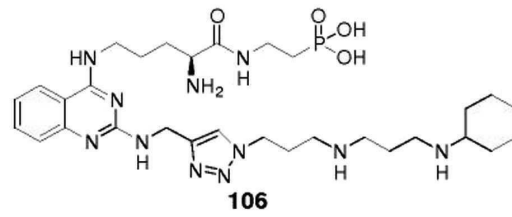
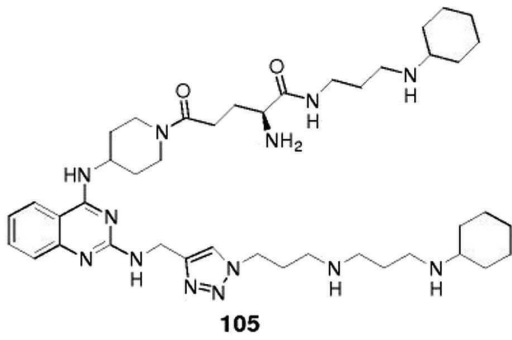
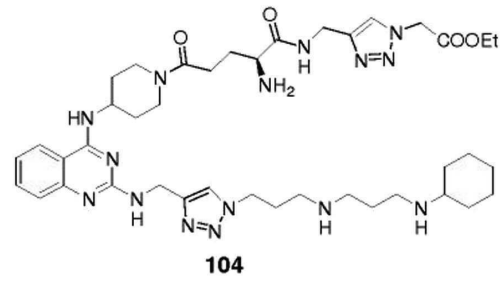
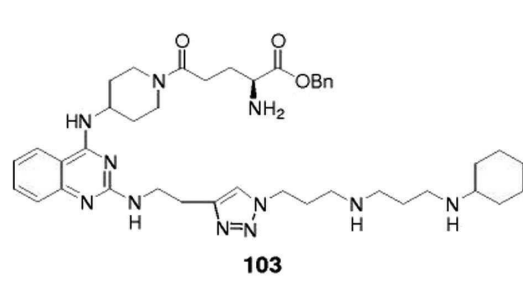
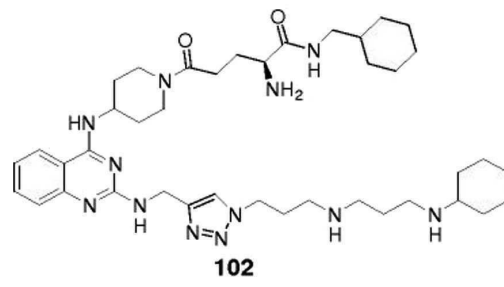
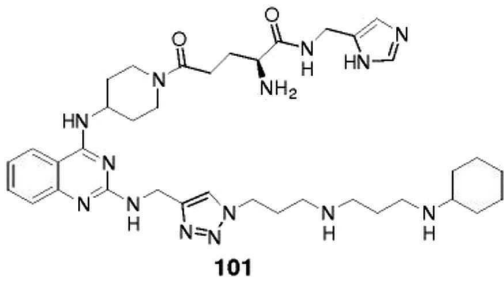


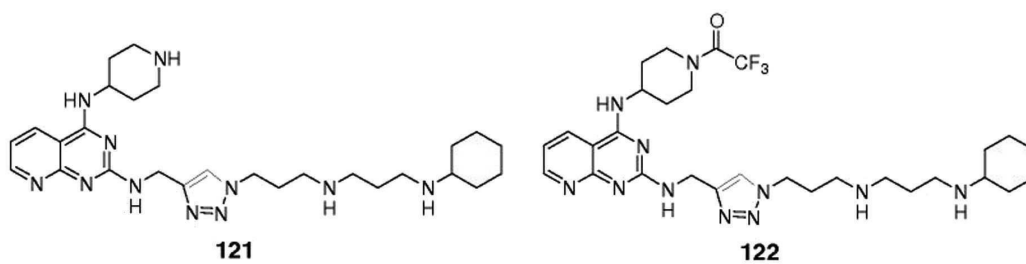
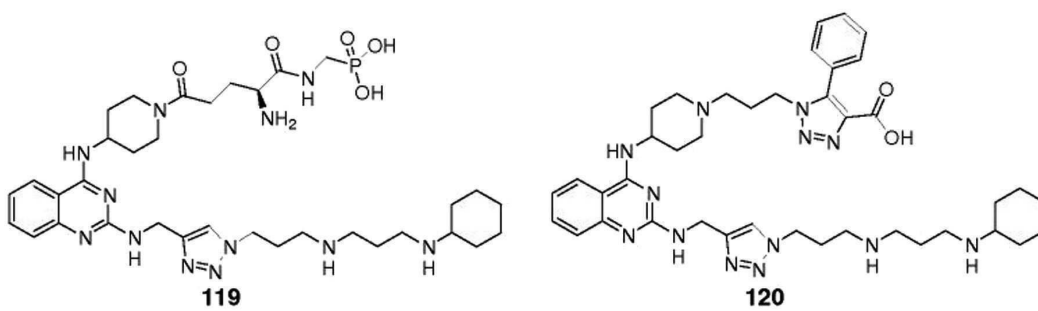
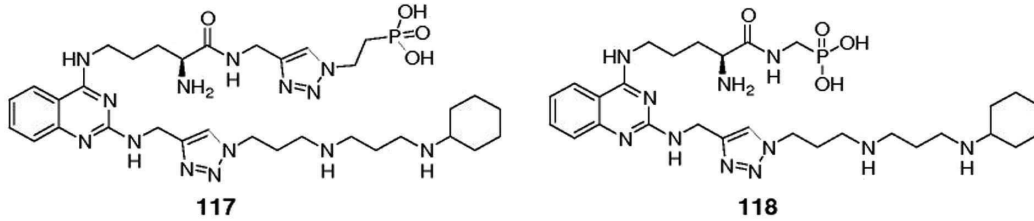
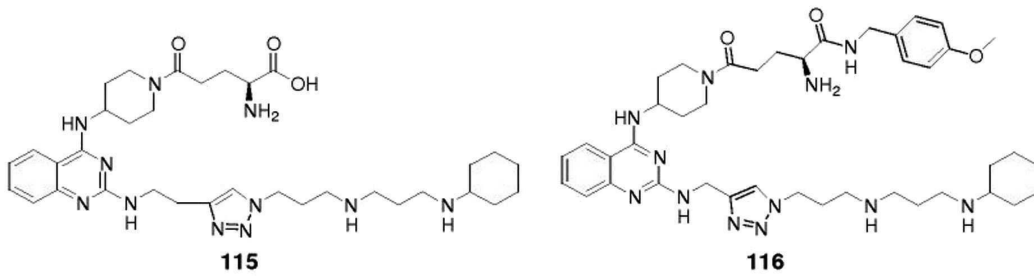
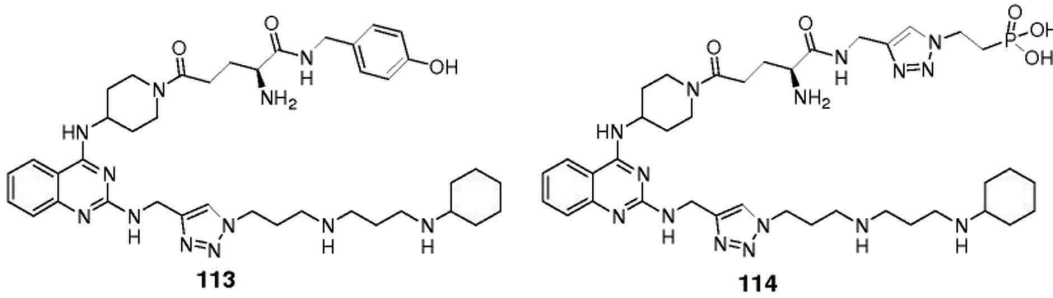
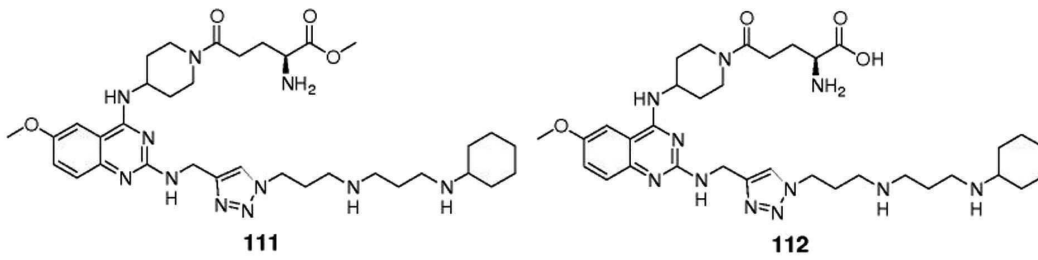


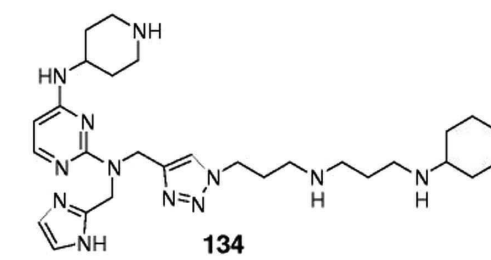
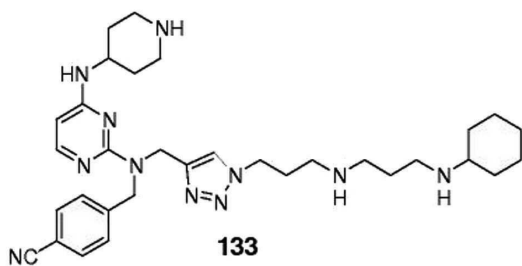
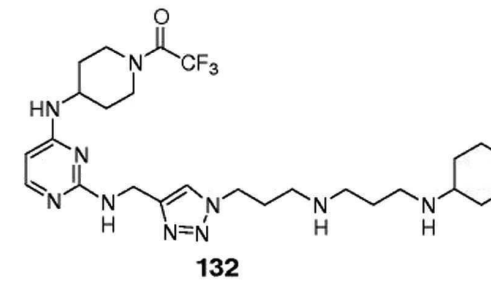
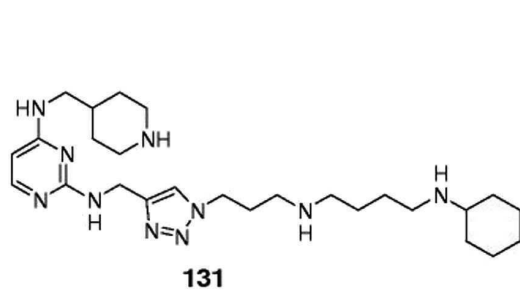
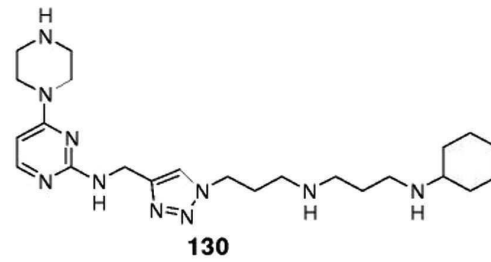
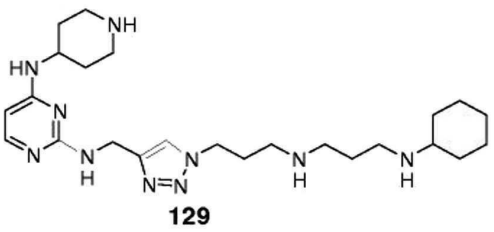
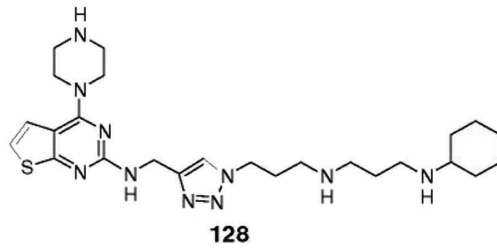
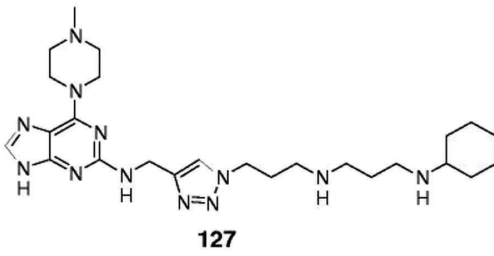
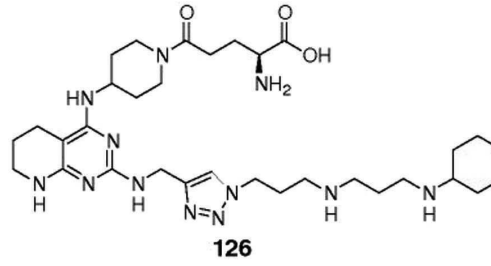
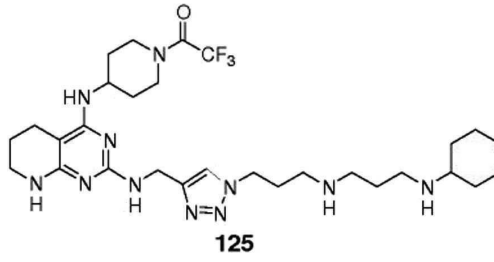
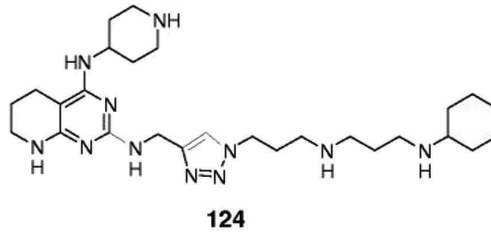
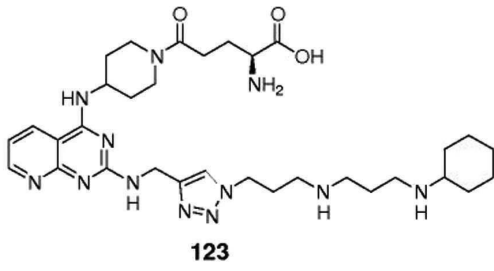


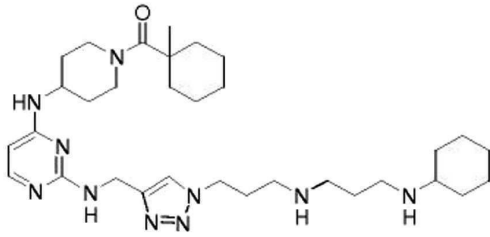




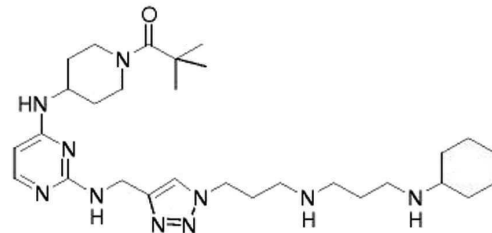




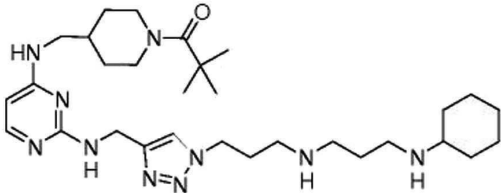




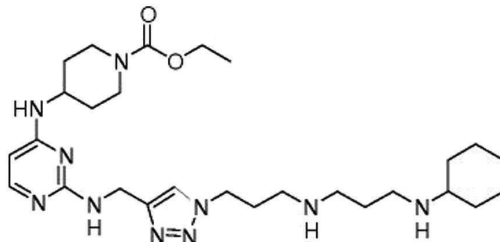
135



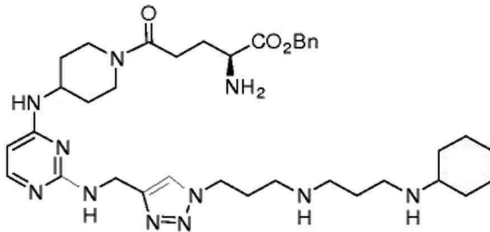
136



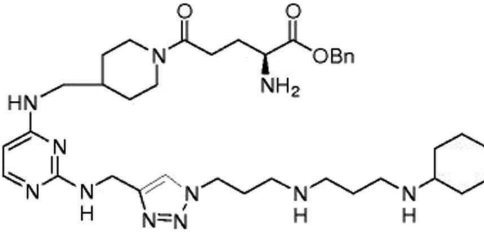
137



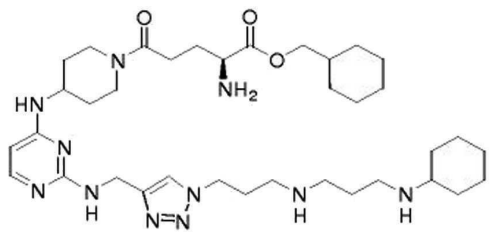
138



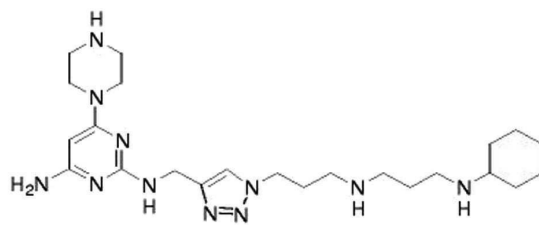
139



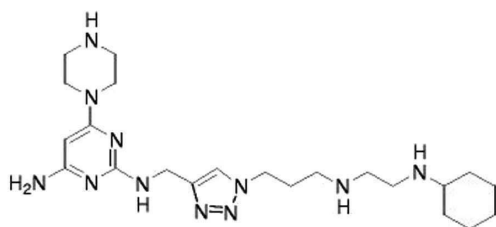
140



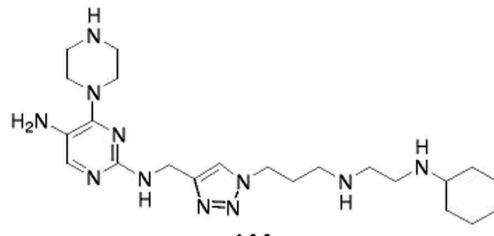
141



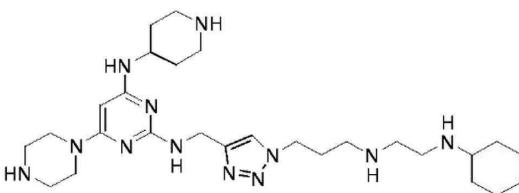
142



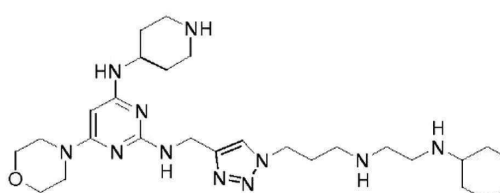
143



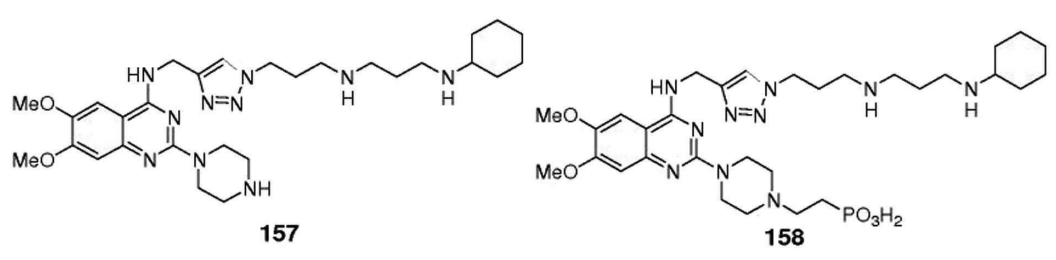
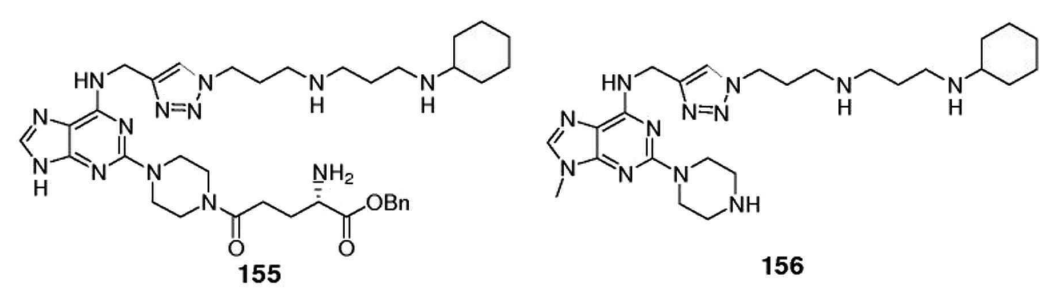
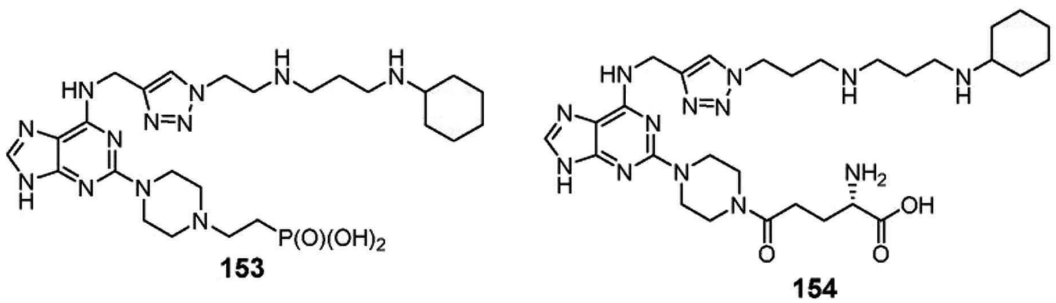
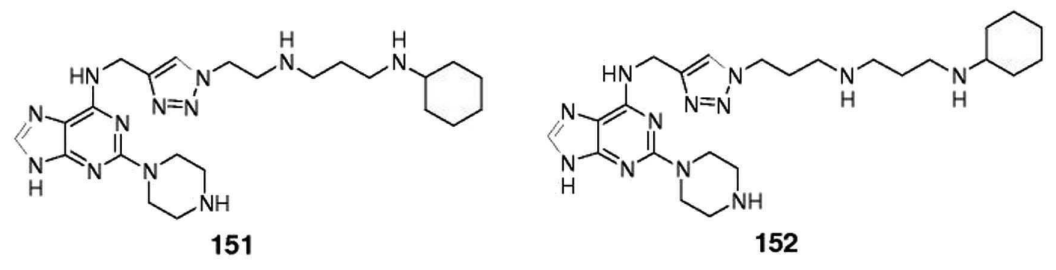
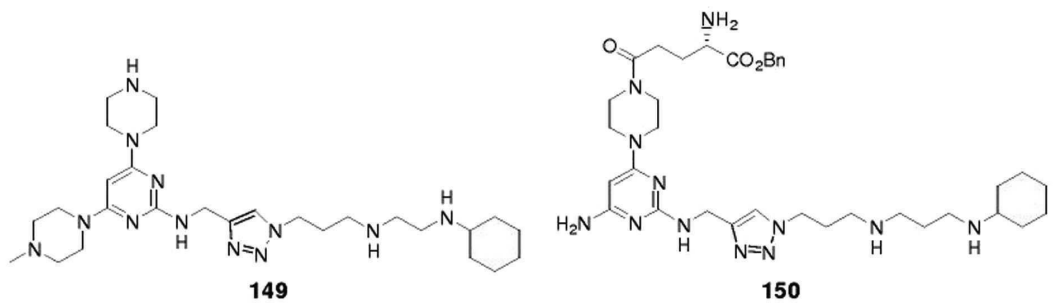
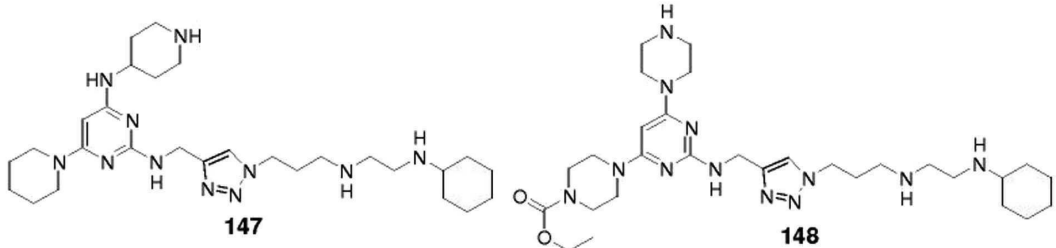
144

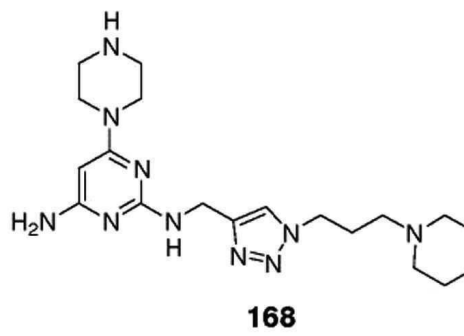
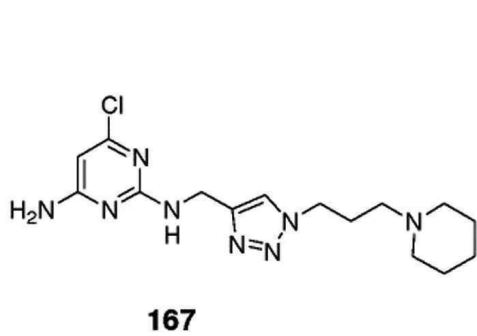
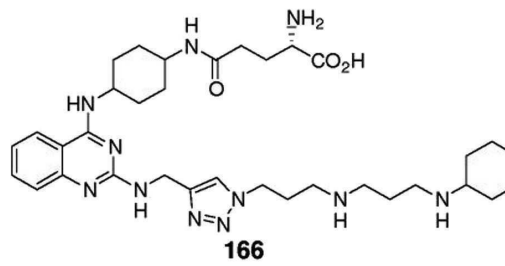
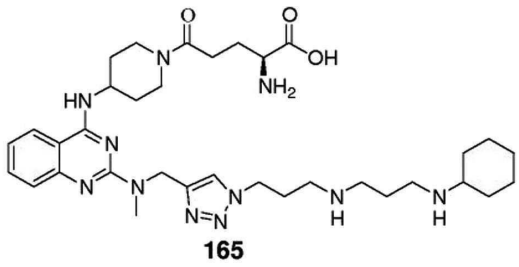
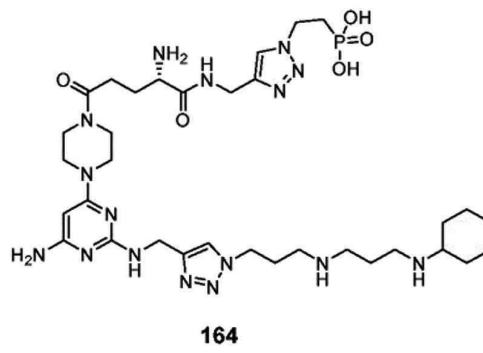
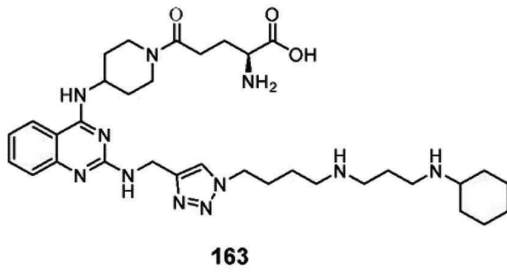
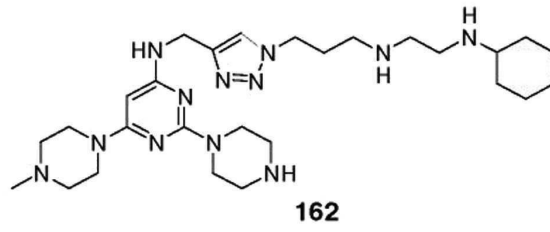
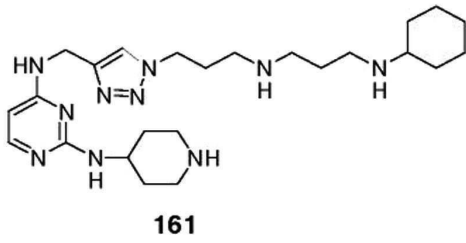
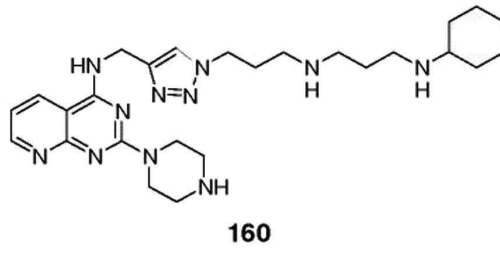
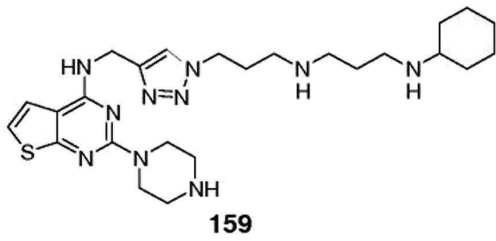


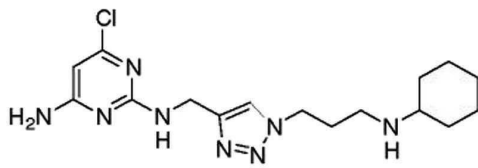
145



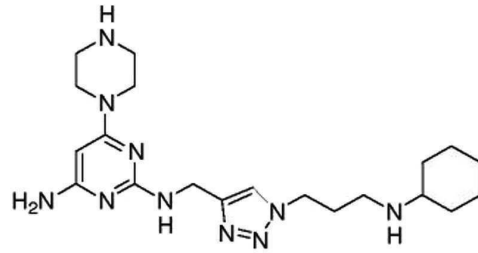
146



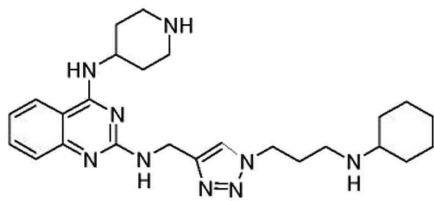




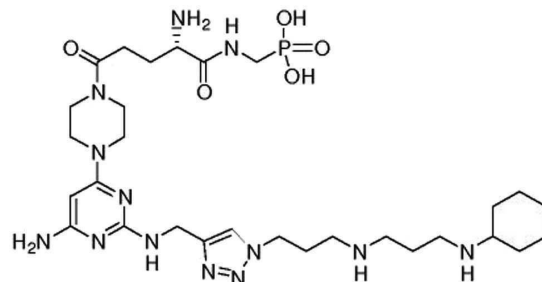
169



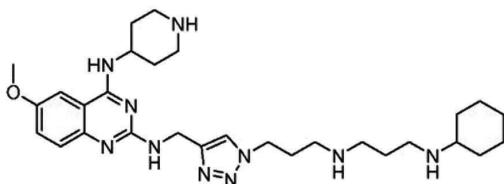
170



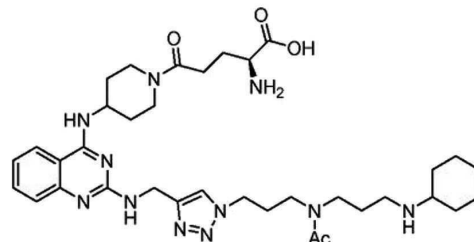
171



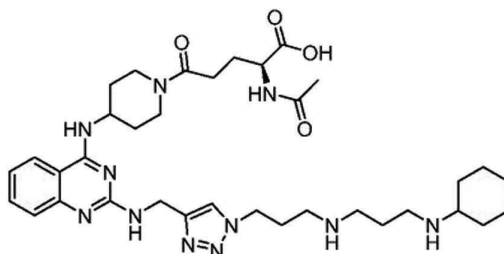
172



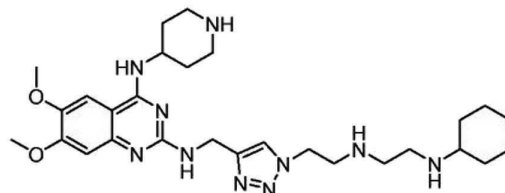
173



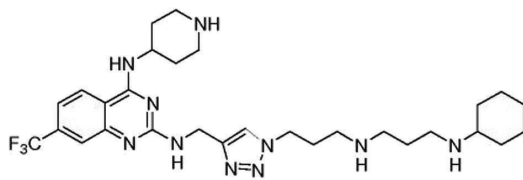
174



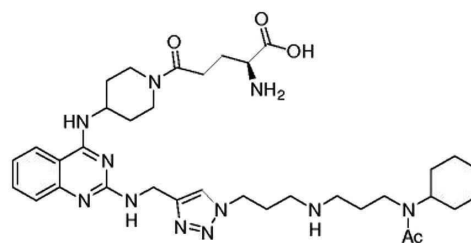
175



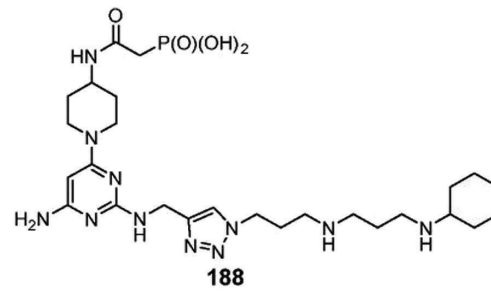
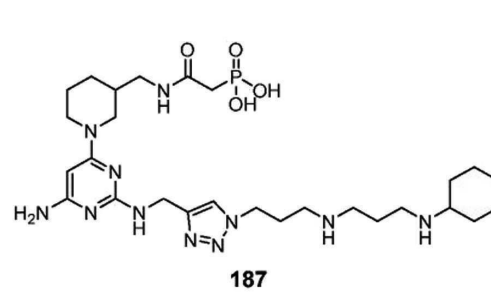
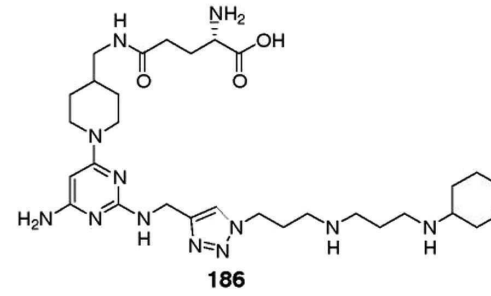
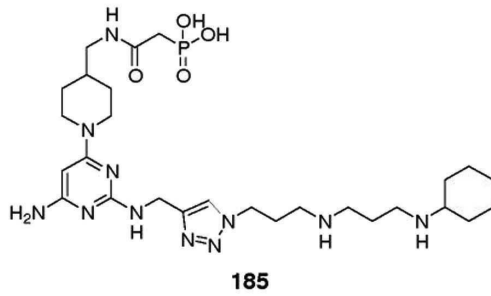
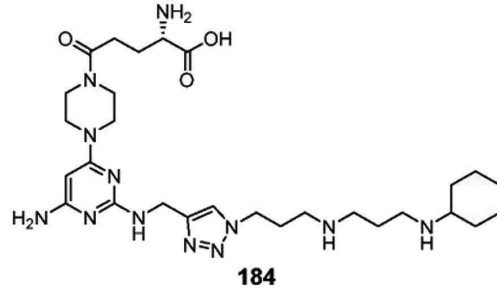
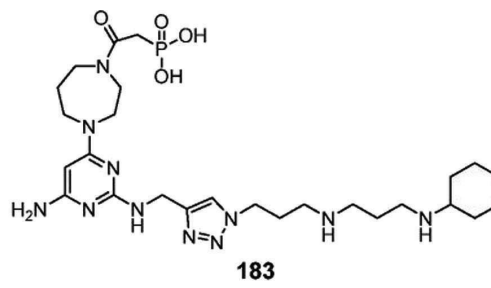
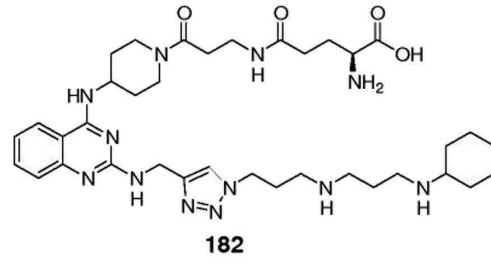
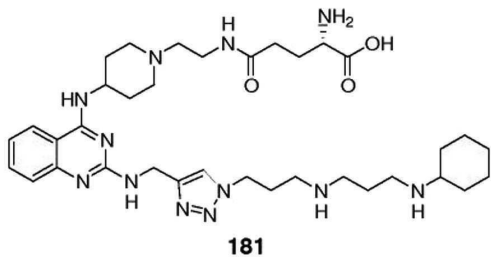
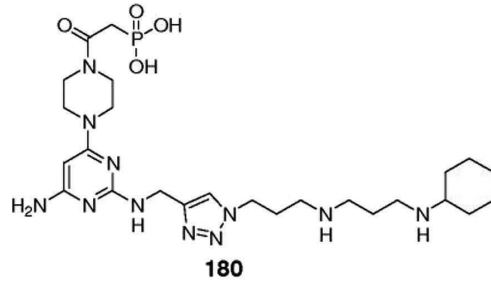
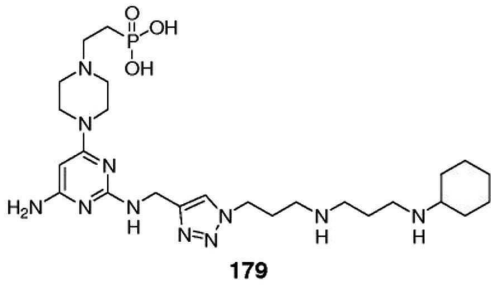
176

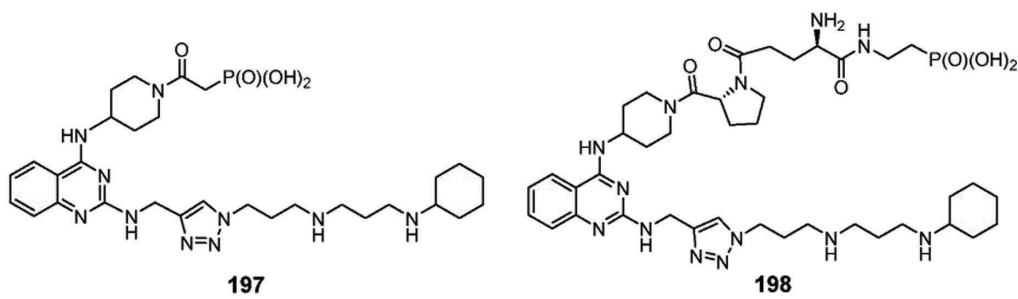
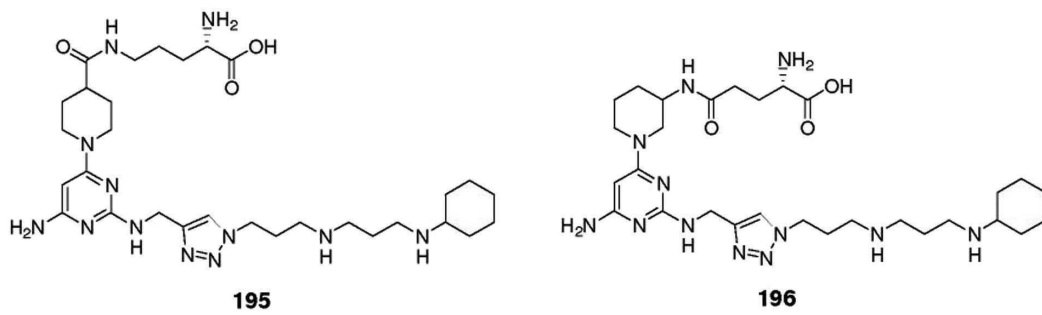
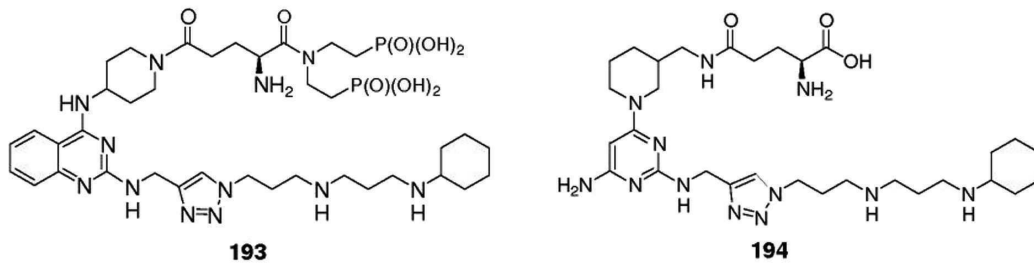
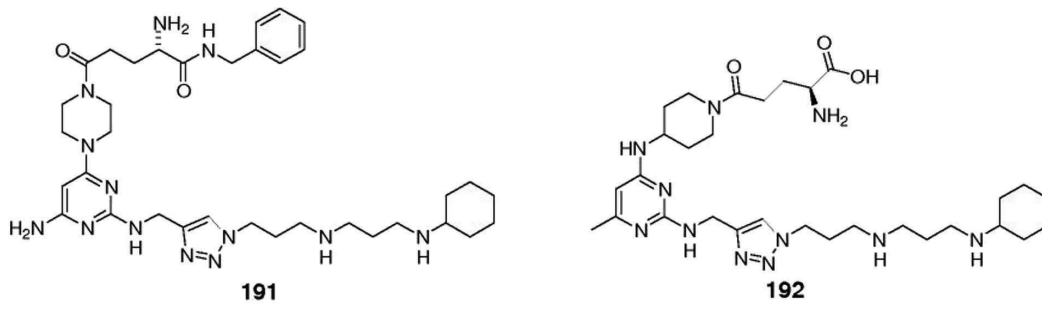
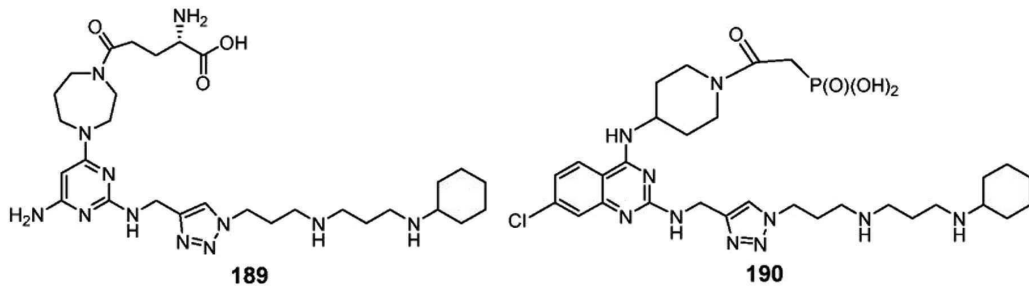


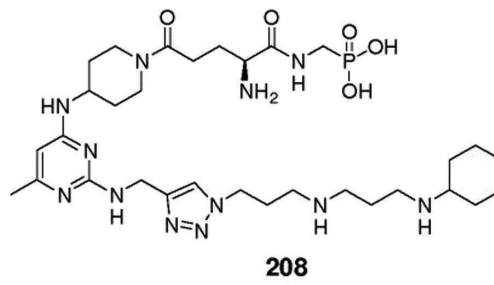
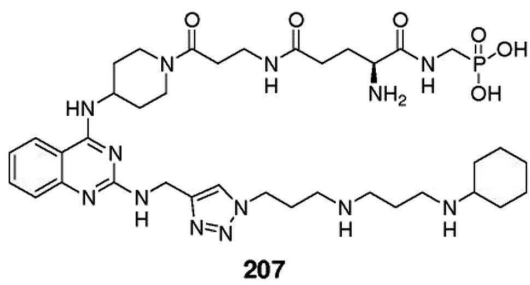
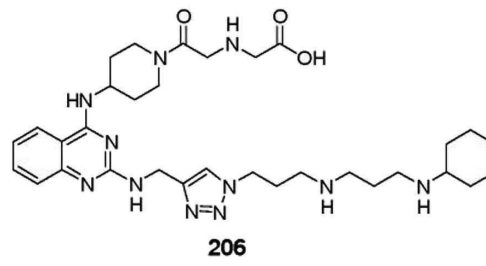
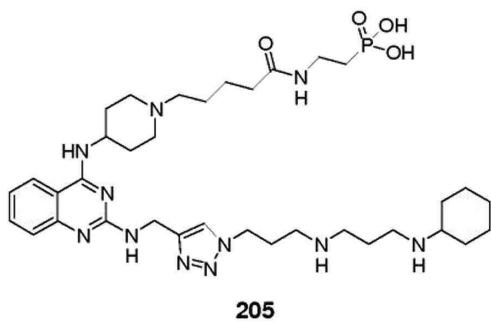
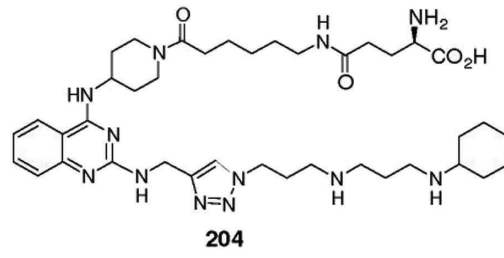
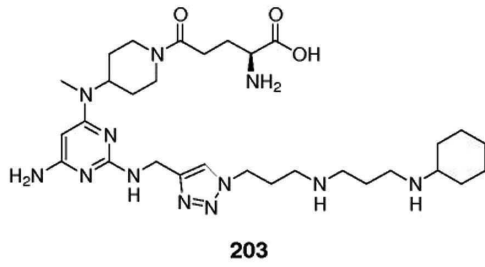
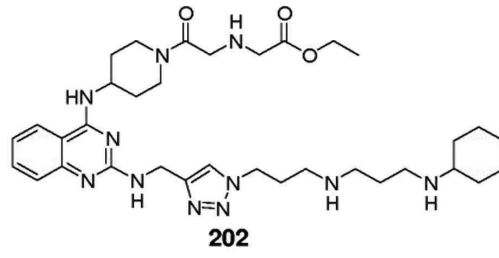
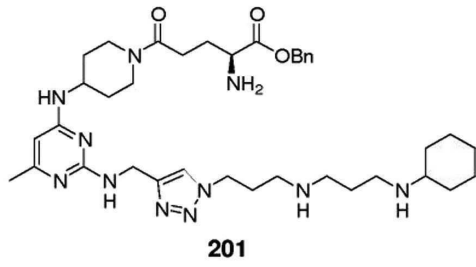
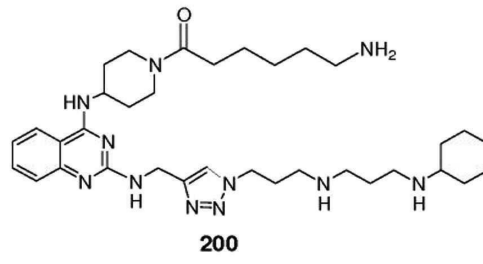
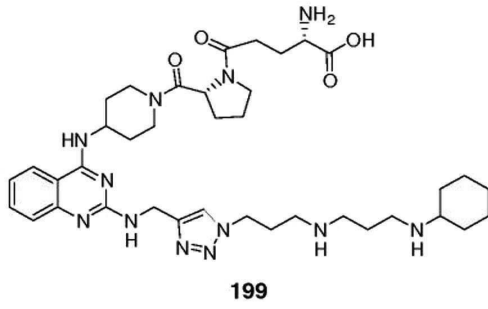
177

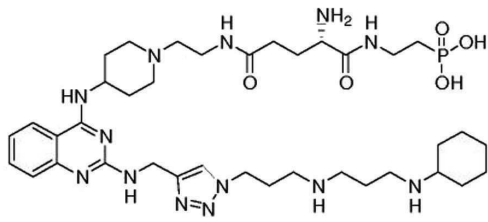


178

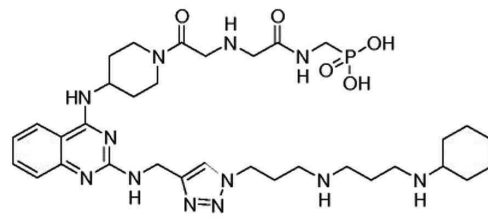




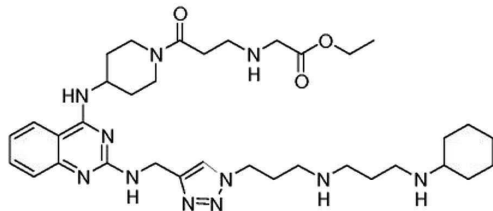




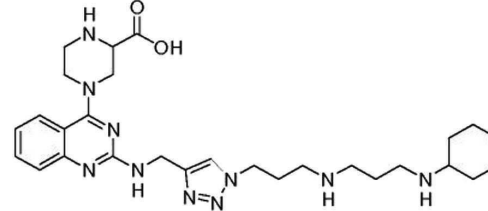
209



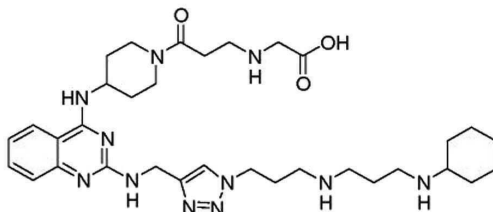
210



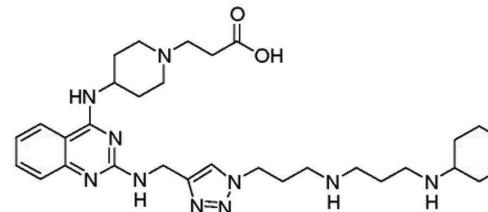
211



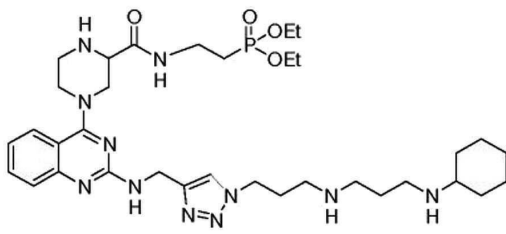
212



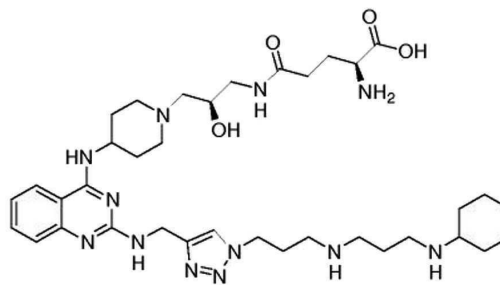
213



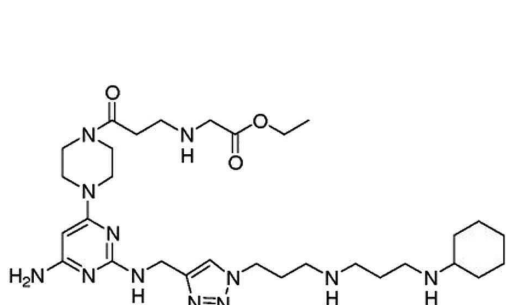
214



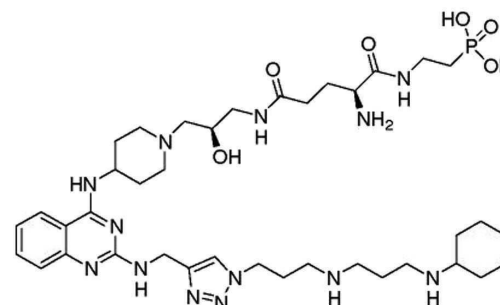
215



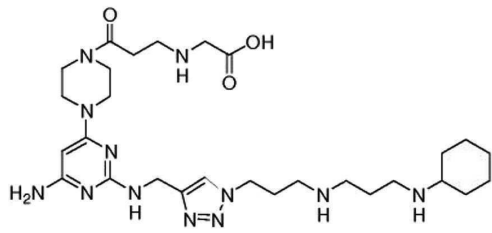
216



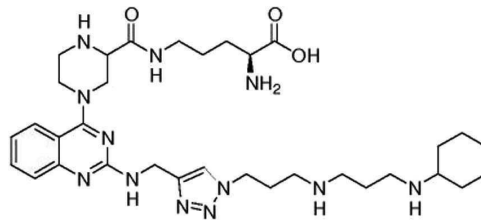
217



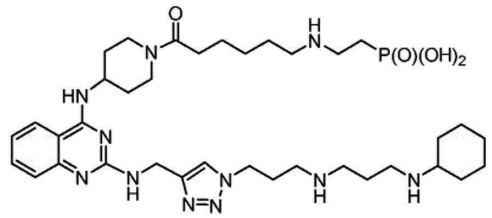
218



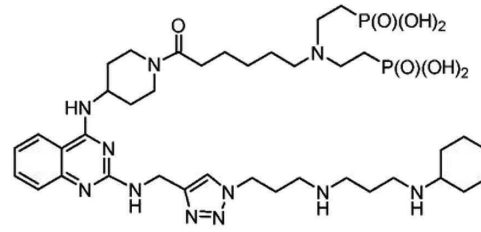
219



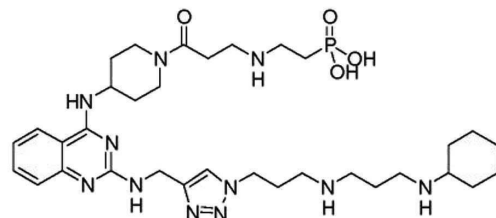
220



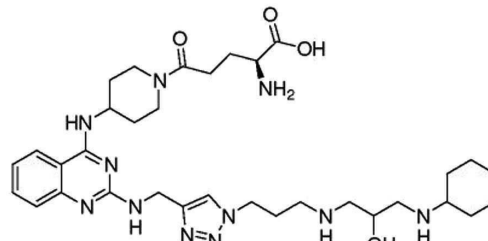
221



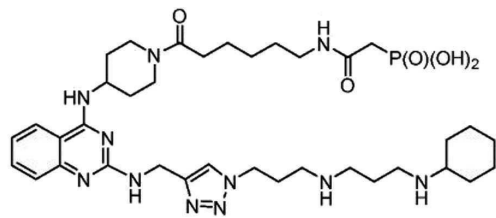
222



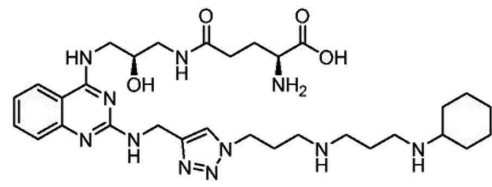
223



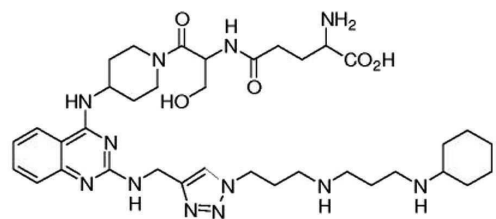
224



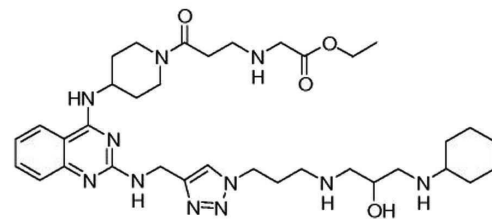
225



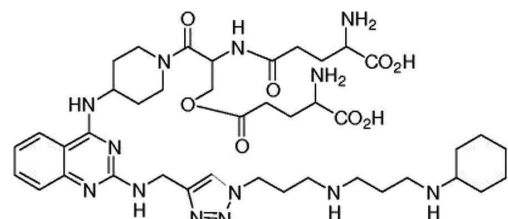
226



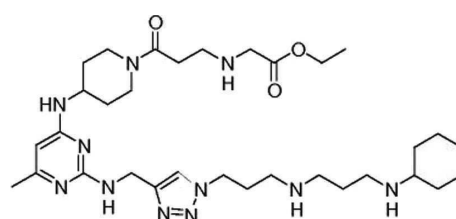
227



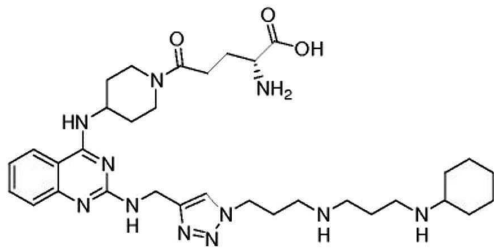
228



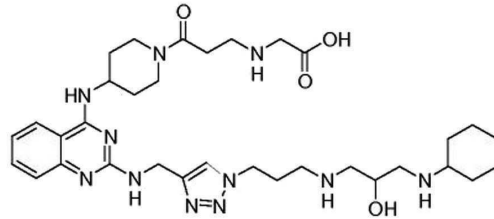
229



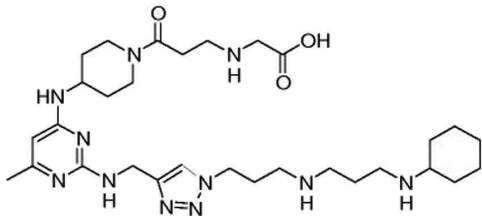
230



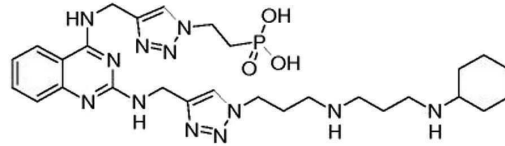
231



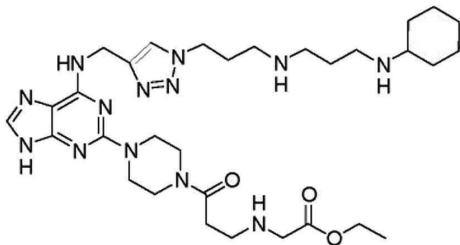
232



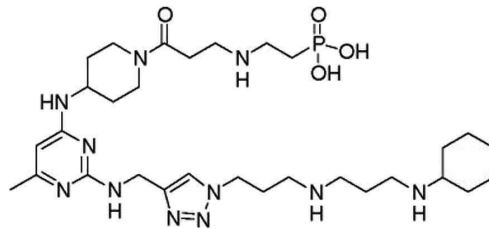
233



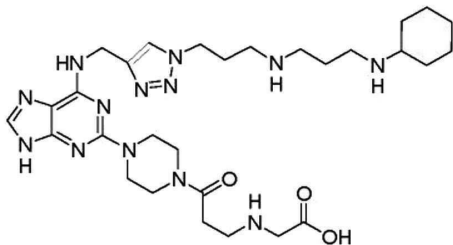
234



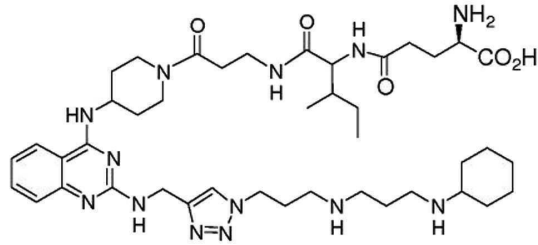
235



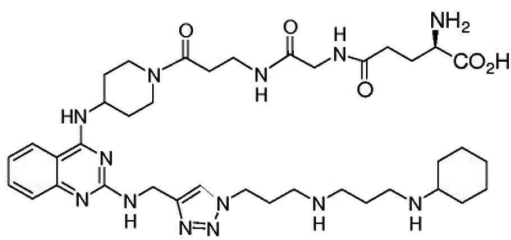
236



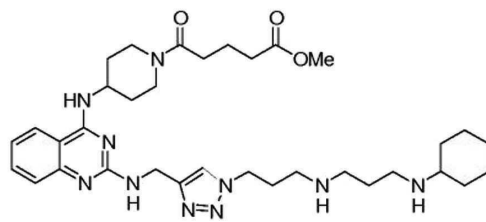
237



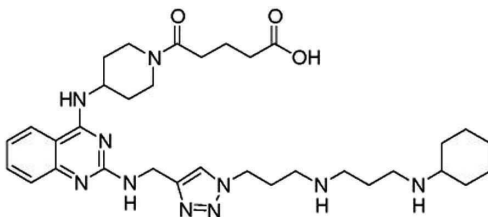
238



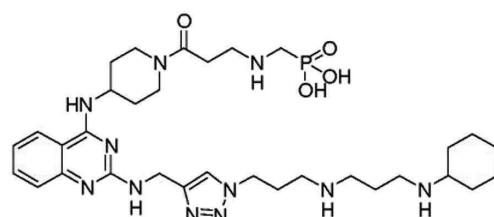
239



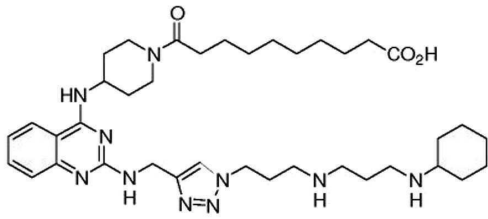
240



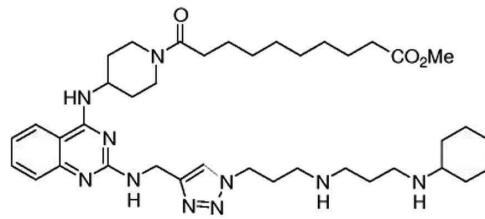
241



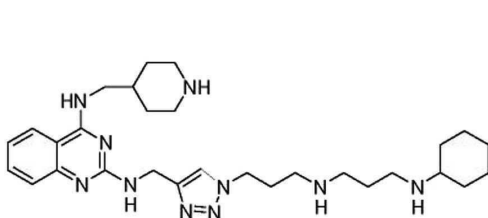
242



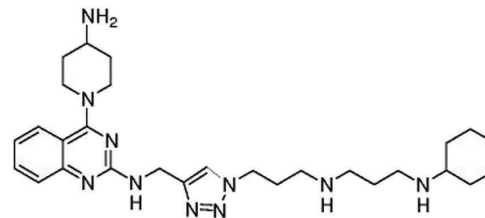
243



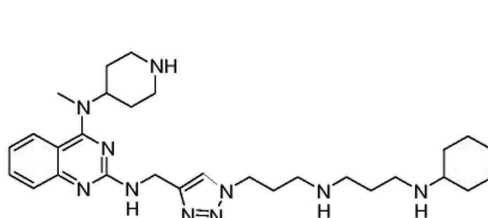
244



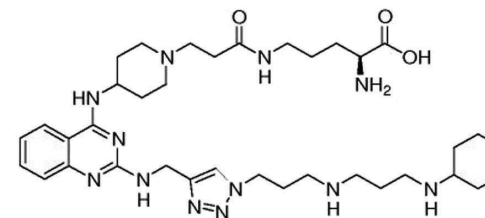
245



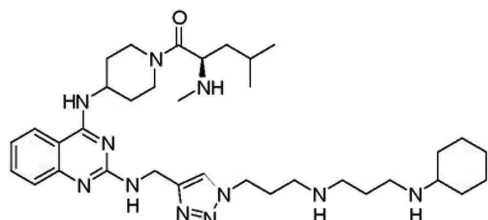
246



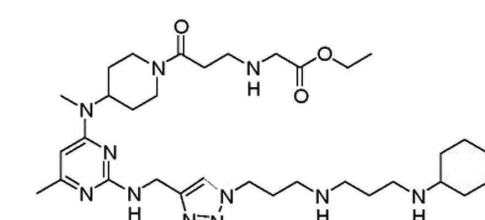
247



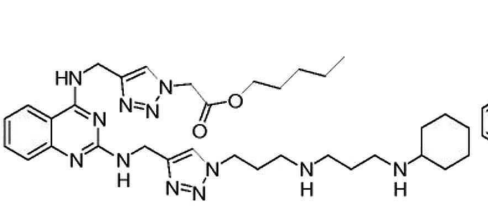
248



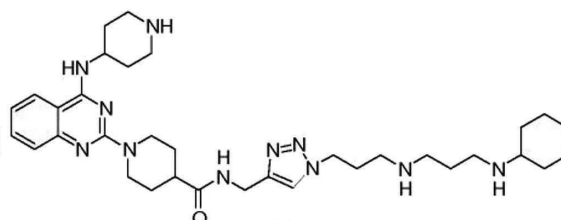
249



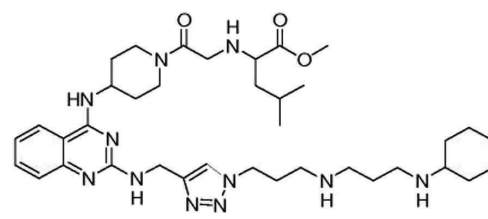
250



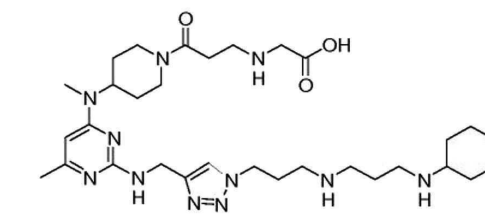
251



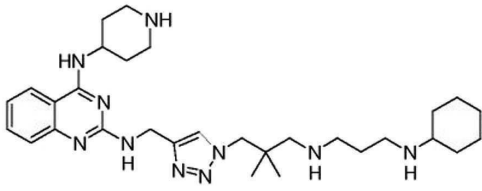
252



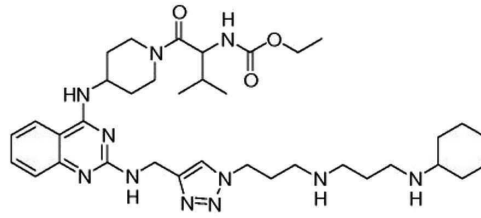
253



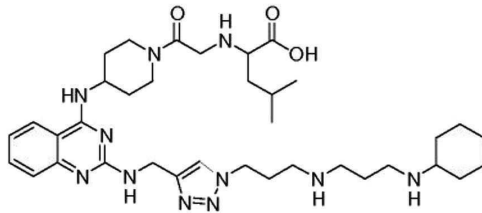
254



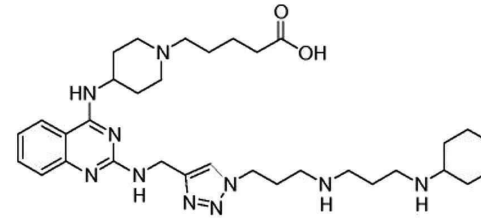
255



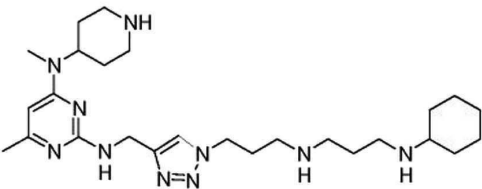
256



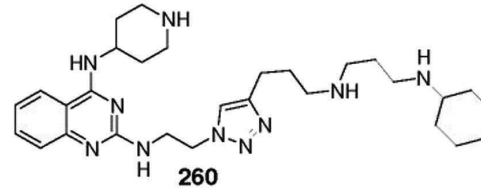
257



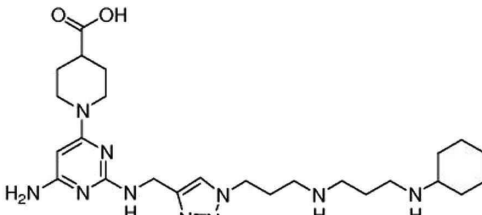
258



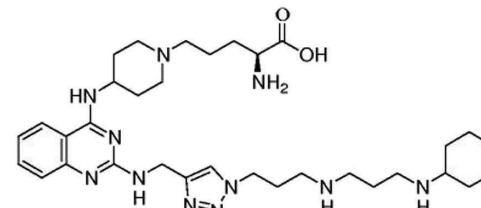
259



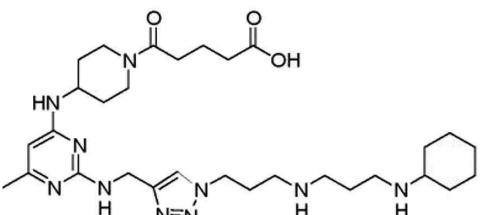
260



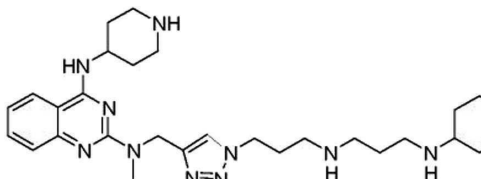
261



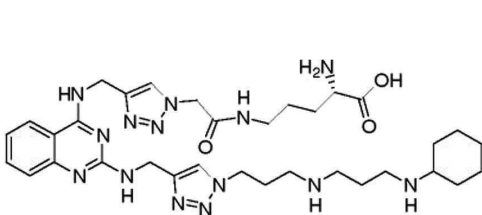
262



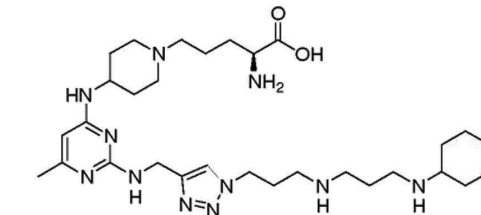
263



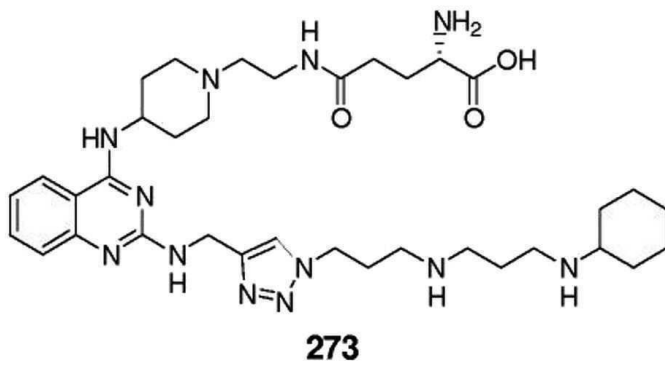
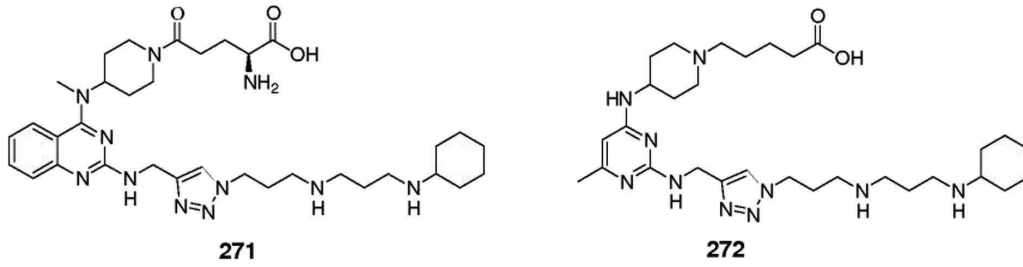
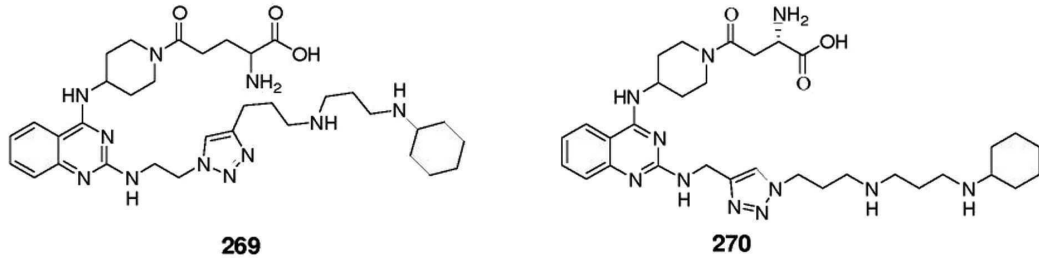
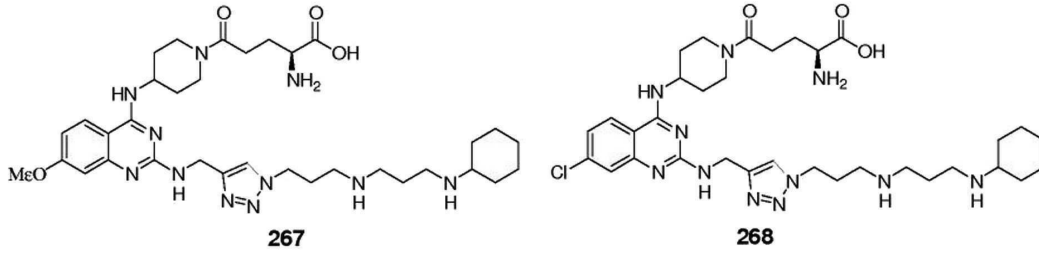
264



265

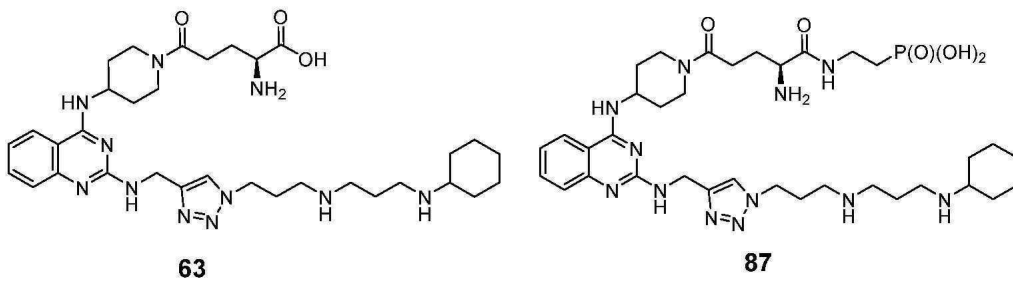


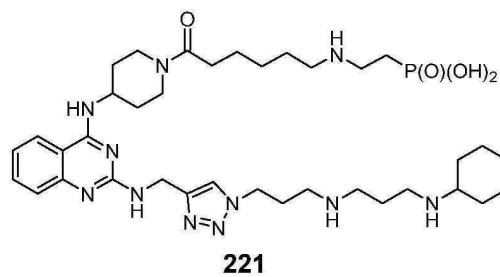
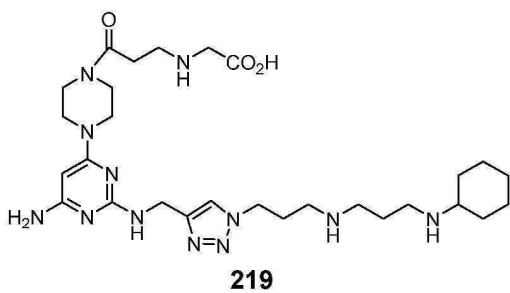
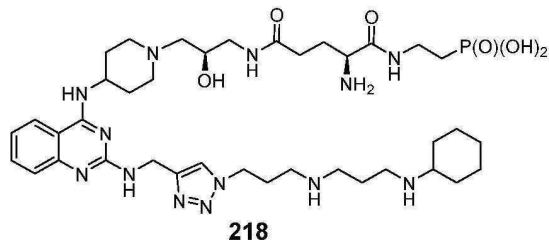
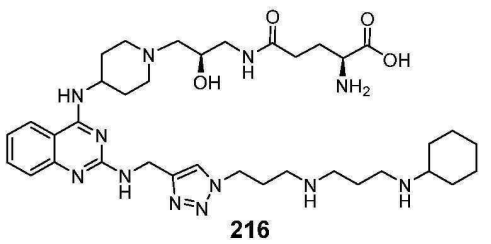
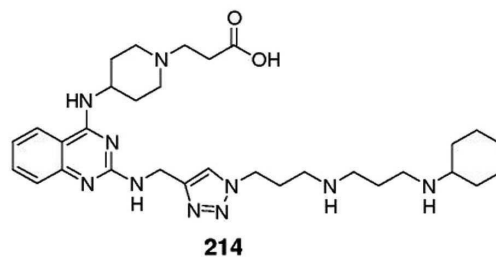
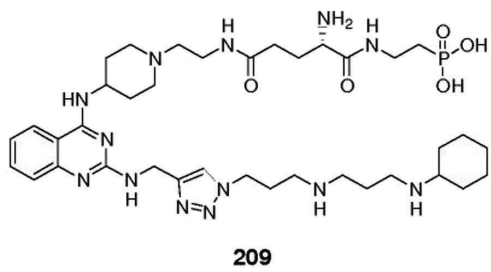
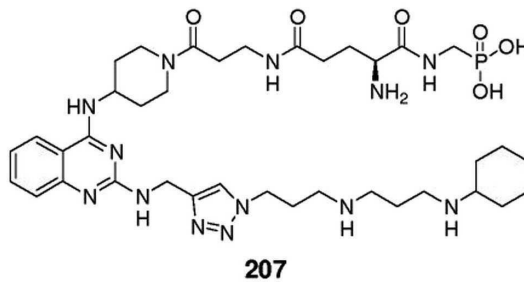
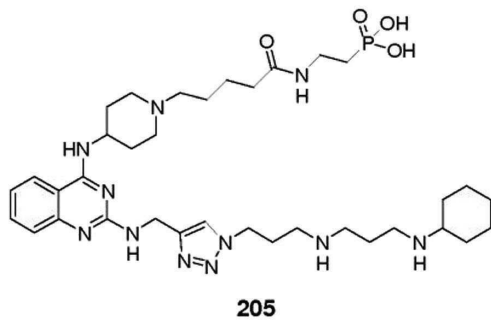
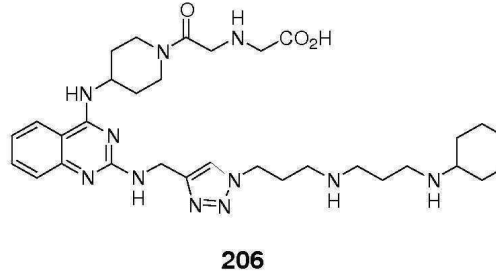
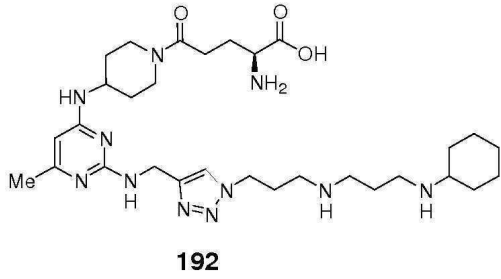
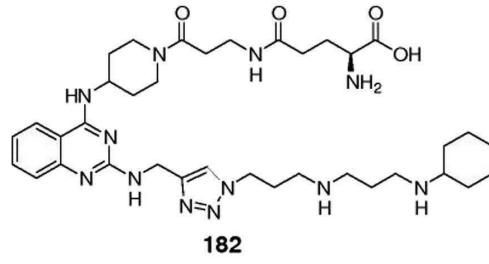
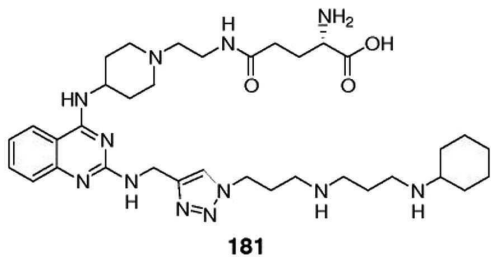
266

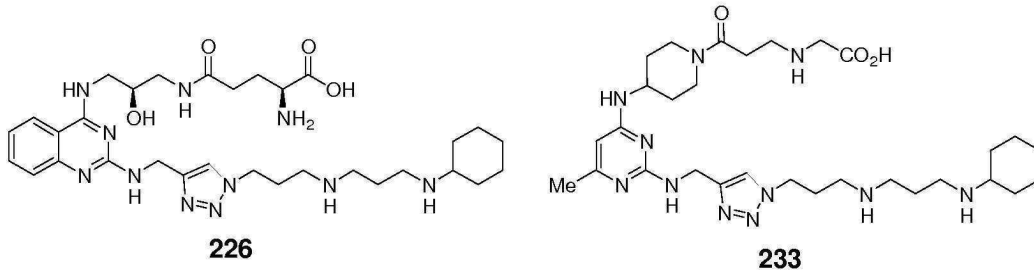


청구항 25

제24항에 있어서, 상기 화합물은 다음 화합물들 중의 하나인, 화합물:







**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

유효량의 제1항의 화합물을 포함하는, 신경퇴행성 질환, 망막 색소 상피 기능장애, 심장 및 심근 경색, 허혈성 질환, 상처, 골절, 궤장 손상, 신장 손상, 장 손상 및 폐 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조직 손상; 암; 염증 질환; 또는 자가면역 질환을 치료하기 위한 약학적 조성물.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 조성물은 상기 조직 손상을 치료하기 위한 것인, 약학적 조성물.

**청구항 29**

제27항에 있어서, 상기 조성물은 암을 치료하기 위한 것이며, 상기 암은 급성 골수성 백혈병, 비소세포 폐암, 다발성 골수종, 또는 궤장암인, 약학적 조성물.

**청구항 30**

제27항에 있어서, 상기 조성물은 염증 질환을 치료하기 위한 것이며, 상기 염증 질환은 염증성 장 질환, 알레르기성 천식, 또는 안구 포도막염인, 약학적 조성물.

**청구항 31**

제27항에 있어서, 상기 조성물은 자가면역 질환을 치료하기 위한 것이며, 상기 자가면역 질환은 류마티스 관절염인, 약학적 조성물.

**청구항 32**

제28항에 있어서, 상기 조직 손상은 신장 손상인, 약학적 조성물.

**청구항 33**

제28항에 있어서, 상기 조직 손상은 허혈성 질환이며, 상기 허혈성 질환은 허혈성 뇌졸중 또는 사지 허혈인, 약학적 조성물.

**청구항 34**

제1항의 화합물 및 그의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 신경퇴행성 질환, 망막 색소 상피 기능장애, 심장 및 심근 경색, 허혈성 질환, 상처, 골절, 궤장 손상, 신장 손상, 장 손상 및 폐 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조직 손상; 암; 염증 질환; 및 자가면역 질환으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 증상을 치료하기 위한 약학적 조성물.

**발명의 설명**

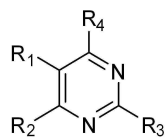
**기술 분야**

**배경 기술**

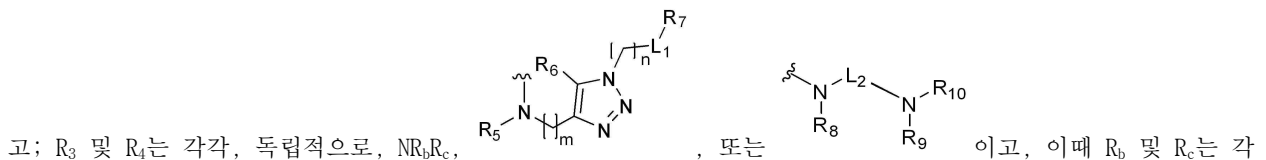
- [0001] 케모카인은 다양한 종류의 단핵 세포들의 이동(trafficking)을 조절한다. 이들은 이들의 N-말단의 보존 시스템인 잔기의 위치에 따라 CC, CXC, CX3C, 및 C의 4개의 서브패밀리로 분류된다.
- [0002] 간질 세포-유래 인자-1(SDF-1)은 CXC 케모카인으로, 조혈 줄기세포, 내피 전구 세포, 및 조혈 전구 세포의 귀환(homing) 및 동원(mobilization)에 중요한 역할을 한다. SDF-1의 생리적 기능은 타입 4 CXC 케모카인 수용체(CXCR4)에 의해 매개된다.
- [0003] CXCR4와 SDF-1 사이의 상호작용은 HIV, 류마티스 관절염, 천식, 및 종양 전이 등의 다수의 병리학적 병증에 기여한다. 예를 들어, 종양에서 CXCR4/SDF-1 경로의 활성화는 혈관형성 혈관 내피세포 성장 인자(VEGF)의 상승조절을 가져온다. 한편, CXCR4 길항제들로 CXCR4와 SDF-1 사이의 상호작용을 방해하면 VEGF-의존 종양 혈관신생 및 성장을 억제한다. CXCR4와 SDF-1 사이의 상호작용을 방해하는 화합물들은 조직 손상, 암, 염증 질환 및 자가면역 질환을 포함하는 다양한 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- [0004] CXCR4와 SDF-1 사이의 상호작용을 효과적으로 방해할 수 있는 새로운 화합물들의 개발이 요구되고 있다.

**발명의 내용**

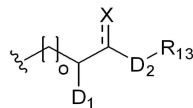
- [0005] 본 발명은 특정한 헤테로사이클릭 화합물들이 효과적으로 CXCR4에 결합하여 CXCR4와 SDF-1 사이의 상호작용을 방해한다는 예상치 못한 발견에 기초한다.
- [0006] 한 양상에서, 본 발명은 화학식 (I)의 헤테로사이클릭 화합물에 관한 것이다:



- [0007]
- [0008] (I)
- [0009] 이 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각, 독립적으로, H, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나; R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 이들이 결합된 2개의 탄소 원자와 함께, C<sub>5-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴일 수 있고, 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, C<sub>5-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로, 니트로, 시아노, 아미노, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, 아릴, 헤테로아릴, 또는 C(O)OR<sub>4</sub>로 선택적으로 치환되고, 이때 R<sub>3</sub>는 H, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이



각, 독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이고; R<sub>5</sub>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 할로, 니트로, 시아노, 아미노, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고; R<sub>6</sub>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; L<sub>1</sub>은 헤테로아릴, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, NH, 또는 NR<sub>d</sub>이고, 이때 R<sub>d</sub>는 C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>e</sub>이고, R<sub>e</sub>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; R<sub>7</sub>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 하이드록시, 하이드록시 C<sub>1-6</sub> 알킬, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, 아미노 C<sub>1-6</sub> 알킬, 아미노 C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 아미노 C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴로 선택적으로 치환되고; m은 1 내지 6이고; n은 1 내지 6이고; R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각, 독립적으로, H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 C(O)OR<sub>f</sub>로 선택적으로 치환되고, 이때 R<sub>f</sub>은 H, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>3-20</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-20</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이거나; R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>3-10</sub> 헤테로사이클로알킬이고; L<sub>2</sub>는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나; L<sub>2</sub>는, R<sub>8</sub> 또는 R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4-10</sub> 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고; R<sub>10</sub>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬, C(O)OR<sub>g</sub>, C(S)NR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>, C(O)NR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>, 또는 C(O)R<sub>p</sub>이고, 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 알킬, 및 헤테로아릴 알킬은 하이드록시, 할로, 니트로, 시아노, 아미노, C(O)OR<sub>11</sub>, 또는 P(O)(OR<sub>12</sub>)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되고, 이때 R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 각각, 독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬이거나; R<sub>10</sub>은, R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4-10</sub> 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이고; R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub>, R<sub>i</sub>, R<sub>j</sub>, 및 R<sub>k</sub>는 각각, 독립적으로, H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>1-6</sub> 알킬, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; R<sub>p</sub>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아



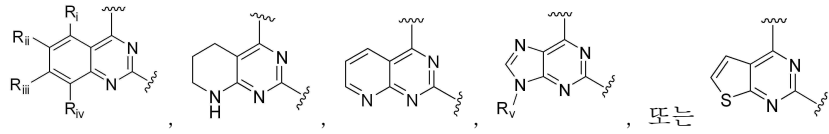
릴, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬, 또는 이고, 이때 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬은 할로, P(O)(OH)<sub>2</sub>, 또는 P(O)(O-C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되고; o는 0 내지 2이고; D<sub>1</sub>은 OH 또는 NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>이고, R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>는 각각, 독립적으로, H, C(O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>OH, 또는 C(NH)NH<sub>2</sub>이고; D<sub>2</sub>는 O 또는 NR<sub>16</sub>이고, R<sub>16</sub>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, S(O)<sub>2</sub>R<sub>q</sub>, NHR<sub>r</sub>, 또는 CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sub>s</sub>이고, 이때 R<sub>q</sub> 및 R<sub>r</sub>은 각각, 독립적으로, 할로 또는 알콕실로 선택적으로 치환된 아릴이고, 또한 R<sub>s</sub>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>1-6</sub> 알킬, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; R<sub>13</sub>은 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고, 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴은 하이드록시, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬, 아릴, 헤테로아릴, P(O)(OH)<sub>2</sub>, P(O)(O-C<sub>1-6</sub> 알킬)<sub>2</sub>, 하이드록시, 또는 C(O)OR<sub>l</sub>로 선택적으로 치환되고, 이때 R<sub>l</sub>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>1-6</sub> 알킬, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;  $\text{---X}$ 는  $\text{---O}$  또는  $\text{---}$  아틸이다.

[0010] 상술한 헤테로사이클릭 화합물의 한 서브세트는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각, 독립적으로, H, 아미노, 또는 C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬(C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C(O)OR<sub>a</sub>로 선택적으로 치환됨)(예컨대, 모르폴린, 피페리딘, 또는 피페라진)인 것들을

포함하고, 이때 R<sub>a</sub> 는 H 또는 C<sub>1-10</sub> 알킬이다.

[0011]

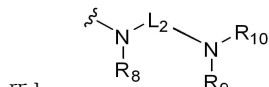
본 발명의 상기 헤테로사이클릭 화합물의 다른 서브세트는 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 이들이 결합된 2개의 탄소 원자와 함께, C<sub>5-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 것들을 포함한다. 헤테로아릴의 예는



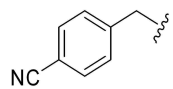
으로서, R<sub>i</sub>, R<sub>ii</sub>, R<sub>iii</sub>, R<sub>iv</sub>, 및 R<sub>v</sub>는 각각, 독립적으로, H, 할로, C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴인 것들을 포함한다.

[0012]

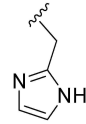
본 발명의 상기 헤테로사이클릭 화합물의 또다른 서브세트는 R<sub>3</sub> 및 R<sub>4</sub>가 각각, 독립적으로,



또는 인 것을 포함한다. R<sub>5</sub>는 바람직하게는 H, 시아노 치환된 아릴 알킬(예컨대,



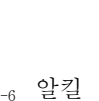
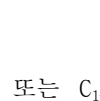
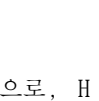
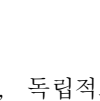
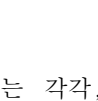
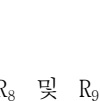
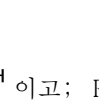
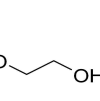
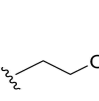
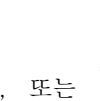
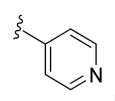
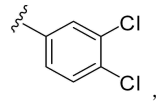
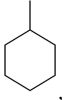
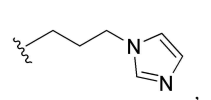
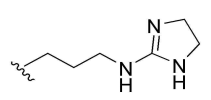
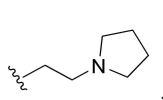
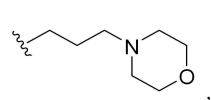
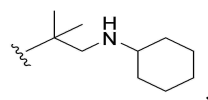
), 또는 치환되지 않은 헤테로아릴 알킬(예컨대,



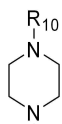
)이고; R<sub>6</sub>은 바람직하게는 H, 아릴(예컨

대, 페닐), 헤테로아릴(예컨대, 피리디닐)이고; L<sub>1</sub>은 바람직하게는 NH, , , , 또는

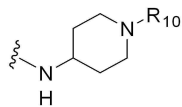
-NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H이고; R<sub>7</sub>은 바람직하게는 H, CH<sub>2</sub>OH, , ,



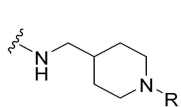
이고; R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각, 독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬 (C(O)OR<sub>f</sub>로 선택적으로 치환됨)이고, 이때 R<sub>f</sub>는 H 또는 C<sub>1-10</sub> 알킬이거나, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와



함께, 바람직하게는 이고; L<sub>2</sub>는, R<sub>8</sub> 또는 R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 바람직하게는 C<sub>4-10</sub> 헤테

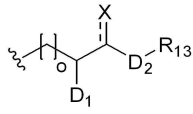


또는



로사이클로알킬(예컨대, 또는 )이고; R<sub>10</sub>은 바람직하게는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬, C(O)OR<sub>g</sub>, C(S)NR<sub>i</sub>R<sub>i</sub>, or C(O)NR<sub>j</sub>R<sub>k</sub>이고, 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕실, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로

알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 알킬, 및 헤테로아릴 알킬은 하이드록시, 할로, C(O)OR<sub>11</sub>, 또는 P(O)(OR<sub>12</sub>)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되거나; R<sub>10</sub>은, R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 바람직하게는 C<sub>4-10</sub> 헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴이거나; R<sub>10</sub>은 바람직하게는 C(O)R<sub>p</sub>이고, R<sub>p</sub>는 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또



는 이고, 이때 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 C<sub>1-6</sub> 알킬은 할로 또는 P(O)(OH)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환된다.

[0013] 본원의 용어 "알킬"은 -CH<sub>3</sub> 또는 분지형(branched) -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> 등의, 포화된, 선형 또는 분지형 탄화수소 부분을 가리킨다. 용어 "사이클로알킬"은 사이클로헥실, 사이클로헥센-3-일, 또는 아다만틸 등의 비-방향족, 단환, 이환, 삼환, 또는 사환 탄화수소 부분을 가리킨다. 용어 "알콕실"은 -O-알킬 라디칼을 가리킨다. 알콕시의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소-부톡시, 세크-부톡시, 및 tert-부톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "헤테로사이클로알킬"은 하나 이상의 고리 이종원자(예컨대 N, O, 또는 S)를 갖는 비-방향족, 단환, 이환, 삼환 또는 사환 부분을 가리키며, 4-테트라하이드로피라닐 또는 4-피라닐 등이다. 용어 "아릴"은 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 탄화수소 부분을 가리킨다. 아릴 부분의 예는 페닐(Ph), 페닐렌, 나프틸, 나프틸렌, 피레닐, 안트릴, 페난트릴을 포함한다. 용어 "헤테로아릴"은 적어도 하나의 이종원자(예컨대, N, O, 또는 S)를 함유한 하나 이상의 방향족 고리를 갖는 부분을 가리킨다. 헤테로아릴 부분의 예는 푸릴, 푸릴렌, 플루오레닐, 피롤릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴 및 인돌릴을 포함한다. 용어 "아릴 알킬"은 적어도 하나의 아릴기가 치환된 알킬을 가리킨다. 아릴 알킬의 예는 벤질(Bn) 및 1-나프틸메틸을 포함한다. 용어 "헤테로아릴 알킬"은 적어도 하나의 헤테로아릴기가 치환된 알킬을 가리킨다. 헤테로아릴 알킬의 예는 2-푸라닐-메틸-및 2-티에닐메틸을 포함한다. 용어 "아미노 알킬"은 적어도 하나의 아미노기가 치환된 알킬을 가리킨다. 아미노 알킬의 예는 아미노메틸 및 2-아미노에틸을 포함한다. 용어 "아미노 사이클로알킬"은 적어도 하나의 아미노기가 치환된 사이클로알킬을 가리킨다. 아미노 사이클로알킬의 예는 아미노 사이클로프로필 및 아미노 사이클로펜틸을 포함한다. 용어 "하이드록실 알킬"은 적어도 하나의 하이드록실기가 치환된 알킬을 가리킨다. 하이드록실 알킬은 하이드록실 메틸 및 하이드록실 에틸을 포함한다.

[0014] 본원에 언급된 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 알킬, 및 헤테로아릴 알킬은, 달리 명시한 바가 없다면, 치환된 및 치환되지 않은 부분을 모두 포함한다. 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴 및 헤테로아릴의 가능한 치환기는 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, C<sub>2-10</sub> 알키닐, C<sub>3-20</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-20</sub> 사이클로알케닐, C<sub>1-20</sub> 헤테로사이클로알킬, C<sub>1-20</sub> 헤테로사이클로알케닐, C<sub>1-10</sub> 알콕시, 아릴, 아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴옥시, 아미노, C<sub>1-10</sub> 알킬아미노, C<sub>1-20</sub> 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노, 하이드록실, 할로젠, 티오, C<sub>1-10</sub> 알킬티오, 아릴티오, C<sub>1-10</sub> 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실아미노, 아미노아실, 아미노티오아실, 아미디노, 구아니딘, 우레이드, 시아노, 니트로, 아실, 티오아실, 아실록시, 카르복실, 및 카르복시산 에스테르를 포함한다. 한편, 알킬의 가능한 치환기는 앞서 열거된 치환기 중 C<sub>1-10</sub> 알킬, C<sub>2-10</sub> 알케닐, 및 C<sub>2-10</sub> 알키닐을 제외한 모든 치환기를 포함한다. 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴은 또한 각각 서로와 융합될 수 있다.

[0015] 상술한 헤테로사이클릭 화합물은 상기 화합물 자체뿐 아니라 적용 가능하다면 그 염, 전구약물, 및 용매화물을 포함한다. 예를 들어, 염은 헤테로사이클릭 화합물의 양전하를 띠는 기(예컨대, 아미노)와 음이온 간에 형성될 수 있다. 적합한 음이온은 염화, 브롬화, 요오드화, 황산, 질산, 인산, 시트르산, 메탄설포닉산, 트리플루오로아세트산, 아세트산, 말산, 토실산(tosylate), 타타르산, 푸마르산(fumarate), 글루타민산, 글루쿠론산, 락트산, 글루타르산, 및 말레산을 포함한다. 마찬가지로, 염은 헤테로사이클릭 화합물의 음전하를 띠는 기(예컨대, 카르복시산)와 양이온 간에 형성될 수 있다. 적합한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 테트라메틸암모늄 이온과 같은 암모늄 양이온을 포함한다. 상기 헤테로사이클릭 화합물은 또한 4차(quaternary) 질소 원자를 함유한 염들을 포함한다. 전구약물의 예는 에스테르 및, 대상체에 투여함에 있어, 활성 헤테로사이클릭 화합물을 제공할 수 있는, 다른 약학적으로 허용되는 유도체를 포함한다. 용매화물은 활성 헤테로사이클릭 화합물과 약학적으로 허용되는 용매 간에 형성된 복합체(complex)를 가리킨다. 약학적으로 허용되는 용매의 예는 물, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 아세트산, 및 에탄올아민을 포함한다.

- [0016] 상기 헤테로사이클릭 화합물은 시스- 또는 트랜스- 이성질체 형태로 나타나는 비-방향족 이중 결합을 함유할 수 있다. 이러한 이성질체 형태도 고려된다.
- [0017] 본 발명의 또다른 양상은 조혈 줄기세포(HSC) 및 내피 전구 세포(EPC)를 말초 순환으로 동원하는 방법과 관계된다. 상기 방법은 HSC 및 EPC와 상술한 화학식 (I)의 하나 이상의 상기 헤테로사이클릭 화합물의 유효량을 접촉하는 것을 포함한다.
- [0018] 본 발명의 추가적인 양상은 조직 손상, 암, 염증 질환 및 자가면역 질환의 치료 방법과 관계된다. 상기 방법은 치료가 필요한 대상체에게 상술한 화학식 (I)의 하나 이상의 상기 헤테로사이클릭 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 조직 손상의 예는 신경퇴행성 질환, 망막 색소 상피 기능장애, 심장 및 심근 경색, 허혈성 질환(예컨대, 허혈성 뇌졸중 및 사지 허혈), 상처, 골절, 채장 손상, 신장 손상, 장 손상 및 폐 손상을 포함한다. 암의 예는 급성 골수성 백혈병, 비소세포 폐암, 다발성 골수종, 및 채장암을 포함한다. 염증 질환의 예는 염증성 장 질환, 알레르기성 천식, 및 안구 포도막염을 포함한다. 대표적인 자가면역 질환의 하나는 류마티스 관절염이다.
- [0019] 특수한 예에서, 상기 방법은 신장 손상(예컨대, 급성 신장 손상)을 치료하기 위해 수행된다. 상기 방법은 신장 손상을 입은 대상체에게 상술한 하나 이상의 상기 헤테로사이클릭 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.
- [0020] 또한 본 발명의 범위 내에는 상술한 화학식 (I)의 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물을 함유한 약학적 조성물이 속한다. 상기 약학적 조성물은 조직 손상(예컨대, 급성 신장 손상), 암, 염증 질환, 및 자가면역 질환의 치료에 사용될 수 있다.
- [0021] 또한 본 발명은 화학식 (I)의 하나 이상의 상술한 헤테로사이클릭 화합물을 조직 손상(예컨대, 급성 신장 손상), 암, 염증 질환, 및 자가면역 질환의 치료를 위한 약물의 제조에 사용함을 특징으로 한다.
- [0022] 용어 "치료함" 또는 "치료"는 상술한 질환, 그러한 질환의 증상, 또는 그러한 질환의 소인(predisposition)을 가진 대상체에게, 예컨대, 상술한 질환, 그 증상, 또는 그에 대한 소인의 치유, 완화, 변화, 영향, 호전, 또는 예방 등의 치료적 효과를 부여할 목적으로 하나 이상의 상기 헤테로사이클릭 화합물을 투여함을 가리킨다. "유효량"은 상기 치료적 효과를 부여하기 위해 필요한 활성 화합물의 양을 가리킨다. 유효 용량은, 당업자에게 인식되는 바와 같이, 치료될 질환의 종류, 투여 경로, 부형제 사용, 및 다른 치료적 처치의 병용 가능성에 따라 변동될 수 있다.
- [0023] 본 발명의 상기 방법을 실시하기 위해, 하나 이상의 상술한 헤테로사이클릭 화합물을 갖는 조성물은 비경구적, 경구적, 비강, 직장, 국소적, 또는 볼점막으로 투여될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "비경구적"은 피하, 피내, 정맥내, 복강내, 근육내, 관절내, 동맥내, 활액내, 흉골내, 수막내, 병변내, 또는 두개내 주사와, 또한 임의의 적합한 주입 기술을 가리킨다.
- [0024] 살균된 주사용 조성물은 1,3-부탄디올 중의 용액과 같은, 비독성이며 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 용액 또는 현탁액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매 중에는 만니톨, 물, 링거 용액, 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 추가로, 고정유는 용매 또는 현탁 매질(예컨대, 합성 모노- 또는 디-글리세라이드)로써 통상적으로 사용된다. 올레산 및 그의 글리세라이드 유도체 등의 지방산은 주사제의 제조에 유용하며, 올리브유 및 피마자유, 특히 폴리옥시에틸화된 버전 등의 약학적으로 허용되는 천연 기름 또한 마찬가지로 지이다. 이러한 기름 용액 또는 현탁액은 또한 긴 사슬 알코올 희석제 또는 분산제, 카르복시메틸 셀룰로오스, 또는 유사한 분산제를 함유할 수 있다. 또한 Tween 및 Span 등의 흔히 사용되는 다른 계면활성제 또는 다른 유사한 유화제 또는 약학적으로 허용되는 고체, 액체, 또는 다른 복용 형태의 제작에 흔히 사용되는 생체이용률 향상제가 제형을 위해 사용될 수 있다.
- [0025] 경구 투여를 위한 조성물은 캡슐, 정제, 유제 및 수성 현탁액, 분산, 및 용액을 포함하는 임의의 경구적으로 허용되는 형태일 수 있다. 정제의 경우, 흔히 사용되는 담체는 젓당 및 옥수수 전분을 포함한다. 스테아르산마그네슘 등의 윤활제 또한 통상적으로 첨가된다. 캡슐 형태의 경구 투여를 위해, 유용한 희석제로서 젓당 및 건조 옥수수 전분이 포함된다. 수성 현탁액 또는 유제가 경구 투여될 경우, 유효성분은 유화제 또는 현탁제와 배합하여 유상에 현탁 또는 용해될 수 있다. 필요하다면, 임의의 감미료, 착향료, 또는 색소가 첨가될 수 있다.
- [0026] 비강 에어로졸 또는 흡입 조성물은 약학 제형 분야에서 잘 알려진 기술에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 이러한 조성물은 벤질알코올 또는 다른 적합한 보존제, 생체이용률 향상을 위한 흡수 촉진제, 불화탄소, 및/또는 해당 분야에서 알려진 다른 가용화제 또는 분산제를 사용해, 염분 포함 용액으로 제조될 수 있다.

[0027] 하나 이상의 상술한 헤테로사이클릭 화합물을 갖는 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌약 형태로 투여될 수 있다.

[0028] 상기 약학적 조성물 내의 상기 담체는 조성물의 유효성분과 맞고(또한 바람직하게는, 유효성분을 안정화할 수 있으며) 치료되는 대상체에게 유해하지 않다는 의미로서 "허용되는" 것이어야 한다. 하나 이상의 가용화제가 활성 1,5-디페닐-펜타-1,4-디엔-3-온 화합물의 전달을 위한 약학적 부형제로 이용될 수 있다. 다른 담체의 예로서 콜로이드성 산화규소, 스테아르산마그네슘, 셀룰로오스, 라우릴황산나트륨, 및 D&C Yellow #10 등이 포함된다.

[0029] 본 발명의 하나 이상의 구체적인 양태가 아래의 기재에 기술된다. 설명 및 청구항으로부터 본 발명의 다른 특징, 목적, 및 이점이 명백할 것이다.

**해결하려는 과제**

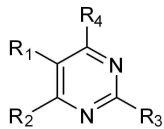
**과제의 해결 수단**

**발명의 효과**

**도면의 간단한 설명**

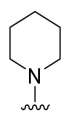
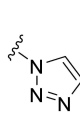
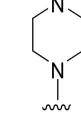
**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

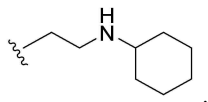
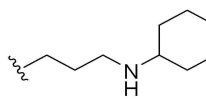
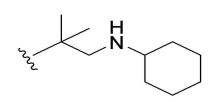
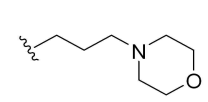
[0030] 화학식 (I)의 헤테로사이클릭 화합물이 개시된다:

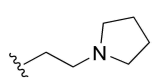
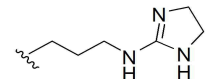
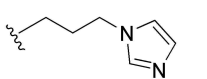

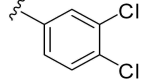
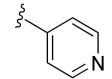


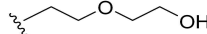
[0031]  
[0032] (I)

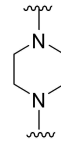
[0033] 이 화학식과 관련하여, 특히 바람직한 헤테로사이클릭 화합물의 2개의 세트는 (i) R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>가 각각, 독립적으로, H, 아미노, C<sub>1-10</sub> 헤테로사이클로알킬(C<sub>1-6</sub> 알킬 또는 C(O)OR<sub>a</sub>로 선택적으로 치환됨)로서, 이때 R<sub>a</sub>는 H, C<sub>1-10</sub> 알킬이고; R<sub>3</sub>는 H, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬이고, 각각의 아릴 알킬 및 헤테로아릴 알킬은 시아노로 선택적으로

치환되고; R<sub>4</sub>는 H, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; L<sub>1</sub>은 NH, , , , 또는 -NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H이

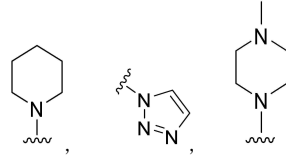
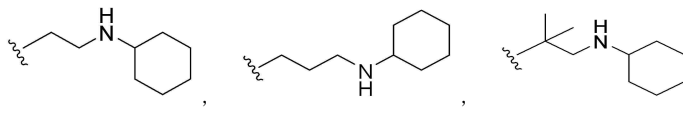
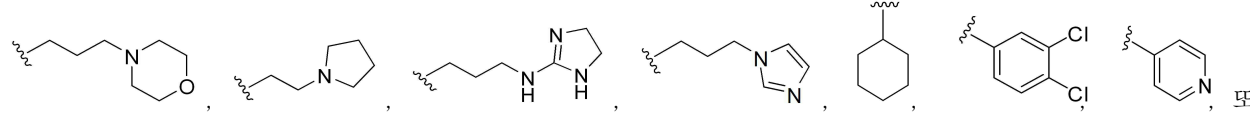
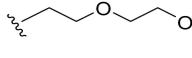
고; R<sub>7</sub>은 H, CH<sub>2</sub>OH, , , , ,

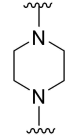
, , , , , , 또는

 이고; R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각, 독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬(C(O)OR<sub>1</sub>로 선택적으로 치환됨)이고, 이

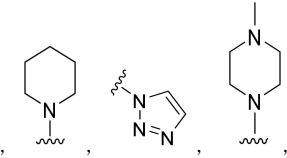
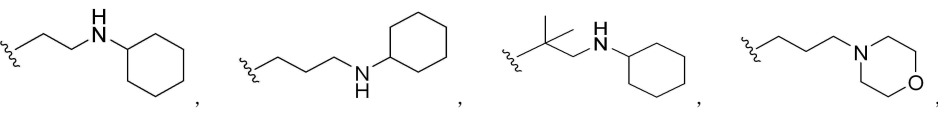


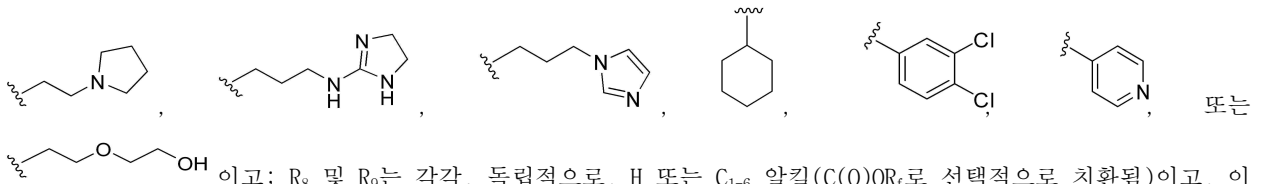
때  $R_f$ 는 H 또는  $C_{1-10}$  알킬이거나,  $R_8$  및  $R_9$ 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 이고;  $L_2$ 는  $R_8$  또는  $R_9$  및 이들이 결합된 질소 원자와 함께,  $C_{4-10}$  헤테로사이클로알킬이고;  $R_{10}$ 은 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕실,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{1-10}$  헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬,  $C(O)OR_g$ ,  $C(S)NR_kR_i$ , 또는  $C(O)NR_jR_k$ 이고, 각각의  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕실,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{1-10}$  헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 알킬, 및 헤테로아릴 알킬은 하이드록시, 할로,  $C(O)OR_{11}$ , 또는  $P(O)(OR_{12})_2$ 로 선택적으로 치환되거나;  $R_{10}$ 은,  $R_9$  및 이들이 결합된 질소 원자와 함께,  $C_{4-10}$  헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴인 것과; 또한 (ii)  $R_1$  및  $R_2$ 는, 이들이 결합된 2개의 탄소 원자와 함께,  $C_{5-10}$  사이클로알킬,  $C_{3-10}$  헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;  $R_5$ 는 H, 아릴 알킬, 또는 헤테로아릴 알킬이고, 각각의 아릴 알킬 및 헤테로아릴 알킬은 시아노로 선

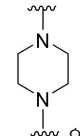
택적으로 치환되고;  $R_6$ 은 H, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;  $L_1$ 은 NH, , 또는 ,  $-NC(O)(CH_2)_2CHNH_2CO_2H$ 이고;  $R_7$ 은 H,  $CH_2OH$ , , 또는  이고;  $R_8$  및  $R_9$ 는 각각, 독립적으로, H 또는  $C_{1-6}$  알킬(선택적으로  $C(O)OR_f$ 이 치환됨)이고,

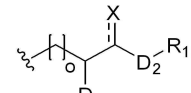
이때  $R_f$ 는 H 또는  $C_{1-10}$  알킬이거나,  $R_8$  및  $R_9$ 는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께,  이고;  $L_2$ 는  $R_8$  또는  $R_9$  및 이들이 결합된 질소 원자와 함께,  $C_{4-10}$  헤테로사이클로알킬이고;  $R_{10}$ 은 H,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕실,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{1-10}$  헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬,  $C(O)OR_g$ ,  $C(S)NR_kR_i$ , 또는  $C(O)NR_jR_k$ 이고, 각각의  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕실,  $C_{3-10}$  사이클로알킬,  $C_{1-10}$  헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴 알킬, 및 헤테로아릴 알킬은 하이드록시, 할로,  $C(O)OR_{11}$ , 또는  $P(O)(OR_{12})_2$ 로 선택적으로 치환되거나;  $R_{10}$ 은,  $R_9$  및 이들이 결합된 질소 원자와 함께,  $C_{4-10}$  헤테로사이클로알킬 또는 헤테로아릴인 것을 포함한다.

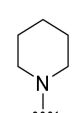

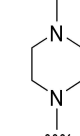
[0034] 다시 화학식 (I)과 관련하여, 특히 바람직한 화합물의 추가적인 2개의 세트는 (i)  $R_1$  및  $R_2$ 가 각각, 독립적으로, H, 아미노,  $C_{1-10}$  헤테로사이클로알킬( $C_{1-6}$  알킬 또는  $C(O)OR_a$ 로 선택적으로 치환됨)이고, 이때  $R_a$ 는 H,  $C_{1-10}$  알킬 이고;  $R_5$ 는 H, 아릴 알킬, 헤테로아릴 알킬이고, 각각의 아릴 알킬 및 헤테로아릴 알킬은 시아노로 선택적으로

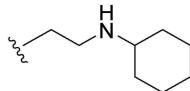
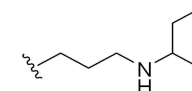
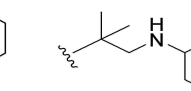
치환되고;  $R_6$ 은 H, 아릴, 또는 헤테로아릴이고;  $L_1$ 은 NH, , 또는  $-NC(O)(CH_2)_2CHNH_2CO_2H$  이고;  $R_7$ 은 H,  $CH_2OH$ , 

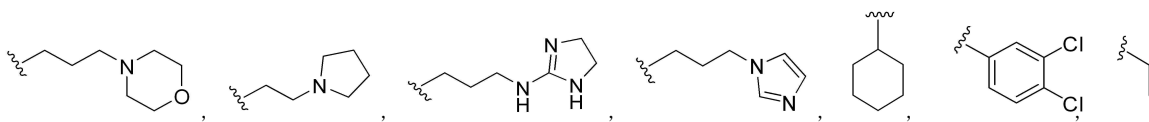
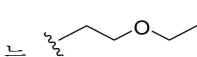


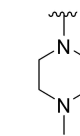
때 R<sub>f</sub>는 H 또는 C<sub>1-10</sub> 알킬이거나, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께,  이고; L<sub>2</sub> 는 R<sub>8</sub> 또는 R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4-10</sub> 헤테로사이클로알킬이고; R<sub>10</sub>은 C(O)R<sub>p</sub>이며, R<sub>p</sub>은 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클

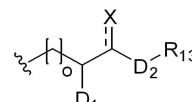
로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는  이고, 이때 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 C<sub>1-6</sub> 알킬은 할로 또는 P(O)(OH)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되고, 또한 ≡X는 ≡O인 것과; 또한 (ii) R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는, 이들이 결합된 2개의 탄소 원자와 함께, C<sub>5-10</sub> 사이클로알킬, C<sub>3-10</sub> 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; R<sub>5</sub>는 H, 아릴 알킬, 또는 헤테로아릴 알킬이며, 각각의 아릴 알킬 및 헤테로아릴 알킬은 시아노로

선택적으로 치환되고; R<sub>6</sub>은 H, 아릴, 또는 헤테로아릴이고; L<sub>1</sub>은 NH, , , , 또는

-NC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CHNH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H이고; R<sub>7</sub>은 H, CH<sub>2</sub>OH, , , ,

는  , 또는  이고; R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는 각각, 독립적으로, H 또는 C<sub>1-6</sub> 알킬(C(O)OR<sub>f</sub>)로 선택적으로 치환됨)이고,

이때 R<sub>f</sub>는 H 또는 C<sub>1-10</sub> 알킬이거나, R<sub>8</sub> 및 R<sub>9</sub>는, 이들이 결합된 질소 원자와 함께,  이고; 또한 L<sub>2</sub>는 R<sub>8</sub> 또는 R<sub>9</sub> 및 이들이 결합된 질소 원자와 함께, C<sub>4-10</sub> 헤테로사이클로알킬이고; R<sub>10</sub>은 C(O)R<sub>p</sub>이며, R<sub>p</sub>은 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사

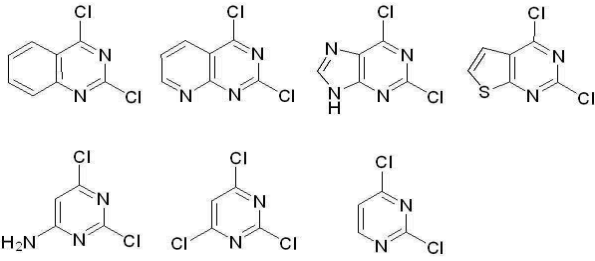
이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 또는  이고, 이때 각각의 C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>3-10</sub> 사이클로알킬, 아릴, 및 헤테로아릴 C<sub>1-6</sub> 알킬은 할로 또는 P(O)(OH)<sub>2</sub>로 선택적으로 치환되고, 또한 ≡X는 ≡O인 것을 포함한다.

[0035] 또한 본 발명에는 화학식 (I)의 하나 이상의 헤테로사이클릭 화합물을 함유하는 조직 손상(예컨대, 급성 신장 손상), 암, 염증 질환, 및 자가면역 질환의 치료를 위한 약학적 조성물이 속한다.

[0036] 또한 본 발명은 조직 손상(예컨대, 급성 신장 손상), 암, 염증 질환, 및 자가면역 질환의 치료를 위한 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료가 필요한 대상체에게 화학식 (I)의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함한다.

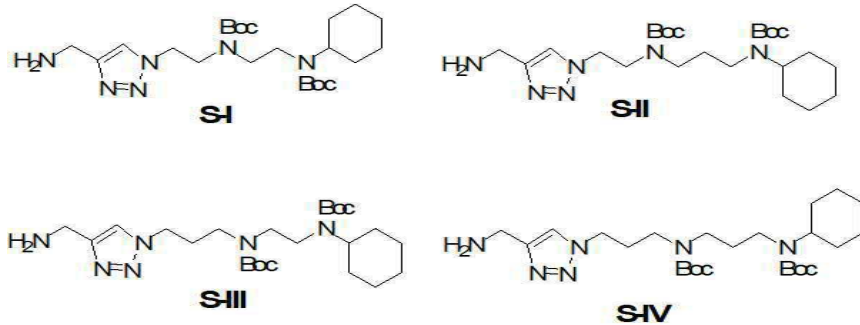
[0037] 상술한 화학식 (I)의 상기 헤테로사이클릭 화합물은 해당 분야에서 잘 알려진 방법을 통해 제조될 수 있다. 하기 출발 물질 및 측쇄 화합물로부터 화합물 1-273을 제조하는 실제 예들이 이하에 제공된다.

[0038] 출발 물질: 2,4-디클로로 헤테로사이클릭 유도체들



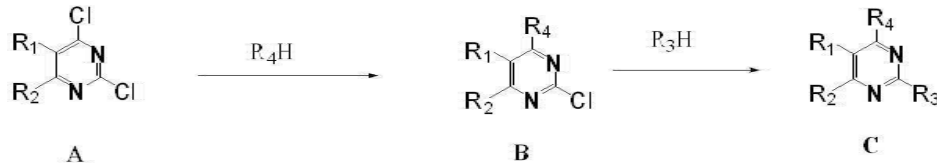
[0039]

[0040] 추출 화합물: S-I, S-II, S-III, 및 S-IV



[0041]

[0042] 화학식 (I)의 특정한 화합물을 합성하기 위한 일반적인 합성 경로가 아래에 기재된다. 2개의 할로 기를 함유한 화합물 A가 아미노 화합물 R<sub>4</sub>-H와 반응하여 화합물 B를 만들고, 이는 아미노 화합물 R<sub>3</sub>-H(R<sub>4</sub>-H와 같을 수 있음)와 반응하여 화합물 C, 즉 화학식 (I)의 화합물을 만든다.



[0043]

[0044] 이와 같이 합성된 상기 화합물은 컬럼 크로마토그래피, 고압 액체 크로마토그래피, 또는 재결정 등의 방법으로 정제될 수 있다.

[0045] 상술한 합성에 사용되는 상기 중간체들은 시판되는 것이거나 또는 해당 분야에서 알려진 방법으로 제조될 수 있다. 또한 상기 방법은 본원에서 기술한 특정 단계 진후에, 상기 화합물의 합성을 용이하게 하기 위해 필요한 경우 적절한 보호기를 첨가하거나 제거하기 위한 추가적인 단계를 포함할 수 있다. 추가로, 상기 원하는 화합물을 얻기 위해 다른 서열 또는 순서로 다양한 합성 단계가 수행될 수 있다.

[0046] 화학식 (I)의 상기 화합물을 합성하기 위해 사용되는 합성 화학 변환 및 보호기 방법론(보호 및 탈보호)들은 해당 분야에서 잘 알려져 있다. 예를 들어, R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (2<sup>nd</sup> Ed., VCH Publishers 1999); P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4<sup>th</sup> Ed., John Wiley and Sons 2007); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (John Wiley and Sons 1994); L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (2<sup>nd</sup> ed., John Wiley and Sons 2009); 및 G. J. Yu *et al.*, *J. Med. Chem.* 2008, 51, 6044-6054 등을 참조하라.

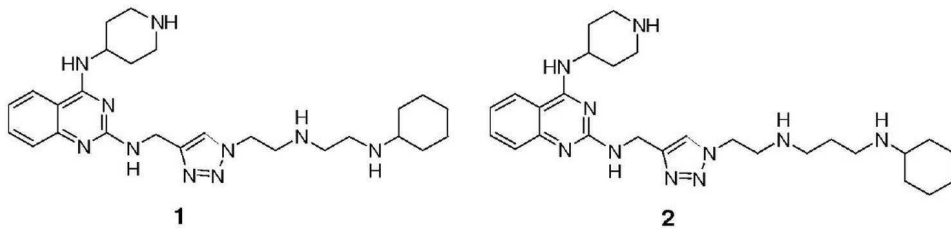
[0047] 본원에 언급된 상기 화합물은 비방향족 이중 결합 및 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있다. 따라서, 이들은 라세미체 또는 라세믹 혼합물, 단일 거울상 이성질체, 단일 부분입체 이성질체, 부분입체 이성질체 혼합물, 또는 시스- 또는 트랜스- 이성질체 형태로 나타날 수 있다. 이러한 이성질체 형태 모두가 고려된다.

[0048] 이와 같이 제조된 화학식 (I)의 상기 화합물은 이들의 SDF-1의 CXCR4로의 결합을 저해하는 효과에 기해, 시험관 내 검정, 예컨대, 아래의 실시예 2에 기재된 방사성 리간드 결합 검정을 이용해 초기에 스크린될 수 있다. 이

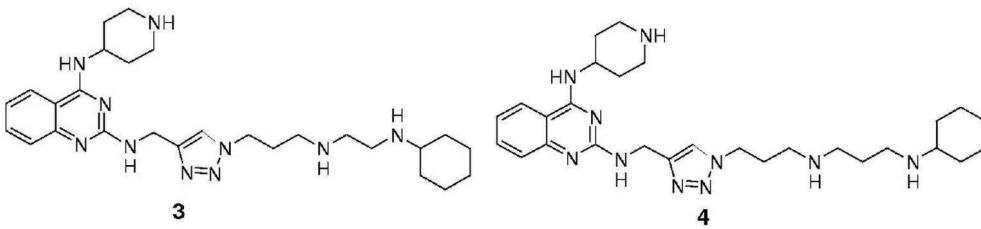
어서 이들은 포유류 내에서 조혈 줄기세포 동원을 향상하는 효과에 기해, 생체내 검정, 예컨대 콜로니-형성 검정을 이용해 평가될 수 있다. 상기 선택된 화합물은 조직 손상(예컨대, 급성 신장 손상 및 허혈성 뇌졸중), 암, 염증 질환, 및 자가면역 질환의 치료에 있어서의 효과를 확인하기 위해 더 시험될 수 있다. 예를 들어, 허혈성 급성 신장 손상을 가진 동물(예컨대, 마우스)에 화합물이 투여된 뒤 치료적 효과가 평가될 수 있다. 상기 결과에 기초하여, 적합한 복용 범위 및 투여 경로가 결정될 수 있다.

[0049] 더욱 구체화하지 않더라도, 상기 기재에 기초하여, 당업자가 본 발명을 완전한 정도로 실시할 수 있으리라 여겨진다. 이어질 특정한 실시예들은, 그러므로, 단순히 설명적인 것으로 해석되어야 하며, 어떠한 형태로도 본 개시의 나머지 부분을 제한하려는 것이 아니다. 본원에 인용된 모든 간행물은 참조로서 포함된다.

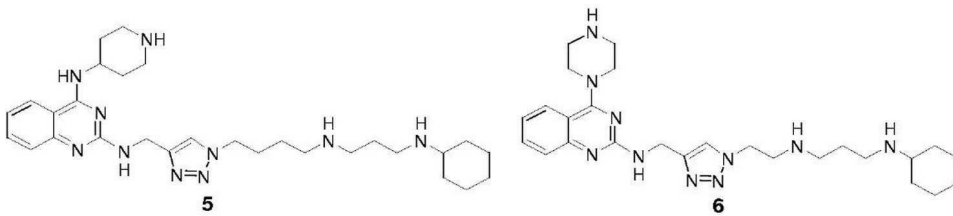
[0050] 이하는 화학식 (I)의 273개 예시적 화합물의 구조를 나타낸다. 이들 화합물을 제조하는 방법 및 제조된 상기 화합물들의 분석 자료들은 아래의 실시예 1에 설명된다. 이들 화합물을 시험하는 절차는 또한 아래의 실시예 2 내지 4에 기재된다.



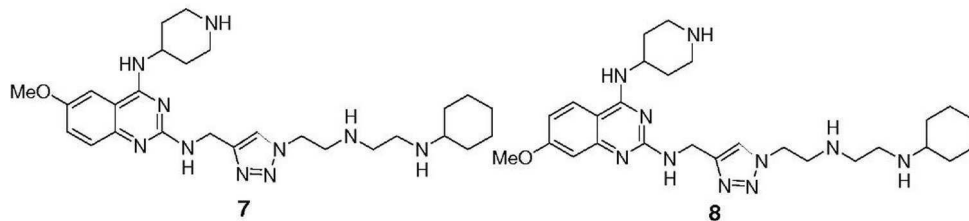
[0051]



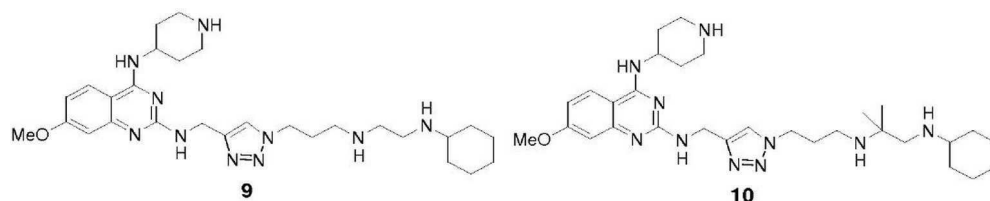
[0052]



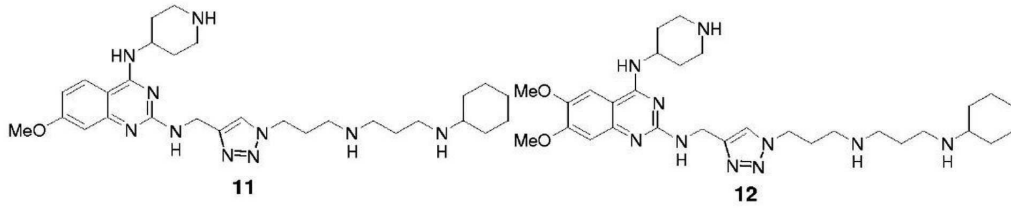
[0053]



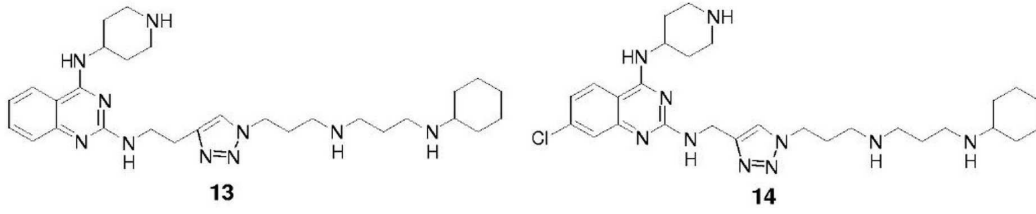
[0054]



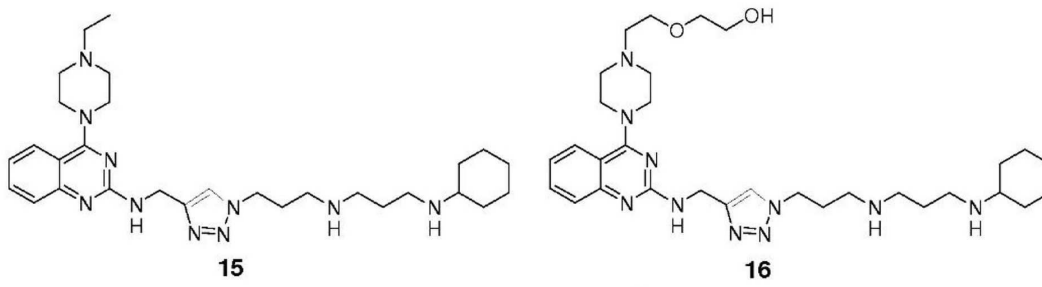
[0055]



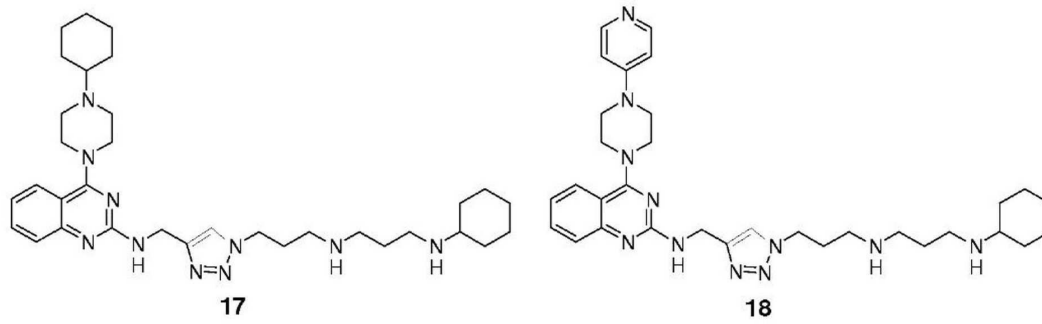
[0056]



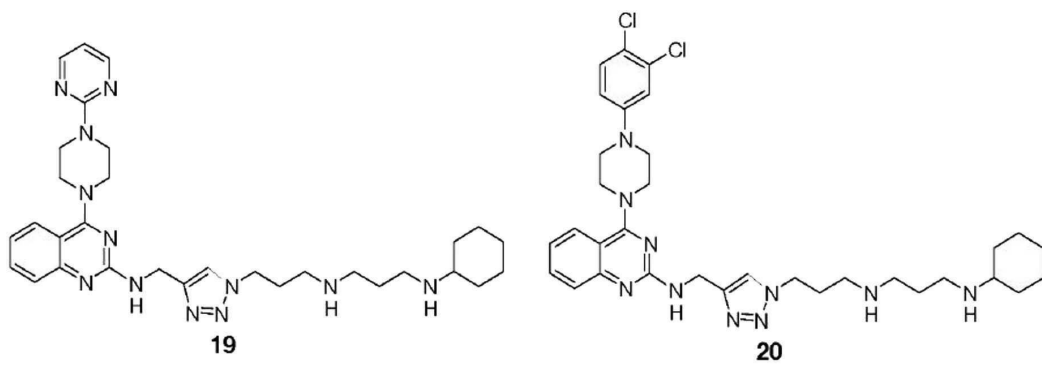
[0057]



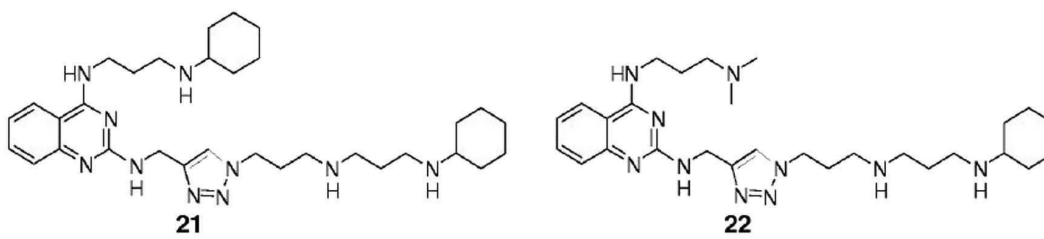
[0058]



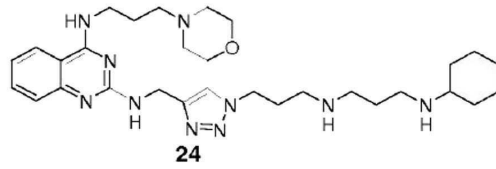
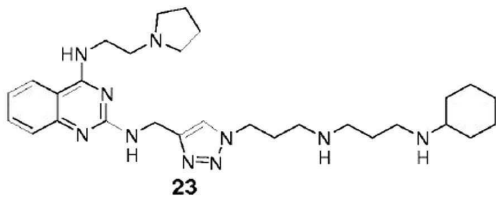
[0059]



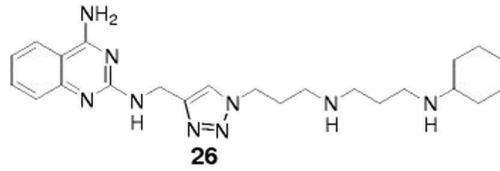
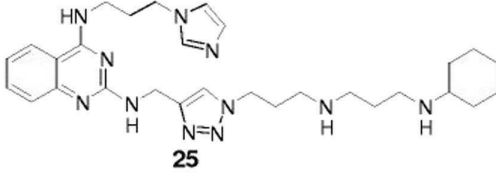
[0060]



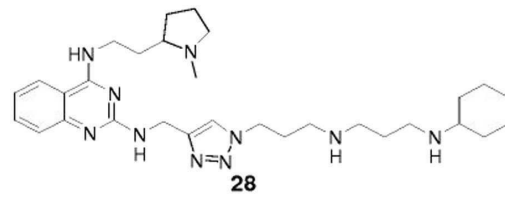
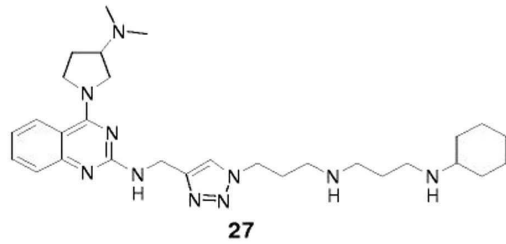
[0061]



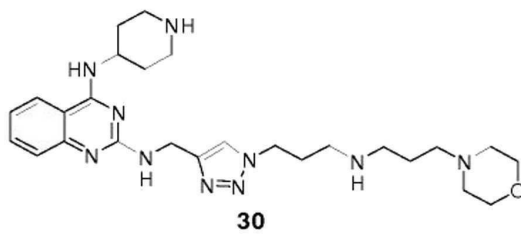
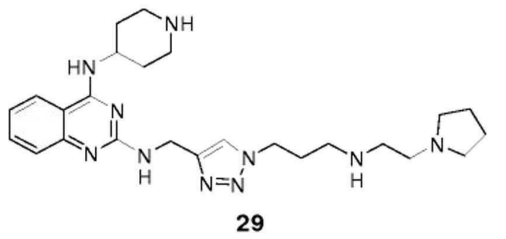
[0062]



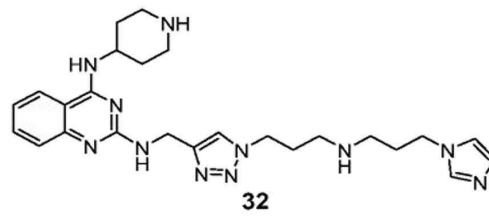
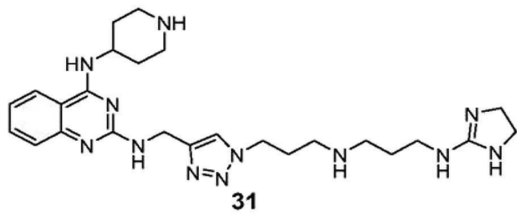
[0063]



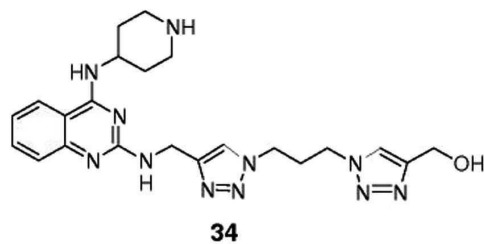
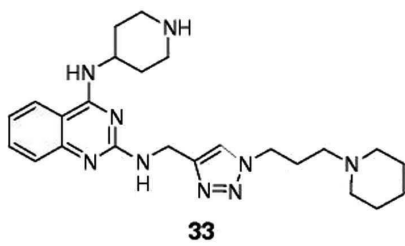
[0064]



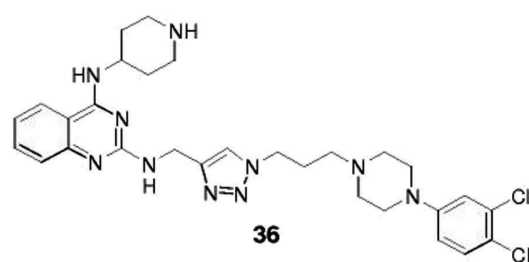
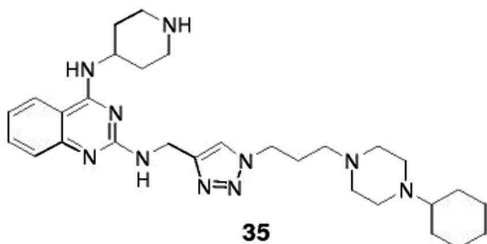
[0065]



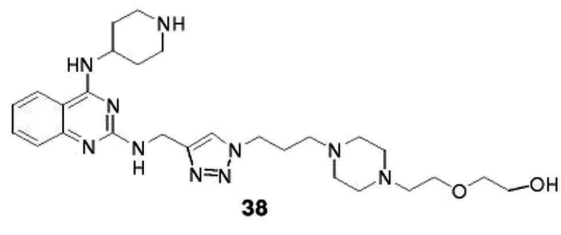
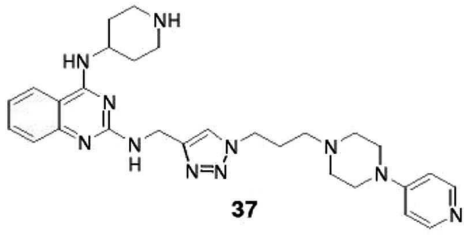
[0066]



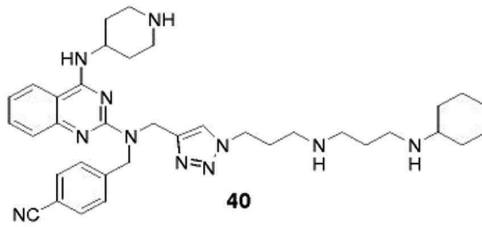
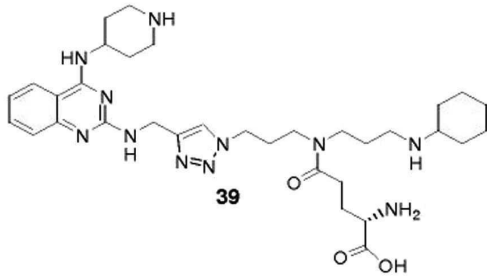
[0067]



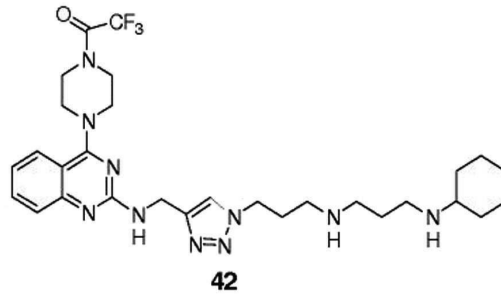
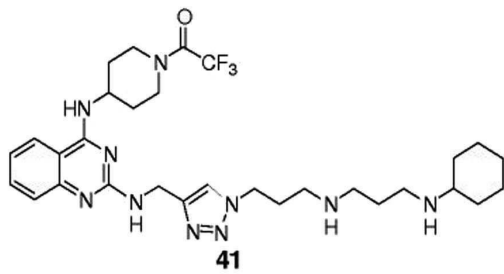
[0068]



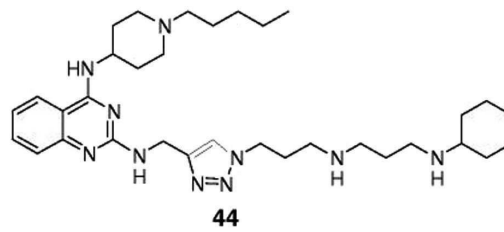
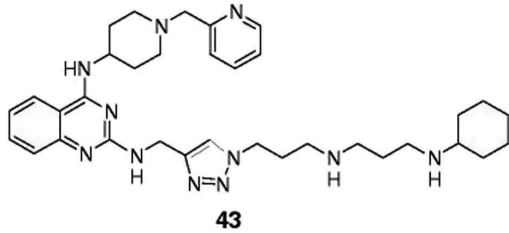
[0069]



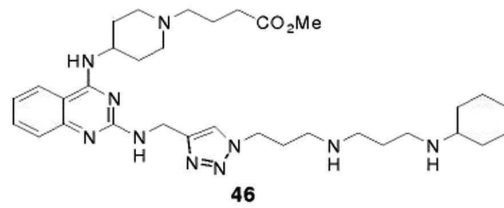
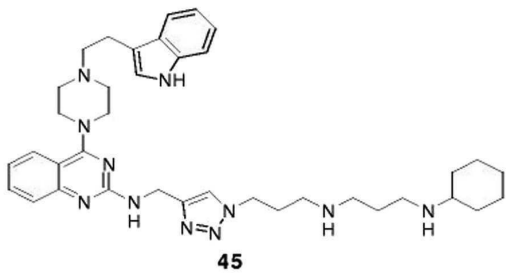
[0070]



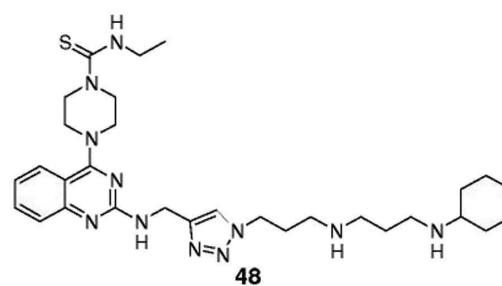
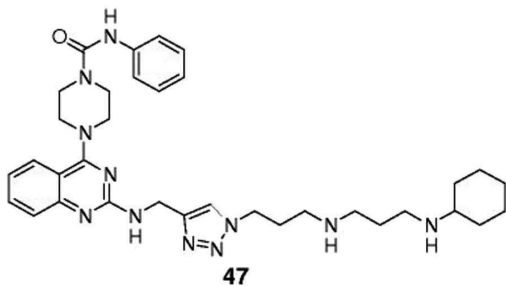
[0071]



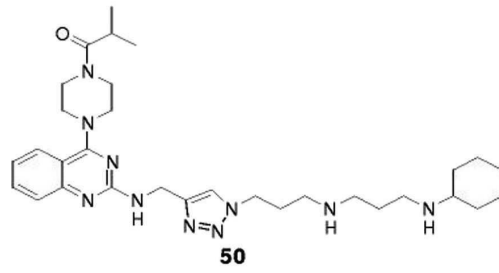
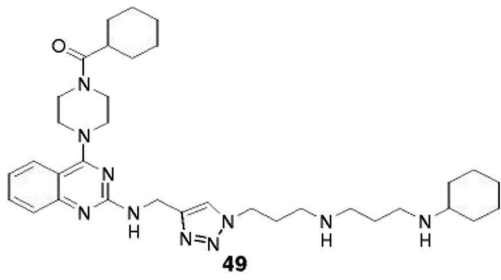
[0072]



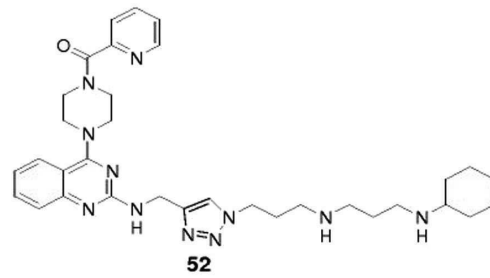
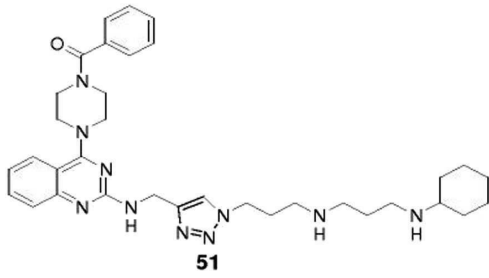
[0073]



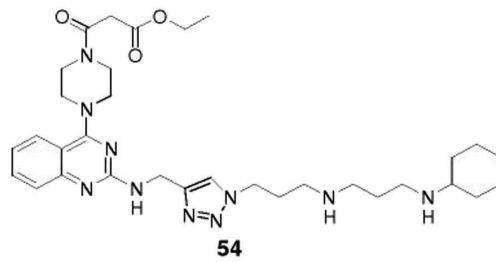
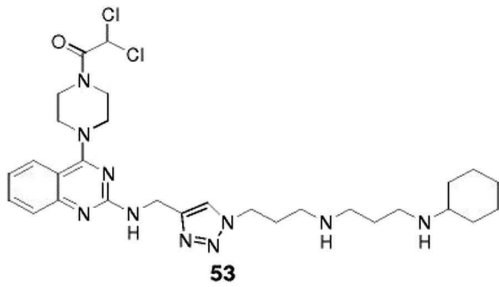
[0074]



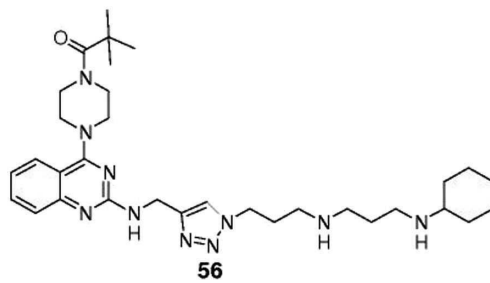
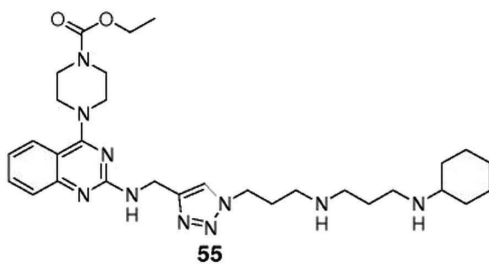
[0075]



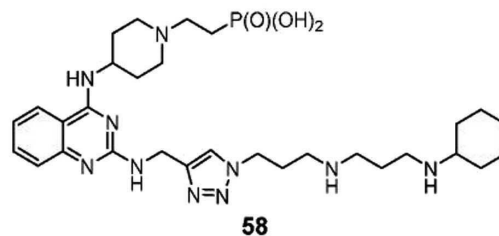
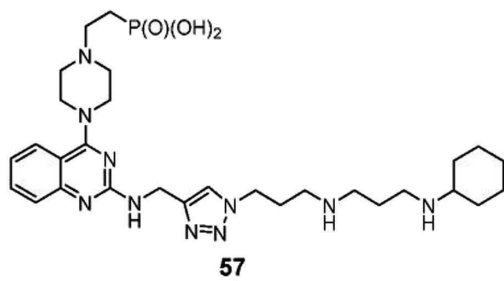
[0076]



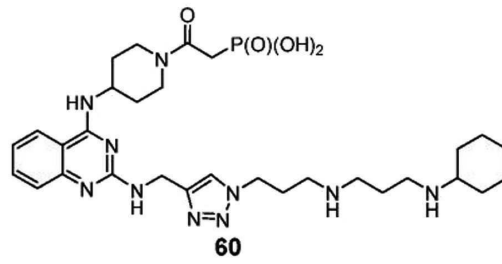
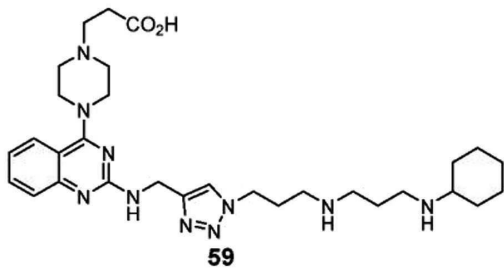
[0077]



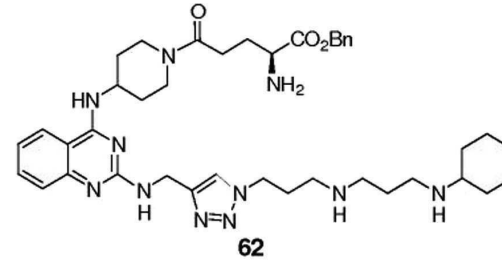
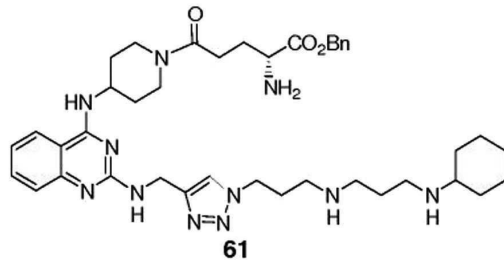
[0078]



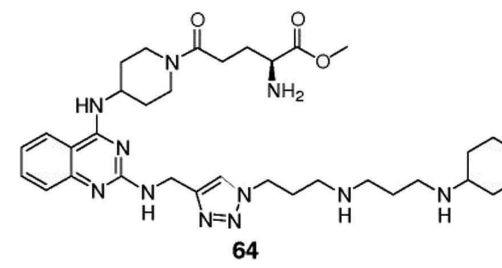
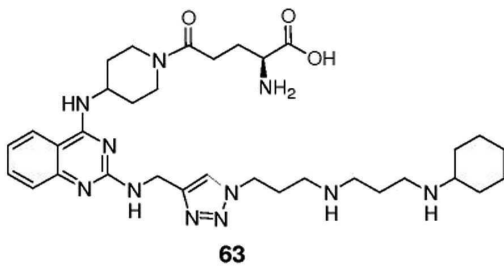
[0079]



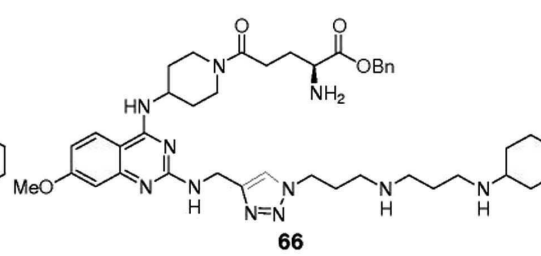
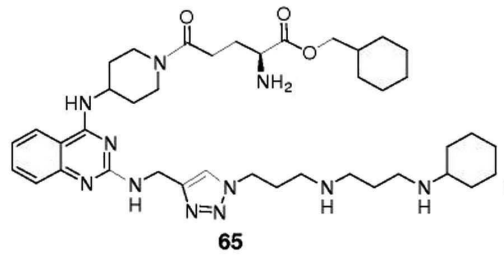
[0080]



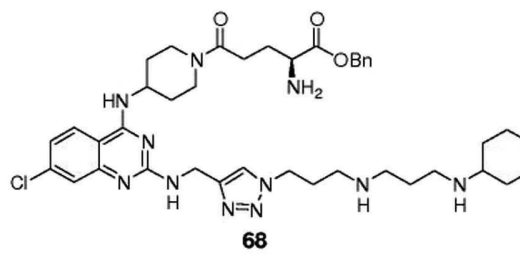
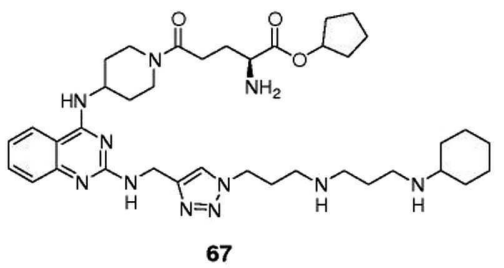
[0081]



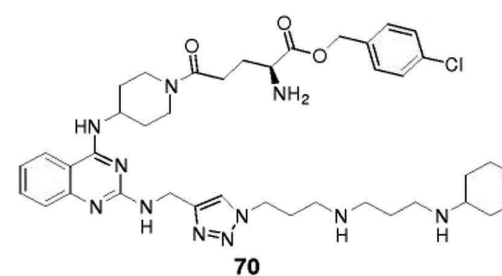
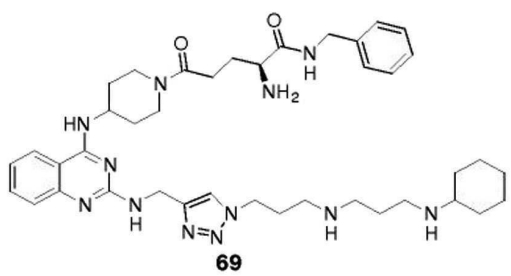
[0082]



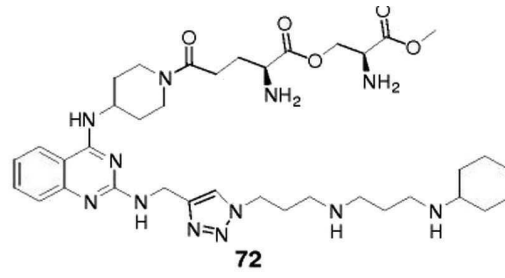
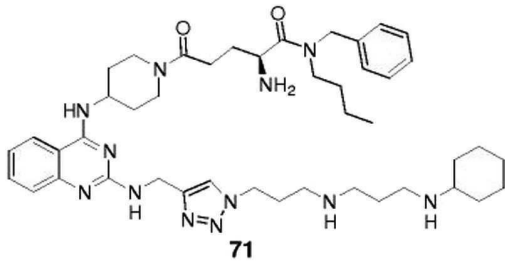
[0083]



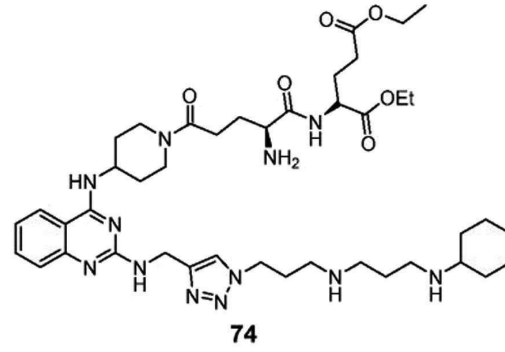
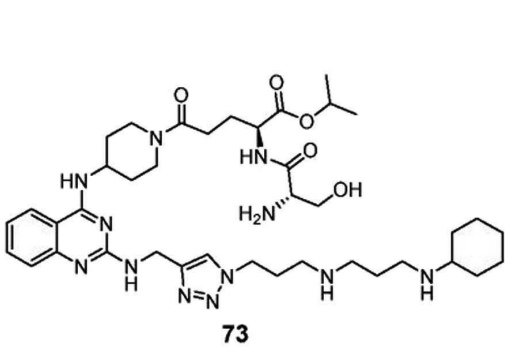
[0084]



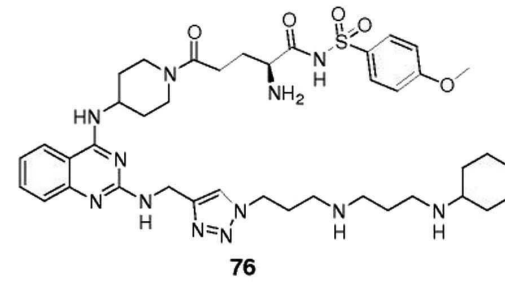
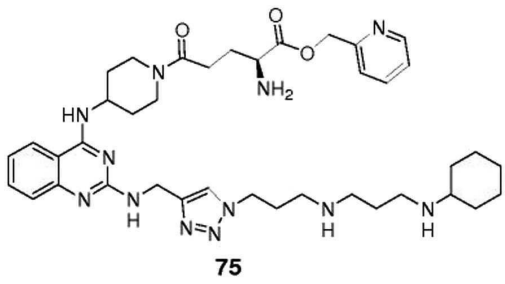
[0085]



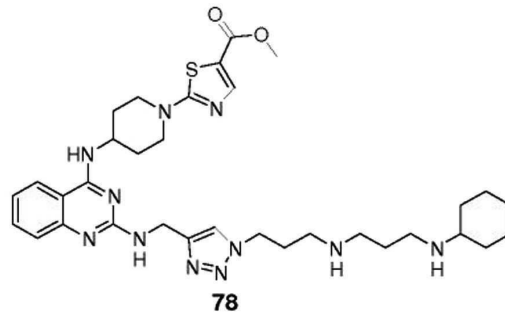
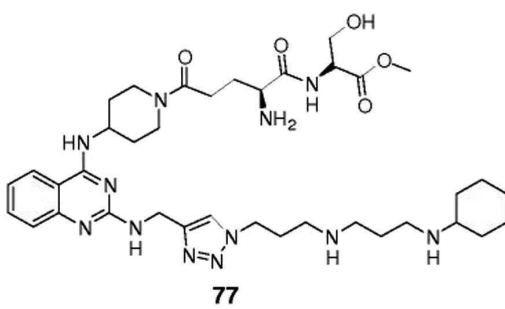
[0086]



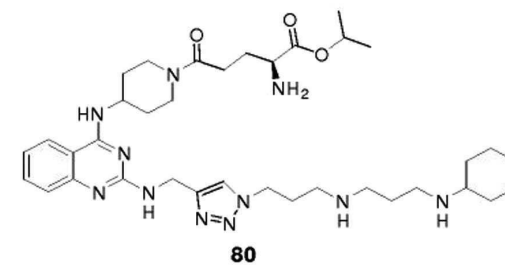
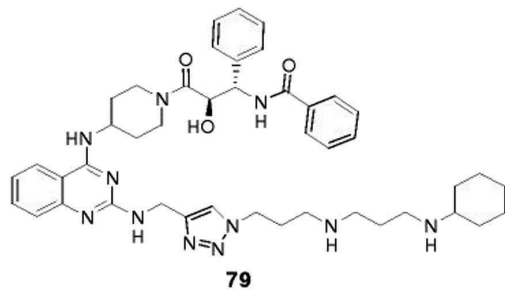
[0087]



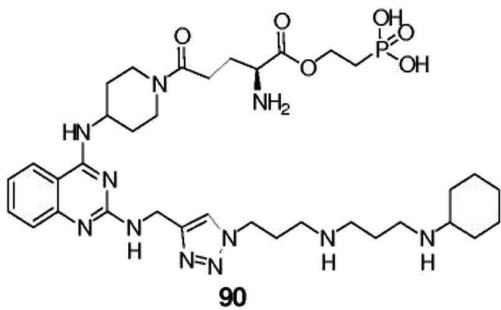
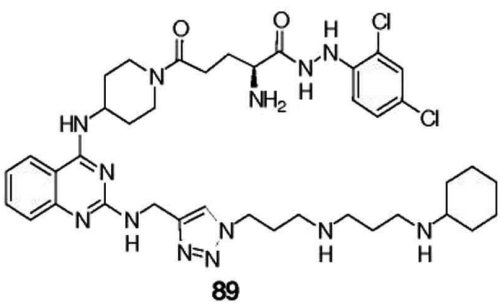
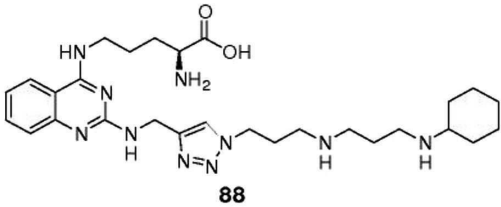
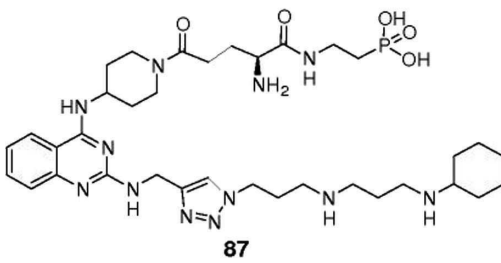
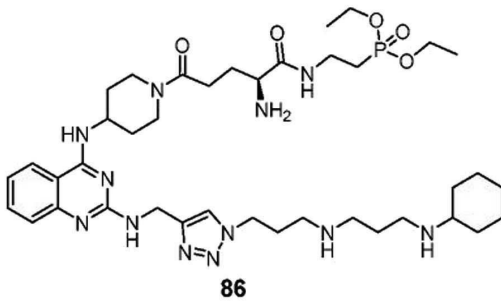
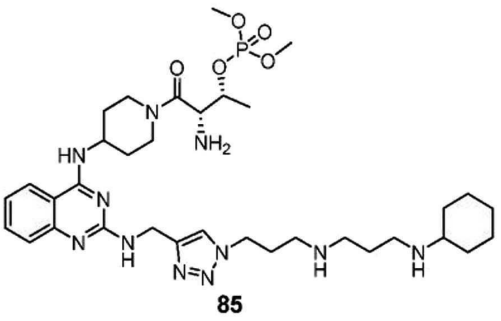
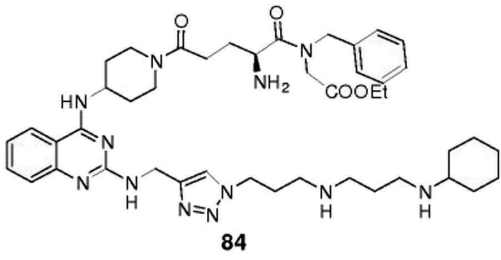
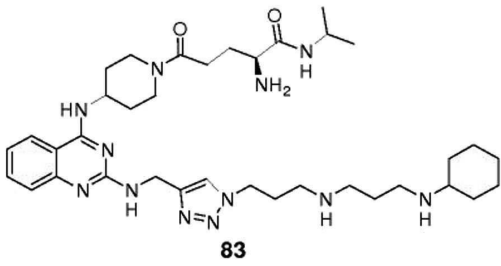
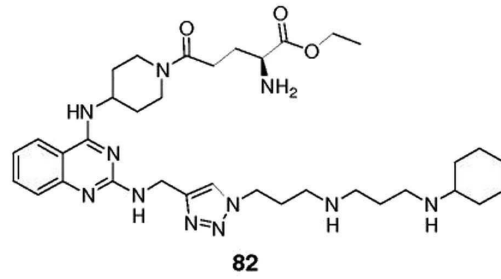
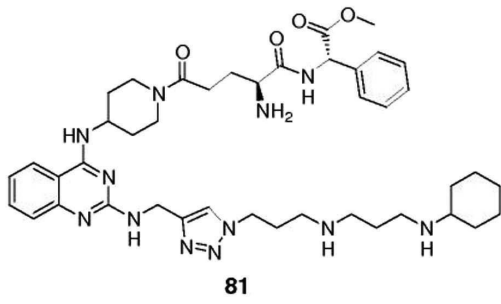
[0088]

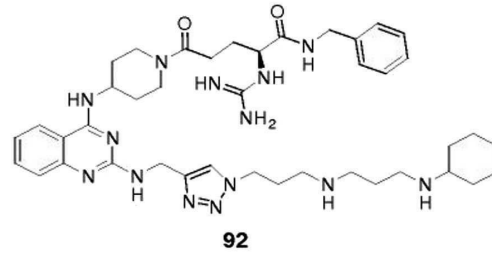
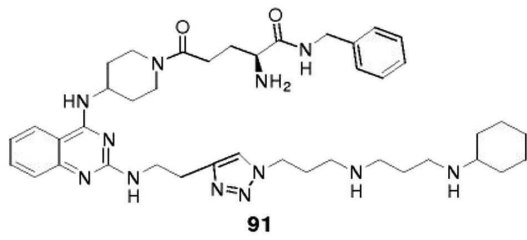


[0089]

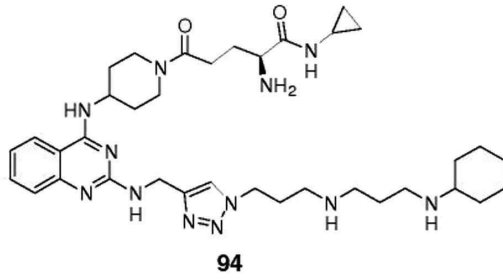
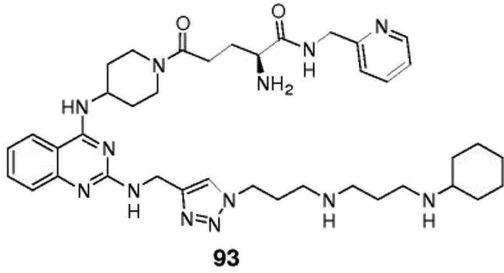


[0090]

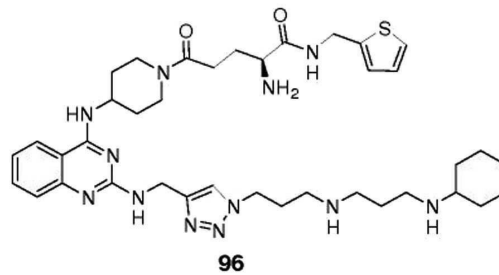
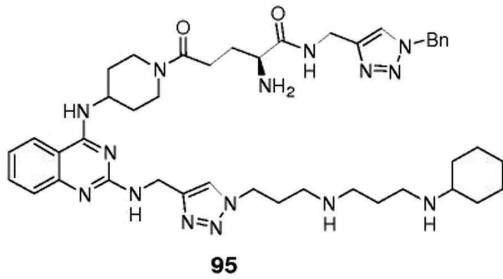




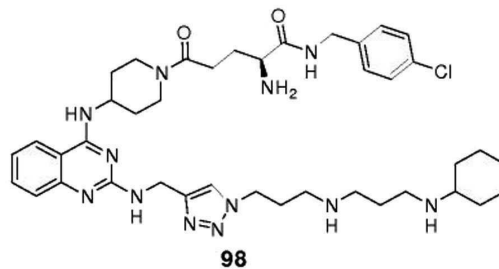
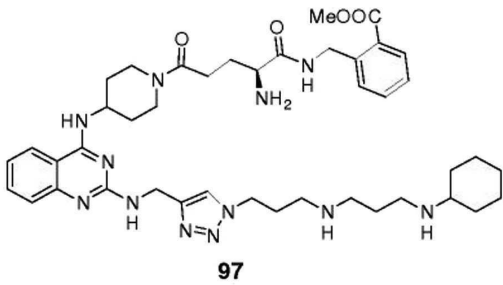
[0096]



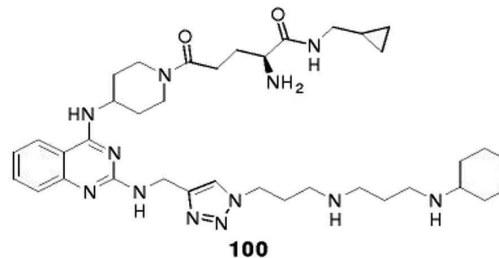
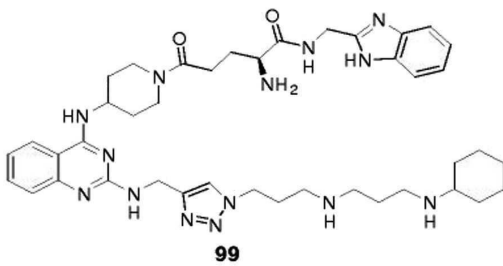
[0097]



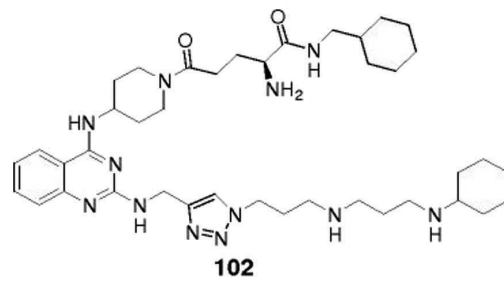
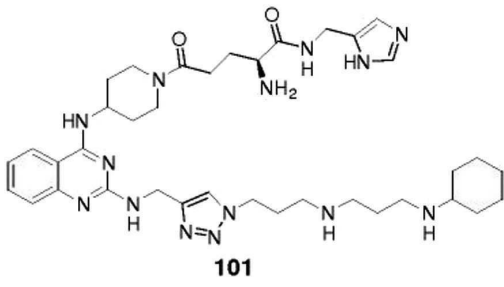
[0098]



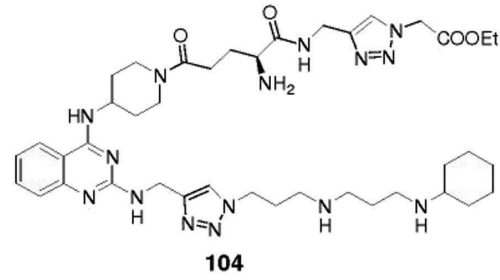
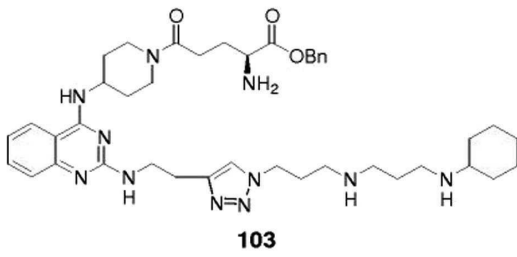
[0099]



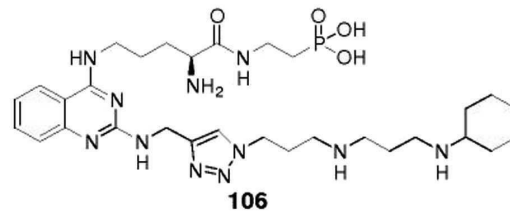
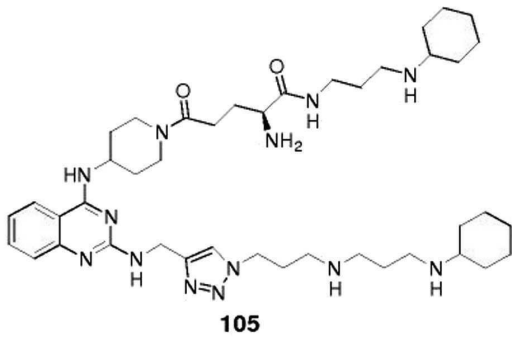
[0100]



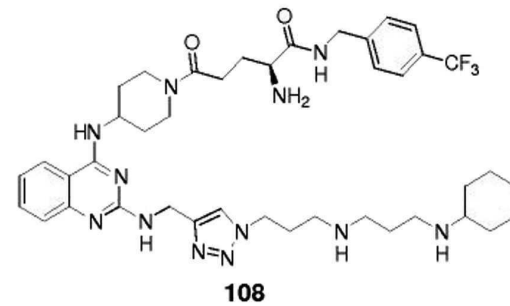
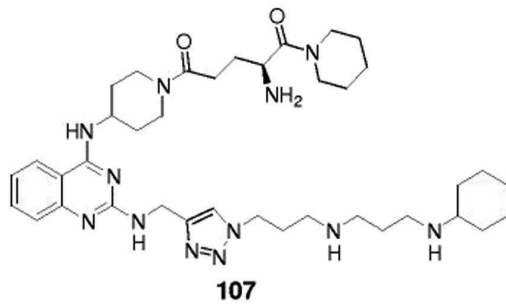
[0101]



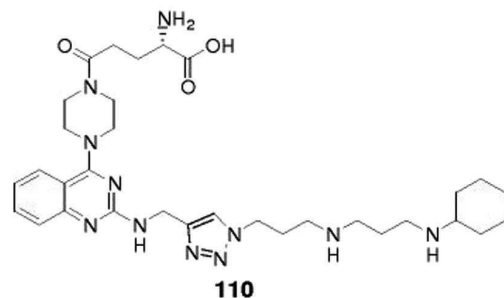
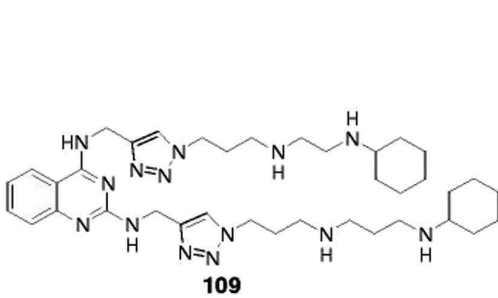
[0102]



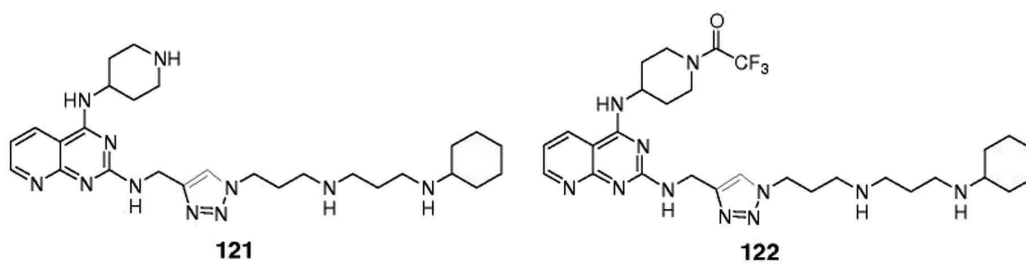
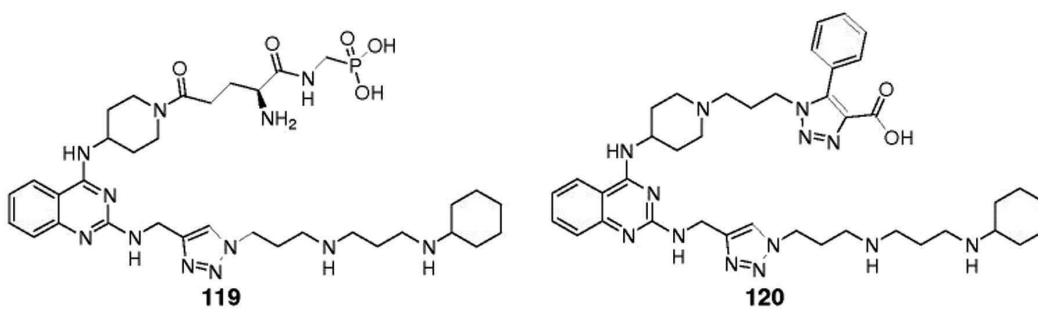
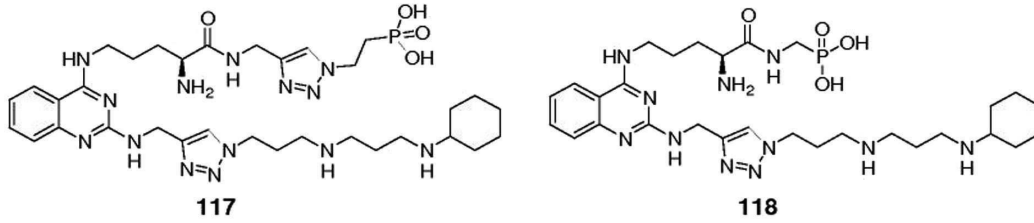
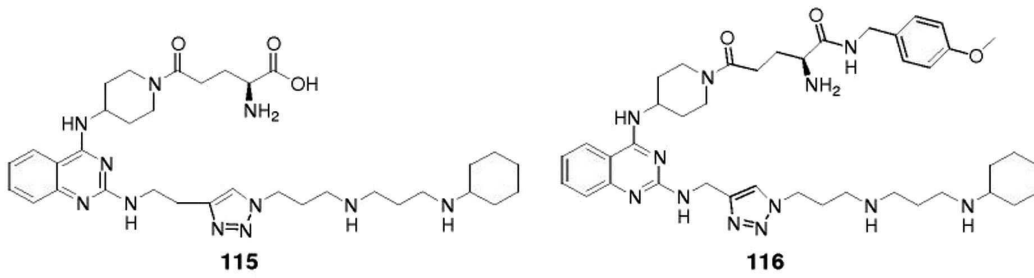
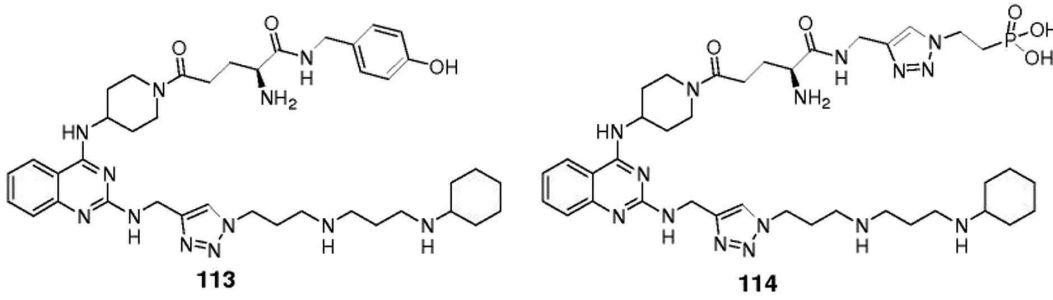
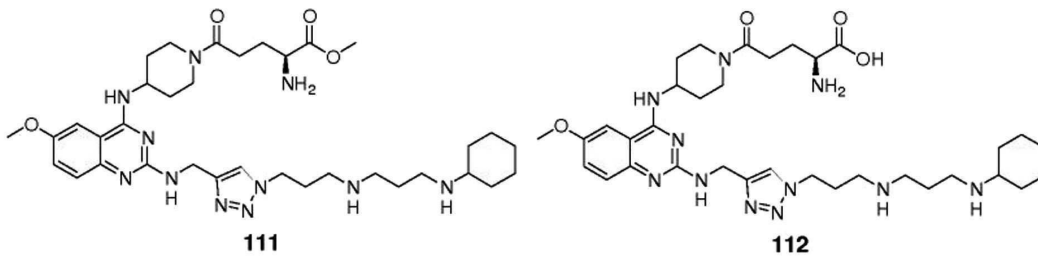
[0103]

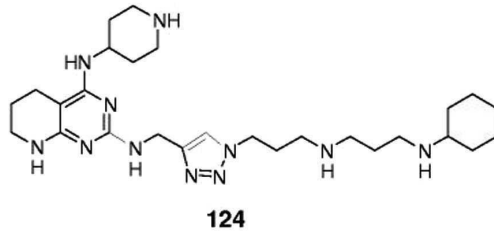
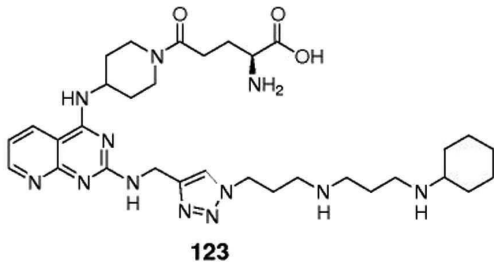


[0104]

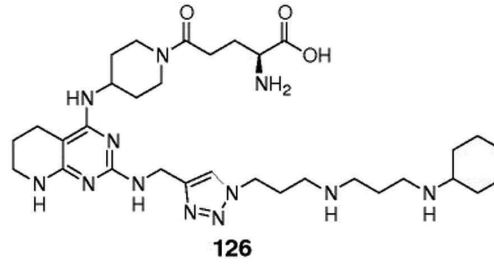
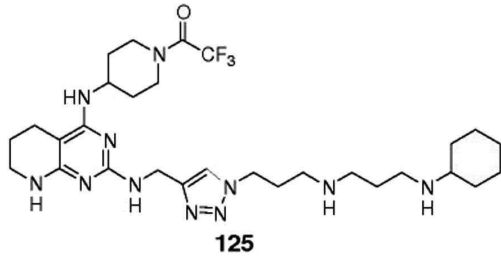


[0105]

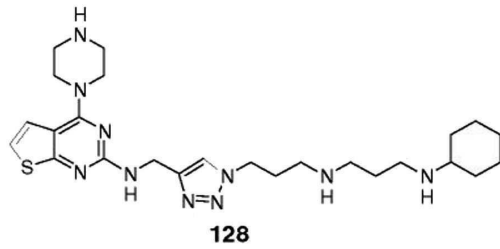
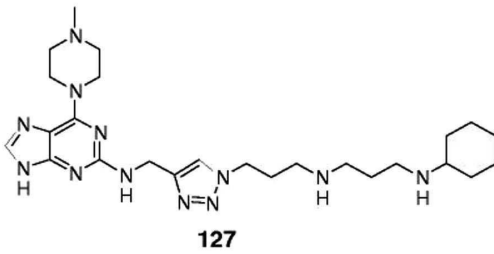




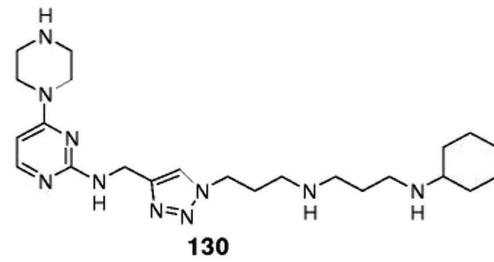
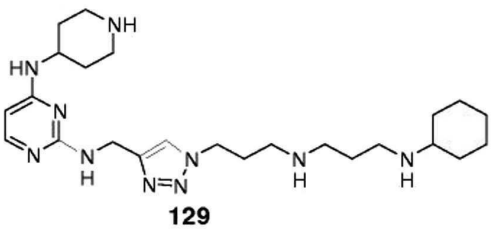
[0112]



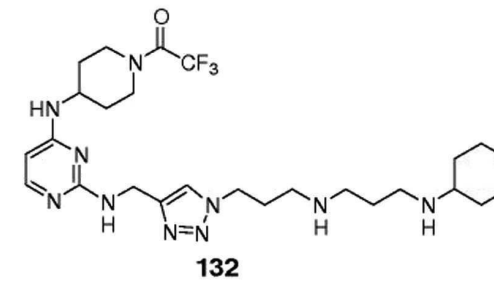
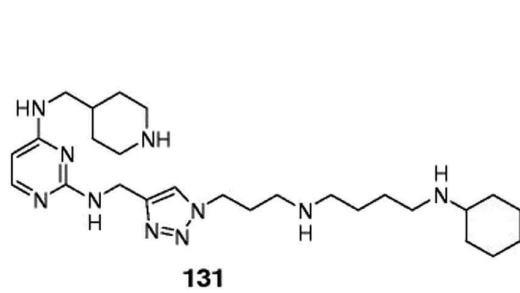
[0113]



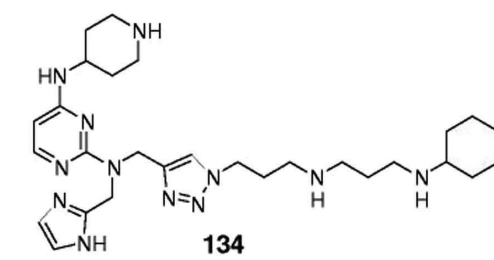
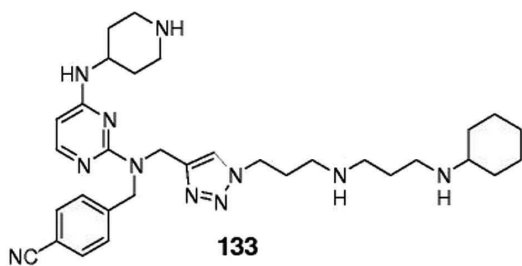
[0114]



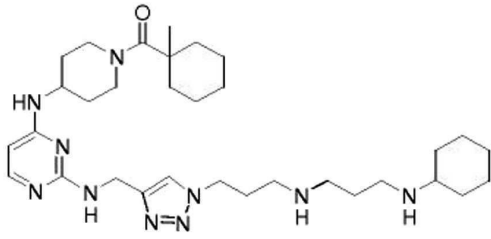
[0115]



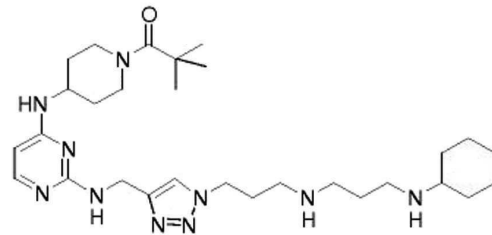
[0116]



[0117]

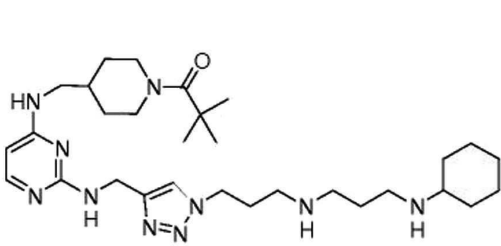


**135**

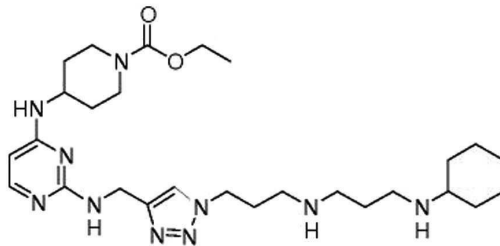


**136**

[0118]

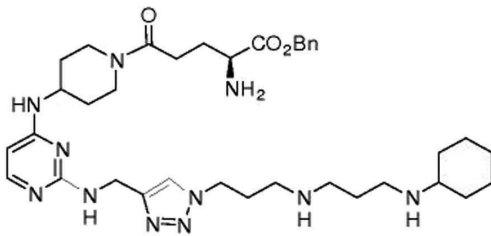


**137**

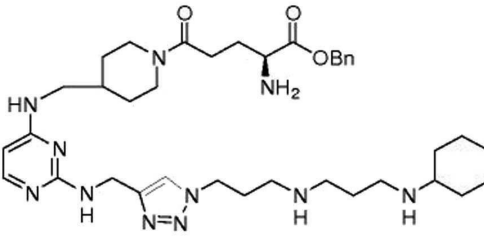


**138**

[0119]

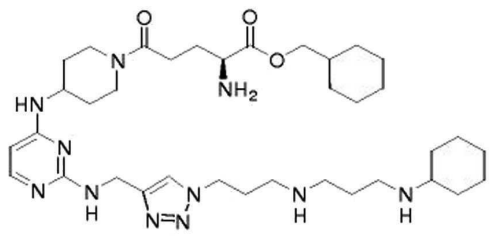


**139**

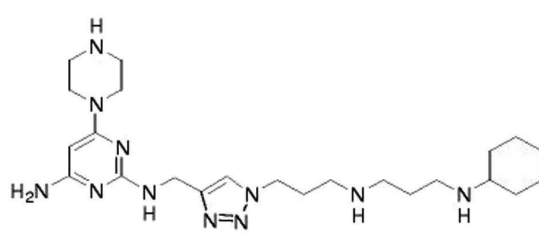


**140**

[0120]

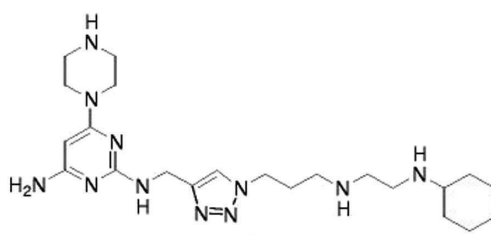


**141**

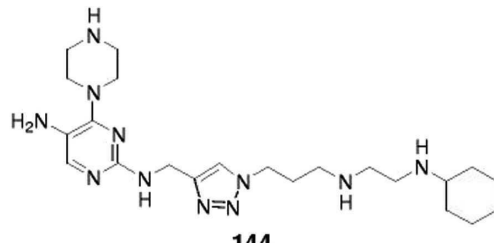


**142**

[0121]

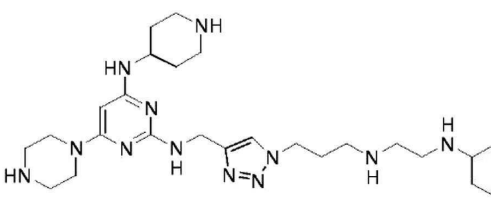


**143**

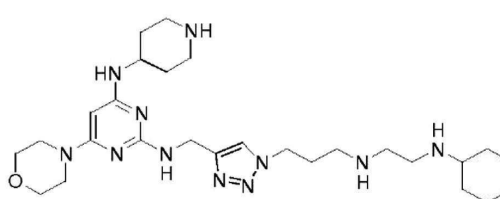


**144**

[0122]

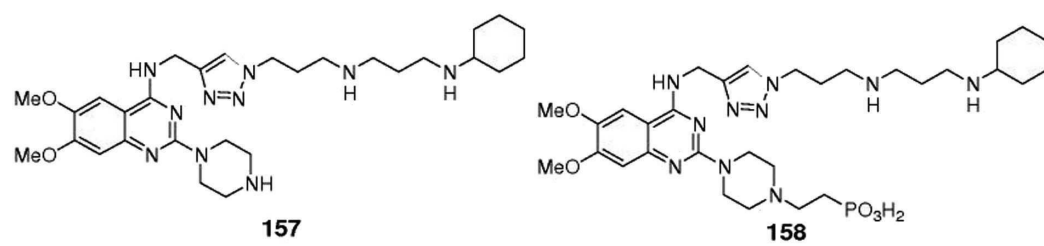
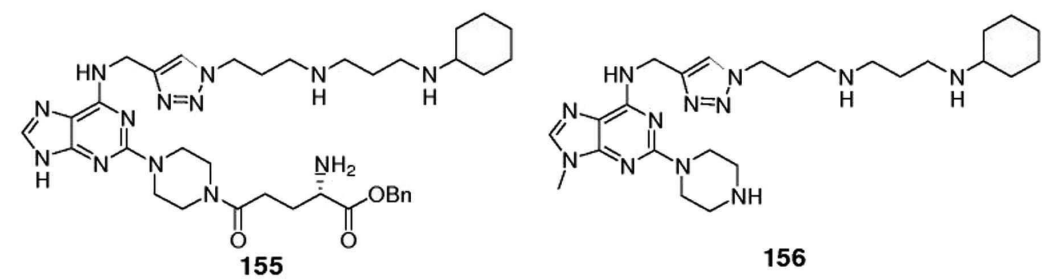
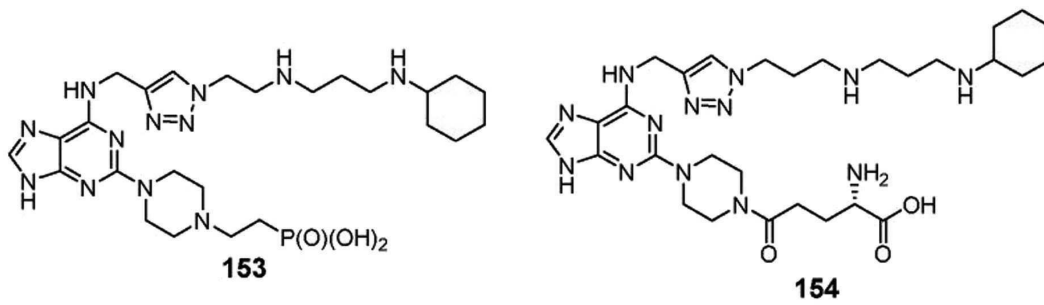
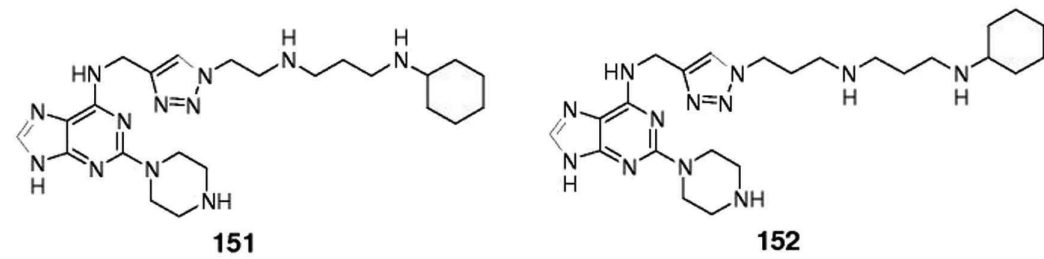
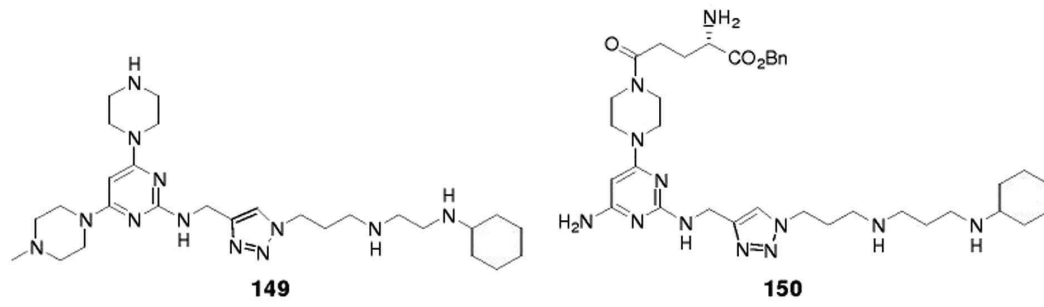
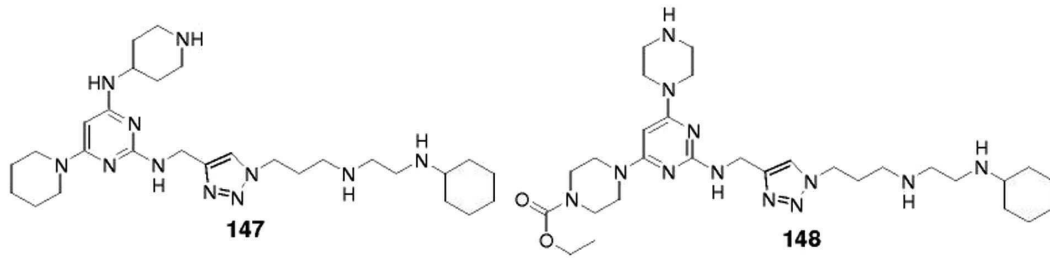


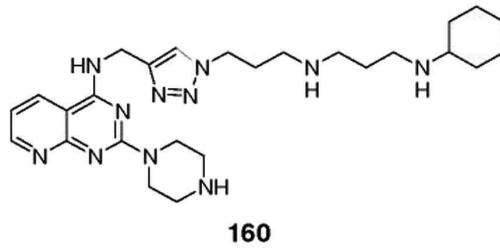
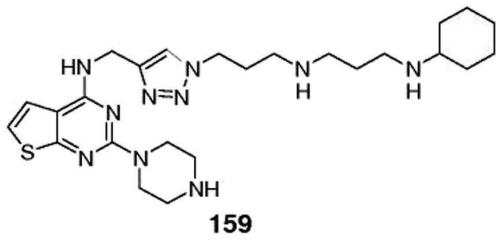
**145**



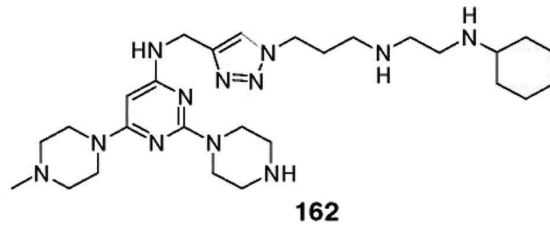
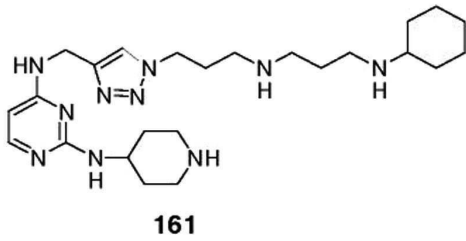
**146**

[0123]

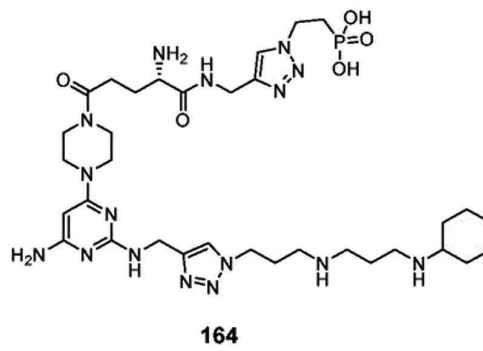
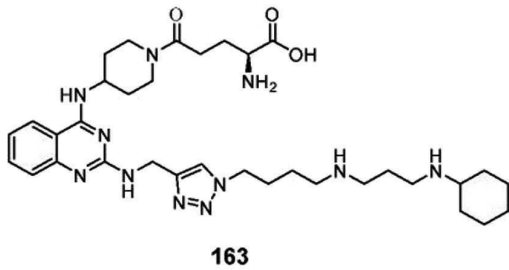




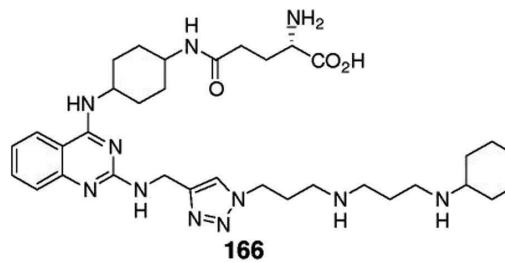
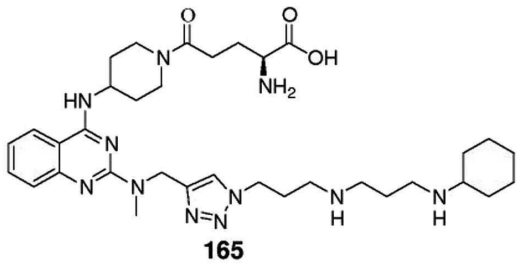
[0130]



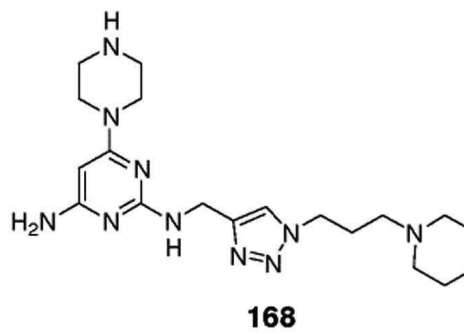
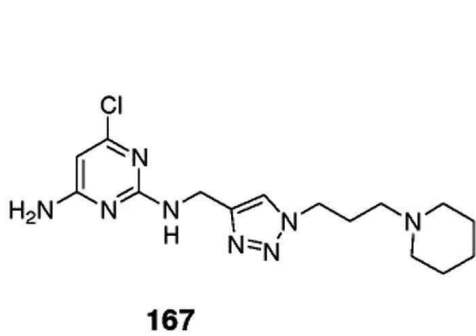
[0131]



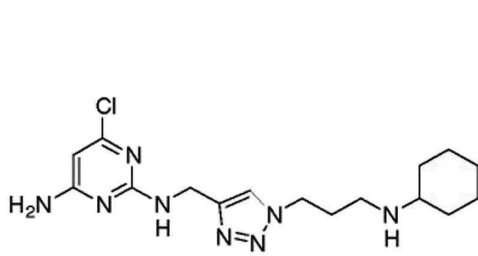
[0132]



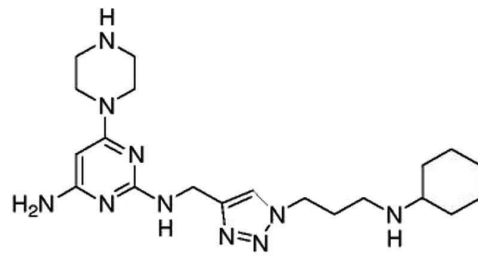
[0133]



[0134]

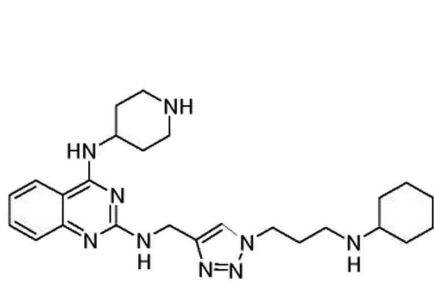


**169**

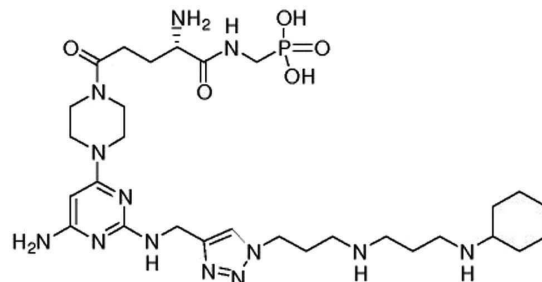


**170**

[0135]

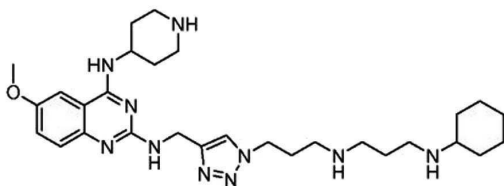


**171**

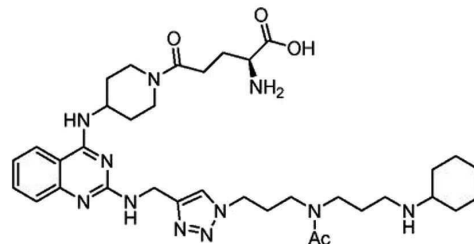


**172**

[0136]

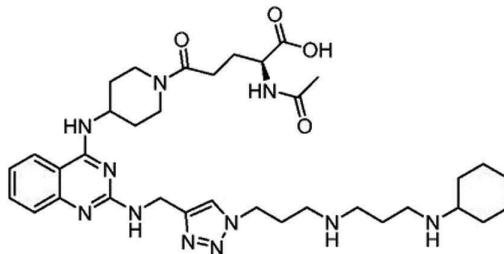


**173**

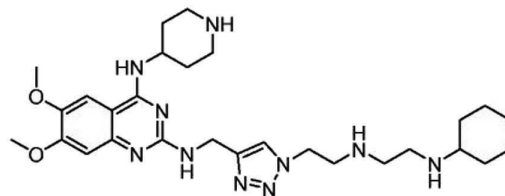


**174**

[0137]

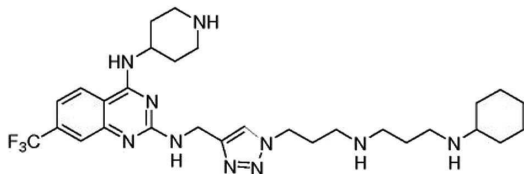


**175**

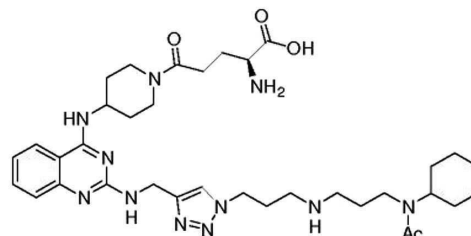


**176**

[0138]

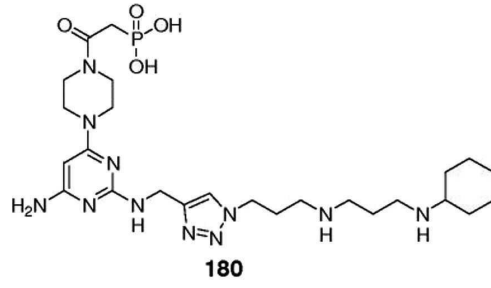
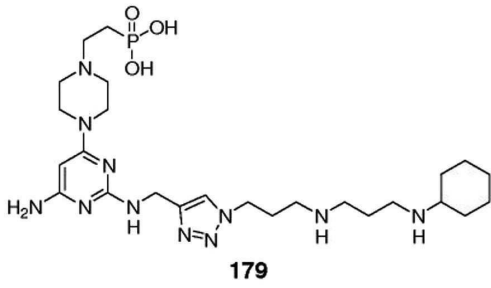


**177**

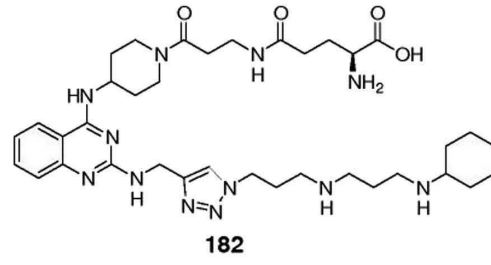
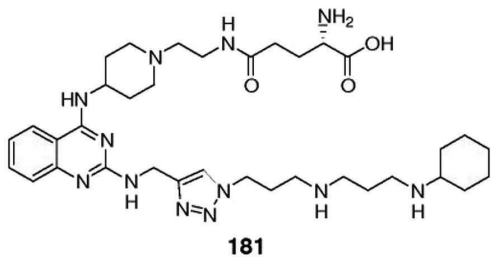


**178**

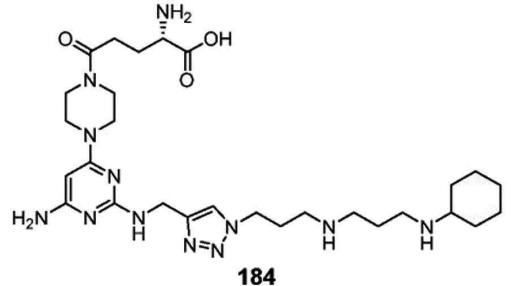
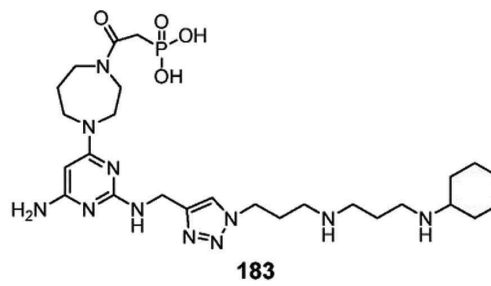
[0139]



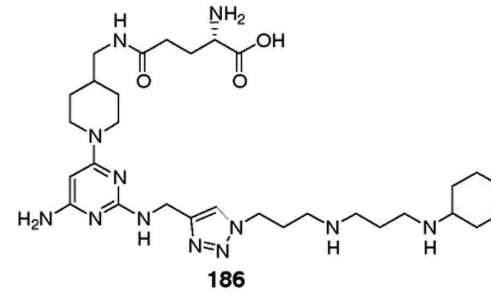
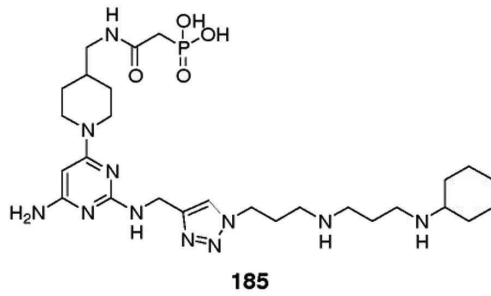
[0140]



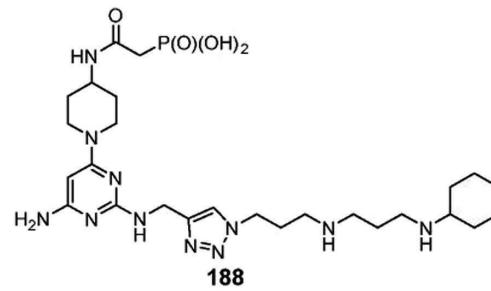
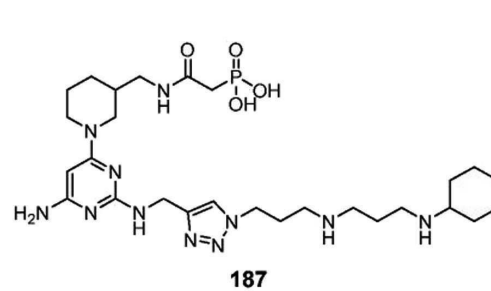
[0141]



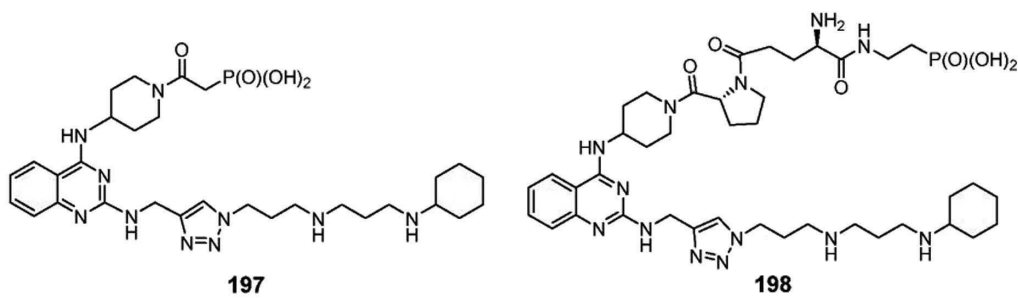
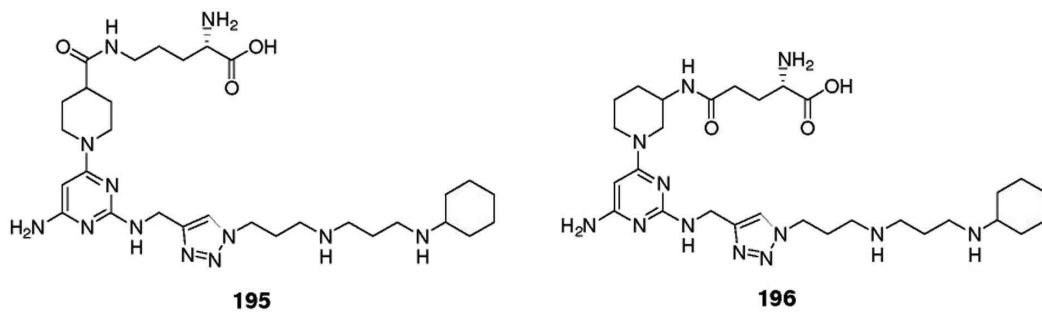
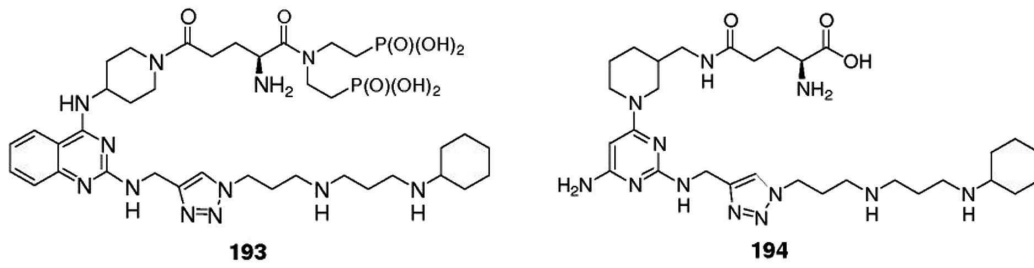
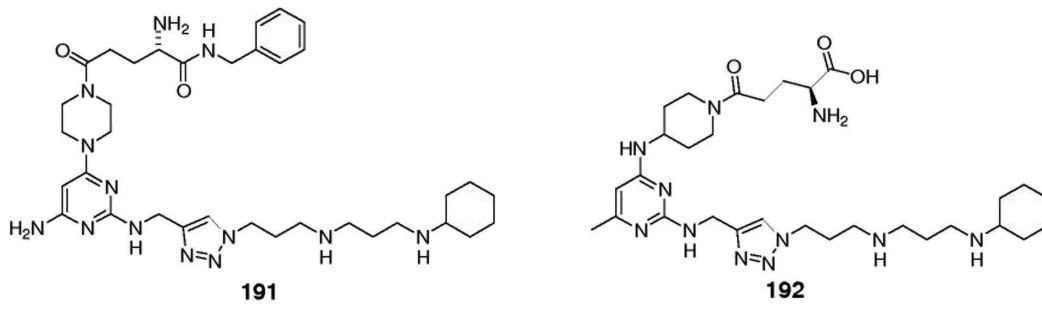
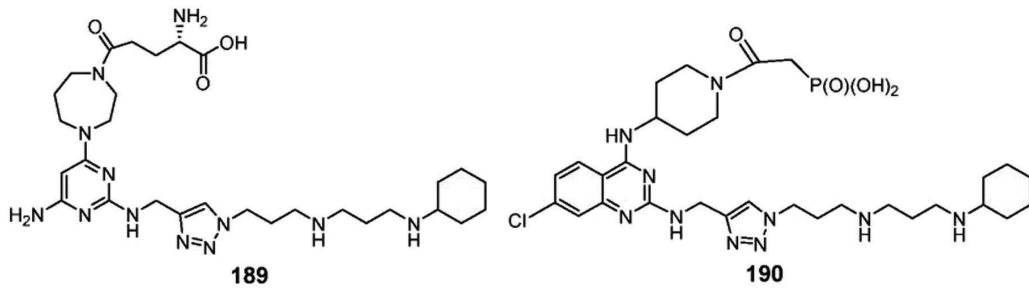
[0142]

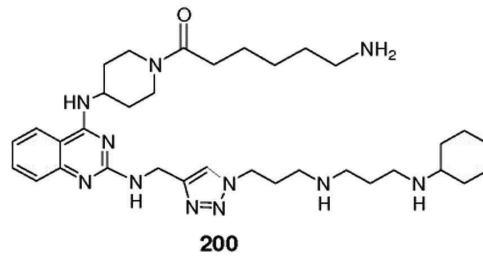
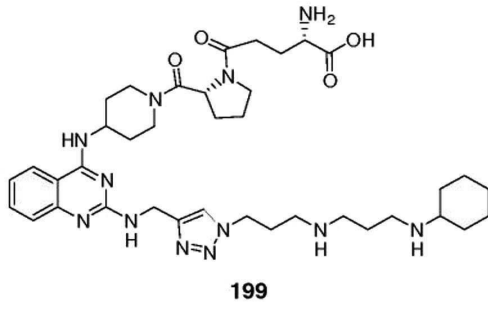


[0143]

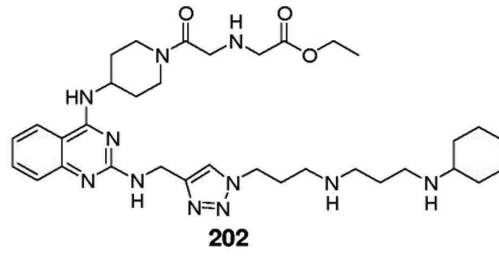
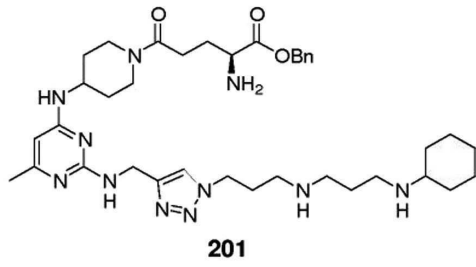


[0144]

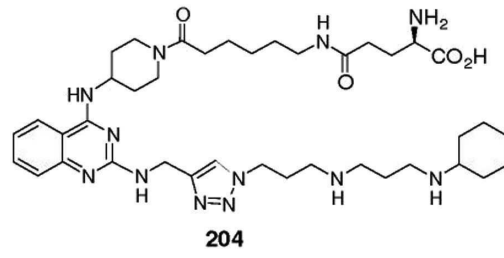
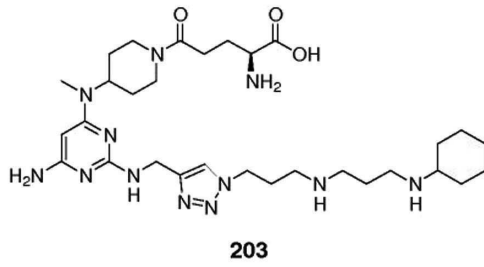




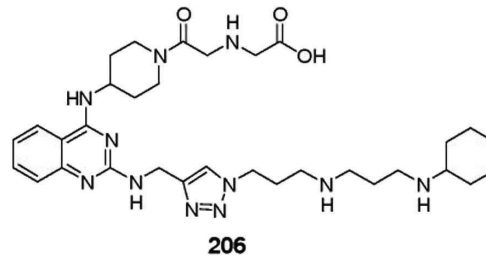
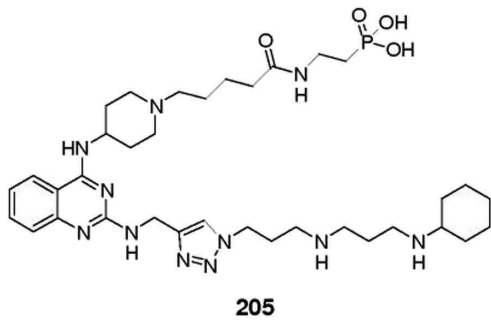
[0150]



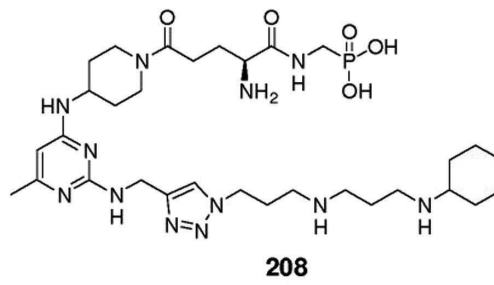
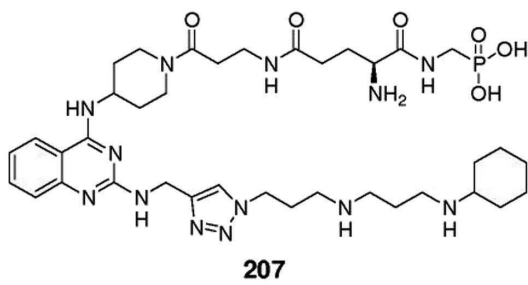
[0151]



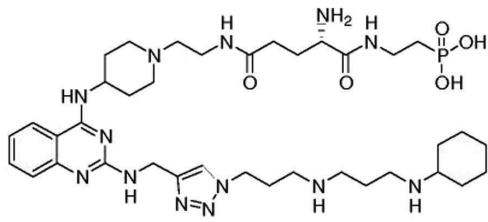
[0152]



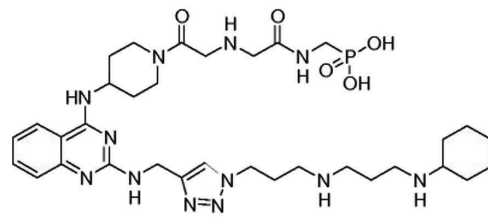
[0153]



[0154]

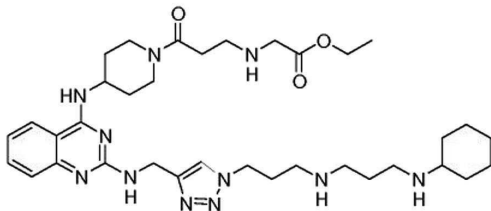


209

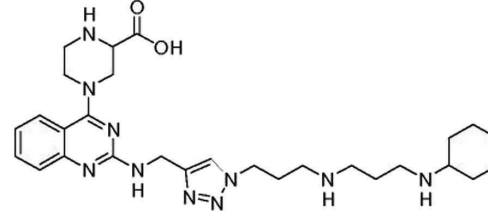


210

[0155]

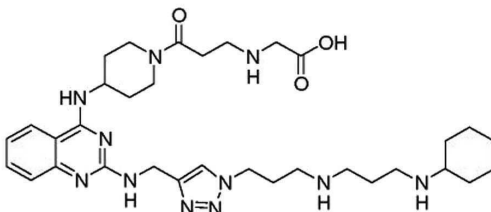


211

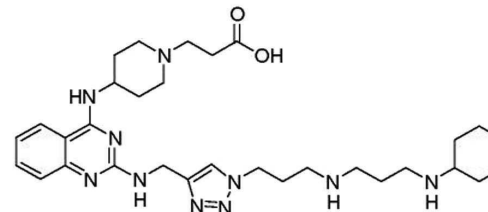


212

[0156]

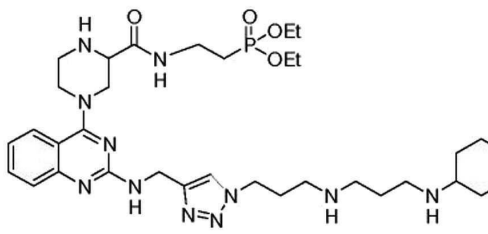


213

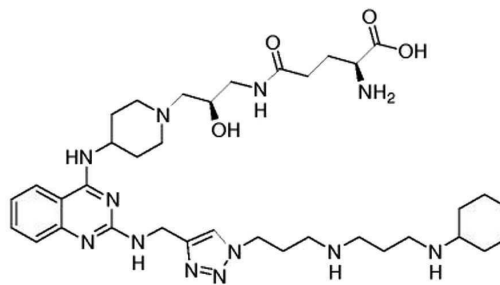


214

[0157]

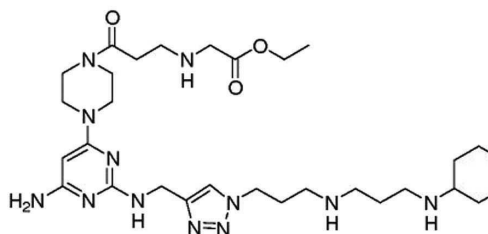


215

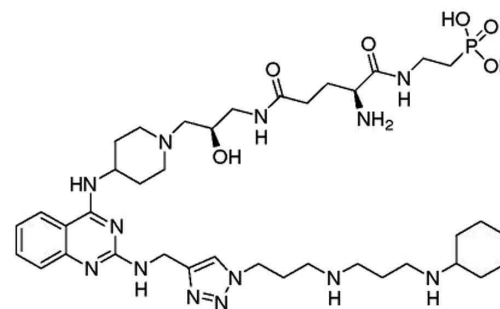


216

[0158]

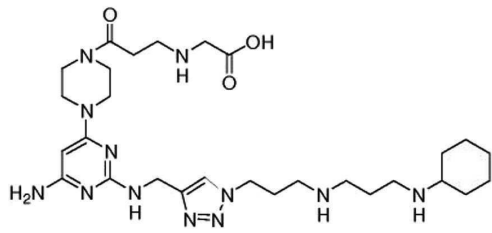


217

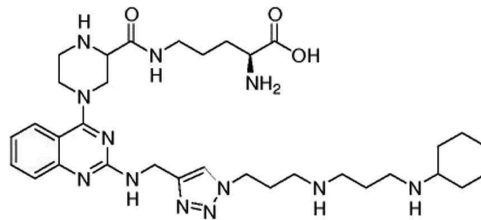


218

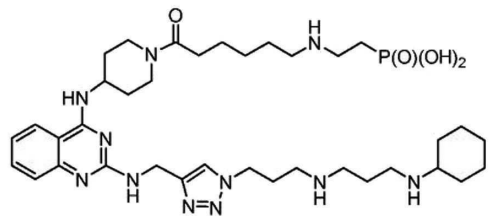
[0159]



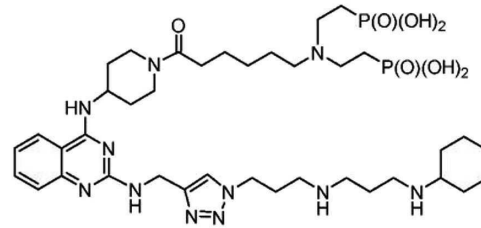
219



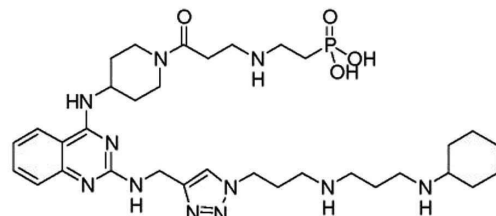
220



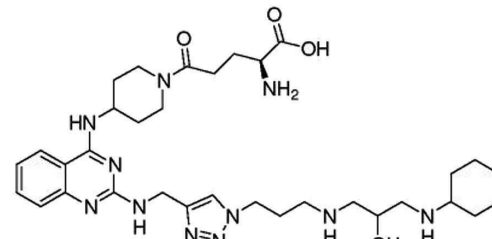
221



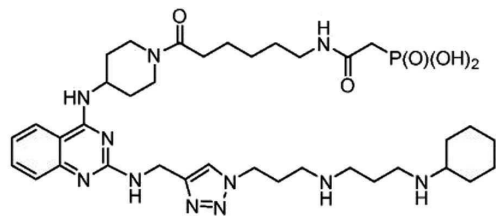
222



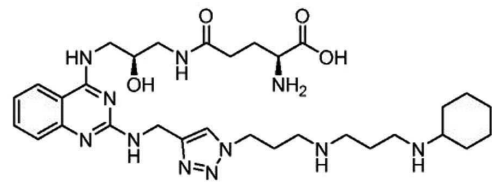
223



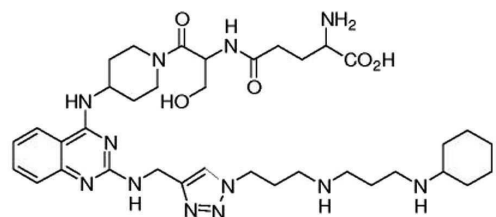
224



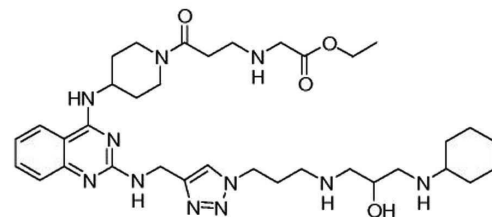
225



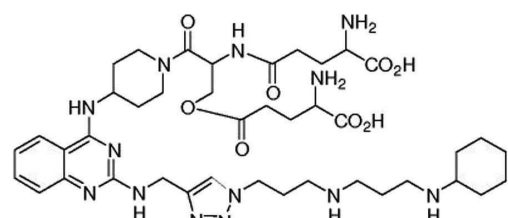
226



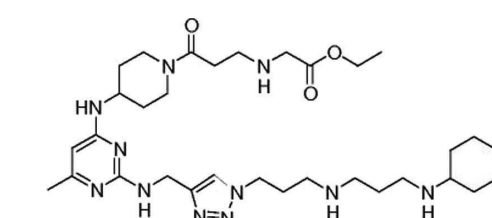
227



228



229



230

[0160]

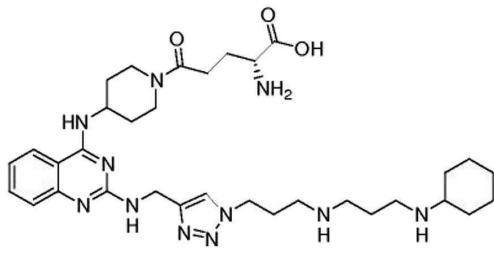
[0161]

[0162]

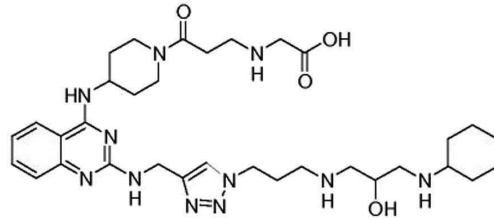
[0163]

[0164]

[0165]

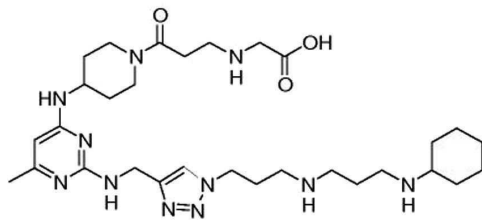


231

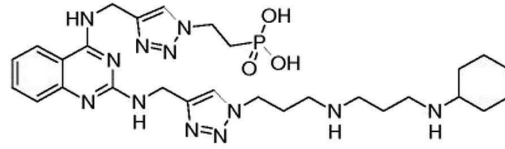


232

[0166]

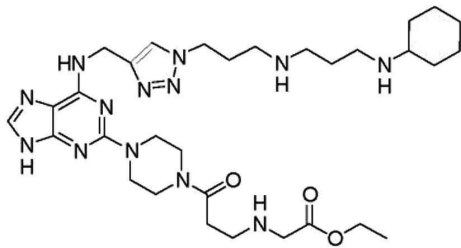


233

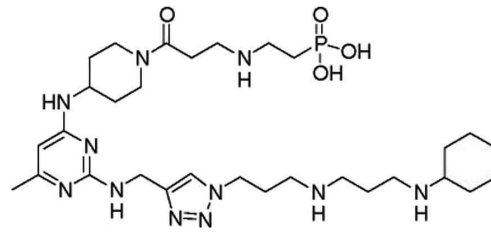


234

[0167]

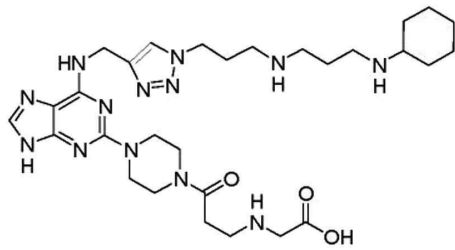


235

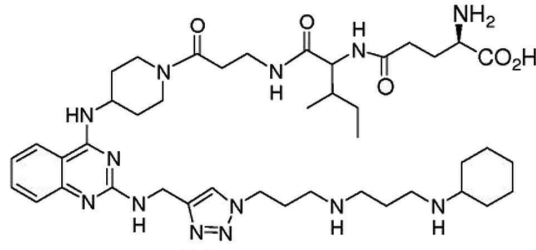


236

[0168]

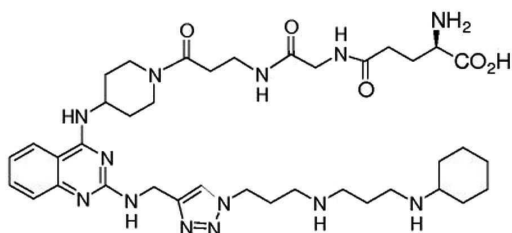


237

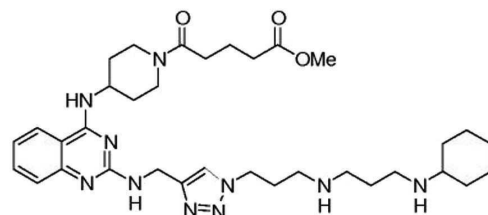


238

[0169]

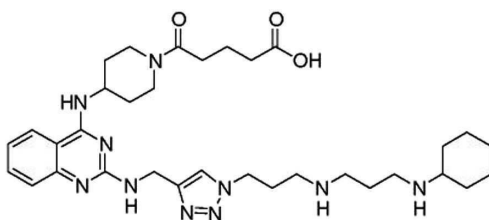


239

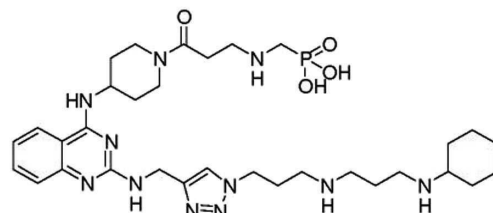


240

[0170]

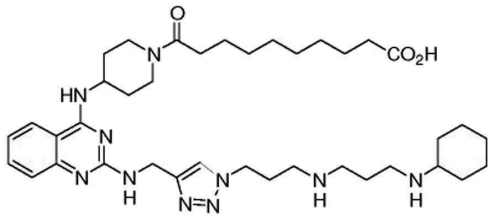


241

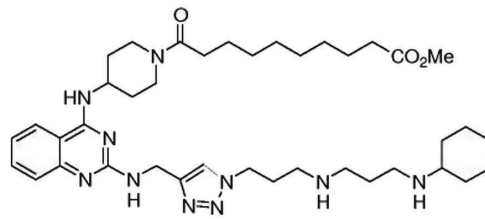


242

[0171]

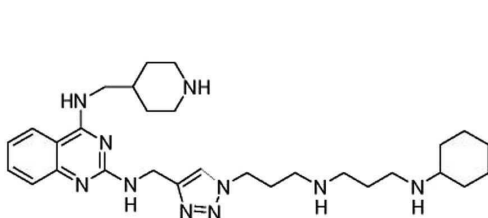


243

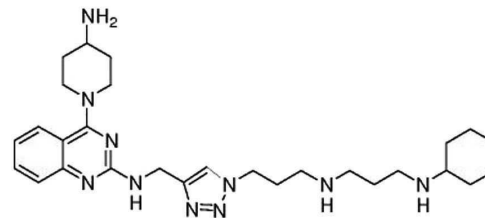


244

[0172]

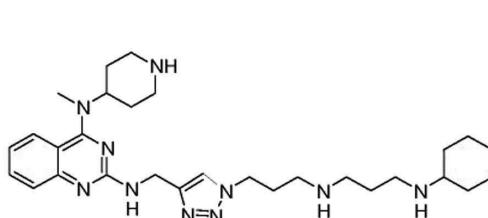


245

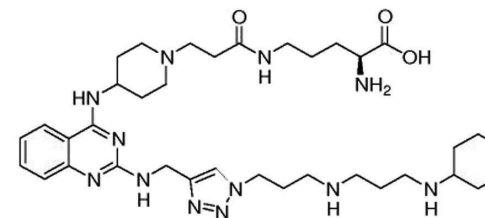


246

[0173]

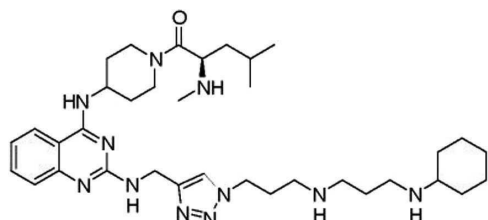


247

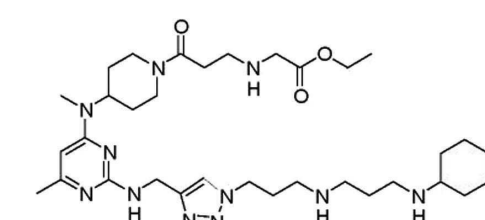


248

[0174]

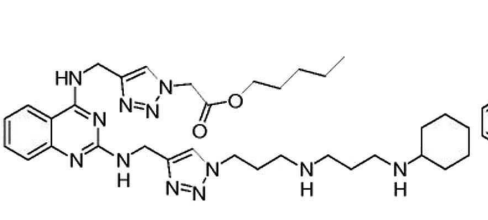


249

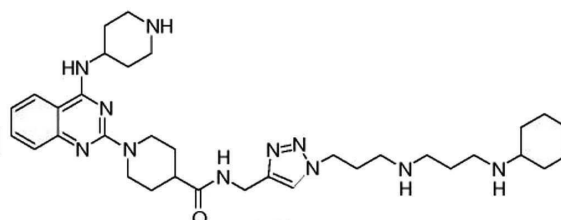


250

[0175]

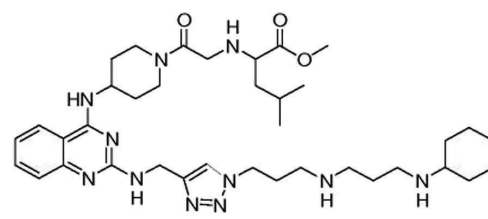


251

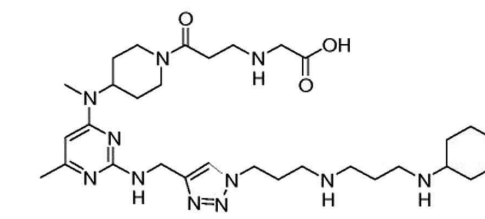


252

[0176]

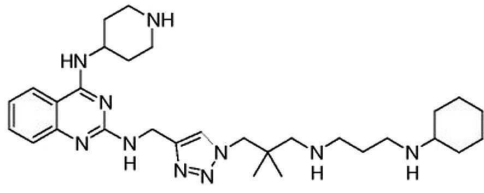


253

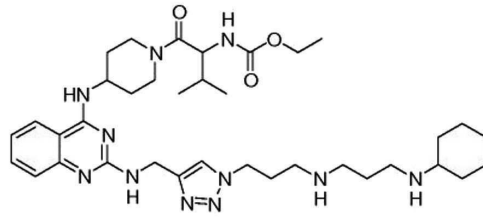


254

[0177]

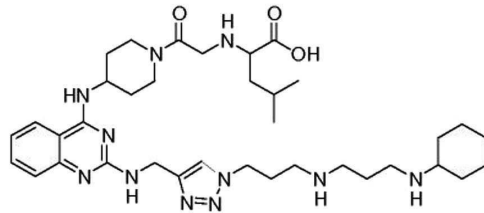


255

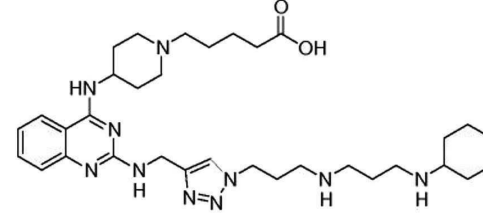


256

[0178]

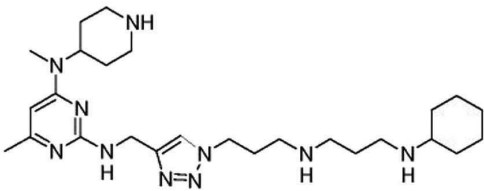


257

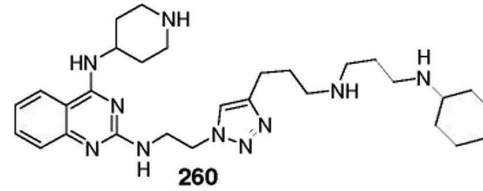


258

[0179]

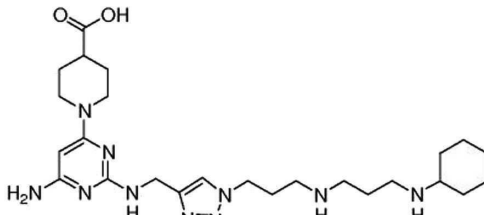


259

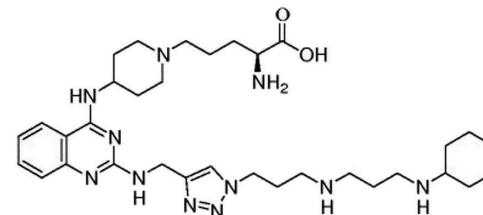


260

[0180]

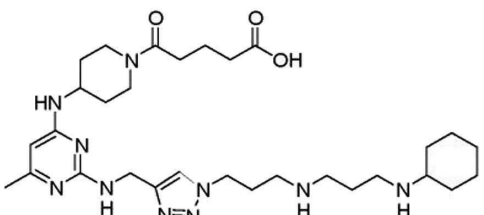


261

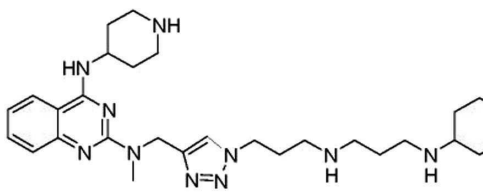


262

[0181]

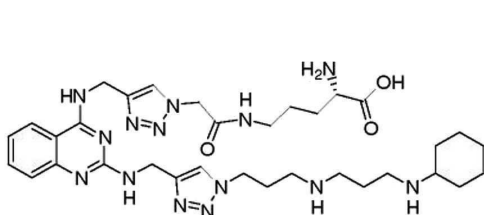


263

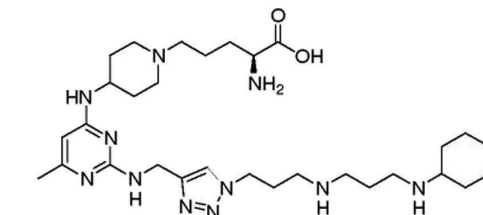


264

[0182]

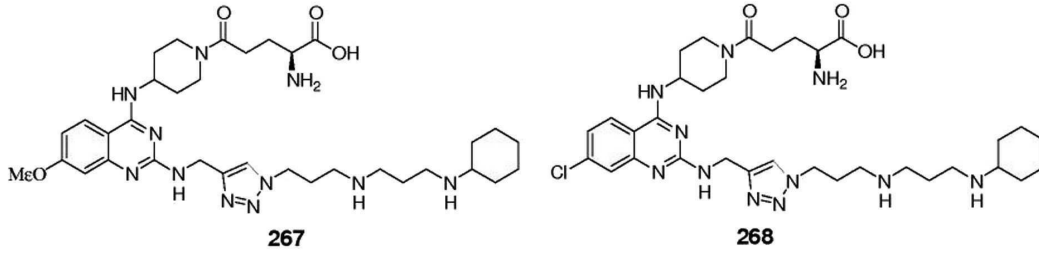


265

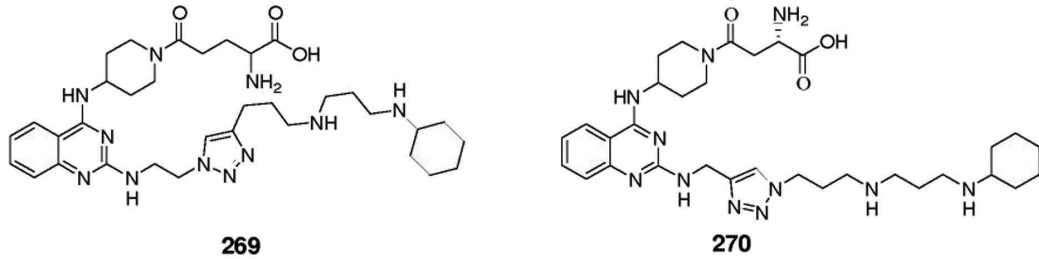


266

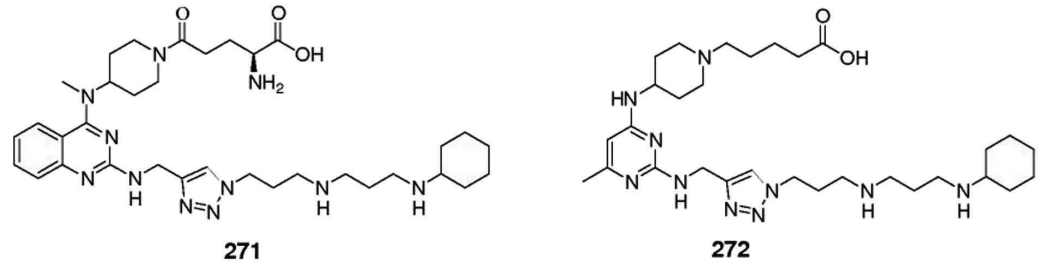
[0183]



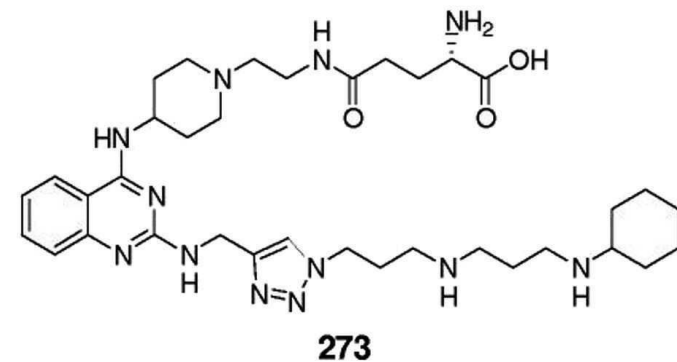
[0184]



[0185]



[0186]



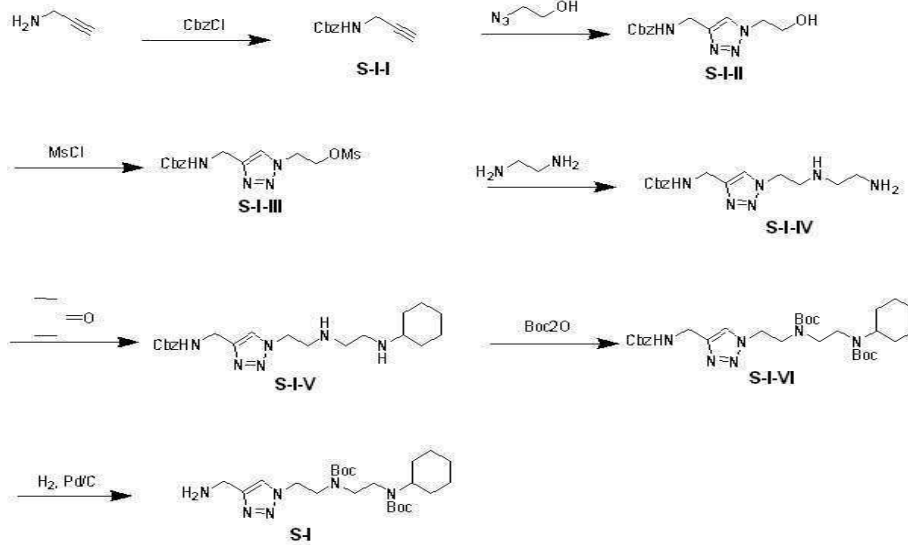
[0187]

[0188] 상기 예시된 273개 화합물의 합성에 사용되는 4개의 측쇄, 즉 S-I, S-II, S-III 및 S-IV를 제조하는 절차가 아래에 기재된다. 측쇄 S-II, S-III 및 S-IV는 측쇄 S-I의 제조에 사용되는 것과 유사한 방식으로 제조됨을 주목해야 한다.

[0189] 모든 화학물질 및 용매는 시판하는 공급자로부터 구입하였고 수령한 그대로 사용하였다. 모든 반응은 건조 질소 대기 하에서 이루어졌다. 반응은 Merck 60 F254 실리카 겔 유리 뒷면 플레이트(5 x 10 cm)를 사용해 TLC로 관찰되었다; 또한 영역은 자외선 조사(254 nm) 하에서 또는 인몰리브덴산 시약(Aldrich)을 분무하고 이어서 80 °C에서 가열함으로써 시각적으로 검출되었다. 모든 플래시 컬럼 크로마토그래피는 Merck Kieselgel 60, No. 9385, 230-400 메쉬 ASTM 실리카 겔을 고정상으로 하여 수행되었다. 양성자(<sup>1</sup>H) 핵자기 공명 스펙트럼은 Varian Mercury-300 또는 Varian Mercury-400 분광기 상에서 측정되었다. 화학적 이동은 용매 피크의 공명에 대한 델타( $\delta$ ) 스케일의 ppm으로 기록되었다. 커플링을 기술하기 위해 다음의 약어가 사용되었다: s=일중자; d=이중자; t=삼중자; q=사중자; quin=오중자; br=넓음; 및 m=멀티플렛. LCMS 자료는 Agilent MSD-1100 ESI-MS/MS, Agilent 1200 시리즈 LC/MSD VL, 및 Waters Acquity UPLC-ESI-MS/MS 시스템 상에서 측정되었다.

[0190] S-I의 제조

[0191] 측쇄 S-I은 아래와 같은 방법에 따라 제조되었다:



[0192]

[0193]

질소 대기 하에서 벤질 클로로포메이트(6.07 g, 35.47 mmole)를 5-10 °C에서 테트라하이드로푸란 및 물의 혼합물(THF/H<sub>2</sub>O; 20 mL/40 mL) 중의 프롭-2-이닐아민(1.97 g, 35.82 mmole) 및 탄산칼륨(K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 10.11 g, 73.26 mmole) 용액에 가하였다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 데우고 그 뒤 염화암모늄 NH<sub>4</sub>Cl (aq) (100 mL, 2 M)으로 웬치하였다. 상기 수용액상을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x100 mL). 상기 배합된 유기 추출물을 물 및 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과, 및 감압 하에 농축하여 미정제 (crude) 잔류물을 얻었다. 20 °C에서 n-헥산/디클로로메탄의 혼합 용매를 사용한 상기 미정제 잔류물의 결정화로 생성물 S-I-I(6.42 g, y: 95%)를 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.32 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 2.24 (dd, J = 2.8, 2.4 Hz, 1H); ESMS m/z: 190.1 (M+1).

[0194]

질소 대기 하에서 에탄올(EtOH; 150 mL) 중의 S-I-I(6.42 g, 33.97 mmole) 및 2-아지도-에탄올(3.56 g, 40.88 mmole) 용액에 H<sub>2</sub>O(36 mL) 중의 황산구리(CuSO<sub>4</sub>; 0.83 g, 5.18 mmole), (+) L-아스코르브산나트륨(1.65 g, 8.34 mmole) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.40 g, 24.64 mmole)용액을 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고, 그 뒤 감압 하에서 EtOH를 제거해 농축하여 잔류물을 얻었다. 상기 잔류물을 디클로로메탄(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 3x100 mL)으로 추출하고 배합된 잔류물을 브라인으로 세척, 무수 황산나트륨(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 상에서 건조, 및 여과, 및 감압 하에서 농축하여 미정제 잔류물을 얻었다. n-헥산이 포함된 용매 시스템을 이용한 상기 미정제 잔류물의 결정화로 생성물 S-I-II (7.79 g, y: 83%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.63 (br s, 1H), 7.38-7.31 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.46-4.42 (m, 4H), 4.03 (m, 2H); ESMS m/z: 277.1 (M+1).

[0195]

5-10 °C에서 디클로로메탄(180 mL) 중의 S-I-II(7.79 g, 28.18 mmole) 및 TEA(7.92 g, 78.43 mmole) 용액에 MsCl(3.40 g, 29.72 mmole)을 적가하였다. 상기 생성된 혼합물을 실온에서 15시간 동안 데우고 그 뒤 NH<sub>4</sub>Cl (aq)로 웬치하였다. 수용액상을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 상기 배합된 유기 추출물을 NaHCO<sub>3</sub>(aq) 및 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과, 및 감압 하에서 농축하여 미정제 생성물 S-I-III(7.75 g, y: 78%)을 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (br s, 1H), 7.40-7.324 (m, 5H), 5.09 (s, 2H), 4.68-4.61 (m, 4H), 4.46 (m, 2H), 2.91 (s, 3H); ESMS m/z: 355.1 (M+1).

[0196]

THF(160 mL) 중의 S-I-III(7.75 g, 21.89 mmole) 및 에탄-1,2-디아민(9.30 g, 154.77 mmole) 용액을 65 °C에서 15시간 동안 가열하였다. 상기 반응이 완료된 후, 감압 하에서 THF를 제거해 상기 화합물을 농축하여 잔류물을 얻었다. 상기 잔류물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2x150 mL)로 추출하였고 배합된 추출물을 브라인으로 세척, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조, 및 여과, 및 감압 하에서 농축하여 엷은 황색 고체의 미정제 생성물 S-I-IV(5.69 g, y: 82%)을 얻었다. MeOH(210 mL) 중의 링커 S-I-IV(5.69 g, 17.86 mmole) 및 사이클로헥산온(1.68 g, 17.17 mmole) 용액을 60 °C에서 15시간 동안 가열한 뒤 5-10 °C로 냉각하였다. 상기 혼합물에 NaBH<sub>4</sub>(0.56 g, 14.85 mmole)를 천천히 가하

고 1시간 동안 교반한 뒤,  $\text{NH}_4\text{Cl}(\text{aq})(50 \text{ mL}, 2\text{M})$ 로 웬치하였다. 감압 하에서 MeOH을 제거해 상기 혼합물을 농축하여 잔류물을 얻었다. 상기 잔여물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x150 mL)로 추출하고 배합된 추출물을 브라인으로 세척, 무수  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  상에서 건조, 및 여과해 생성물 S-I-V의 여과액을 취했다. 자기적으로 교반한 생성물 S-I-V의 여과액에  $\text{Boc}_2\text{O}$  무수화물(7.09 g, 32.52 mmole) 1회분을 가했다. 상기 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 뒤, 감압 하에서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  을 제거해 농축하여 미정제 잔류물을 얻었고, 이를 n-헥산/에틸 아세테이트(1:1)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 생성물 S-I-VI(6.49 g, y: 2단계 동안 61%)을 취했다.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (br s, 1H), 7.32-7.28 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.43 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1H), 3.56 (m, 2H), 3.16-2.94 (m, 4H), 1.72 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 3H), 1.45-1.21 (m, 23H), 1.02 (m, 1H); ESMS  $m/z$ : 601.4 (M+1).

[0197] 메탄올(65 mL) 중의 S-I-VI (6.49 g, 10.81 mmole) 및 Pd/C (0.65 g) 용액을  $\text{H}_2(\text{g})$  하 25 °C에서 6시간 동안 교반하였다. 상기 반응이 완료된 후, 상기 생성된 혼합물을 여과하고 여과액을 감압 하에서 농축해 끈적거리는 오일 형태의 생성물 S-I(4.5 g, y: 89%)을 얻었다.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 (br s, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.88-3.63 (m, 4H), 3.21-2.96 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 1.64-1.59 (m, 3H), 1.47-1.21 (m, 23H), 1.04 (m, 1H); ESMS  $m/z$ : 467.3 (M+1).

[0198] S-II의 제조

[0199] 프롭-2-이닐아민((1.97 g, 35.82 mmole))로부터 시작하여, 끈적거리는 오일 형태의 S-II를 얻었다(4.22 g, 6단계 동안 25%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.42 (br s, 1H), 4.51 (m, 2H), 3.95 (br s, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.15-2.91 (m, 4H), 1.73 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 5H), 1.46-1.22 (m, 23H), 1.03 (m, 1H); ESMS  $m/z$ : 481.3 (M+1)

[0200] S-III의 제조

[0201] 프롭-2-이닐아민((1.97 g, 35.82 mmole))로부터 시작하여, 끈적거리는 오일 형태의 S-III를 얻었다(4.16 g, 6단계 동안 24%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.61 (br s, 1H), 4.33 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2H), 3.97 (s, 2H), 3.38-3.06 (m, 6H), 2.14 (m, 2H), 1.78-1.59 (m, 5H), 1.47-1.22 (m, 23H), 1.03 (m, 1H); ESMS  $m/z$ : 481.3 (M+1).

[0202] S-IV의 제조

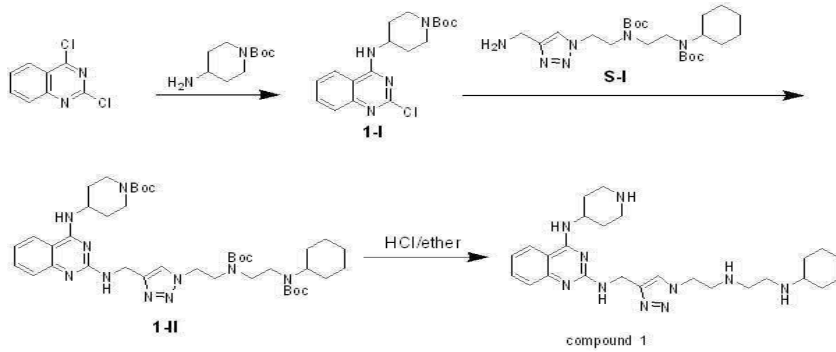
[0203] 프롭-2-이닐아민((1.97 g, 35.82 mmole))로부터 시작하여, 끈적거리는 오일 형태의 S-IV를 얻었다(3.91 g, 6단계 동안 22%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (br s, 1H), 4.35 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 2H), 4.10 (s, 2H), 3.35-3.00 (m, 6H), 2.15 (m, 2H), 1.76-1.59 (m, 7H), 1.48-1.23 (m, 23H), 1.05 (m, 1H); ESMS  $m/z$ : 495.3 (M+1).

[0204] 실시예 1

[0205] 아래와 같이 출발 물질 및 측쇄 화합물을 조합하여 화합물 1 내지 273이 합성되었다.

[0206] 화합물 1의 제조

[0207] 중간체 1-I 및 1-II을 거쳐 화합물 1을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0208]

[0209]

질소 대기 하에서 4-아미노-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르(930 mg) 및 트리에틸아민(TEA; 1.01 g)을 테트라하이드로푸란(THF; 30 mL) 중의 2,4-디클로로-퀴나졸린(1.01 g) 용액에 가하였다. 상기 반응 결과 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 염화암모늄 수용액(NH<sub>4</sub>Cl; 50 mL, 2 M)으로 웬치하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x100 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에서 n-헥산/에틸 아세테이트(1:1)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체 화합물 1-I(1.31 g, 71% 수득)을 수득하였다.

[0210]

1-펜탄올(1.4 mL) 중의 화합물 1-I(800 mg) 및 중간체 S-I(1.32 g) 용액을 마이크로파 조사를 이용해 120 °C에서 15분 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에서 MeOH/DCM(1/32)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 1-II(960 mg, 55% 수율)을 수득하였다.

[0211]

디클로로메탄(16 mL) 중의 화합물 1-II(400 mg) 용액에 1N HCl/디에틸에테르(8 mL) 용액을 가하였다. 상기 생성된 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 1의 염산염(280 mg, 87% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.61-3.44 (m, 5H), 3.24-3.16 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H); EI-MS: 493.3 (M+1).

[0212]

화합물 2의 제조

[0213]

화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 2를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.12 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.32 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.84 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.70 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.26-3.12 (m, 6H), 2.22-2.04 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.41-1.17 (m, 6H); EI-MS: 507.3 (M+1).

[0214]

화합물 3의 제조

[0215]

화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 3을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.2 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.57 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 4H), 3.22-3.16 (m, 4H), 2.38 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 4H), 1.92 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H); EI-MS: 507.3 (M+1).

[0216]

화합물 4의 제조

[0217]

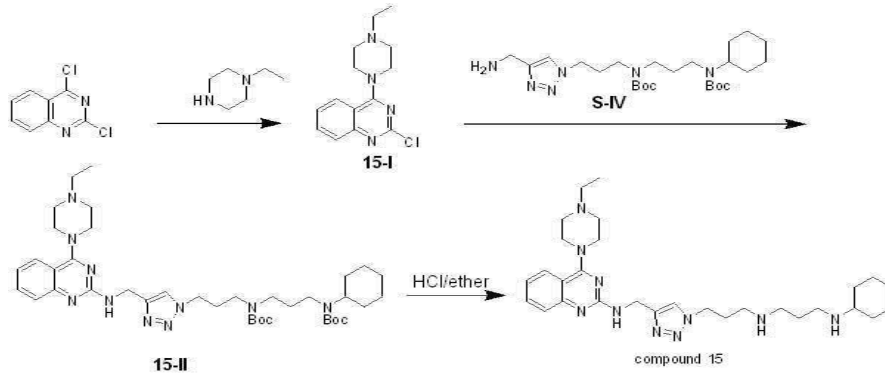
화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 4를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.05 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.0, 7.6 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.55 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.40 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.20-3.14 (m, 8H), 2.34 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H); EI-MS: 521.3 (M+1).

- [0218] 화합물 5의 제조
- [0219] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 5를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.63 (dd,  $J = 8.0, 7.6$  Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.47 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 8H), 2.15-1.96 (m, 8H), 1.84 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 3H), 1.39-1.17 (m, 6H); EI-MS: 535.4 (M+1).
- [0220] 화합물 6의 제조
- [0221] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 6을 제조하였다. EI-MS: 493.3 (M+1).
- [0222] 화합물 7의 제조
- [0223] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 7을 제조하였다. EI-MS: 523.3 (M+1).
- [0224] 화합물 8의 제조
- [0225] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 8을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 9.0, 2.1$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.90 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (t,  $J = 5.2$  Hz, 2H), 3.62-3.45 (m, 5H), 3.24-3.16 (m, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.38-1.17 (m, 6H); EI-MS: 523.3 (M+1).
- [0226] 화합물 9의 제조
- [0227] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 9를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.13 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 9.0, 2.1$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.59 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.60 (m, 2H), 3.44-3.41 (m, 4H), 3.22-3.17 (m, 4H), 2.37 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.38-1.19 (m, 6H); EI-MS: 537.3 (M+1).
- [0228] 화합물 10의 제조
- [0229] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 10을 제조하였다. EI-MS: 565.4 (M+1).
- [0230] 화합물 11의 제조
- [0231] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 11을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.57 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.23-3.08 (m, 8H), 2.34 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.40-1.18 (m, 6H); EI-MS: 551.4 (M+1).
- [0232] 화합물 12의 제조
- [0233] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 12를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.56 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.23-3.08 (m, 8H), 2.34 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 6H), 1.94 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.38-1.18 (m, 6H); EI-MS: 581.4 (M+1).
- [0234] 화합물 13의 제조
- [0235] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 13을 제조하였다. EI-MS: 535.4 (M+1).
- [0236] 화합물 14의 제조
- [0237] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 14를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.87 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.47 (dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.57 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 8H), 2.35 (m, 2H), 2.21-2.01 (m,

6H), 1.95 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.36-1.18 (m, 6H); EI-MS: 555.3 (M+1).

[0238] 화합물 15의 제조

[0239] 중간체 15-I 및 15-II를 거쳐 화합물 15를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0240]

[0241] 질소 대기 하에서 1-에틸-피페라진(750 mg) 및 트리에틸아민(TEA)(1.01 g)을 THF(30 mL) 중의 2,4-디클로로-퀴나졸린(1.0 g) 용액에 가하였다. 상기 생성된 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄치하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x100 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 n-헥산/에틸 아세테이트(1:1)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 15-I(1.1 g, 78% 수율)을 수득하였다.

[0242] 1-펜탄올(1.4 mL) 중의 화합물 15-I(0.5 g) 및 S-IV(0.8 g) 용액을 마이크로파 조사를 이용해 120 °C에서 15분 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 MeOH/DCM(1/32)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 15-II (860 mg, 65% 수율).

[0243] 디클로로메탄(12 mL) 중의 화합물 15-II(300 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(6 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축하여 화합물 15의 염산염(224 mg, 81% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 535.4 (M+1).

[0244] 화합물 16의 제조

[0245] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 16을 제조하였다. EI-MS: 595.4 (M+1).

[0246] 화합물 17의 제조

[0247] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 17을 제조하였다. EI-MS: 589.4 (M+1).

[0248] 화합물 18의 제조

[0249] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 18을 제조하였다. EI-MS: 584.4 (M+1).

[0250] 화합물 19의 제조

[0251] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 19를 제조하였다. EI-MS: 585.4 (M+1).

[0252] 화합물 20의 제조

[0253] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 20을 제조하였다. EI-MS: 651.3 (M+1).

[0254] 화합물 21의 제조

[0255] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 21을 제조하였다. EI-MS: 577.4 (M+1).

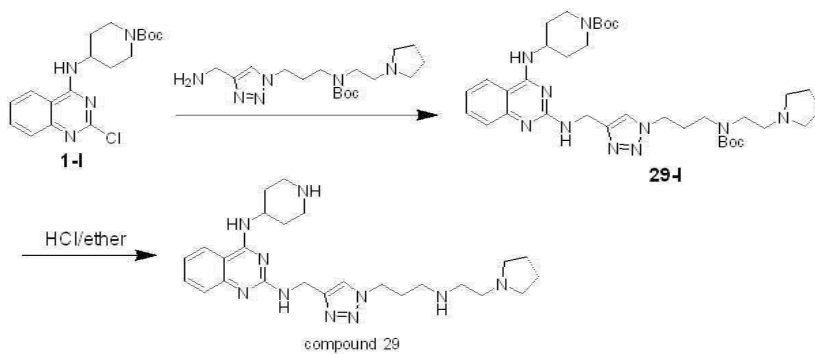
[0256] 화합물 22의 제조

[0257] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 22를 제조하였다. EI-MS: 523.4 (M+1).

[0258] 화합물 23의 제조

[0259] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 23을 제조하였다. EI-MS: 535.4 (M+1).

- [0260] 화합물 24의 제조
- [0261] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 24를 제조하였다. EI-MS: 565.4 (M+1).
- [0262] 화합물 25의 제조
- [0263] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 25를 제조하였다. EI-MS: 546.3 (M+1).
- [0264] 화합물 26의 제조
- [0265] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 26을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 3.22-3.07 (m, 8H), 2.38 (m, 2H), 2.21-2.08 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.44-1.18 (m, 6H); EI-MS: 438.3 (M+1).
- [0266] 화합물 27의 제조
- [0267] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 27을 제조하였다. EI-MS: 535.4 (M+1).
- [0268] 화합물 28의 제조
- [0269] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 28을 제조하였다. EI-MS: 549.4 (M+1).
- [0270] 화합물 29의 제조
- [0271] 화합물 1-I로부터 중간체 29-I을 거쳐 화합물 29를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.

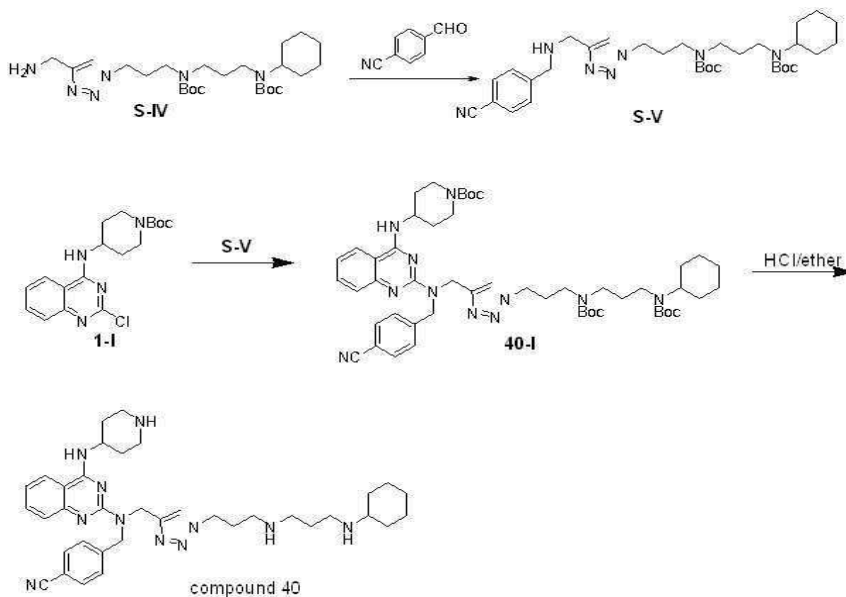


- [0272]
- [0273] 1-펜탄올(3 mL) 중의 1-I(800 mg) 및 [3-(4-아미노메틸-[1,2,3]트리아졸-1-일)-프로필]-(2-피롤리딘-1-일-에틸)카밤산 *tert*-부틸 에스테르(1.0 g) 용액을 마이크로파 조사를 이용해 120 °C에서 15분 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1/32)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 29-I(1.0 g, 67% 수율)을 수득하였다.
- [0274] 디클로로메탄(8 mL) 중의 화합물 29-I(200 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(4 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 결과 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 29의 염산염(160 mg, 87% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 479.3 (M+1).
- [0275] 화합물 30의 제조
- [0276] 화합물 29의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 30을 제조하였다. EI-MS: 509.3 (M+1).
- [0277] 화합물 31의 제조
- [0278] 화합물 29의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 31을 제조하였다. EI-MS: 507.3 (M+1).
- [0279] 화합물 32의 제조
- [0280] 화합물 29의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 32를 제조하였다. EI-MS: 490.3 (M+1).
- [0281] 화합물 33의 제조
- [0282] 화합물 29의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 33을 제조하였다. EI-MS: 450.3 (M+1).

- [0283] 화합물 34의 제조
- [0284] 화합물 29의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 34를 제조하였다. EI-MS: 464.2 (M+1).
- [0285] 화합물 35의 제조
- [0286] 화합물 29의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 35를 제조하였다. EI-MS: 533.4 (M+1).
- [0287] 화합물 36의 제조
- [0288] 화합물 29의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 36을 제조하였다. EI-MS: 595.2 (M+1).
- [0289] 화합물 37의 제조
- [0290] 화합물 29의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 37을 제조하였다. EI-MS: 528.3 (M+1).
- [0291] 화합물 38의 제조
- [0292] 화합물 29의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 38을 제조하였다. EI-MS: 539.3 (M+1).
- [0293] 화합물 39의 제조
- [0294] 화합물 29의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 39를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.06 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.45 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.45-2.96 (m, 8H), 2.59 (m, 2H), 2.31-1.80 (m, 14H), 1.68 (m, 1H), 1.41-1.16 (m, 6H); EI-MS: 650.4 (M+1).

[0295] 화합물 40의 제조

[0296] 화합물 1-I로부터 중간체 40-I을 거쳐 화합물 40을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.

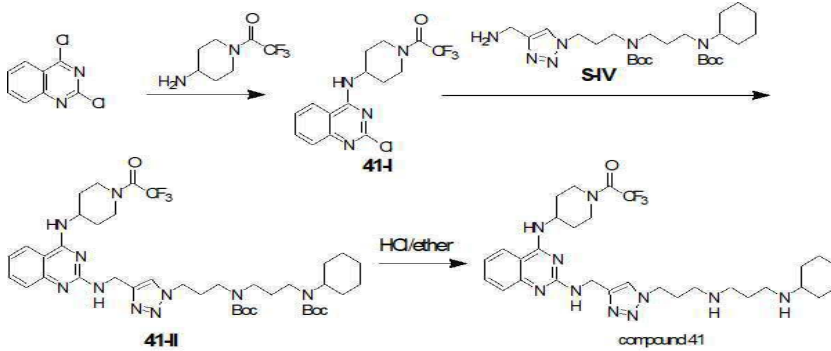


- [0297] compound 40
- [0298] 메탄올(8 mL) 중의 화합물 S-IV(494 mg) 및 4-포르밀-벤조니트릴(157 mg) 용액을 60 °C에서 6시간 동안 가열한 뒤 실온으로 냉각시켰다. 상기 혼합물에 NaBH<sub>4</sub>(60 mg)을 천천히 가하였다. 상기 반응 결과 혼합물을 1시간 동안 교반하고, NH<sub>4</sub>Cl 수용액(5 mL, 2 M)으로 켄치, 및 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x100 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:1)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 옅은 황색 고체의 화합물 S-V(487 mg, 80% 수율)를 수득하였다.
- [0299] 1-펜탄올(2 mL) 중의 화합물 1-I(625 mg) 및 S-V(1.3 g) 용액을 마이크로파 조사를 이용해 130 °C에서 10분 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1/32)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 40-I(806 mg, 50% 수율)을 수득하였다.

[0300] 디클로로메탄(32 mL) 중의 화합물 40-I(806 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(16 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 40의 염산염(589 mg, 88% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 636.4 (M+1).

[0301] 화합물 41의 제조

[0302] 중간체 41-I 및 41-II를 거쳐 화합물 41을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0303]

[0304] 질소 대기 하에서 1-(4-아미노-피페리딘-1-일)-2,2,2-트리플루오로-에탄온의 염산염(1.01 g) 및 TEA(1.02 g)를 THF(30 mL) 중의 2,4-디클로로-퀴나졸린(1.02 g) 용액에 가하였다. 상기 반응 결과 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄치하였다. 상기 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x100 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 n-헥산/에틸 아세테이트(1:1)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 41-I(1.37 g, 75% 수율)을 얻었다.

[0305] 1-펜탄올(3 mL) 중의 화합물 41-I(1.17 g) 및 S-IV(1.32 g) 용액을 마이크로파 조사를 이용해 120 °C에서 15분 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:32)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 41-II(1.43 g, 54% 수율)를 수득하였다.

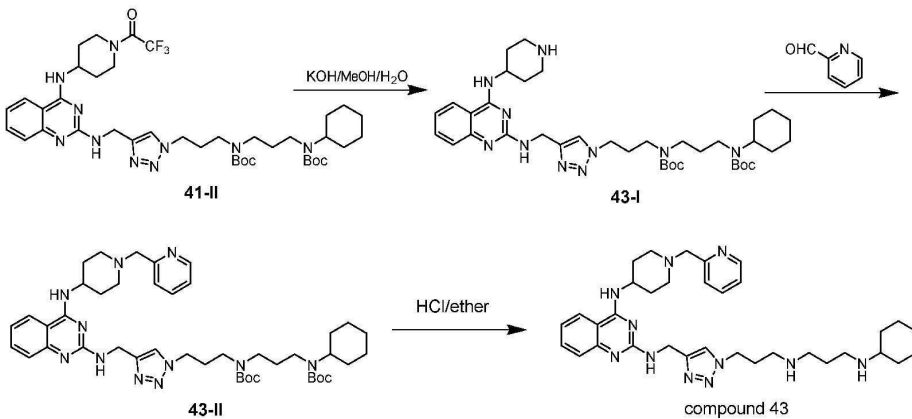
[0306] 디클로로메탄(20 mL) 중의 화합물 41-II(500 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(10 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 41의 염산염(402 mg, 86% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 617.3 (M+1).

[0307] 화합물 42의 제조

[0308] 화합물 41의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 42를 제조하였다. EI-MS: 603.3 (M+1).

[0309] 화합물 43의 제조

[0310] 화합물 41-II로부터 중간체 43-I 및 43-II를 거쳐 화합물 43을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0311]

[0312] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 MeOH/THF(58 mL/58 mL) 중의 화합물 41-II (6.5 g) 용액에 H<sub>2</sub>O (13 mL) 중의 KOH (1.3 g) 용액을 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 농축하였다. 이와 같이 얻

어진 상기 잔류물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x650 mL). 상기 배합된 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고 여과하였다. 상기 여과액을 농축해 얻은 황색 고체의 미정제 화합물 43-I(5.5 g, 96% 수율)을 얻었다.

[0313] 디클로로메탄(30 mL) 중의 화합물 43-I(300 mg), 피리딘-2-카브알데히드(67 mg), 나트륨 트리아세톡시보로수화물(390 mg), 및 HOAc(10 mg) 용액을 25 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄치하고 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:4)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 43-II(281 mg, 83% 수율)을 수득하였다.

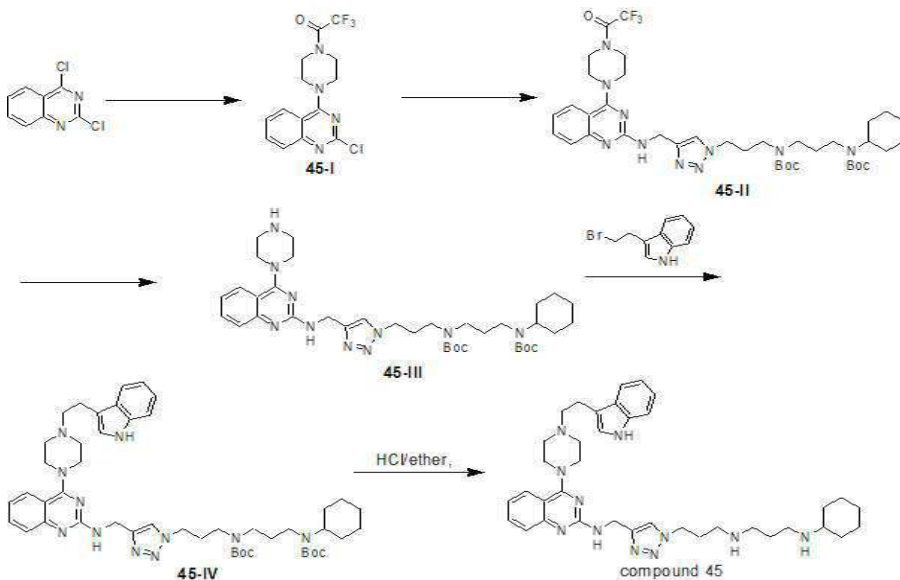
[0314] 디클로로메탄(11.2 mL) 중의 화합물 43-II(281 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(5.6 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 43의 염산염(225 mg, 86% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 612.4 (M+1).

[0315] 화합물 44의 제조

[0316] 화합물 43의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 44를 제조하였다. EI-MS: 591.4 (M+1).

[0317] 화합물 45의 제조

[0318] 중간체 45-I 내지 45-IV를 거쳐 화합물 45를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0319] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 THF(42 mL) 중의 2,4-디클로로-퀴나졸린(1.4 g) 용액에 2,2,2-트리플루오로-1-피페라진-1-일-에탄온의 염산염(2.8 g)을 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl(aq)(75 mL, 2 M)로 켄치하였다. 상기 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x150 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 에틸 아세테이트/n-헥산(1:1)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 45-I(1.8 g, 74% 수율)을 얻었다.

[0321] 1-펜탄올(3 mL) 중의 화합물 45-I(1.8 g) 및 S-IV(2.0 g) 용액을 마이크로파 조사를 이용해 120 °C에서 10분 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 MeOH/DCM(1/32)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 45-II(2.0 g, 48% 수율)을 수득하였다.

[0322] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 EtOH(50 mL) 중의 화합물 45-II(1.4 g) 용액에 H<sub>2</sub>O(2.8 mL) 중의 KOH(0.28 g) 용액을 가하였다. 상기 생성된 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x150 mL). 상기 배합된 추출물을 농축해 고체의 화합물 45-III(901 mg, 73% 수율)을 수득하였다.

[0323] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 45-III(195 mg) 용액에 촉매 3-(2-브로모-에틸)-1H-인돌(80 mg) 및 TEA(100 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 웬치하였다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:4)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 45-IV(183 mg, 78% 수율)을 얻었다.

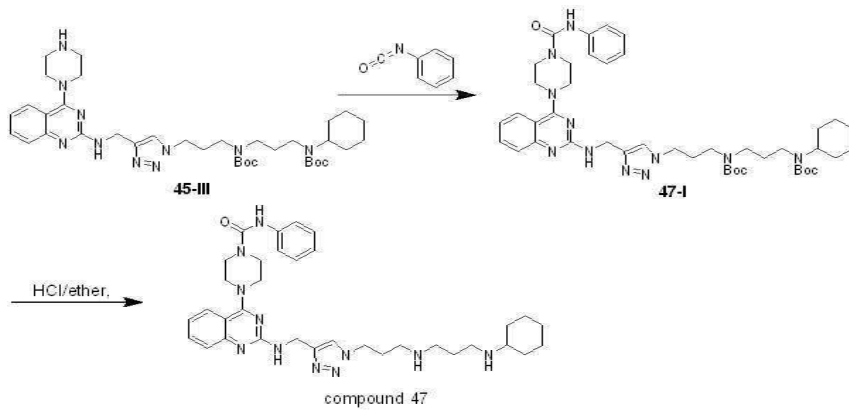
[0324] 디클로로메탄(4 mL) 중의 화합물 45-IV(183 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(2 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 45의 염산염(135 mg, 81% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 650.4 (M+1).

[0325] 화합물 46의 제조

[0326] 화합물 45의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 46을 제조하였다. EI-MS: 621.4 (M+1).

[0327] 화합물 47의 제조

[0328] 화합물 45-III로부터 중간체 47-I을 거쳐 화합물 47을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0329]

[0330] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 45-III(200 mg) 용액에 이소시아나토-벤젠(47 mg) 및 TEA(100 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 3시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 웬치하였다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:32)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 생성물 47-I(185 mg, 80% 수율)을 얻었다.

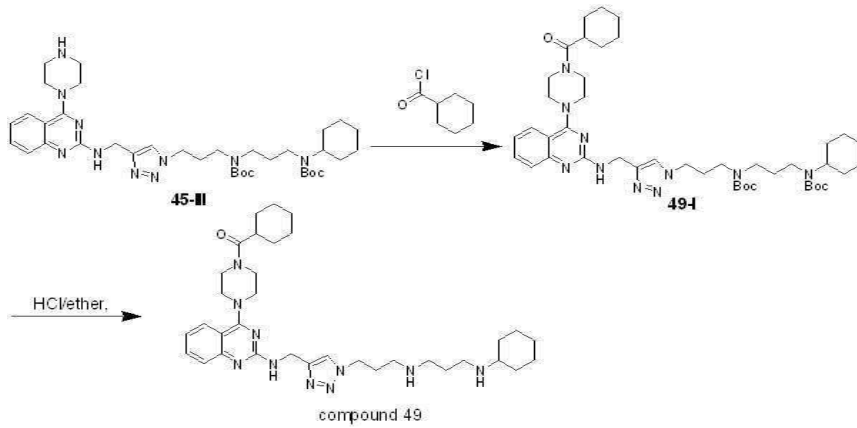
[0331] 디클로로메탄(8 mL) 중의 화합물 47-I(185 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(4 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 47의 염산염(134 mg, 81% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 626.4 (M+1).

[0332] 화합물 48의 제조

[0333] 화합물 47의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 46을 제조하였다. EI-MS: 594.3 (M+1).

[0334] 화합물 49의 제조

[0335] 화합물 45-III으로부터 중간체 49-I을 거쳐 화합물 49를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0336]

[0337] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(5 mL) 중의 화합물 45-III(150 mg) 용액에 염화사이클로헥산 카르보닐(35 mg) 및 TEA(70 mg)를 가하였다. 상기 생성된 혼합물을 25 °C에서 3시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄치하였다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:32)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 49-I(120 mg, 70% 수율)을 얻었다.

[0338] 디클로로메탄(4 mL) 중의 화합물 49-I(120 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(2 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 49의 염산염(91 mg, 85% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 617.4 (M+1).

[0339] 화합물 50의 제조

[0340] 화합물 49의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 50을 제조하였다. EI-MS: 577.4 (M+1).

[0341] 화합물 51의 제조

[0342] 화합물 49의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 51을 제조하였다. EI-MS: 611.4 (M+1).

[0343] 화합물 52의 제조

[0344] 화합물 49의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 52를 제조하였다. EI-MS: 612.4 (M+1).

[0345] 화합물 53의 제조

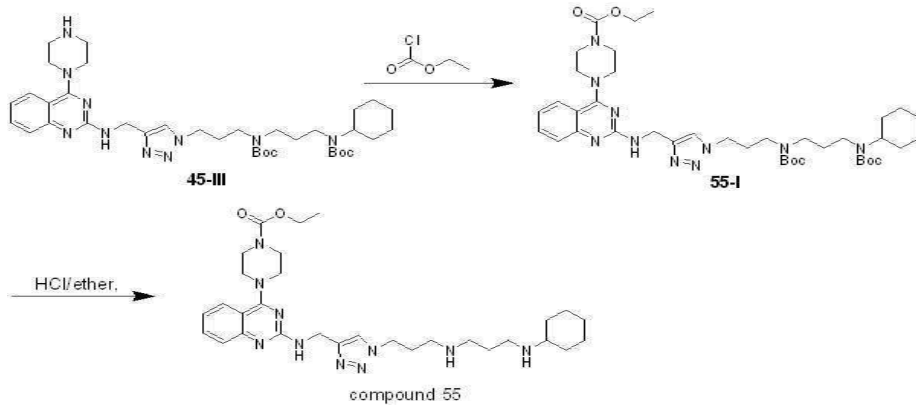
[0346] 화합물 49의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 53을 제조하였다. EI-MS: 617.3 (M+1).

[0347] 화합물 54의 제조

[0348] 화합물 49의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 54를 제조하였다. EI-MS: 621.4 (M+1).

[0349] 화합물 55의 제조

[0350] 화합물 45-III으로부터 중간체 55-I을 거쳐 화합물 55를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



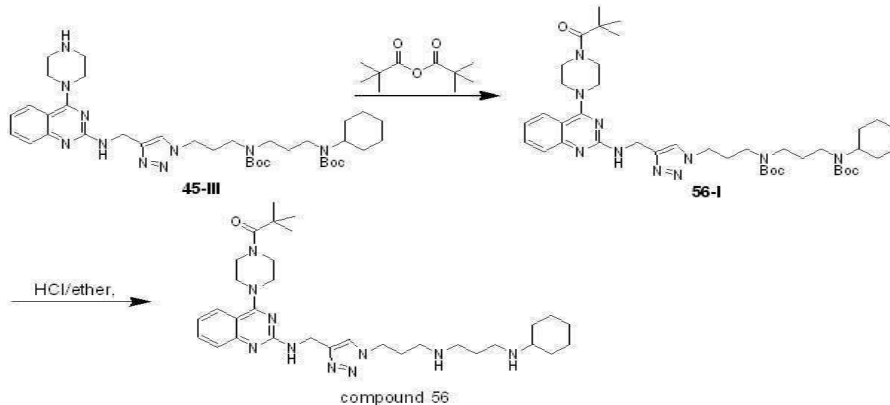
[0351]

[0352] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 THF(8 mL) 중의 화합물 45-III(1268 mg) 용액에 에틸 클로로포메이트(65 mg)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 8시간 동안 교반한 뒤 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:32)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 55-I(237 mg, 80% 수율)을 얻었다.

[0353] 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 55-I(237 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(5 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 55의 염산염(175 mg, 84% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 579.4 (M+1).

[0354] 화합물 56의 제조

[0355] 화합물 45-III으로부터 중간체 56-I을 거쳐 화합물 56을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



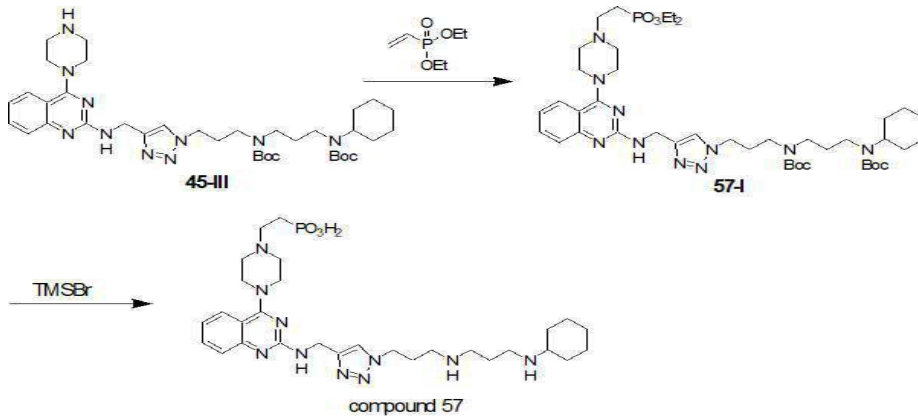
[0356]

[0357] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(8 mL) 중의 화합물 45-III(203 mg) 용액에 트리메틸아세트릭 무수물(83 mg)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 교반한 뒤 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:32)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 56-I(170 mg, 75% 수율)을 얻었다.

[0358] 디클로로메탄(6 mL) 중의 화합물 56-I(170 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(3 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 56의 염산염(126 mg, 84% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 591.4 (M+1).

[0359] 화합물 57의 제조

[0360] 화합물 45-III로부터 중간체 57-I을 거쳐 화합물 57을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0361]

[0362] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 MeOH(10 mL) 중의 화합물 45-III(350 mg)에 디에틸 비닐포스포네이트(224 mg)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:32)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 57-I(320 mg, 74% 수율)을 얻었다.

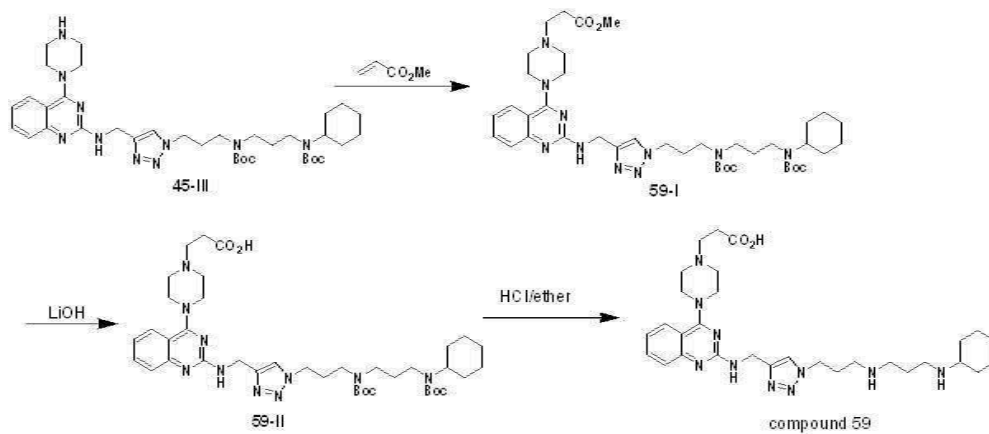
[0363] 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 57-I(320 mg) 용액에 TMSBr(1 mL)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 농축하여 화합물 57의 브롬화수소염(240 mg, 76% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 615.3 (M+1).

[0364] 화합물 58의 제조

[0365] 화합물 57의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 58를 제조하였다. EI-MS: 628.3 (M+1).

[0366] 화합물 59의 제조

[0367] 화합물 45-III으로부터 중간체 59-I 및 59-II를 거쳐 화합물 59를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0368]

[0369] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 MeOH(10 mL) 중의 화합물 45-III(200 mg) 용액에 메틸아크릴레이트(37 mg) 및 TEA(100 mg)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:9)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 59-I(147 mg, 66% 수율)을 얻었다.

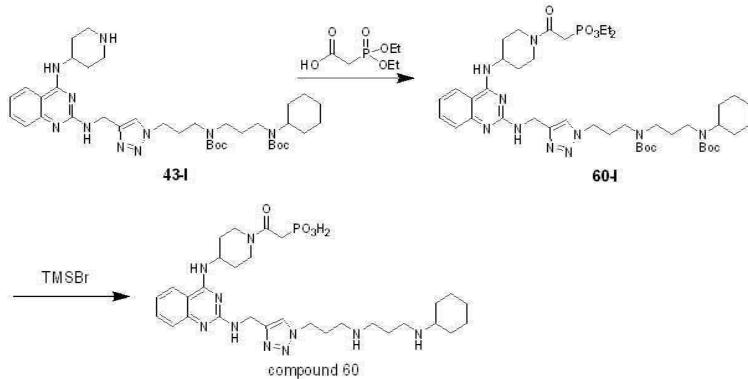
[0370] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 THF(5 mL) 중의 화합물 59-I(147 mg) 용액에 LiOH 수용액(0.5 M, 5 mL)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 1N HCl 수용액(12 mL)으로 산성화하였다. 상기 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:3)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 59-II(109 mg, 72% 수율)을 얻었다.

[0371] 디클로로메탄(4 mL) 중의 화합물 59-II(109 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(2 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 59의 염산염(74 mg, 77% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 579.4

(M+1).

[0372] 화합물 60의 제조

[0373] 화합물 43-I로부터 중간체 60-I을 거쳐 화합물 60을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



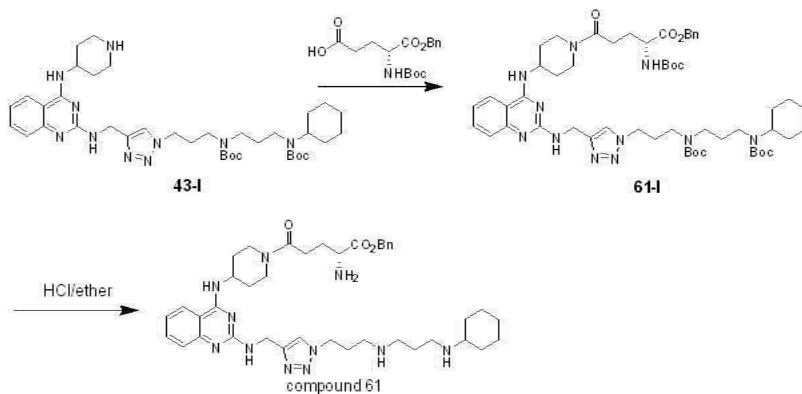
[0374]

[0375] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(20 mL) 중의 (디에톡시-포스포릴)-아세트산(410 mg) 용액에 EDCI(680 mg) 및 HOBt(589 mg)를 25 °C에서 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 43-I(985 mg) 용액을 상기 혼합물에 1회분 가하였다. 상기 반응 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 및 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1/32)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 60-I(740 mg, 60% 수율)을 얻었다.

[0376] 디클로로메탄(15 mL) 중의 화합물 60-I(740 mg) 용액에 TMSBr(1.5 mL)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 60의 브롬화수소염(580 mg, 80% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 643.3 (M+1).

[0377] 화합물 61의 제조

[0378] 화합물 43-I로부터 중간체 61-I을 거쳐 화합물 61을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0379]

[0380] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(40 mL) 중의 2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜탄디오산 모노벤질 에스테르(0.8 g) 용액에 EDCI(450 mg) 및 HOBt(400 mg)를 25 °C에서 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, DCM(10 mL) 중의 화합물 43-I(1.0 g) 용액을 1회분 가하였다. 상기 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄을 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 및 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 61-I(1.12 g, 78% 수율)을 얻었다.

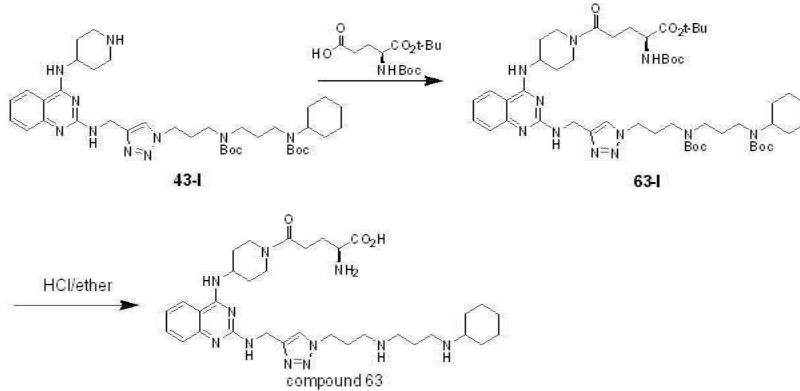
[0381] 디클로로메탄(20 mL) 중의 화합물 61-I(500 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(10 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 61의 염산염(365 mg, 86% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 740.4 (M+1).

[0382] 화합물 62의 제조

[0383] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 62를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.50-7.22 (m, 7H), 5.29 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.40- 4.28 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 8H), 3.00 (m, 1H), 2.75-2.55 (m, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 5H), 1.90-1.80 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.50-1.18 (m, 7H); EI-MS:740.4 (M+1).

[0384] 화합물 63의 제조

[0385] 화합물 43-I로부터 중간체 63-I을 거쳐 화합물 63을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0386]

[0387] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(20 mL) 중의 2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜탄디오산 1-tert-부틸 에스테르(300 mg) 용액에 EDCI(200 mg) 및 HOBT(200 mg)를 25 °C에서 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 43-I(400 mg) 용액을 1회분 가하였다. 상기 반응 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다 (3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 및 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 63-I(401 mg, 72% 수율)을 얻었다.

[0388] 디클로로메탄(8 mL) 및 1,4-디옥산(8 mL) 중의 화합물 63-I(401 mg) 용액에 4N HCl/디옥산(4 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 63의 염산염(301 mg, 88% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 6H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 650.4 (M+1).

[0389] 화합물 64의 제조

[0390] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 64를 제조하였다. EI-MS: 664.4 (M+1).

[0391] 화합물 65의 제조

[0392] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 65를 제조하였다. EI-MS: 746.5 (M+1).

[0393] 화합물 66의 제조

[0394] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 66을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.07 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.53-7.24 (m, 5H), 6.99 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.31 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.43-4.19 (m, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 3.22-2.96 (m, 7H), 2.78-2.53 (m, 3H), 2.41-2.20 (m, 4H), 2.18-2.02 (m, 6H), 1.94-1.80 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 770.5 (M+1).

[0395] 화합물 67의 제조

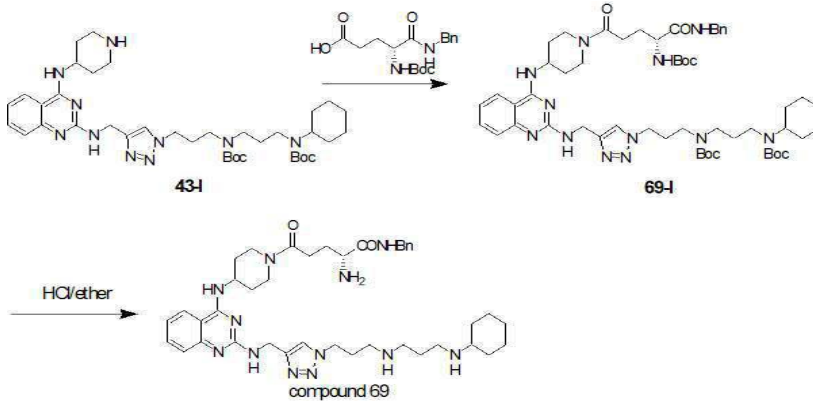
[0396] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 67을 제조하였다. EI-MS: 718.5 (M+1).

[0397] 화합물 68의 제조

[0398] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 68을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.53-7.24 (m, 8H), 5.32 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.43-4.22 (m, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.22-2.96 (m, 7H), 2.78-2.53 (m, 3H), 2.41-2.20 (m, 4H), 2.18-2.02 (m, 5H), 1.94-1.78 (m, 5H), 1.69 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 774.4 (M+1).

[0399] 화합물 69의 제조

[0400] 화합물 43-I로부터 중간체 69-I을 거쳐 화합물 69를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0401]

[0402] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(40 mL) 중의 2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜탄디오산 모노 벤질 에스테르(0.8 g) 용액에 EDCI(450 mg) 및 HOBt(400 mg)를 25 °C에서 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(10mL) 중의 화합물 43-I(1.0 g) 용액을 1회분 가하였다. 상기 반응 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 69-I(1.06 g, 74% 수율)을 얻었다.

[0403] 디클로로메탄(20 mL)중의 화합물 69-I(500 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르 (10 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 69의 염산염(343 mg, 81% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.05 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.40-7.20 (m, 5H), 4.87 (s, 2H), 4.62-4.57 (m, 3H), 4.42-4.26 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.20-3.05 (m, 7H), 2.78 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.30-2.00 (m, 7H), 1.96-1.80 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 739.5 (M+1).

[0404] 화합물 70의 제조

[0405] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 70을 제조하였다. EI-MS: 774.4 (M+1).

[0406] 화합물 71의 제조

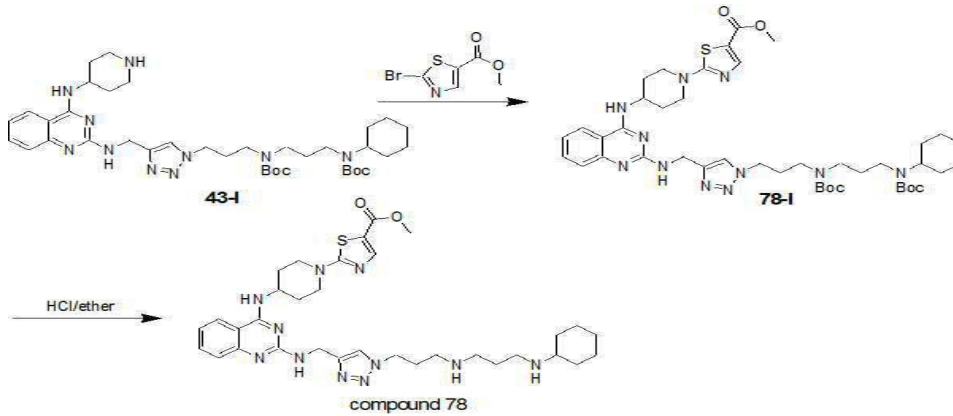
[0407] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 71을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.05-8.02 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.47-7.22 (m, 7H), 4.88 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.60-4.57 (m, 3H), 4.48-4.30 (m, 3H), 3.73 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 7H), 2.78 (m, 1H), 2.58 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.78-1.58 (m, 5H), 1.42-1.18 (m, 8H), 0.95 (t, 3H); EI-MS: 795.5 (M+1).

[0408] 화합물 72의 제조

[0409] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 72를 제조하였다.

- [0410]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05-8.02 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.65 (m, 1H), 4.60-4.57 (m, 3H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 751.4 (M+1).
- [0411] 화합물 73의 제조
- [0412] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 73을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.52-4.30 (m, 3H), 4.28 (m, 1H), 4.12-4.00 (m, 3H), 3.30 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.82 (m, 1H), 2.72 (t, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.30-1.81 (m, 10H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 12H); EI-MS: 779.5 (M+1).
- [0413] 화합물 74의 제조
- [0414] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 74를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06-8.03 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.62-4.38 (m, 5H), 4.30-4.13 (m, 5H), 4.03(m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.87 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.40-1.81 (m, 14H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 12H); EI-MS: 835.5 (M+1).
- [0415] 화합물 75의 제조
- [0416] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 75를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.86 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.16-7.98 (m, 3H), 7.83 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 5.80-5.64 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.52-4.38 (m, 3H), 4.03(m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.87-2.70 (m, 3H), 2.46-2.32 (m, 4H), 2.18-1.81 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 741.4 (M+1).
- [0417] 화합물 76의 제조
- [0418] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 76을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.42-4.34 (m, 2H), 4.03(m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 7H), 2.81 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 4H), 2.34-1.81 (m, 10H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 819.4 (M+1).
- [0419] 화합물 77의 제조
- [0420] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 77을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.52-4.38 (m, 2H), 4.24(m, 1H), 4.12-3.98 (m, 3H), 3.84-3.78 (m, 4H), 3.30 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 6H), 2.91-2.70 (m, 3H), 2.42-2.20 (m, 4H), 2.20-1.81 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 751.4 (M+1).
- [0421] 화합물 78의 제조

[0422] 화합물 43-I로부터 중간체 78-I을 거쳐 화합물 78을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0423]

[0424] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 DCM(15 mL) 중의 화합물 43-I(180.5 mg) 용액에 2-브로모-티아졸-5-카르복시산 메틸 에스테르(68.8 mg) 및 TEA(200 mg)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 웬치하였다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 78-I(161.2 mg, 75% 수율)을 수득하였다.

[0425]

디클로로메탄(6.4 mL) 중의 화합물 78-I(161.2 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(3.2 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 78의 염산염(125 mg, 87% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 6H), 2.37 (m, 2H), 2.20-1.81 (m, 10H), 1.68 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 662.3 (M+1).

[0426]

화합물 79의 제조

[0427]

화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 79를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.02-7.90 (m, 2H), 7.84-7.71 (m, 3H), 7.70-7.38 (m, 10H), 5.23 (br s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.42-4.23 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.22-3.04 (m, 6H), 2.83 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 788.4 (M+1).

[0428]

화합물 80의 제조

[0429]

화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 80을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.52-4.38 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.87-2.73 (m, 3H), 2.40-2.22 (m, 4H), 2.18-1.81 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 12H); EI-MS: 692.4 (M+1).

[0430]

화합물 81의 제조

[0431]

화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 81을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.05 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.58-7.41 (m, 7H), 5.59 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.08(m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 6H), 2.91-2.78 (m, 3H), 2.42-2.20 (m, 4H), 2.20-1.81 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 797.5 (M+1).

[0432]

화합물 82의 제조

[0433]

화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 82를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.04

(d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.52-4.38 (m, 4H), 4.20 (m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.87-2.73 (m, 3H), 2.40-2.22 (m, 4H), 2.18-1.81 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 9H); EI-MS: 678.4 (M+1).

[0434] 화합물 83의 제조

[0435] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 83을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.05-3.98(m, 3H), 3.26 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.85 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.18-1.81 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 12H); EI-MS: 691.5 (M+1).

[0436] 화합물 84의 제조

[0437] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 84를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.05-8.01 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.48-7.36 (m, 7H), 4.88 (s, 2H), 4.82 (d, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.44-4.32 (m, 3H), 4.22-4.12 (m, 3H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.51 (d, 1H), 3.25-3.10 (m, 8H), 2.81 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 5H), 1.94-1.82 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.42-1.17 (m, 9H); EI-MS: 825.5 (M+1).

[0438] 화합물 85의 제조

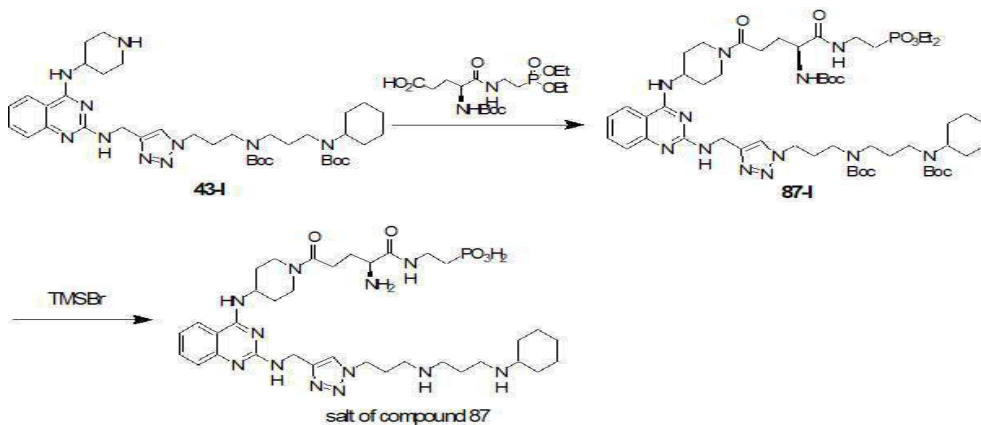
[0439] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 85를 제조하였다. EI-MS: 730.4 (M+1).

[0440] 화합물 86의 제조

[0441] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 86을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.04-8.02 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.22-4.01 (m, 6H), 3.51 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 3.22-3.04 (m, 6H), 2.85 (m, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 4H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 12H); EI-MS: 813.5 (M+1).

[0442] 화합물 87의 제조

[0443] 화합물 43-I로부터 중간체 87-I을 거쳐 화합물 87을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0444]

[0445] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(50 mL) 중의 4-tert-부톡시카르보닐아미노-4-[2-(디에톡시-포스포릴)-에틸카바모일]-부티르산(410 mg) 용액에 EDCI(680 mg) 및 HOBt(589 mg)를 25 °C에서 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 43-I(1000 mg) 용액을 상기 혼합물에 1회분 가하였다. 상기 반응 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 및 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1/19)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 87-I(850 mg, 67% 수율)을 얻었다.

[0446] 디클로로메탄(15 mL) 중의 화합물 87-I(200 mg) 용액에 TMSBr(0.6 mL)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C

에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 87의 브롬화수소염(205 mg, 83% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.28-7.17 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 6H), 2.81 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.22-1.79 (m, 12H), 1.70 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.39-1.18 (m, 6H); EI-MS: 757.4 (M+1).

[0447] 화합물 88의 제조

[0448] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 88을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.03 (t, 1H), 3.66 (t, 2H), 3.22-3.10 (m, 6H), 2.37 (m, 2H), 2.18-1.79 (m, 14H), 1.68 (m, 1H), 1.42-1.17 (m, 6H); EI-MS: 553.3 (M+1).

[0449] 화합물 89의 제조

[0450] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 89를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.10-8.00 (m, 3H), 7.86 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.62-4.40 (m, 3H), 4.40-4.26 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 7H), 2.81-2.67 (m, 3H), 2.40-2.26 (m, 4H), 2.20-2.00 (m, 5H), 1.96-1.80 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 808.4 (M+1).

[0451] 화합물 90의 제조

[0452] 화합물 87의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 90을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.04-8.02 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.53-4.40 (m, 4H), 4.24 (t, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 8H), 2.84(m, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.19-1.78 (m, 8H), 1.70 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 758.4 (M+1).

[0453] 화합물 91의 제조

[0454] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 91을 제조하였다. EI-MS: 753.5 (M+1).

[0455] 화합물 92의 제조

[0456] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 92를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.47-7.24 (m, 7H), 4.87 (s, 2H), 4.62-4.57 (m, 3H), 4.42-4.38 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.91-3.78 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 7H), 2.81 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.26-1.80 (m, 11H), 1.68 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 781.5 (M+1).

[0457] 화합물 93의 제조

[0458] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 93을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.76 (d, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.06-7.97 (m, 4H), 7.83 (t, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.50-4.42 (m, 2H), 4.27 (t, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 6H), 2.85 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 4H), 2.18-2.04 (m, 5H), 1.94-1.81 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 740.5 (M+1).

[0459] 화합물 94의 제조

[0460] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 94를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.05-3.98(m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.85 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.18-1.81 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H), 0.84 (d, 2H), 0.60 (br s, 2H); EI-MS: 689.5 (M+1).

[0461] 화합물 95의 제조

- [0462] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 95를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.10 (d, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 5H), 4.88 (s, 2H), 4.59-4.45 (m, 3H), 4.38-4.24 (m, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.82 (d, 1H), 3.71 (d, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 7H), 2.98-2.64 (m, 3H), 2.42-2.18 (m, 4H), 2.18-2.02 (m, 5H), 1.90-1.76 (m, 4H), 1.68-1.60 (m, 2H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 820.4 (M+1).
- [0463] 화합물 96의 제조
- [0464] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 96을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05-8.01 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.60-4.36 (m, 6H), 4.09 (t, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.22-3.06 (m, 9H), 2.78 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 5H), 1.94-1.81 (m, 4H), 1.70 (m, 1H), 1.54 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 745.4 (M+1).
- [0465] 화합물 97의 제조
- [0466] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 97을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.94-7.80 (m, 2H), 7.61-7.40 (m, 5H), 4.90 (s, 2H), 4.59-4.53 (m, 4H), 4.38-4.28 (m, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.20-3.00 (m, 9H), 2.76 (m, 1H), 2.44-2.04 (m, 9H), 1.90-1.78 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.40-1.19 (m, 6H); EI-MS: 797.5 (M+1).
- [0467] 화합물 98의 제조
- [0468] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 98을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.08-8.04 (m, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.21 (d, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.65-4.53 (m, 4H), 4.42-4.26 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.22-3.03 (m, 9H), 2.78 (m, 1H), 2.48-2.22 (m, 4H), 2.18-2.02 (m, 5H), 1.93-1.81 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 773.4 (M+1).
- [0469] 화합물 99의 제조
- [0470] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 99를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.90-7.62 (m, 3H), 7.58-7.38 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 4.64-4.56 (m, 3H), 4.42-4.24 (m, 4H), 3.78 (d, 1H), 3.20-3.06 (m, 7H), 2.90-2.64 (m, 3H), 2.42-2.22 (m, 4H), 2.18-2.02 (m, 5H), 1.94-1.78 (m, 3H), 1.76-1.42 (m, 3H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 779.5 (M+1).
- [0471] 화합물 100의 제조
- [0472] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 100을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05-8.02 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.48-4.43 (m, 2H), 4.07 (t, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 8H), 2.85 (m, 1H), 2.69 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 5H), 1.98-1.83 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.42-1.17 (m, 6H), 1.06 (m, 1H), 0.56 (m, 2H), 0.27 (m, 2H); EI-MS: 703.5 (M+1).
- [0473] 화합물 101의 제조
- [0474] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 101을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 4.65-4.56 (m, 4H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.15 (t, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 6H), 2.84 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 5H), 1.94-1.81 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 729.4 (M+1).
- [0475] 화합물 102의 제조

- [0476] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 102를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05-8.03 (m, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.08 (t, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.31-3.29 (m, 2H), 3.22-3.11 (m, 6H), 3.03 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 5H), 1.93-1.84 (m, 3H), 1.78-1.50 (m, 10H), 1.42-1.17 (m, 8H), 0.98 (m, 2H); EI-MS: 745.5 (M+1).
- [0477] 화합물 103의 제조
- [0478] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 103을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.00-7.94 (m, 2H), 7.80 (t, 1H), 7.50-7.36 (m, 7H), 5.32 (m, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.22-3.01 (m, 10H), 2.78 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 4H), 2.18-1.82 (m, 9H), 1.68 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 754.5 (M+1).
- [0479] 화합물 104의 제조
- [0480] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 104를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05-8.03 (m, 3H), 7.86 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.74 (d, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.46-4.38 (m, 3H), 4.20-4.11 (m, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 7H), 2.81(m, 1H), 2.54 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.32-2.02 (m, 7H), 1.98-1.78 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H), 1.17 (t, 3H); EI-MS: 816.5 (M+1).
- [0481] 화합물 105의 제조
- [0482] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 105를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05-8.03 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.09 (t, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 8H), 2.85(m, 1H), 2.68 (t, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.18-1.80 (m, 15H), 1.78-1.52 (m, 4H), 1.42-1.18 (m, 12H); EI-MS: 788.5 (M+1).
- [0483] 화합물 106의 제조
- [0484] 화합물 1 및 57의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 106을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.01 (t, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 6H), 2.38 (m, 2H), 2.18-1.62 (m, 11H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 660.3 (M+1).
- [0485] 화합물 107의 제조
- [0486] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 107을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.09-8.00 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.02 (t, 1H), 3.62-3.56 (m, 5H), 3.32-3.08 (m, 7H), 2.84 (m, 1H), 2.65 (t, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.24-1.50 (m, 19H), 1.42-1.17 (m, 6H); EI-MS: 717.5 (M+1).
- [0487] 화합물 108의 제조
- [0488] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 108을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05-8.03 (m, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.58-7.46 (m, 6H), 4.86 (s, 2H), 4.56 (m, 2H), 4.42-4.10 (m, 5H), 3.53 (m, 1H), 3.20-3.03 (m, 9H), 2.75 (m, 1H), 2.50-2.22 (m, 4H), 2.18-2.02 (m, 5H), 1.93-1.81 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 807.4 (M+1).
- [0489] 화합물 109의 제조
- [0490] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 109를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.02-7.97 (m, 3H), 7.83 (t, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.57-4.56 (m, 4H), 3.26-3.07 (m, 12H), 2.43-2.28 (m, 4H), 2.21-2.02 (m, 8H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.44-1.18

(m, 12H); EI-MS: 701.5 (M+1).

- [0491] 화합물 110의 제조
- [0492] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 110을 제조하였다. EI-MS: 636.4 (M+1).
- [0493] 화합물 111의 제조
- [0494] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 111을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.90 (s, 6H), 3.26 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 6H), 2.81 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.18-1.81 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 694.4 (M+1).
- [0495] 화합물 112의 제조
- [0496] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 112를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.41-7.30 (m, 3H), 4.86 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.47 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.03(m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.25 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 6H), 2.81 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.18-1.81 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 680.4 (M+1).
- [0497] 화합물 113의 제조
- [0498] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 113을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.83-6.73 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.41-4.24 (m, 2H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.22-3.01 (m, 9H), 2.78 (m, 1H), 2.48-2.18 (m, 4H), 2.18-2.02 (m,5H), 1.93-1.80 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 755.5 (M+1).
- [0499] 화합물 114의 제조
- [0500] 화합물 87의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 114를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05-8.03 (m, 3H), 7.82 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.70 (d, 1H), 4.62-4.56 (m, 4H), 4.46-4.40 (m, 3H), 4.11 (t, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 7H), 2.81(m, 1H), 2.54 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.32-2.02 (m, 8H), 1.98-1.78 (m, 5H), 1.68 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 838.4 (M+1).
- [0501] 화합물 115의 제조
- [0502] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 115를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.97 (d, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (t, 1H), 7.44-7.37 (m, 2H), 4.54-4.42 (m, 4H), 4.14 (t, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.31 (m, 1H), 3.22-3.01 (m, 9H), 2.92 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 4H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H) ; EI-MS: 664.4 (M+1).
- [0503] 화합물 116의 제조
- [0504] 화합물 69의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 116을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07-8.04 (m, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 2H), 6.88-6.80 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.80-4.76 (m, 3H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 9H), 2.78 (m, 1H), 2.48-2.22 (m, 4H), 2.18-2.02 (m, 5H), 1.93-1.81 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 769.5 (M+1).
- [0505] 화합물 117의 제조
- [0506] 화합물 1 및 57의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 117을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.34 (s,1H), 8.26-8.22 (m, 2H), 7.79 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.68-4.61 (m, 4H), 4.07

(t, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.24-3.10 (m, 8H), 2.45-2.37 (m, 4H), 2.25-1.78 (m, 10H), 1.68 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 741.4 (M+1).

[0507] 화합물 118의 제조

[0508] 화합물 1 및 57의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 118을 제조하였다. EI-MS: 646.3 (M+1).

[0509] 화합물 119의 제조

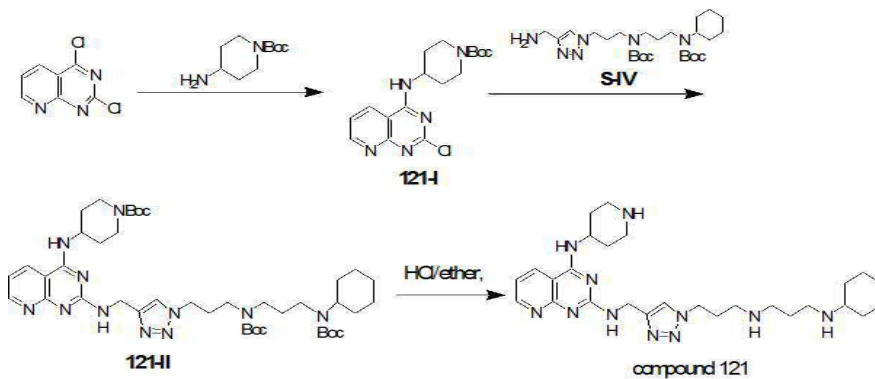
[0510] 화합물 87의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 119를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.03-8.00 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.46-4.43 (m, 2H), 4.14 (t, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 6H), 2.84 (m, 1H), 2.70 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.23 (m, 2H), 2.19-2.02 (m, 4H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 743.4 (M+1).

[0511] 화합물 120의 제조

[0512] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 120을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.05 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.68-7.41 (m, 8H), 4.86 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 4.49 (t, 2H), 4.42 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.22-3.04 (m, 8H), 2.40-2.26 (m, 4H), 2.20-1.80 (m, 12H), 1.71 (m, 1H), 1.43-1.18 (m, 6H); EI-MS: 750.4 (M+1).

[0513] 화합물 121의 제조

[0514] 중간체 121-I 및 121-II을 거쳐 화합물 121을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0515]

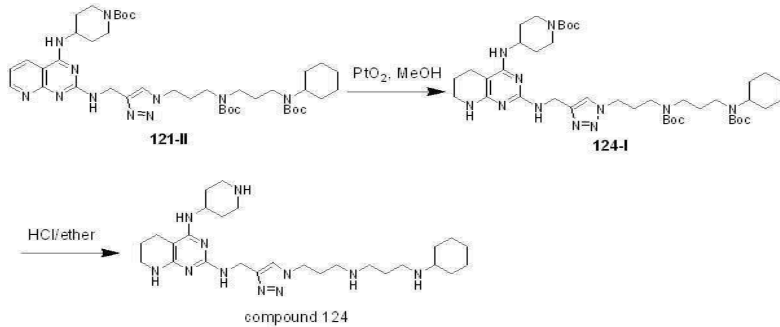
[0516] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 THF(30 mL) 중의 2,4-디클로로-피리도[2,3-d]피리미딘(450 mg) 용액에 4-아미노-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르(470 mg) 및 TEA(500 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄치하였다. 상기 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 n-헥산/에틸 아세테이트로부터 재결정하여 정제해 옅은 황색 고체의 화합물 121-I(610 mg, 75% 수율)을 얻었다.

[0517] 1-펜탄올(3 mL) 중의 화합물 121-I(610 mg) 및 S-IV(860 mg) 용액을 마이크로파 조사를 이용해 120 °C에서 2분 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 MeOH/DCM(1:9)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 121-II(825 mg, 60% 수율)을 수득하였다.

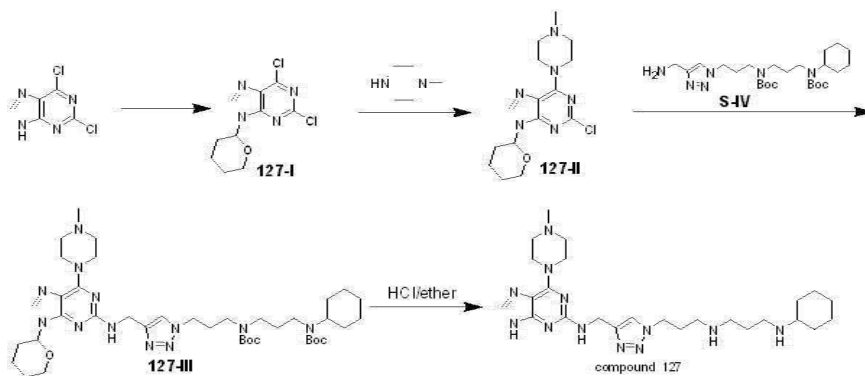
[0518] 디클로로메탄(16 mL) 중의 화합물 121-II(400 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(8 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 121의 염산염(348 mg, 93% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.72 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (dd, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.51 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 8H), 2.36 (m, 2H), 2.22-2.04 (m, 6H), 1.98-1.82 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H); EI-MS: 522.3 (M+1).

[0519] 화합물 122의 제조

- [0520] 화합물 121 및 45의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 122를 제조하였다. EI-MS: 618.3 (M+1).
- [0521] 화합물 123의 제조
- [0522] 화합물 121 및 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 123을 제조하였다. EI-MS: 651.4 (M+1).
- [0523] 화합물 124의 제조
- [0524] 화합물 121-II로부터 중간체 124-I을 거쳐 화합물 124를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



- [0525]
- [0526] H<sub>2</sub>(1 atm) 하 25 °C에서 메탄올(8 mL) 중의 화합물 121-II(400 mg) 및 PtO<sub>2</sub>(40 mg) 용액을 15시간 동안 교반하였다. 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 상기 결과 잔류물을 MeOH/DCM(1:4)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 124-I(310 mg, 77% 수율)을 수득하였다.
- [0527] 디클로로메탄(12 mL) 중의 화합물 124-I(310 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(6 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 124의 염산염(223 mg, 88% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 526.4 (M+1).
- [0528] 화합물 125의 제조
- [0529] 화합물 122 및 124의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 125를 제조하였다. EI-MS: 622.4 (M+1).
- [0530] 화합물 126의 제조
- [0531] 화합물 63 및 124의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 126을 제조하였다. EI-MS: 655.4 (M+1).
- [0532] 화합물 127의 제조
- [0533] 중간체 127-I 내지 127-III을 거쳐 화합물 127을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



- [0534]
- [0535] 자기적으로 교반된 에틸 아세테이트(100 mL) 중의 2,6-디클로로퓨린(10 g) 용액에 *p*-톨루엔설폰산 1수화물(0.08 g)을 가하였다. 상기 생성된 혼합물을 2시간 동안 질소 대기 하에서 50 °C로 가열하며 3,4-디하이드로-2*H*-피란(7.5 mL)을 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 여과해 미정제 고체를 얻었다. 상기 고체를 *n*-헥산/에틸 아세테이트(1:1)로 세척하여 무색 고체의 화합물 127-I(14.4 g, 100% 수율)을 수득하였다.
- [0536] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 THF(30 mL) 중의 화합물 127-I(1.01 g) 용액에 1-메틸-피페라진(500 mg) 및 TEA(1.01 g)를 가하였다. 상기 혼합물을 50 °C로 15시간 동안 가열한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 토크하였다. 상기 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척

하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 n-헥산/에틸 아세테이트(1:9)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 127-II(0.93 g, 76% 수율)을 얻었다.

[0537] 1-펜탄올(3 mL) 중의 화합물 127-II(800 mg) 및 S-IV(1.32 g) 용액을 마이크로파 조사를 이용해 150 °C에서 180분 동안 가열하였다. 그 뒤 상기 반응 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1/9)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 127-III(322 mg, 17% 수율)을 수득하였다.

[0538] 디클로로메탄(16 mL) 중의 화합물 127-III(322 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(8 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반해 화합물 127의 염산염(248 mg, 89% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 511.3 (M+1).

[0539] 화합물 128의 제조

[0540] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 128을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.35 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.65 (t, 2H), 4.37 (m, 4H), 3.47 (m, 4H), 3.28-3.08 (m, 6H), 2.44 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 4H), 2.02 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.43-1.18 (m, 6H); EI-MS: 513.3 (M+1).

[0541] 화합물 129의 제조

[0542] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 129를 제조하였다. EI-MS: 471.3 (M+1).

[0543] 화합물 130의 제조

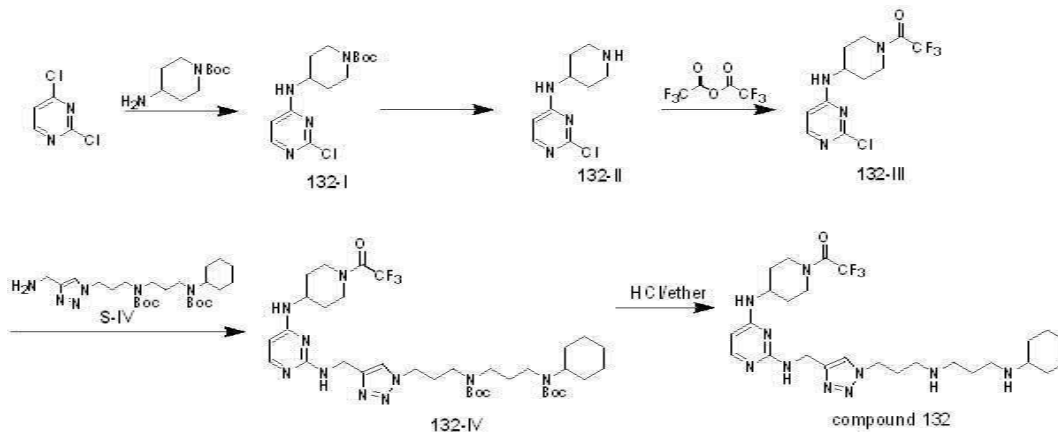
[0544] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 130을 제조하였다. EI-MS: 457.3 (M+1).

[0545] 화합물 131의 제조

[0546] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 131을 제조하였다. EI-MS: 499.4 (M+1).

[0547] 화합물 132의 제조

[0548] 2,4-디클로로피리미딘으로부터 중간체 132-I 내지 132-IV를 거쳐 화합물 132를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



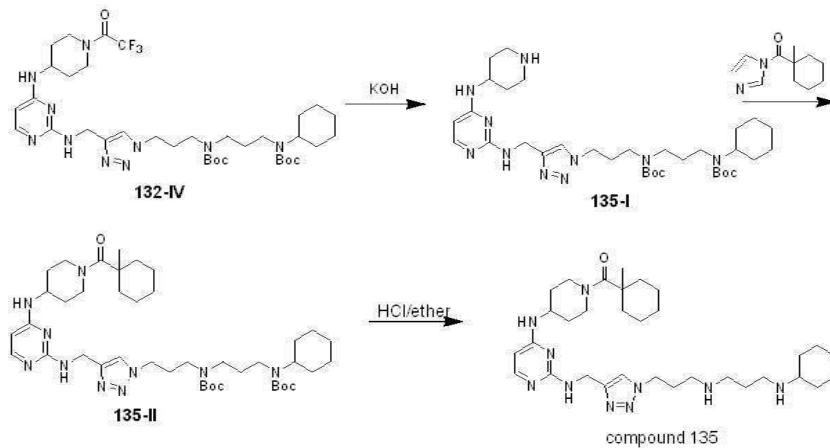
[0549]

[0550] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 THF(120 mL) 중의 2,4-디클로로-피리미딘(4.01 g)에 4-아미노-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르(6.42 g) 및 TEA (4.01 g)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(200 mL, 2 M)으로 켄치하였다. 상기 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x400 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 n-헥산/에틸 아세테이트(1:1)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 132-I(4.4 g, 63% 수율)을 얻었다.

[0551] 디클로로메탄(112 mL) 중의 화합물 132-I(4.4 g) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(56 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 132-II의 염산염(2.8 g, 88% 수율)을

수득하였다.

- [0552] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(42 mL) 중의 화합물 132-II의 염산염(2.8 g)에 트리플루오로 아세트산 무수물(2.8 g) 및 TEA(2.8 g)를 5 내지 10 °C에서 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 2시간 동안 교반한 뒤 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 n-헥산/에틸 아세테이트(1:3)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 132-III(1.9 g, 55% 수율)를 얻었다.
- [0553] 1-펜탄올(3 mL) 중의 화합물 132-III(1.2 g) 및 S-IV(2.0 g) 용액을 마이크로파 조사를 이용해 120 °C에서 10 분 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 MeOH/DCM(1/32)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 132-IV(1.8 g, 60% 수율)를 수득하였다.
- [0554] 디클로로메탄(6.6 mL) 중의 화합물 132-IV(256 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(3.3 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 132의 염산염(203 mg, 90% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 567.3 (M+1).
- [0555] 화합물 133의 제조
- [0556] 화합물 40의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 133을 제조하였다. EI-MS: 586.4 (M+1).
- [0557] 화합물 134의 제조
- [0558] 화합물 40의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 134를 제조하였다. EI-MS: 551.4 (M+1).
- [0559] 화합물 135의 제조
- [0560] 화합물 132-IV로부터 중간체 135-I 및 135-II를 거쳐 화합물 135를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



- [0561]
- [0562] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 EtOH(2 mL) 중의 화합물 132-IV(320 mg) 용액에 H<sub>2</sub>O(0.64 mL) 중의 KOH(64 mg) 용액을 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 농축하였다. 상기 결과 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 농축해 고체의 화합물 135-I(250 mg, 89% 수율)을 얻었다.
- [0563] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 THF(8 mL) 중의 화합물 135-I(250 mg) 용액에 이미다졸-1-일-(1-메틸-사이클로헥실)-메탄올(100 mg)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 60 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 농축하였다. 상기 결과 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:32)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 135-II(231 mg, 78% 수율)을 얻었다.
- [0564] 디클로로메탄(9.2 mL) 중의 화합물 135-II(231 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(4.6 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 135의 염산염(168 mg, 82% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 595.4(M+1).
- [0565] 화합물 136의 제조
- [0566] 화합물 56 및 135의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 136을 제조하였다. EI-MS: 555.4 (M+1).
- [0567] 화합물 137의 제조

[0568] 화합물 56 및 135의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 137을 제조하였다. EI-MS: 569.4 (M+1).

[0569] 화합물 138의 제조

[0570] 화합물 55 및 135의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 138을 제조하였다. EI-MS: 543.4 (M+1).

[0571] 화합물 139의 제조

[0572] 화합물 61 및 135의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 139를 제조하였다. EI-MS: 690.4 (M+1).

[0573] 화합물 140의 제조

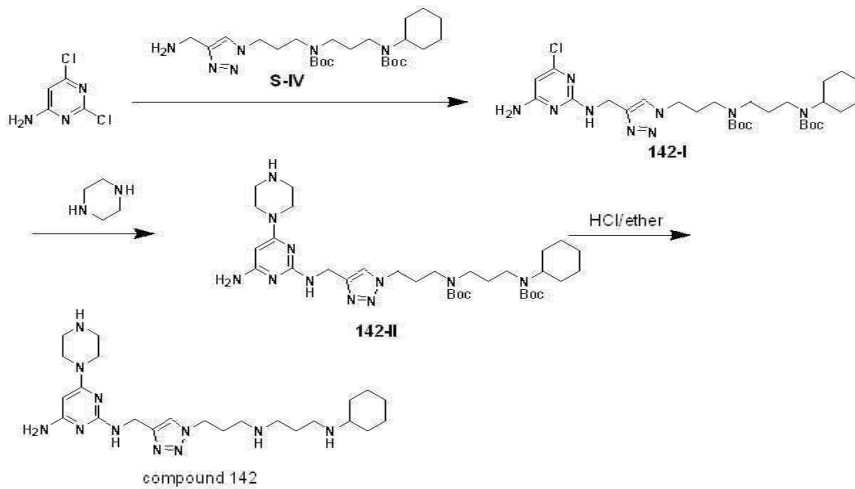
[0574] 화합물 61 및 135의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 140을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.01 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47-7.38 (m, 5H), 6.16 (d, 1H), 5.38 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.53 (t, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.22-3.05 (m, 7H), 2.82 (t, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.37-2.06 (m, 11H), 1.90-1.55 (m, 5H), 1.43-1.18 (m, 6H); EI-MS: 704.4 (M+1).

[0575] 화합물 141의 제조

[0576] 화합물 61 및 135의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 141을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.02 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.36-4.02 (m, 5H), 3.92 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.22-3.06 (m, 6H), 2.92 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.40-2.22 (m, 4H), 2.18-1.80 (m, 10H), 1.77-1.45 (m, 9H), 1.42-1.18 (m, 10H); EI-MS: 696.5 (M+1).

[0577] 화합물 142의 제조

[0578] 중간체 142-I 및 142-II를 거쳐 화합물 142를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



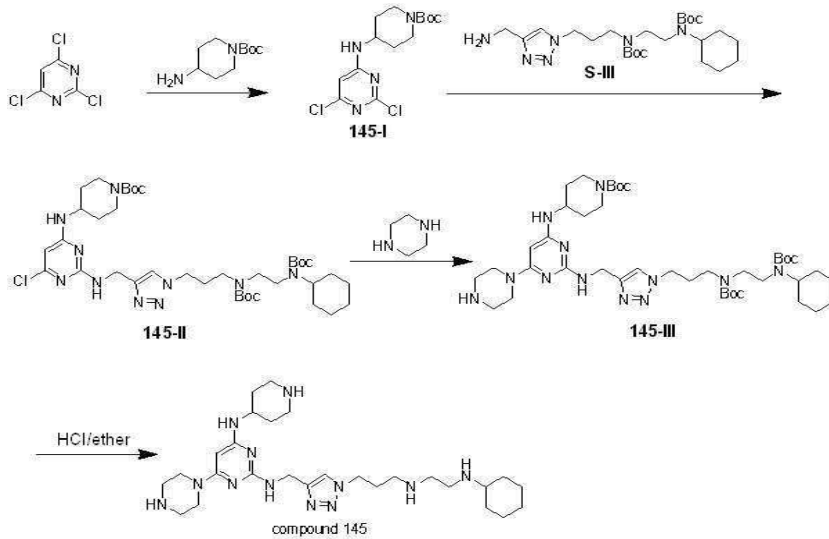
[0579]

[0580] 1-펜탄올(2 mL) 중의 2,6-디클로로-피리미딘-4-일아민(0.51 g) 및 화합물 S-IV(1.46 g) 용액을 마이크로파 조사를 이용해 120 °C에서 15분 동안 가열하였다. 상기 혼합물을 농축하였다. 상기 결과 잔류물을 MeOH/DCM(1/3 2)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 142-I(0.98 g, 51% 수율)을 수득하였다.

[0581] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 1-펜탄올(4 mL) 중의 화합물 142-I(0.98 g) 용액에 피페라진(2 g)을 가하였다. 상기 혼합물을 150 °C에서 4시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄치하였다. 상기 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3X 100 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:1)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 142-II(0.77 g, 73% 수율)을 얻었다.

[0582] 디클로로메탄(12 mL) 중의 화합물 142-II(304 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(6 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반해 화합물 142의 염산염(256 mg, 86% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 472.3 (M+1).

- [0583] 화합물 143의 제조
- [0584] 화합물 142의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 141을 제조하였다. EI-MS: 458.3 (M+1).
- [0585] 화합물 144의 제조
- [0586] 화합물 142의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 144를 제조하였다. EI-MS: 458.3 (M+1).
- [0587] 화합물 145의 제조
- [0588] 중간체 145-I 내지 145-III을 거쳐 화합물 145를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



- [0589]
- [0590] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 THF(50 mL) 중의 2,4,6-트리클로로-피리미딘(1.02 g) 용액에 4-아미노-피페리딘-1-카복시산 tert-부틸 에스테르(1.01 g) 및 TEA(1.01 g)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄치하였다. 상기 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x100 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 n-헥산/에틸 아세테이트(1:1)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 145-I(1.27 g, 66% 수율)을 얻었다.
- [0591] 1-펜탄올(4 mL) 중의 화합물 145-I(1.27 g) 및 S-III(1.76 g) 용액을 마이크로파 조사를 이용해 120 °C에서 15분 동안 가열하였다. 그 뒤 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 MeOH/DCM(1:9)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 145-II(1.48 g, 51% 수율)을 수득하였다.
- [0592] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 1-펜탄올(4 mL) 중의 화합물 145-II(0.96 g) 용액에 피페라진(2 g)을 가하였다. 상기 혼합물을 150 °C에서 4시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄치하였다. 상기 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x100 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:1)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 145-III(0.72 g, 70% 수율)을 얻었다.
- [0593] 디클로로메탄(16 mL) 중의 화합물 145-III(360 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(8 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 145의 염산염(267 mg, 86% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 541.4 (M+1).
- [0594] 화합물 146의 제조
- [0595] 화합물 145의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 146을 제조하였다. EI-MS: 542.4 (M+1).
- [0596] 화합물 147의 제조
- [0597] 화합물 145의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 147을 제조하였다. EI-MS: 540.4 (M+1).
- [0598] 화합물 148의 제조

[0599] 화합물 145의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 148을 제조하였다. EI-MS: 599.4 (M+1).

[0600] 화합물 149의 제조

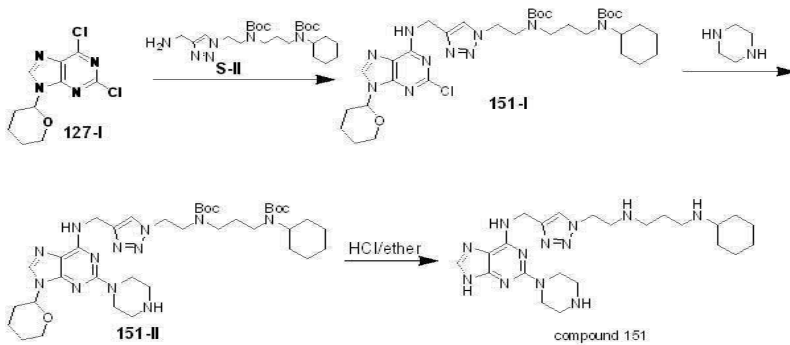
[0601] 화합물 145의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 149를 제조하였다. EI-MS: 541.4 (M+1).

[0602] 화합물 150의 제조

[0603] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 150을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.05 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.33 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.31 (t, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.30-3.10 (m, 10H), 2.58 (m, 2H), 2.42-2.22 (m, 4H), 2.18-2.02 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 691.4 (M+1).

[0604] 화합물 151의 제조

[0605] 화합물 127-I로부터 중간체 151-I 및 151-II를 거쳐 화합물 151을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0606]

[0607] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 에틸 아세테이트(35 mL) 중의 화합물 127-I(1.3 g) 용액에 화합물 S-II(2.3 g) 및 TEA(1.5 g)를 가하였다. 상기 혼합물을 50 °C로 4시간 동안 가열하고, 25 °C로 냉각한 뒤, NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 웬치하였다. 상기 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x100 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:9)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 옅은 황색 고체의 화합물 151-I(2.1g, 62% 수율)을 수득하였다.

[0608] 1-펜탄올(6 mL) 중의 화합물 151-I(2.1 g) 및 피페라진(2 g) 용액을 100 °C에서 15시간 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:1)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 151-II(1.2 g, 53% 수율)을 수득하였다.

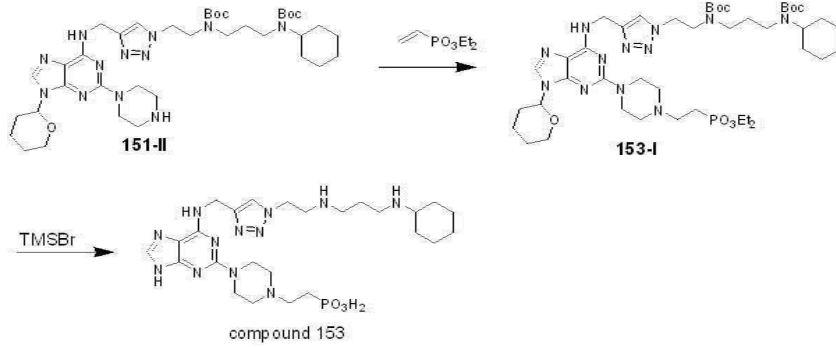
[0609] 디클로로메탄(9.6 mL) 중의 화합물 151-II(240 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(4.8 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 151의 염산염(186 mg, 89% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 483.3 (M+1).

[0610] 화합물 152의 제조

[0611] 화합물 151의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 152를 제조하였다. EI-MS: 497.3 (M+1).

[0612] 화합물 153의 제조

[0613] 화합물 151-II로부터 중간체 153-I을 거쳐 화합물 153을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



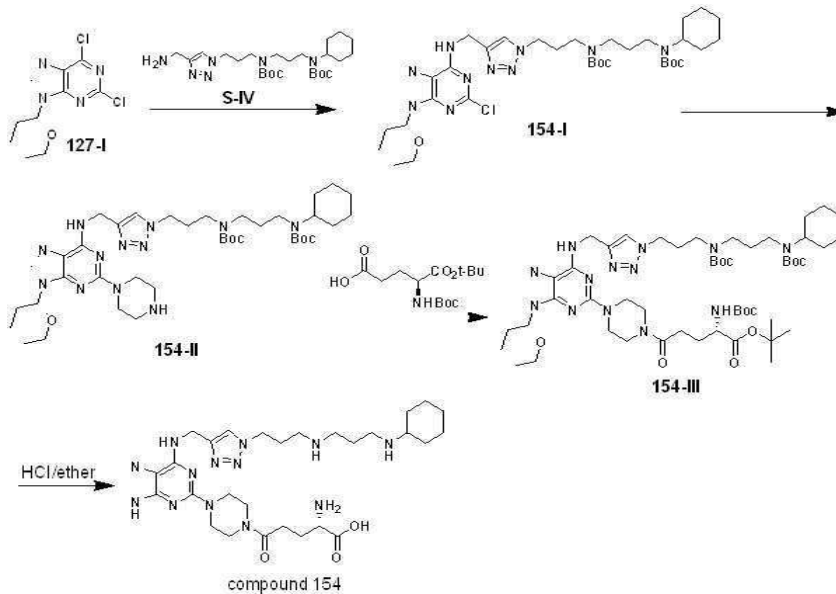
[0614]

[0615] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 MeOH(10 mL) 중의 화합물 151-II(350 mg) 용액에 디에틸 비닐포스포네이트(224 mg)을 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/9를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 153-I(320 mg, 75% 수율)을 얻었다.

[0616] 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 153-I(320 mg) 용액에 TMSBr(1 mL)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 153의 브롬화수소염(220 mg, 92% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 591.3 (M+1).

[0617] 화합물 154의 제조

[0618] 화합물 127-I로부터 중간체 154-I 내지 154-III을 거쳐 화합물 154를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0619]

[0620] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 에틸 아세테이트(35 mL) 중의 화합물 127-I(1.0 g) 용액에 화합물 S-IV(2.0 g) 및 TEA(1.2 g)를 가하였다. 상기 혼합물을 50 °C로 4시간 동안 가열하고, 25 °C로 냉각한 뒤,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  수용액(50 mL, 2 M)으로 웬치하였다. 상기 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x100 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 상기 결과 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:9)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 옅은 황색 고체의 화합물 154-I(1.7 g, 64% 수율)을 수득하였다.

[0621] 1-펜탄올(6 mL) 중의 화합물 154-I(1.7 g) 및 피페라진(2 g) 용액을 100 °C에서 15시간 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:1)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 154-II(1.2 g, 66% 수율)를 수득하였다.

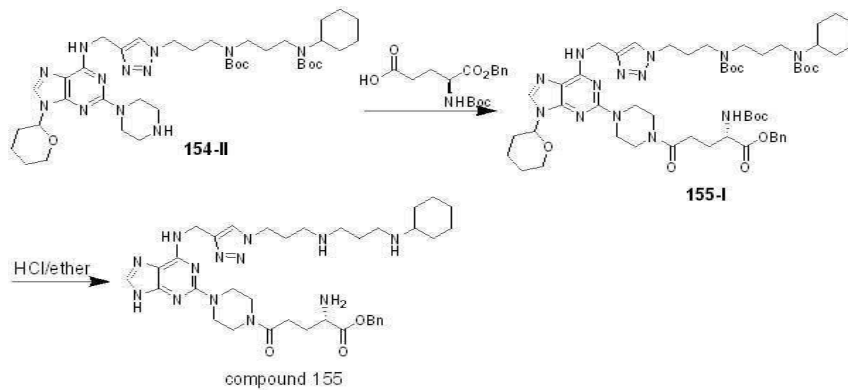
[0622] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(30 mL) 중의 3-tert-부톡시카르보닐아미노-펜탄디오산 모노-tert-부틸 에스테르(150 mg) 용액에 25 °C에서 EDCI(100 mg) 및 HOBt(100 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 154-II(200 mg) 용액을 1회분 가하였다. 상기

반응 혼합물을 또 다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다 (3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/9를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 154-III(185 mg, 67% 수율)을 얻었다.

[0623] 디클로로메탄(4 mL) 중의 화합물 154-III(185 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(2 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 154의 염산염(113 mg, 89% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.21 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.22-3.10 (m, 6H), 2.76 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 626.4 (M+1).

[0624] 화합물 155의 제조

[0625] 화합물 154-II로부터 중간체 155-I을 거쳐 화합물 155를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



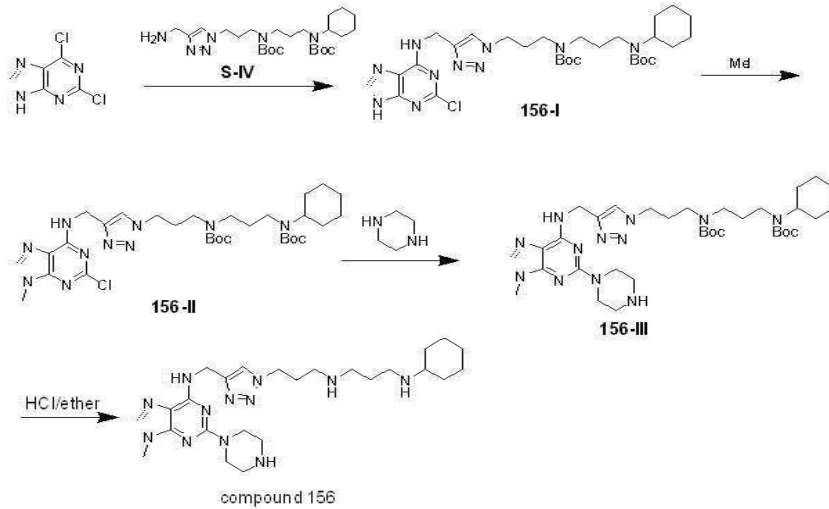
[0626]

[0627] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(30 mL) 중의 3-tert-부톡시카르보닐아미노-펜탄디오산 모노 벤질 에스테르(0.4 g) 용액에 25 °C에서 EDCI(225 mg) 및 HOBt(200 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄 중의 화합물 154-II(0.5 g) 용액을 1회분 가하였다. 상기 반응 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1/9)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 155-I(570 mg, 81% 수율)을 얻었다.

[0628] 디클로로메탄(8 mL) 중의 화합물 155-I(190 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(4 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 155의 염산염(135 mg, 87% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 716.4 (M+1).

[0629] 화합물 156의 제조

[0630] 중간체 156-I 내지 156-III을 거쳐 화합물 156을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0631]

[0632] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 *t*-BuOH(30 mL) 중의 2,6-디클로로퓨린(0.5 g) 용액에 화합물 S-IV(1.51 g) 및 TEA(0.5 g)를 가하였다. 상기 혼합물을 50 °C로 4시간 동안 가열한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄 치하였다. 상기 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척 하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상 기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:9)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 156-I(1.52 g, 89% 수율)을 수득하였다.

[0633]

DMF(6 mL) 중의 화합물 156-I(300 mg), MeI(300 mg), 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(72 mg) 용액을 25 °C에서 3시간 동안 교반하였다. 그 뒤 상기 반응 혼합물을 물에 부었다. 상기 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상 기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:9)를 사용한 플래시 크로마 토그래피로 정제해 화합물 156-II(297 mg, 97% 수율)을 수득하였다.

[0634]

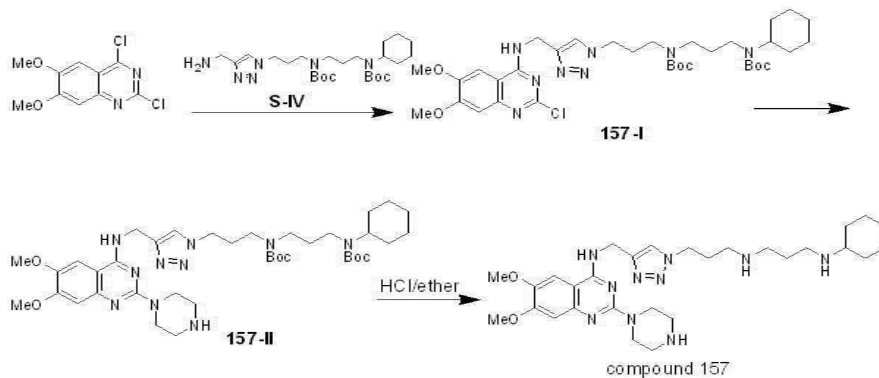
에틸렌글리콜 모노메틸 에테르(6 mL) 중의 화합물 156-II(210 mg) 및 피페라진(87 mg) 반응 혼합물을 120 °C에 서 15시간 동안 가열하였다. 그 뒤 상기 반응 혼합물을 물에 부었다. 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척 하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상 기 잔류물을 MeOH/DCM(1:1)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 156-III(156 mg, 69% 수율)을 수 득하였다.

[0635]

디클로로메탄(6 mL) 중의 화합물 156-III(156 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(3 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 156의 염산염(132 mg, 87% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 511.3 (M+1).

[0636] 화합물 157의 제조

[0637] 중간체 157-I 및 157-II를 거쳐 화합물 157을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0638]

- [0639] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 THF(60 mL) 중의 2,4-디클로로-6,7-디메톡시-퀴나졸린(0.5 g) 용액에 화합물 S-IV(1.2 g) 및 TEA(0.5 g)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 실온에서 15시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄치하였다. 상기 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 EtOAc/헥산(9:1)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 얻은 황색 고체인 화합물 157-I(1.15 g, 82% 수율)을 수득하였다.
- [0640] 1-펜탄올(6 mL) 중의 화합물 157-I(1.15 g) 및 피페라진(0.6 g) 용액을 100 °C에서 15시간 동안 가열하였다. 상기 생성된 혼합물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 MeOH/DCM(1:3)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 157-II(0.82 g, 67% 수율)을 수득하였다.
- [0641] 디클로로메탄(9.6 mL) 중의 화합물 157-II(250 mg) 용액에 1N HCl/디에틸 에테르(4.8 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 157의 염산염(210 mg, 90% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 567.4 (M+1).
- [0642] 화합물 158의 제조
- [0643] 화합물 157 및 57의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 158을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.27-8.24 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.73- 4.60 (m, 3H), 3.77 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 4H), 3.23-3.06 (m, 8H), 2.43-2.06 (m, 10H), 1.87 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.43-1.18 (m, 6H); EI-MS: 675.4 (M+1).
- [0644] 화합물 159의 제조
- [0645] 화합물 157의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 159를 제조하였다. EI-MS: 513.3 (M+1).
- [0646] 화합물 160의 제조
- [0647] 화합물 157의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 160을 제조하였다. EI-MS: 508.3 (M+1).
- [0648] 화합물 161의 제조
- [0649] 화합물 157의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 161을 제조하였다. EI-MS: 471.3 (M+1).
- [0650] 화합물 162의 제조
- [0651] 화합물 145의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 162를 제조하였다. EI-MS: 541.4 (M+1).
- [0652] 화합물 163의 제조
- [0653] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 163을 제조하였다. EI-MS: 664.4 (M+1).
- [0654] 화합물 164의 제조
- [0655] 화합물 87의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 164를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.68-4.55 (m, 7H), 4.43 (d, 1H), 3.97 (t, 1H), 3.76-3.61 (m, 6H), 3.36-3.06 (m, 8H), 2.64 (t, 2H), 2.42-2.30 (m, 4H), 2.32-2.12 (m, 6H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 789.4 (M+1).
- [0656] 화합물 165의 제조
- [0657] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 165를 제조하였다. EI-MS: 664.4 (M+1).
- [0658] 화합물 166의 제조
- [0659] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 166을 제조하였다. EI-MS: 664.4 (M+1).
- [0660] 화합물 167의 제조
- [0661] 화합물 142의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 167을 제조하였다. EI-MS: 351.1 (M+1).
- [0662] 화합물 168의 제조

- [0663] 화합물 142의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 168을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.55 (t, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.00-1.78 (m, 5H), 1.50 (m, 1H); EI-MS: 401.3 (M+1).
- [0664] 화합물 169의 제조
- [0665] 화합물 142의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 169를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.56 (t, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 365.2 (M+1).
- [0666] 화합물 170의 제조
- [0667] 화합물 142의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 170을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 3.96 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 415.3 (M+1).
- [0668] 화합물 171의 제조
- [0669] 화합물 29의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 171을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.28 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.56 (t, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.31 (m, 2H), 2.22-1.98 (m, 6H), 1.85 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 464.3 (M+1).
- [0670] 화합물 172의 제조
- [0671] 화합물 87의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 172를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.13 (t, 1H), 3.80-3.50 (m, 9H), 3.22-3.10 (m, 7H), 2.68 (t, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.19-2.04 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 694.4 (M+1).
- [0672] 화합물 173의 제조
- [0673] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 173을 제조하였다. NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.57 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.23-3.09 (m, 8H), 2.33 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.38-1.16 (m, 6H); EI-MS: 551.4 (M+1).
- [0674] 화합물 174의 제조
- [0675] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 174를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.26 (d, 1H), 8.14 (br s, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.61-4.40 (m, 4H), 4.15-4.02 (m, 2H), 3.38-2.88 (m, 8H), 2.58 (m, 2H), 2.36-1.84 (m, 17H), 1.67 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 692.4 (M+1).
- [0676] 화합물 175의 제조
- [0677] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 175를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20 (d, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.60-4.44 (m, 5H), 4.02 (m, 1H), 3.31-3.06 (m, 7H), 2.78 (m, 1H), 2.55 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.23-1.80 (m, 13H), 1.67 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.43-1.19 (m, 6H); EI-MS: 692.4 (M+1).
- [0678] 화합물 176의 제조
- [0679] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 176을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.15 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.88 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.78 (s, 6H), 3.76 (m, 2H), 3.61-3.43 (m, 5H), 3.24-3.15 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.94 (m, 2H),

1.83 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.41-1.19 (m, 6H); EI-MS: 553.3 (M+1).

[0680] 화합물 177의 제조

[0681] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 177을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.04 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.57 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 8H), 2.34 (m, 2H), 2.21-2.01 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.36-1.18 (m, 6H); EI-MS: 589.3 (M+1).

[0682] 화합물 178의 제조

[0683] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 178을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.23 (d, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.65-4.51 (m, 4H), 4.13-4.02 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.40 (t, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.81-2.75 (m, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.21-2.03 (m, 8H), 1.91-1.18 (m, 12H); EI-MS: 692.4 (M+1).

[0684] 화합물 179의 제조

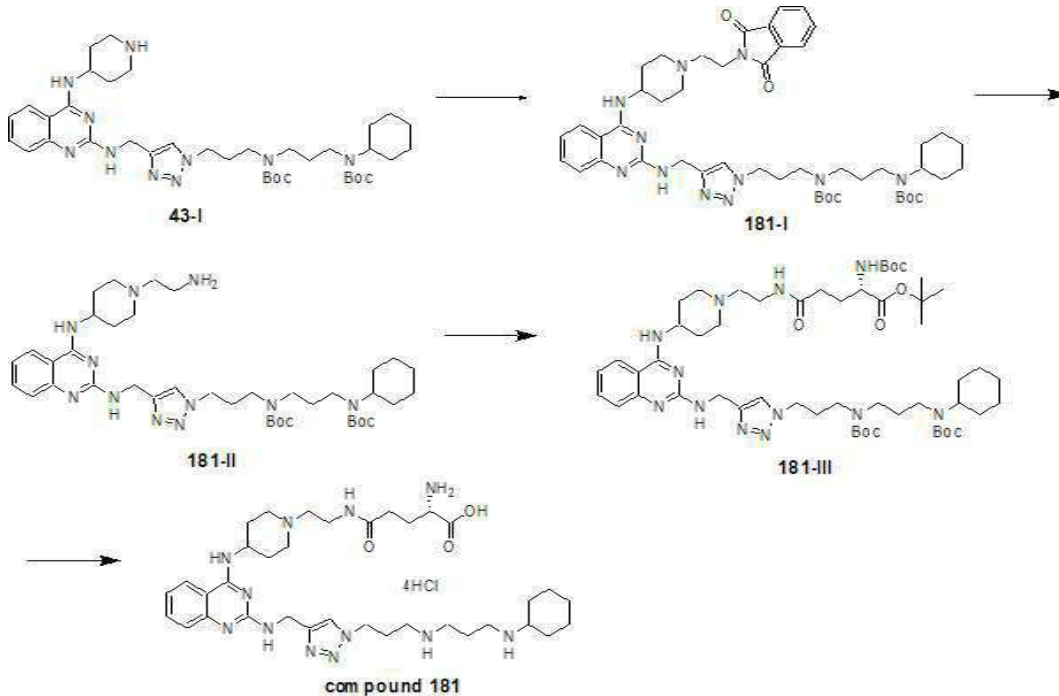
[0685] 화합물 57의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 179를 제조하였다. EI-MS: 580.3 (M+1).

[0686] 화합물 180의 제조

[0687] 화합물 60의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 180을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.22 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.62 (m, 2H), 3.80-3.62 (m, 8H), 3.26-3.10 (m, 8H), 2.39 (m, 2H), 2.19-2.10 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 594.3 (M+1).

[0688] 화합물 181의 제조

[0689] 화합물 43-I로부터 중간체 181-I 내지 181-III을 거쳐 화합물 181을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0690]

[0691] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 아세트니트릴(50 mL) 중의 화합물 43-I(362 mg) 용액에 2-(2-브로모-에틸)-이소인돌-1,3-디온(254 mg) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(100 mg)를 가하였다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다 (3x50 mL). 상기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 181-I(301 mg, 67% 수율)을 수득하였다.

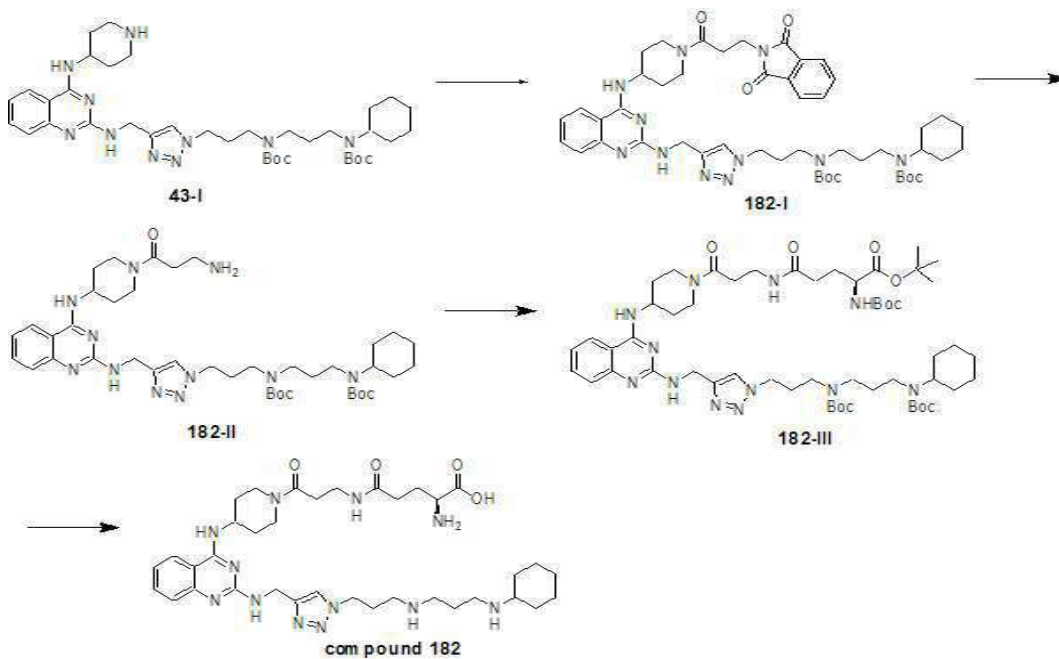
[0692] 교반된 메탄올(2.8 mL) 중의 화합물 181-I(280 mg) 용액에 85% NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(200 mg)을 적가하였다. 상기 생성된 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에서 에탄올을 제거해 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x50 mL) 및 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50 mL)로 추출하였다. 상기 추출물을 배합하고, H<sub>2</sub>O로 세척, 및 감압 하에서 농축해 잔류물을 얻었다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 181-II(220 mg, 92% 수율)을 수득하였다.

[0693] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(50 mL) 중의 2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜탄디오산 1-tert-부틸 에스테르(125 mg) 용액에 25 °C에서 EDCI(100 mg) 및 HOBt(80 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 181-II(210 mg) 용액을 1회분 가하였다. 상기 반응 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 및 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 181-III(206 mg, 70% 수율)을 얻었다.

[0694] 디클로로메탄(3.6 mL) 중의 화합물 181-III(196 mg) 용액에 4N HCl/디옥산(1.8 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 181의 염산염(145 mg, 92% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.25 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.60-4.59 (m, 3H), 4.10 (t, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.40-3.34 (m, 4H), 3.20-3.08 (m, 8H), 2.58 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 10H), 1.88 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 693.4 (M+1).

[0695] 화합물 182의 제조

[0696] 화합물 43-I로부터 중간체 182-I 내지 182-III을 거쳐 화합물 182를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0697]

[0698] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(50 mL) 중의 3-(1,3-디옥소-1,3-디하이드로-이소인돌-2-일)-프로피온산(160 mg) 용액에 25 °C에서 EDCI(153 mg) 및 HOBt(190 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 43-I(362 mg) 용액을 1회분 가하였다. 상기 반응 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 및 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 182-II(320 mg, 69% 수율)를 얻었다.

[0699] 교반된 메탄올(3 mL) 중의 화합물 182-II(300 mg) 용액에 85% NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O(200 mg)을 적가하였다. 상기 생성된 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에서 에탄올을 제거해 농축하여 잔류물을

얻었고, 이를  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3x50 mL) 및 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (50 mL)로 추출하였다. 상기 추출물을 배합하고,  $\text{H}_2\text{O}$ 로 세척, 및 감압 하에서 농축해 잔류물을 얻었다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에  $\text{MeOH}/\text{DCM} = 1/19$ 를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 옅은 황색 고체의 화합물 182-II(210 mg, 81% 수율)를 수득하였다.

- [0700] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(50 mL) 중의 2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜탄디오산 1-tert-부틸 에스테르(115 mg) 용액에 25 °C에서 EDCI(100 mg) 및 HOBt(80 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 182-II(200 mg) 용액을 상기 혼합물에 1회분 가하였다. 상기 반응 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 및 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에  $\text{MeOH}/\text{DCM} = 1/19$ 를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 182-III(202 mg, 74% 수율)을 얻었다.
- [0701] 디클로로메탄(3.6 mL) 및 1,4-디옥산(3.6 mL) 중의 화합물 182-III(190 mg) 용액에 4N HCl/디옥산(1.8 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 182의 염산염(130 mg, 89% 수율)을 수득하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.22 (d, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.61-4.48 (m, 4H), 4.06-4.02 (m, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 6H), 2.81 (m, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.23-2.03 (m, 7H), 1.92-1.82 (m, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 721.5 (M+1).
- [0702] 화합물 183의 제조
- [0703] 화합물 60의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 183을 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.50-8.43 (m, 2H), 4.82-4.70 (m, 4H), 3.98-3.50 (m, 8H), 3.26-3.10 (m, 8H), 2.45 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 4H), 1.96-1.80 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 608.3 (M+1).
- [0704] 화합물 184의 제조
- [0705] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 184를 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.10 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.07 (t, 1H), 3.83-3.55 (m, 6H), 3.20-3.03 (m, 8H), 2.74 (t, 2H), 2.41-2.03 (m, 8H), 1.88 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 601.4 (M+1).
- [0706] 화합물 185의 제조
- [0707] 화합물 60의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 185를 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.14 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.76-4.58 (m, 4H), 3.26-3.10 (m, 10H), 2.90 (d, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 4H), 1.96-1.67 (m, 6H), 1.42-1.18 (m, 8H); EI-MS: 622.3 (M+1).
- [0708] 화합물 186의 제조
- [0709] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 186을 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.08 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.04 (t, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.81 (t, 1H), 3.20-2.83 (m, 10H), 2.51 (t, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.24-2.10 (m, 7H), 1.96-1.64 (m, 6H), 1.42-1.18 (m, 7H); EI-MS: 629.4 (M+1).
- [0710] 화합물 187의 제조
- [0711] 화합물 60의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 187을 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.65 (t, 2H), 3.26-3.06 (m, 12H), 2.88 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 4H), 1.94-1.67 (m, 6H), 1.42-1.18 (m, 8H); EI-MS: 622.3 (M+1).
- [0712] 화합물 188의 제조
- [0713] 화합물 60의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 188을 제조하였다.  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.37-8.33 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.68 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.26-3.06 (m, 10H), 2.87 (d, 2H), 2.42

(m, 2H), 2.22-2.10 (m, 4H), 1.96-1.80 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 8H); EI-MS: 608.3 (M+1).

[0714] 화합물 189의 제조

[0715] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 189를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.13 (s, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.05 (t, 1H), 3.71-3.55 (m, 4H), 3.20-3.04 (m, 10H), 2.69 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.24-2.06 (m, 6H), 1.89-1.83 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 615.4 (M+1).

[0716] 화합물 190의 제조

[0717] 화합물 60의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 190을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.43 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.22-3.07 (m, 8H), 2.83 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 4H), 2.00-1.67 (m, 6H), 1.60 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 677.3 (M+1).

[0718] 화합물 191의 제조

[0719] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 191을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.62 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.29 (d, 1H), 4.12 (t, 1H), 3.68-3.56 (m, 4H), 3.38-3.10 (m, 10H), 2.42 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.30-2.04 (m, 6H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 690.4 (M+1).

[0720] 화합물 192의 제조

[0721] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 192를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  7.99 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 6H), 2.89 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 5H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 614.4 (M+1).

[0722] 화합물 193의 제조

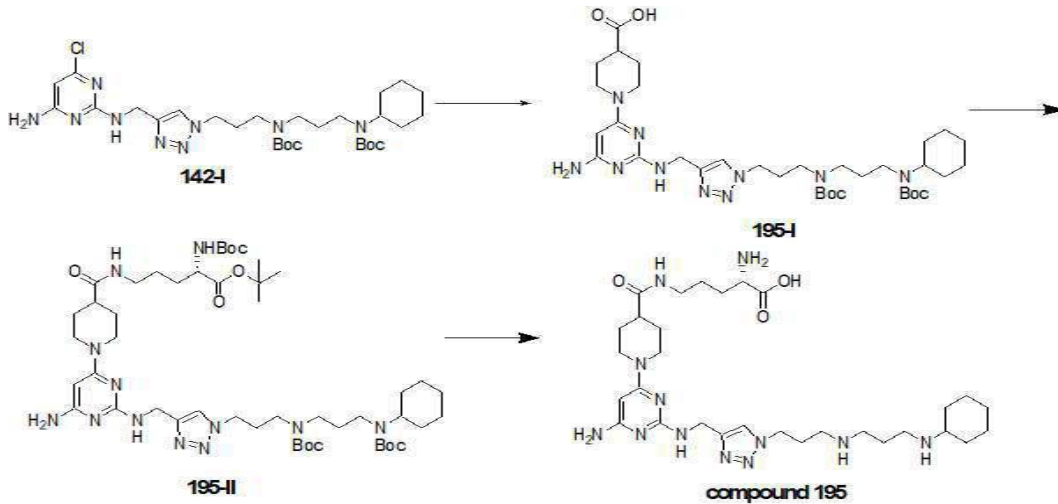
[0723] 화합물 87의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 193을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.22 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.64-4.48 (m, 4H), 4.03 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.65 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.38-3.06 (m, 7H), 2.85 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.24-1.81 (m, 14H), 1.78-1.60 (m, 3H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 865.4 (M+1).

[0724] 화합물 194의 제조

[0725] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 194를 제조하였다. EI-MS: 629.4 (M+1).

[0726] 화합물 195의 제조

[0727] 화합물 142-I로부터 중간체 195-I 및 195-II를 거쳐 화합물 195를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0728]

[0729] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 1-펜탄올(2 mL) 중의 화합물 142-I(311 mg) 용액에 피페리딘-4-카복시산(129 mg)을 가하였다. 상기 혼합물을 150 °C에서 4시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄치하였다. 상기 결과 용액을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x 100 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:1)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 195-I(260 mg, 73% 수율)을 얻었다.

[0730] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(50 mL) 중의 195-I(240 mg) 용액에 25 °C에서 EDCI(100 mg) 및 HOBt(80 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 5-아미노-2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜탄산 tert-부틸 에스테르(140 mg) 용액을 상기 혼합물에 1회분 가하였다. 상기 반응 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 및 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 195-II(230 mg, 70% 수율)을 얻었다.

[0731] 디클로로메탄(4.4 mL) 및 1,4-디옥산(4.4 mL) 중의 화합물 195-II(220 mg) 용액에 4N HCl/디옥산(2.2 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 195의 염산염(149 mg, 90% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.16 (br s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.75-4.58 (m, 4H), 4.06 (m, 1H), 3.30-3.06 (m, 10H), 2.58 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 4H), 2.04-1.56 (m, 11H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 629.4 (M+1).

[0732] 화합물 196의 제조

[0733] 화합물 63 및 142의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 196을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.14 (s, 1H), 4.88 (s, 2H), 4.70 (d, 1H), 4.67 (d, 1H), 4.60 (t, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.30-3.06 (m, 8H), 2.50 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.18-1.80 (m, 11H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 615.4 (M+1).

[0734] 화합물 197의 제조

[0735] 화합물 60의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 197을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.22 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.62 (t, 2H), 4.60-4.44 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.22-3.06 (m, 8H), 2.84 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 4H), 2.02-1.82 (m, 4H), 1.71 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 643.3 (M+1).

[0736] 화합물 198의 제조

[0737] 화합물 87 및 182의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 198을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.22 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.68-4.51 (m, 5H), 4.18 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.22-3.08 (m, 6H), 2.85 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.41-2.30 (m, 4H), 2.21-1.81 (m, 14H), 1.78-1.60 (m, 3H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 854.5 (M+1).

[0738] 화합물 199의 제조

[0739] 화합물 63 및 182의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 199를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.20 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.61-4.52 (m, 5H), 4.16 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.20-3.07 (m, 8H), 2.88 (m, 1H), 2.68 (m, 2H), 2.41-2.22 (m, 4H), 2.21-1.82 (m, 12H), 1.78-1.60 (m, 3H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 747.4 (M+1).

[0740] 화합물 200의 제조

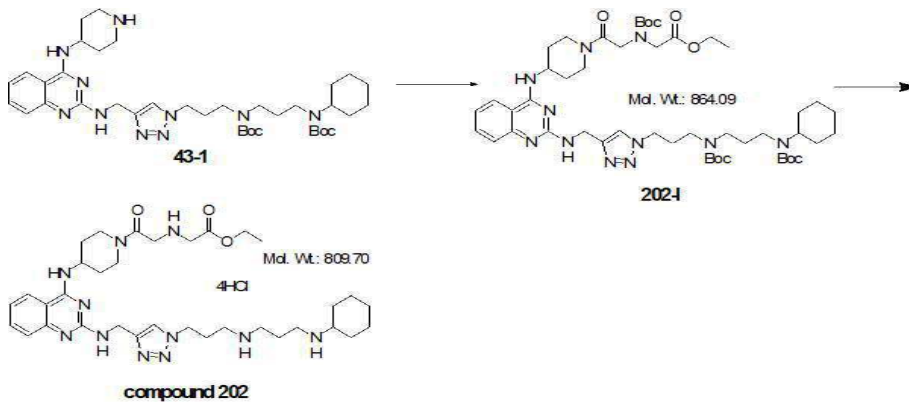
[0741] 화합물 182의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 200을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.28-8.24 (m, 2H), 7.81 (t, 1H), 7.48-7.32 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.68-4.57 (m, 4H), 4.08 (m, 1H), 3.24-3.04 (m, 7H), 2.95 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 8H), 1.78-1.43 (m, 7H), 1.42-1.18 (m, 8H); EI-MS: 634.4 (M+1).

[0742] 화합물 201의 제조

[0743] 화합물 61의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 201을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.47-7.32 (m, 5H), 6.03 (s, 1H), 5.30 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.63 (t, 2H), 4.33 (m, 1H), 4.21-4.06 (m, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 9H), 2.89 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.30-1.80 (m, 11H), 1.68 (m, 1H), 1.56-1.18 (m, 7H); EI-MS: 704.4 (M+1).

[0744] 화합물 202의 제조

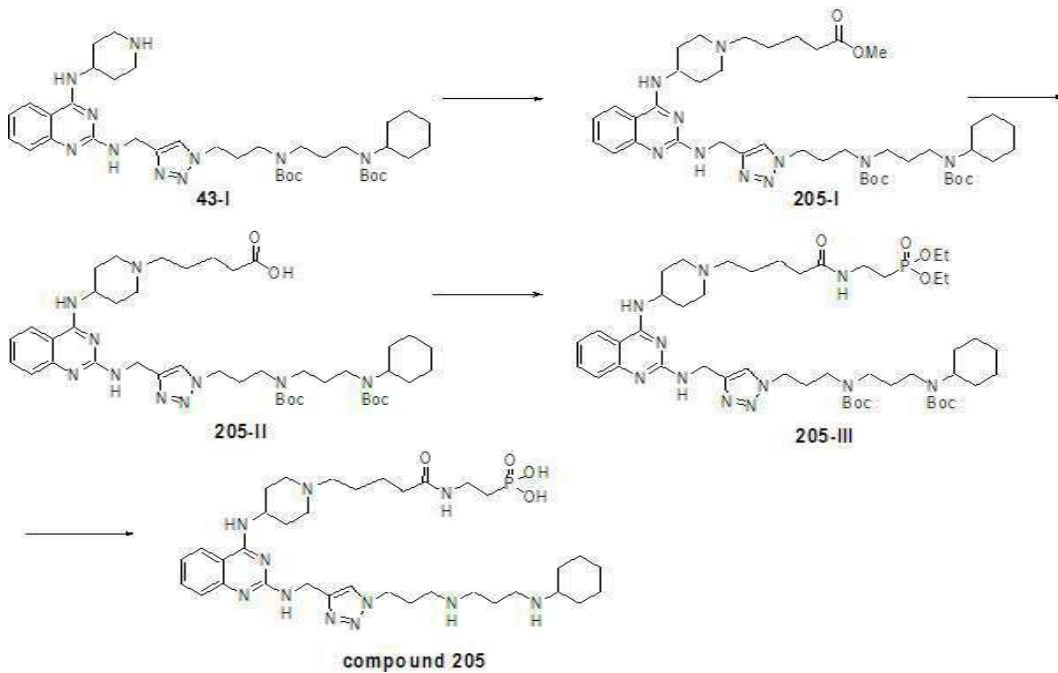
[0745] 화합물 43-I로부터 중간체 202-I을 거쳐 화합물 202를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0746] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(50 mL) 중의 (에톡시카르보닐메틸-아미노)-아세트산(161 mg) 용액에 25 °C에서 EDCI(153 mg) 및 HOBt(190 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 43-I(362 mg) 용액을 상기 혼합물에 1회분 가하였다. 상기 반응 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 및 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 202-I(312 mg, 64% 수율)을 얻었다.

[0748] 디클로로메탄(3.6 mL) 및 1,4-디옥산(3.6 mL) 중의 화합물 202-I(150 mg) 용액에 4N HCl/디옥산(1.8 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 202의 염산염(110 mg, 87% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 664.4 (M+1).

- [0749] 화합물 203의 제조
- [0750] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 203을 제조하였다. EI-MS: 629.4 (M+1).
- [0751] 화합물 204의 제조
- [0752] 화합물 182의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 204를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.04-8.01 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.48-7.43 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.45-4.41 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.29-3.12 (m, 9H), 2.81 (m, 1H), 2.57-2.48 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.19-1.82 (m, 8H), 1.75-1.55 (m, 9H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 763.5 (M+1).
- [0753] 화합물 205의 제조
- [0754] 화합물 43-I로부터 중간체 205-I 내지 205-III을 거쳐 화합물 205를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.

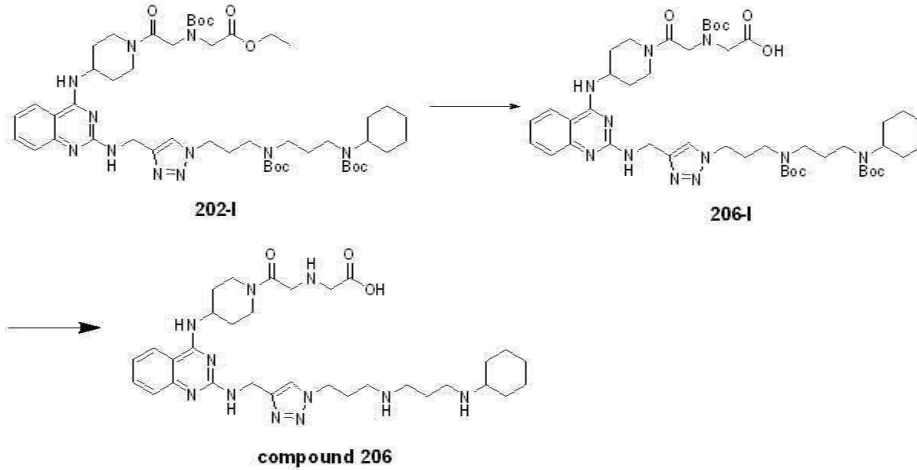


- [0755] compound 205
- [0756] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 DCM(50 mL) 중의 화합물 43-I(362 mg) 용액에 5-브로모-펜탄산 메틸 에스테르(194 mg) 및 TEA(200 mg)를 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄치하였다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 205-I(300 mg, 71% 수율)을 수득하였다.
- [0757] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 THF(5 mL) 중의 화합물 205-I(280 mg) 용액에 LiOH 수용액(0.5 M, 5 mL)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 1N HCl 수용액(12 mL)으로 산성화하였다. 상기 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:3)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 205-II(235 mg, 87% 수율)을 얻었다.
- [0758] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(50 mL) 중의 화합물 205-II(220 mg) 용액에 25 °C에서 EDCI(100 mg) 및 HOBT(80 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 (2-아미노-에틸)아인산 디에틸 에스테르(115 mg) 용액을 상기 혼합물에 1회분 가하였다. 상기 반응 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 및 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 205-III(230 mg, 76% 수율)을 얻었다.

[0759] 디클로로메탄(15 mL) 중의 화합물 205-III(220 mg) 용액에 TMSBr(1 mL)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 205의 브롬화수소염(186 mg, 86% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.05-8.03 (m, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.56 (m, 1H), 3.76 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.23-3.12 (m, 10H), 2.41-2.35 (m, 4H), 2.30-2.02 (m, 7H), 1.98-1.63 (m, 10H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 728.5 (M+1).

[0760] 화합물 206의 제조

[0761] 화합물 202-I로부터 중간체 206-I을 거쳐 화합물 206을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0762]

[0763] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 THF(5 mL) 중의 화합물 202-I(150 mg) 용액에 LiOH 수용액(0.5 M, 5 mL)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 1N HCl 수용액(12 mL)으로 산성화하였다. 상기 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM(1:3)을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 206-I(110 mg, 76% 수율)을 얻었다.

[0764] 디클로로메탄(2.6 mL) 및 1,4-디옥산(2.6 mL) 중의 화합물 206-I(150 mg) 용액에 4N HCl/디옥산(1.3 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 206의 염산염(83 mg, 88% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.04-8.01 (m, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.33 (d, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 6H), 2.93 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.19-1.83 (m, 8H), 1.71 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 636.4 (M+1).

[0765] 화합물 207의 제조

[0766] 화합물 182 및 205의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 207을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.04 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 4H), 3.29 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.83 (m, 1H), 2.76 (m, 2H), 2.46 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.19-1.96 (m, 5H), 1.90-1.86 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 814.4 (M+1).

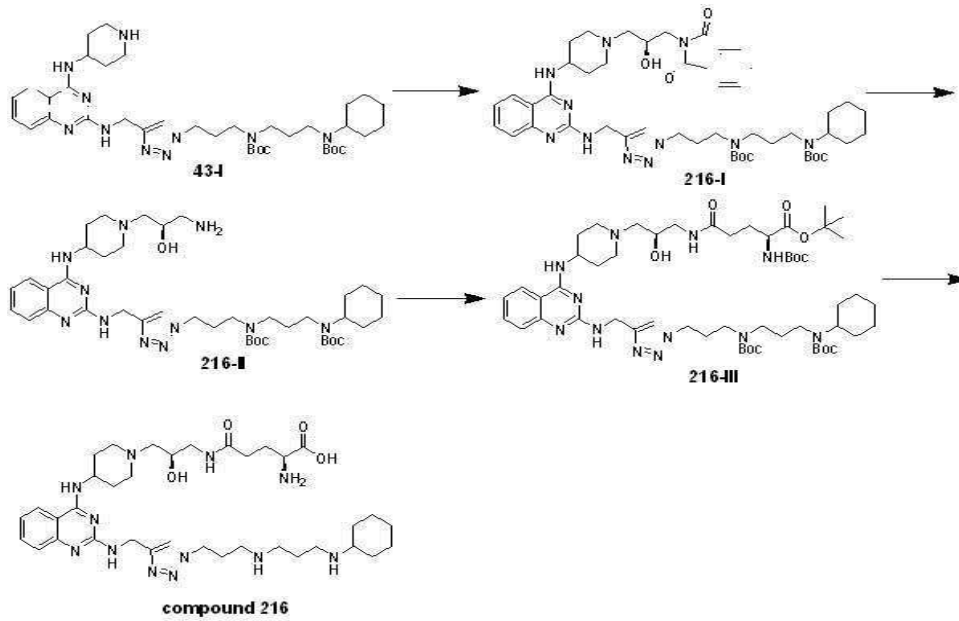
[0767] 화합물 208의 제조

[0768] 화합물 87의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 208을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.01 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.13 (t, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.28-3.12 (m, 7H), 2.91(m, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.36 (t, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.22-1.81 (m, 10H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 707.4 (M+1).

[0769] 화합물 209의 제조

- [0770] 화합물 181 및 87의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 209를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06-8.04 (m, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.54 (m, 1H), 4.04 (t, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.70 (t, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.26-3.12 (m, 8H), 2.50 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.28-2.22 (m, 4H), 2.19-2.01 (m, 6H), 1.93 (t, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 800.4 (M+1).
- [0771] 화합물 210의 제조
- [0772] 화합물 87의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 210을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.36 (d, 1H), 4.33 (d, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.54 (d, 1H), 3.33 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.94 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.17-1.80 (m, 8H), 1.72 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H); EI-MS: 729.4 (M+1).
- [0773] 화합물 211의 제조
- [0774] 화합물 202의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 211을 제조하였다. EI-MS: 678.4 (M+1).
- [0775] 화합물 212의 제조
- [0776] 화합물 195의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 212를 제조하였다. EI-MS: 551.3 (M+1).
- [0777] 화합물 213의 제조
- [0778] 화합물 206의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 213을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.46 (t, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 6H), 3.03 (t, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 6H), 1.87 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.41-1.19 (m, 6H); EI-MS: 650.4 (M+1).
- [0779] 화합물 214의 제조
- [0780] 화합물 59의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 214를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07-8.04 (m, 2H), 7.84 (t, 1H), 7.52-7.44 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.60-4.42 (m, 3H), 3.78 (m, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.22-3.08 (m, 8H), 2.89 (t, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 4H), 2.00 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.43-1.18 (m, 6H); EI-MS: 593.4 (M+1).
- [0781] 화합물 215의 제조
- [0782] 화합물 195의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 215를 제조하였다. EI-MS: 714.4 (M+1).
- [0783] 화합물 216의 제조

[0784] 화합물 43-I로부터 중간체 216-I로부터 216-III을 거쳐 화합물 216을 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0785]

[0786] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 에탄올(50 mL) 중의 화합물 43-I(362 mg) 용액에 2-옥시라닐메틸-이소인돌-1,3-디온(203 mg)을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 80 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 렌치하였다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 216-I(311 mg, 67% 수율)을 수득하였다.

[0787] 교반된 메탄올(2.8 mL) 중의 화합물 216-I(300 mg) 용액에 85% NH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O (200 mg)을 적가하였다. 상기 생성된 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 감압 하에서 에탄올을 제거해 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3x50 mL) 및 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(50 mL)로 추출하였다. 상기 추출물을 배합하고, H<sub>2</sub>O로 세척, 및 감압 하에서 농축해 잔류물을 얻었다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 216-II(220 mg, 86% 수율)을 수득하였다.

[0788] 질소 대기 하에서 자기적으로 교반된 디클로로메탄(50 mL) 중의 2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜탄디오산 1-tert-부틸 에스테르(120 mg) 용액에 25 °C에서 EDCI(100 mg) 및 HOBT(80 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 25 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 디클로로메탄(10 mL) 중의 화합물 216-II(218 mg) 용액을 상기 혼합물에 1회분 가하였다. 상기 반응 혼합물을 또다시 6시간 동안 교반한 뒤 물에 부었다. 상기 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 배합된 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 여과, 및 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 고체의 화합물 216-III(202 mg, 68% 수율)을 얻었다.

[0789] 디클로로메탄(3.6 mL) 및 1,4-디옥산(3.6 mL) 중의 화합물 216-III(198 mg) 용액에 4N HCl/디옥산(1.8 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 216의 염산염(145 mg, 91% 수율)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.07-8.04 (m, 2H), 7.85 (t, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.56-3.10 (m, 14H), 2.55 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.30-2.00 (m, 10H), 1.88 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 723.4 (M+1).

[0790] 화합물 217의 제조

[0791] 화합물 202의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 217을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) 8.02 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.80-3.62 (m, 8H), 3.46 (t, 2H), 3.21-3.11 (m, 6H), 3.02 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.20-1.98 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 9H); EI-MS: 629.4 (M+1).

- [0792] 화합물 218의 제조
- [0793] 화합물 216 및 87의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 218을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07-8.01 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.56-3.08 (m, 16H), 2.50 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.30-1.90 (m, 12H), 1.86 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 830.4 (M+1).
- [0794] 화합물 219의 제조
- [0795] 화합물 206의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 219를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.80-3.66 (m, 8H), 3.46 (t, 2H), 3.23-3.12 (m, 6H), 3.01 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H); EI-MS: 601.4 (M+1).
- [0796] 화합물 220의 제조
- [0797] 화합물 195의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 220을 제조하였다. EI-MS: 665.4 (M+1).
- [0798] 화합물 221의 제조
- [0799] 화합물 182의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 221을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.38-3.12 (m, 11H), 2.82 (m, 1H), 2.54 (t, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 6H), 1.97-1.62 (m, 8H), 1.60-1.18 (m, 11H); EI-MS: 742.4 (M+1).
- [0800] 화합물 222의 제조
- [0801] 화합물 182의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 222를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.48-4.39 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.34-3.26 (m, 3H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.82 (m, 1H), 2.55 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 10H), 1.92-1.78 (m, 4H), 1.77-1.64 (m, 4H), 1.58-1.42 (m, 3H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 850.4 (M+1).
- [0802] 화합물 223의 제조
- [0803] 화합물 182의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 223을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.41-3.23 (m, 5H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.99 (t, 2H), 2.82 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.17-1.98 (m, 7H), 1.97-1.80 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H); EI-MS: 700.4 (M+1).
- [0804] 화합물 224의 제조
- [0805] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 224를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.48-4.38 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.38-3.12 (m, 7H), 2.85 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.18-1.83 (m, 6H), 1.71 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 666.4 (M+1).
- [0806] 화합물 225의 제조
- [0807] 화합물 182 및 60의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 225를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.48-4.36 (m, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.33-3.15 (m, 9H), 2.85-2.81 (m, 3H), 2.53 (t, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.17-1.80 (m, 8H), 1.76-1.52 (m, 7H), 1.41-1.18 (m, 8H); EI-MS: 756.4 (M+1).
- [0808] 화합물 226의 제조

- [0809] 화합물 216의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 226을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.38 (m, 1H), 3.30-3.06 (m, 6H), 2.93 (m, 1H), 2.47 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 640.4 (M+1).
- [0810] 화합물 227의 제조
- [0811] 화합물 182의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 227을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.87 (t, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.51-4.43 (m, 2H), 4.07-3.83 (m, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.22-3.13 (m, 8H), 2.96 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.18-1.81 (m, 8H), 1.71 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 737.4 (M+1).
- [0812] 화합물 228의 제조
- [0813] 화합물 202의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 228을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 4.50-4.30 (m, 5H), 4.12 (s, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.36-3.13 (m, 7H), 3.05 (t, 2H), 2.87 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.99-1.83 (m, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.41-1.19 (m, 9H); EI-MS: 694.4 (M+1).
- [0814] 화합물 229의 제조
- [0815] 화합물 182의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 229를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.51-4.44 (m, 2H), 4.19-4.16 (m, 2H), 4.07-3.78 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 6H), 2.96 (m, 1H), 2.73-2.65 (m, 4H), 2.40-2.21 (m, 6H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.71 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 866.5 (M+1).
- [0816] 화합물 230의 제조
- [0817] 화합물 202의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 230을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.02 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.38 (q, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.49 (t, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.24-3.13 (m, 6H), 3.05-2.92 (m, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 5H), 1.99-1.83 (m, 4H), 1.74 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.41-1.19 (m, 9H); EI-MS: 642.4 (M+1).
- [0818] 화합물 231의 제조
- [0819] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 231을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.48 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 6H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.37 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 650.4 (M+1).
- [0820] 화합물 232의 제조
- [0821] 화합물 206의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 232를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.61 (t, 2H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.37-3.08 (m, 7H), 3.04 (t, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 3H), 1.96-1.84 (m, 3H), 1.73 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.41-1.19 (m, 6H); EI-MS: 666.4 (M+1).
- [0822] 화합물 233의 제조
- [0823] 화합물 206의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 233을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.02

(s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.46 (t, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 6H), 3.01 (t, 2H), 2.94 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.20-2.08 (m, 5H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.73 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.41-1.19 (m, 6H); EI-MS: 614.4 (M+1).

[0824] 화합물 234의 제조

[0825] 화합물 15의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 234를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.00 (d, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.66-4.50 (m, 6H), 3.23-3.12 (m, 6H), 2.37 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.20-2.06 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.71 (m, 1H), 1.43-1.18 (m, 6H); EI-MS: 627.3 (M+1).

[0826] 화합물 235의 제조

[0827] 화합물 151 및 202의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 235를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 4.36 (q, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.94-3.90 (m, 4H), 3.81-3.77 (m, 4H), 3.50 (t, 2H), 3.21-3.15 (m, 6H), 3.06 (t, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.41-1.19 (m, 9H); EI-MS: 654.4 (M+1).

[0828] 화합물 236의 제조

[0829] 화합물 182 및 57의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 236을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.01 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.28 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.41-3.30 (m, 5H), 3.22-3.17 (m, 6H), 2.98 (t, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19-2.02 (m, 7H), 1.97-1.78 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H); EI-MS: 664.4 (M+1).

[0830] 화합물 237의 제조

[0831] 화합물 151 및 206의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 237을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.24 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.95-3.90 (m, 4H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.49 (t, 2H), 3.23-3.12 (m, 6H), 3.04 (t, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 4H), 1.88 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H); EI-MS: 626.4 (M+1).

[0832] 화합물 238의 제조

[0833] 화합물 182의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 238을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.43-4.41 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 8H), 2.82-2.70 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.40-2.24 (m, 4H), 2.18-1.80 (m, 9H), 1.68 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 12H); EI-MS: 834.5

[0834] 화합물 239의 제조

[0835] 화합물 182의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 239를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 8H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.40-1.15 (m, 6H); EI-MS: 778.5 (M+1).

[0836] 화합물 240의 제조

[0837] 화합물 202의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 240을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.22-3.10 (m, 9H), 2.80 (m, 1H), 2.56 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.35

(m, 2H), 2.18-2.08 (m, 4H), 2.02-1.82 (m, 6H), 1.69 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 649.4 (M+1).

[0838] 화합물 241의 제조

[0839] 화합물 206의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 241을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 6H), 2.80 (m, 1H), 2.56 (t, 2H), 2.50 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 6H), 1.92 (t, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.41-1.19 (m, 6H); EI-MS: 635.4 (M+1).

[0840] 화합물 242의 제조

[0841] 화합물 182의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 242를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.79 (t, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.48-4.37 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.36-3.12 (m, 12H), 2.84 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.19-1.80 (m, 8H), 1.69 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H); EI-MS: 686.4 (M+1).

[0842] 화합물 243의 제조

[0843] 화합물 241의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 243을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.76 (t, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.22-3.14 (m, 6H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (t, 2H), 2.36-2.34 (m, 4H), 2.18-2.04 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.56 (m, 3H), 1.41-1.19 (m, 14H); EI-MS: 705.5 (M+1).

[0844] 화합물 244의 제조

[0845] 화합물 240의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 244를 제조하였다. EI-MS: 719.5 (M+1).

[0846] 화합물 245의 제조

[0847] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 245를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.60 (t, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 6H), 2.92 (t, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.18-1.82 (m, 9H), 1.70 (m, 1H), 1.58-1.18 (m, 8H); EI-MS: 535.4 (M+1).

[0848] 화합물 246의 제조

[0849] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 246을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 7H), 2.37 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.18-2.04 (m, 5H), 1.91-1.68 (m, 4H), 1.42-1.18 (m, 6H); EI-MS: 521.4 (M+1).

[0850] 화합물 247의 제조

[0851] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 247을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.11 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.57 (t, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.44 (t, 3H), 3.22-3.10 (m, 8H), 2.36 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 8H), 1.88 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 499.4 (M+1).

[0852] 화합물 248의 제조

[0853] 화합물 195 및 214의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 248을 제조하였다. EI-MS: 707.5 (M+1).

[0854] 화합물 249의 제조

- [0855] 화합물 202의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 249를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06-8.03 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.50-7.44 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.61-4.47 (m, 5H), 4.02 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 6H), 3.00 (m, 1H), 2.75 (d, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.18-1.60 (m, 14H), 1.42-1.18 (m, 6H), 1.10-0.98 (m, 6H); EI-MS: 648.4 (M+1).
- [0856] 화합물 250의 제조
- [0857] 화합물 202의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 250을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.03 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.63-4.52 (m, 4H), 4.36 (q, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.47 (t, 2H), 3.24-3.11 (m, 7H), 3.00 (t, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.42-2.34 (m, 5H), 2.18-2.06 (m, 5H), 1.94-1.80 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.42-1.18 (m, 9H); EI-MS: 656.4 (M+1).
- [0858] 화합물 251의 제조
- [0859] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 251을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05-7.94 (m, 3H), 7.84 (t, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.52 (t, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.22-3.13 (m, 8H), 2.35 (m, 2H), 2.18-2.06 (m, 4H), 1.87 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.45 (m, 2H), 1.42-1.18 (m, 6H), 1.10-0.98 (m, 4H), 0.63 (t, 3H); EI-MS: 647.4 (M+1).
- [0860] 화합물 252의 제조
- [0861] 화합물 202의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 252를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.06 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.62 (m, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.36-3.10 (m, 10H), 2.79 (m, 1H), 2.42-2.36 (m, 4H), 2.18-1.97 (m, 8H), 1.88-1.70 (m, 5H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 632.4 (M+1).
- [0862] 화합물 253의 제조
- [0863] 화합물 202의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 253을 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.05-8.00 (m, 2H), 7.83 (t, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.59 (t, 2H), 4.48-4.42 (m, 2H), 4.29 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.78 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.93 (m, 1H), 2.36 (m, 2H), 2.16-2.06 (m, 6H), 2.00-1.82 (m, 5H), 1.71 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.41-1.18 (m, 6H), 1.02 (d, 6H); EI-MS: 706.5 (M+1).
- [0864] 화합물 254의 제조
- [0865] 화합물 206의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 254를 제조하였다. EI-MS: 628.4 (M+1).
- [0866] 화합물 255의 제조
- [0867] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 255를 제조하였다.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  8.07 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.26-3.10 (m, 6H), 3.05 (s, 2H), 2.26-1.82 (m, 10H), 1.70 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H), 1.13 (s, 6H); EI-MS: 549.4 (M+1).
- [0868] 화합물 256의 제조
- [0869] 화합물 202의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 256을 제조하였다. EI-MS: 692.4 (M+1).
- [0870] 화합물 257의 제조
- [0871] 화합물 206의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 257을 제조하였다. EI-MS: 692.4 (M+1).
- [0872] 화합물 258의 제조
- [0873] 화합물 78 및 59의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 258을 제조하였다. EI-MS: 621.4 (M+1).
- [0874] 화합물 259의 제조

[0875] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 259를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 7.99 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.55 (t, 2H), 3.58 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 8H), 3.01 (s, 3H), 2.36-2.30 (m, 5H), 2.20-1.80 (m, 10H), 1.70 (m, 1H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 499.4 (M+1).

[0876] 화합물 260의 제조

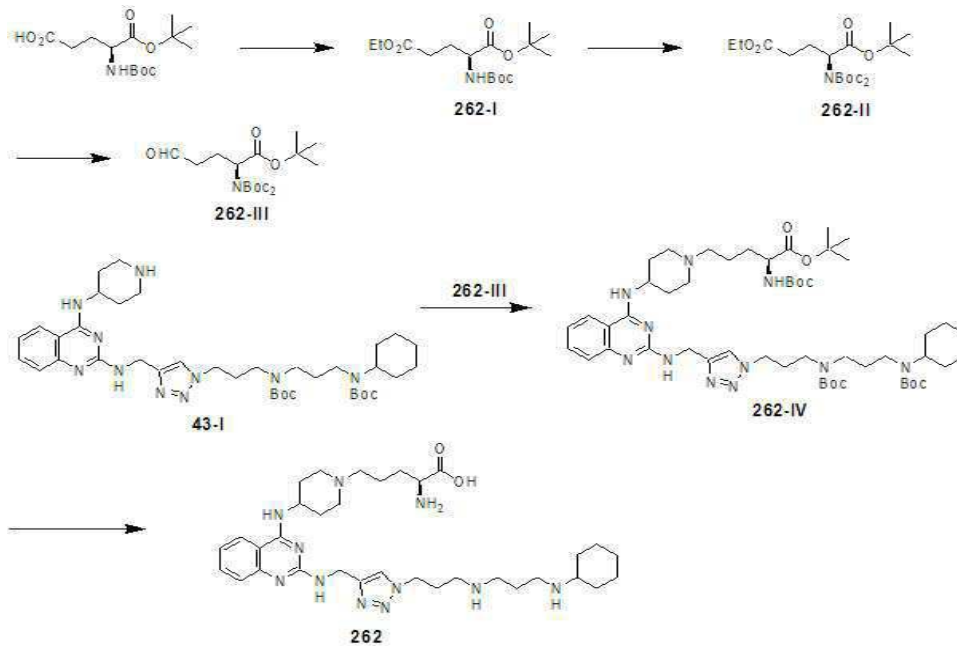
[0877] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 260을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.29 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.20-3.04 (m, 4H), 3.04 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.20-1.82 (m, 10H), 1.77-1.63 (m, 1H), 1.43-1.18 (m, 6H); EI-MS: 535.4 (M+1).

[0878] 화합물 261의 제조

[0879] 화합물 142의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 261을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.01 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.22-3.04 (m, 10H), 2.79 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.42-1.19 (m, 6H); EI-MS: 515.3 (M+1).

[0880] 화합물 262의 제조

[0881] 화합물 43-I로부터 중간체 262-I 내지 262-IV를 거쳐 화합물 262를 합성하는 방법이 아래에 나타난다.



[0882]

[0883] 질소 대기 하에서 DMF(8 mL) 중의 2-tert-부톡시카르보닐아미노-펜탄디오산 1-tert-부틸 에스테르(909 mg) 용액에 EtI(936 mg) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(100 mg)를 가하였다. 상기 결과 반응 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤 NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 킨치하였다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하여 미정제 262-I(712 mg, 72% 수율)을 수득하였다.

[0884] DCM 중의 262-I(710 mg) 용액에 Boc<sub>2</sub>O(710 mg), TEA(420 mg), 및 DMAP(122 mg)를 가하였다. 상기 혼합물을 60 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤, 감압 하에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>을 제거해 농축하여 미정제 잔류물을 얻었고, 이를 n-헥산/에틸 아세테이트(30:1)를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 생성물 262-II(670 mg, 72% 수율)를 수득하였다.

[0885] -78 °C에서 디에틸 에테르(20 mL) 중의 262-II(650 mg) 용액에 DIBAL(1M, 2 mL)을 가하였다. 상기 생성된 혼합물을 -78 °C에서 2시간 동안 교반한 뒤, NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 킨치하였다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여

과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 n-헥산/에틸 아세테이트 = 19/1을 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 262-III(347 mg, 59% 수율)를 수득하였다.

- [0886] DCM(20 mL) 중의 43-I(363 mg) 용액에 262-III(130 mg), 나트륨 트리아세톡시보로수화물(150 mg), 및 HOAc(60 mg)를 가하였다. 상기 생성된 혼합물을 25 °C에서 15시간 동안 교반한 뒤, NH<sub>4</sub>Cl 수용액(50 mL, 2 M)으로 켄치하였다. 상기 결과 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다(3x50 mL). 상기 추출물을 브라인으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조, 및 여과하였다. 그 뒤 상기 여과액을 농축하였다. 이와 같이 얻어진 상기 잔류물을 실리카 겔 상에 MeOH/DCM = 1/19를 사용한 플래시 크로마토그래피로 정제해 화합물 262-IV(311 mg, 62% 수율)를 수득하였다.
- [0887] 디클로로메탄(3.6 mL) 및 1,4-디옥산(3.6 mL) 중의 화합물 262-IV(196 mg) 용액에 4N HCl/디옥산(1.8 mL) 용액을 가하였다. 상기 반응 혼합물을 15시간 동안 교반하고 농축해 화합물 262의 염산염(135 mg, 87% 수율)을 수득하였다. EI-MS: 636.4 (M+1).
- [0888] 화합물 263의 제조
- [0889] 화합물 241의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 263을 제조하였다. EI-MS: 599.4 (M+1).
- [0890] 화합물 264의 제조
- [0891] 화합물 1의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 264를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.10-8.05 (m, 2H), 7.86 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.60-4.50 (m, 3H), 3.57 (m, 2H), 3.38 (s 3H), 3.22-3.15 (m, 8H), 2.38 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 4H), 2.00-1.82 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 1.43-1.18 (m, 6H); EI-MS: 535.4 (M+1).
- [0892] 화합물 265의 제조
- [0893] 화합물 195의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 265를 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.03-7.93 (m, 3H), 7.84 (t, 1H), 7.48 (d, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.52 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 8H), 2.34 (m, 2H), 2.18-1.61 (m, 11H), 1.43-1.18 (m, 6H); EI-MS: 691.4 (M+1).
- [0894] 화합물 266의 제조
- [0895] 화합물 262의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 266을 제조하였다. EI-MS: 600.4 (M+1).
- [0896] 화합물 267의 제조
- [0897] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 267을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.05 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.20-3.12 (m, 6H), 2.82 (m, 1H), 2.77 (t, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.18-1.80 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.40-1.17 (m, 6H); EI-MS: 680.4 (M+1).
- [0898] 화합물 268의 제조
- [0899] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 268을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.46 (t, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.20-3.06 (m, 6H), 2.81 (m, 1H), 2.78 (t, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.16-1.80 (m, 8H), 1.67 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.40-1.13 (m, 6H); 684.3 (M+1).
- [0900] 화합물 269의 제조
- [0901] 화합물 260 및 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 269를 제조하였다. EI-MS: 664.4 (M+1).
- [0902] 화합물 270의 제조
- [0903] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 270을 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.04-

8.01 (m, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.46-7.42 (m, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.58 (t, 2H), 4.44-4.41 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.40-3.12 (m, 9H), 2.83 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.21-1.80 (m, 8H), 1.70 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.43-1.18 (m, 6H); 636.4 (M+1).

- [0904] 화합물 271의 제조
- [0905] 화합물 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 271을 제조하였다. EI-MS: 664.4 (M+1).
- [0906] 화합물 272의 제조
- [0907] 화합물 258의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 272를 제조하였다. EI-MS: 585.4 (M+1).
- [0908] 화합물 273의 제조
- [0909] 화합물 181 및 63의 제조에 사용된 것과 유사한 방식으로 화합물 273을 제조하였다. EI-MS: 693.4 (M+1).
- [0910] 실시예 2
- [0911] 인간 CXCR4-형질감염 HEK293 세포로부터 제조된 막을 사용한 방사성 리간드 결합 검정
- [0912] 아래에 기술된 방사성 리간드 결합 검정을 사용하여 화학식 (I)의 화합물과 인간 SDF-1 간의 결합 경쟁을 평가하였다.
- [0913] 검정 완충액 40  $\mu$ L (50  $\mu$ M HEPES-NaOH, pH 7.4, 100  $\mu$ M NaCl, 5  $\mu$ M MgCl<sub>2</sub>, 1  $\mu$ M CaCl<sub>2</sub>, 0.5% 소 혈청 알부민) 중의 인간 CXCR4-형질감염 HEK293 세포로부터 제조된 막(2-4  $\mu$ g)을 방사성 표지된 <sup>125</sup>I-SDF-1(0.16 nM) 20  $\mu$ L 및 시험 화합물 20  $\mu$ L와 함께 검정 플레이트(Costar Corning, Cambridge, MA)에서 인큐베이션하였다. 30 °C에서 60분 후, 생성된 반응 혼합물을 96-웰 GF/B 여과 플레이트(Millipore Corp., Billerica, MA)로 이동시켜 인큐베이션을 종료하고 매니폴드를 통해 여과하였다. 상기 플레이트를 빙냉(ice-cold) 세척 완충액(50  $\mu$ M HEPES-NaOH, pH 7.4, 100  $\mu$ M NaCl) 100  $\mu$ L로 4회 세척하였다. 상기 필터에 결합된 방사능을 탐카운트(PerkinElmer Inc., Waltham, MA)로 측정하였다.
- [0914] 놀랍게도, <sup>125</sup>I-SDF-1의 CXCR4로의 결합을 50% 억제하는 데 필요한 농도(IC<sub>50</sub>)는, 시험 화합물 42종의 경우 25 nM 미만이었으며, 시험 화합물 97종은 IC<sub>50</sub> 값 25 내지 100 nM였고, 시험 화합물 104종은 IC<sub>50</sub> 값 100 내지 1000 nM임을 관측하였다.
- [0915] 상기 결과는 화학식 (I)의 화합물들이 CXCR4를 향한 높은 결합 친화도를 가짐을 나타낸다.
- [0916] 인간 CXCR4-형질감염 HEK293 세포를 사용한 칼슘 동원 검정
- [0917] 다음과 같은 칼슘 동원 검정을 사용하여 화학식 (I)의 화합물의 CXCR4에 대한 결합 효능을 시험하였다.
- [0918] 인간 CXCR4-형질감염 HEK293 세포를 Fluo-4의 Fluo-4 Dye(2X)(DIRECT<sup>TM</sup> Calcium Assay Kit, Molecular Probes; Invitrogen, Breda, The Netherlands) 50  $\mu$ L와 함께 10% 소 태아 혈청으로 보충된 둘베코 변형 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle's medium) 40  $\mu$ L 중에서  $2 \times 10^4$  세포/웰의 밀도가 되도록 검정 플레이트에서 인큐베이션하였다. 37 °C에서 60분 후, 상기 세포를 시험 화합물 10  $\mu$ L 및 SDF-1(1 nM) 25  $\mu$ L로 실온에서 처리하였다.
- [0919] 놀랍게도, SDF-1의 CXCR4에 대한 결합을 50% 억제하는 데 필요한 농도(EC<sub>50</sub>)는, 시험 화합물 5종은 100 nM 미만이었으며, 시험 화합물 40종은 100 내지 1000 nM의 EC<sub>50</sub> 값을 보였다.
- [0920] 상기 결과는 화학식 (I)의 화합물들이 CXCR4에 강하게 결합함을 나타낸다.
- [0921] 림프모구 백혈병(CCRF-CEM) 세포를 사용한 주화성 검정
- [0922] 이하의 주화성 검정을 사용하여 화학식 (I)의 화합물에 대한 암세포의 반응을 평가하였다.
- [0923] 10% 소 혈청 알부민으로 보충된 RPMI(Roswell Park Memorial Institute medium) 1640 중의 T-세포 급성 림프모구 백혈병(CCRF-CEM) 세포를 시험 화합물 250  $\mu$ L와 함께 인큐베이션하였다. 상기 검정은 Millicell Hanging Cell Culture Inserts(구멍 크기 5  $\mu$ m; 24웰 플레이트; Millipore, Bedford, MA, USA)를 사용해 실시하였다.

37 °C에서 10분 후, 시험 화합물과 함께 앞서 인큐베이션된 세포 250 μL를 삽입부의 상부 챔버에 2.5 × 10<sup>5</sup> 세포/웰의 밀도로 웰마다 플레이팅하였다. SDF-1(10 nM) 및 시험 화합물을 함유한 배지액 300 μL/구를 삽입부의 하부 챔버에 플레이팅하였다. 37 °C에서 2.5시간 후, 삽입부의 양 챔버의 세포를 유세포분석기(Guava Technologies, Hayward, CA, USA)로 측정하였다.

- [0924] 놀랍게도, 주화성을 50%만큼 억제하는 데 필요한 농도(EC<sub>50</sub>)가, 시험 화합물 33종은 100 nM 미만으로 나타났고, 시험 화합물 20종은 100 내지 1000 nM의 EC<sub>50</sub> 값을 보였다.
- [0925] 상기 결과는 화학식 (I)의 화합물들이 특정한 암세포의 주화성을 억제함에 높은 효능을 가짐을 나타낸다.
- [0926] 실시예 3
- [0927] 마우스에서 줄기세포 동원 평가를 위한 콜로니-형성 검정
- [0928] 줄기/전구 세포 동원 향상 효능을 평가하기 위해 화학식 (I)의 화합물 31종을 다음과 같이 시험하였다.
- [0929] 31종의 화합물 각각을 식염수에 용해해 용액을 형성하였다. 상기 용액을 C57BL/6 수컷 마우스(National Laboratory Animal Center, Taipei, Taiwan)에 피하 투여하였다. 식염수로 처리한 마우스를 대조군으로 사용하였다. 피하 주사 2시간 후 전혈을 채취하여 다음의 항체로 표지하였다: (i) APC-컨쥬게이션된 항-CXCR4(clone 2B11; eBioscience), (ii) FITC-컨쥬게이션된 항-CD34(clone RAM34; eBioscience), (iii) PE-컨쥬게이션된 항-CD133(clone 13A4; eBioscience), (iv) 항-c-키트(clone 2B8; eBioscience), (v) 항-Sca-1(clone D7; eBioscience), (vi) 항-리니지(linage)(Mouse Hematopoietic Lineage Biotin Panel, eBioscience), 및 (vii) 스트렙타비딘 PE-Cy7(eBioscience). 항체 표면 염색 및 유세포분석(Guava Technologies, Hayward, CA, USA)를 사용해 조혈 줄기세포(CD34<sup>+</sup>) 및 내피 전구 세포(CD133<sup>+</sup>)를 정량하였다.
- [0930] 놀랍게도, 상기 시험 화합물들은 식염수 대조군에 비해 CD34<sup>+</sup> 조혈 줄기세포(최대 7.8배) 및 CD133<sup>+</sup> 내피 전구 세포(최대 5.8배)의 말초 혈액으로의 동원을 현저히 향상시켰다. 추가로, CFU-GM 수의 현저한 증가로 입증되었듯이, G-CSF와 배합된 상기 시험 화합물들은 놀랍게도 서로 상승 작용하여 조혈 줄기세포를 동원하는 것으로 밝혀졌다.
- [0931] 상기 결과는 화학식 (I)의 화합물들이 줄기/전구 세포 동원 향상에 높은 효능을 가짐을 나타낸다.
- [0932] 실시예 4
- [0933] 래트의 허혈-재관류 손상 치료
- [0934] 급성 신장 손상 모델, 허혈성 뇌졸중 모델, 및 사지 허혈 모델 모두를 사용하여 허혈-재관류 손상의 치료에 있어서 화학식 (I)의 특정 화합물들의 효능을 평가하였다.
- [0935] 급성 신장 손상(AKI) 모델
- [0936] 화합물 5종 각각을 식염수에 용해해 용액을 형성하였다. 상기 용액을 수컷 Sprague-Dawley 래트(National Laboratory Animal Center, Taipei, Taiwan)에 6 mg/Kg의 용량으로 피하 투여하였다. 상기 피하 주사 40분 후, 양쪽 신장 정맥 및 동맥을 1시간 동안 고정하고 이어서 혈관 클립을 풀어 24시간 재관류를 허용하여 래트의 AKI를 유도하였다. AKI의 유도 24시간 후 전혈을 채취하였다. 신장 손상에 따라 증가하는 두 마커인, 혈액요소소질소(BUN) 및 혈청 크레아티닌(SCR)을 FUJI DRI-CHEM 3500s 분석기(Fujifilm, Tokyo, Japan)를 사용해 측정하였다. 비-AKI 래트와 식염수로 처리한 AKI 래트를 대조군으로 사용하였다.
- [0937] 시험 화합물을 투여한 AKI 래트가 놀랍게도 식염수 처리한 AKI 래트에서 유도된 수준에 비해 각각 20~71% 및 20~76%의 BUN 및 SCR 수준을 가짐이 관측되었다.
- [0938] 상기 결과는 화학식 (I)의 화합물들이 신장 손상의 치료에 높은 효능을 가짐을 나타낸다.
- [0939] 래트의 허혈성 뇌졸중
- [0940] 성체 수컷 Sprague-Dawley 래트(250-300 g)를 포수클로랄(400 mg/kg i.p.)로 마취하였다. 우측 중간대뇌동맥을 폐쇄하고(MCAo) 양쪽 총경동맥(CCA)을 60분 동안 고정해 우측 대뇌피질에 국소 허혈을 일으켰다. 심부 체온은 37 °C로 유지하였다.
- [0941] 화합물 62 및 63과 비히클을 1 mg/kg/d(i.p.)의 용량으로 5일 동안 연속적으로 래트에 투여하였다. 첫 투여는

MCAo 90분 후 주어졌다. MCAo 2일 후 각 동물은 42×42×31 cm 활동 감시 장치 내에 1시간 동안 위치되었다. 상기 감시 장치에는 2.5 cm 간격으로 수평으로 16개 및 수직으로 8개의 적외선 센서가 배치되었다. 동물에 의해 적외선 빔이 끊어진 횟수를 통해 운동 활동을 산출하였다.

- [0942] MCAo 5일 후 경색 크기를 판정하기 위한 TTC 염색을 이전에 문헌(*Brain Research*, volume 1116, issue 1, 2006, pages 159-165)에 기술된 방법으로 실시하였다. 간략히, 래트를 참수하고 뇌를 적출해 2.0 mm 두께 절편으로 썰었다. 상기 뇌 절편을 2% TTC 용액(Sigma-Aldrich) 중에서 15분 동안 실온에서 인큐베이션한 뒤 4% 파라포름알데히드 용액으로 이동해 고정하였다. 디지털 스캐너와 Imagetools 프로그램(University of Texas Health Sciences Center)을 사용해 각 절편의 경색 넓이를 측정하였다. 평균 절편 두께(2 mm)와 조사한 뇌 절편 전체의 경색 넓이의 합을 곱하여 각 동물의 경색 부피를 얻었다.
- [0943] 놀랍게도, 화합물 62 또는 63을 투여받은 래트는 비히클-처리된 동물에 비하여 수평 이동 횟수의 현저한 증가를 보였다. 유사하게, 양 화합물에 의해 수직 이동 횟수가 현저히 증가하였다. 시험 화합물로 치료된 동물은 비히클의 경우에 비하여 경색 부피가 현저히 감소하였다.
- [0944] 상기 결과는 양 화합물 62 및 63이 뇌졸중 동물에 있어 보호 효과를 발휘함을 나타낸다.
- [0945] 마우스의 사지 허혈
- [0946] 우측 대퇴부 동맥을 묶고 절제해 ICR 마우스의 일측 뒷다리 허혈을 유도하였다. 간략히, 자일로카인(2 mg/kg 체중) 및 졸레틸(즉, 해리성 마취제 티레타민/졸라제팜의 1:1 비율; 5 mg/kg 체중)의 복강내 주사로 동물을 마취하였다. 대퇴 동맥의 근부와 원부를 실크 실로 묶고, 혈관의 0.2 센티미터 구획을 제거하였다. 뒷다리 혈관류를 레이저 도플러 관류 영상출력 시스템(Moor Instruments Limited, Devon, UK)으로 수술 전후 및 뒤이어 매주 측정하였다. 수술 후 동물들을 식염수 중의 화합물 4(6 mg/kg/d, 주 2회)로 피하 처리하였다. 7주 실험 종료 후 진정제 없이 경추 탈골로 동물을 희생하였다. 주변광과 온도의 영향을 피하기 위해, 결과는 우측(허혈) 대 좌측(비-허혈) 사지 내 관류의 비로 표현된다.
- [0947] 화합물 4는 놀랍게도 허혈성 뒷다리의 허혈-재관류 손상을 입은 마우스의 혈류를 비히클 대조군에 비하여 20 내지 25% 증가시키는 것으로 관측되었다.
- [0948] 상기 결과는 화합물 4가 사지 허혈 치료에 효과가 있음을 나타낸다.
- [0949] 기타 양태
- [0950] 본 명세서에 개시된 모든 구성은 임의의 배합으로 배합될 수 있다. 본 명세서에 개시된 각각의 구성은 동일, 균등, 또는 유사한 목적을 갖는 대체적인 구성으로 대신할 수 있다. 따라서, 달리 명백히 기술된 바 없다면, 개시된 각각의 구성은 일반적인 일련의 균등 또는 유사한 구성의 예시에 불과하다.
- [0951] 상기의 기재로부터, 당업자는 본 발명의 본질적인 특성을 쉽게 확인할 수 있으며, 그 취지와 범위를 벗어나지 않고, 본 발명에 다양한 변화와 변경을 가하여 다양한 용도와 조건에 적용할 수 있다. 따라서, 다른 양태들 또한 이하의 청구항의 범위 내에 속한다.