



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0046649
(43) 공개일자 2021년04월28일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 513/04 (2006.01) A61K 31/429 (2006.01)
A61K 31/433 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 513/04 (2013.01)
A61K 31/429 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7000867
(22) 출원일자(국제) 2019년08월20일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년01월11일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2019/032335
(87) 국제공개번호 WO 2020/040104
국제공개일자 2020년02월27일
(30) 우선권주장
JP-P-2018-154411 2018년08월21일 일본(JP)</p> | <p>(71) 출원인
교린 세이야꾸 가부시키 가이샤
일본국 도쿄도 지요다쿠 간다 스루가다이 4쵸메 6반치</p> <p>(72) 발명자
키네부치 마사히코
일본국 토치기켄 시모즈가군 노기마치 노기 1848
교린 세이야꾸 가부시키 가이샤 와타라세 리서치 센터 내
콘도 타케카즈
일본국 토치기켄 시모즈가군 노기마치 노기 1848
교린 세이야꾸 가부시키 가이샤 와타라세 리서치 센터 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인아주김장리</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 이환식 헤테로방향환 유도체

(57) 요약

[과제] 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스, 특히 라이노바이러스에 대한 항바이러스 작용을 가진 화합물을 제공한다.

[해결 수단] 일반식 (1)로 표시되는 화합물, 약리학적으로 허용되는 이의 염, 또는 이들의 수화물.

(52) CPC특허분류

A61K 31/433 (2013.01)

A61K 31/4439 (2013.01)

A61P 11/06 (2018.01)

A61P 31/14 (2018.01)

(72) 발명자

오치아이 코지

일본국 토치기켄 시모즈가군 노기마치 노기 1848
교린 세이야꾸 가부시키 가이샤 와타라세 리서치센
터 내

니시가야 요스케

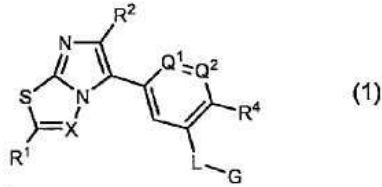
일본국 토치기켄 시모즈가군 노기마치 노기 1848
교린 세이야꾸 가부시키 가이샤 와타라세 리서치센
터 내

명세서

청구범위

청구항 1

하기 일반식 (1)로 표시되는 화합물:



[식 (1) 중,

X는 N 또는 CH를 나타내고;

Q¹은 N 또는 CH를 나타내고;

Q²는 N 또는 CR³을 나타내고;

L은 -SO₂-, -SO₂C(R⁸)₂- 또는 -SO₂NR⁸-을 나타내고;

R¹은 H, C₁-C₆ 알킬기(해당 알킬기는 할로젠 원자, 수산기, C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 알콕시기, 할로C₁-C₆ 알킬기, 사이아노기, 카복실기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹ 및 -C(O)NR^{10,11}로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨), C₃-C₆ 사이클로알킬기(해당 사이클로알킬기는 할로C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 알콕시기, 수산기 및 사이아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨) 또는 C₂-C₆ 알켄일기(해당 알켄일기는 할로젠 원자, C₁-C₆ 알콕시기, 사이아노기, 카복실기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹ 및 -C(O)NR^{10,11}로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;

R²는 C₁-C₆ 알킬기를 나타내고;

R³은 H, C₁-C₆ 알킬기(해당 알킬기는 할로젠 원자, 수산기, C₁-C₆ 알콕시기, 할로C₁-C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹ 및 -C(O)NR^{10,11}로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨), 수산기, C₁-C₆ 알콕시기, 할로C₁-C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹, -C(O)NR^{10,11} 또는 할로젠 원자를 나타내고;

R⁴는 H, 할로젠 원자, C₁-C₆ 알콕시기, 중수소화 C₁-C₆ 알콕시기, C₁-C₆ 알킬기, 할로C₁-C₆ 알킬기, 할로C₁-C₆ 알콕시기, 하이드록시C₁-C₆ 알킬기, 수산기, 사이아노기, -C(O)R⁹, -C(O)NR^{10,11} 또는 NR^{10,11}을 나타내고;

Q²가 CR³인 경우, R³과 R⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고;

G는 -R⁵-R⁶-R⁷, 하이드록시C₁-C₆ 알킬기(해당 하이드록시C₁-C₆ 알킬기는 W¹ 및 W²로 치환되어도 되고, W¹ 및 W²는

각각 독립적으로 수소, C₁~C₆ 알킬기, 중수소화 C₁~C₆ 알킬기, 할로C₁~C₆ 알킬기 및 하이드록시C₁~C₆ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W¹과 W²는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고, W¹과 W²로 환을 형성한 경우에는 환에 할로젠 원자가 하나 또는 복수 치환되어도 됨), C₃~C₆ 사이클로알킬기(해당 C₃~C₆ 사이클로알킬기는 W³ 및 W⁴로 치환되어도 되고, W³ 및 W⁴는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W³과 W⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), C₅~C₈ 바이사이클로알킬기(해당 C₅~C₈ 바이사이클로알킬기는 W³ 및 W⁴로 치환되어도 되고, W³ 및 W⁴는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 옥소기로 이루어지는 군으로부터 선택되고, W³과 W⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 3~10원 헤테로사이클로알킬기(해당 3~10원 헤테로사이클로알킬기는 W³ 및 W⁴로 치환되어도 되고, W³ 및 W⁴는 각각 독립적으로 수소, 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹², -C(O)N(R¹³)₂ 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W³과 W⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), C₁~C₆ 알킬기(해당 C₁~C₆ 알킬기는 W⁵ 및 W⁶로 치환되어도 되고, W⁵ 및 W⁶은 각각 독립적으로 H, 사이아노기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, 카복실기 및 -C(O)N(R¹³)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고, W⁵와 W⁶은 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 페닐기(해당 페닐기는 할로젠 원자, C₁~C₆ 알킬기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, -NR¹⁰R¹¹, -C(O)R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 C₁~C₆ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨) 또는 헤테로아틸기(해당 헤테로아틸기는 할로젠 원자, C₁~C₆ 알킬기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, -NR¹⁰R¹¹, -C(O)R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 C₁~C₆ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;

R⁵는 하이드록시C₁~C₆ 알킬렌기(해당 하이드록시C₁~C₆ 알킬렌기는 W¹ 및 W²로 치환되어도 되고, W¹ 및 W²는 각각 독립적으로 H, C₁~C₆ 알킬기, 중수소화 C₁~C₆ 알킬기, 할로C₁~C₆ 알킬기 및 하이드록시C₁~C₆ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W¹과 W²는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고, W¹과 W²로 환을 형성한 경우에는 환에 할로젠 원자가 하나 또는 복수 치환되어도 됨), C₃~C₆ 사이클로알킬렌기(해당 C₃~C₆ 사이클로알킬렌기는 W³ 및 W⁴로 치환되어도 되고, W³ 및 W⁴는 각각 독립적으로 H, 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W³과 W⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), C₅~C₈ 바이사이클로알킬렌기(해당 C₅~C₈ 바이사이클로알킬렌기는 W³ 및 W⁴로 치환되어도 되고, W³ 및 W⁴는 각각 독립적으로 H, 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W³과 W⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 3~10원 헤테로사이클로알킬렌기(해당 3~10원 헤테로사이클로알킬렌기는 W³ 및 W⁴로 치환되어도 되고, W³ 및 W⁴는 각각 독립적으로 H, 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알킬기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, C₁~C₆ 아실기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹², -C(O)N(R¹³)₂

및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^3 과 W^4 는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), $C_1\sim C_6$ 알킬렌기(해당 $C_1\sim C_6$ 알킬렌기는 W^5 및 W^6 으로 치환되어도 되고, W^5 및 W^6 은 각각 독립적으로 H, 사이아노기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, 카복실기 및 $-C(O)N(R^{13})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^5 와 W^6 은 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 페닐렌기(해당 페닐렌기는 할로젠 원자, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 사이아노기, $C_3\sim C_{10}$ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로 사이클로알킬기, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 $C_1\sim C_6$ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨) 또는 헤테로아릴렌기(해당 헤테로아릴렌기는 할로젠 원자, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 사이아노기, $C_3\sim C_{10}$ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 $C_1\sim C_6$ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;

R^6 은 결합 또는 $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬렌기를 나타내고;

R^7 은 H 또는 수산기를 나타내고;

R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타내고;

R^9 는 H, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기 또는 $C_3\sim C_6$ 사이클로알콕시기를 나타내고;

R^{10} 은 H 또는 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타내고;

R^{11} 은 H 또는 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타내고;

R^{12} 는 H 또는 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타내고;

R^{13} 은, 각각 독립적으로, H, $C_1\sim C_6$ 알킬기 또는 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타낸다].

청구항 2

제1항에 있어서, 일반식 (1) 중, Q^1 은 CH이고, Q^2 는 CR^3 이며, R^3 은 H인, 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 일반식 (1) 중, X는 N인, 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 일반식 (1) 중, R^2 는 메틸기인, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

일반식 (1) 중,

X는 N을 나타내고;

Q^1 은 CH를 나타내고;

Q^2 는 CR^3 을 나타내고;

L은 $-SO_2^-$ 를 나타내고;

R^1 은 $C_1\sim C_6$ 알킬기(해당 알킬기는 할로겐 원자, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 사이아노기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, $-C(O)R^9$ 및 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;

R^2 는 메틸기를 나타내고;

R^3 은 H를 나타내고;

R^4 는 $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알킬기 또는 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타내고;

G는 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기(해당 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기는 W^1 및 W^2 로 치환되어도 되고, W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 H 또는 $C_1\sim C_6$ 알킬기이며, W^1 과 W^2 는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고, W^1 과 W^2 로 환을 형성한 경우에는 환에 할로겐 원자가 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내는, 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, 일반식 (1) 중, R^4 는 $C_1\sim C_6$ 알콕시기인, 화합물.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

일반식 (1) 중,

X는 N을 나타내고;

Q^1 은 CH를 나타내고;

Q^2 는 CR^3 을 나타내고;

L은 $-SO_2^-$, $-SO_2NR^8-$ 또는 $-SO_2C(R^8)_2-$ 를 나타내고;

R^1 은 $C_1\sim C_6$ 알킬기(해당 알킬기는 수산기 또는 $C_1\sim C_6$ 알콕시기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;

R^2 는 메틸기를 나타내고;

R^3 은 H 또는 할로겐 원자를 나타내고;

R^4 는 $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기 또는 할로 $C_1\sim C_6$ 알콕시기를 나타내고;

G는 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기(해당 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기는 W^1 및 W^2 로 치환되어도 되고, W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 H 또는 $C_1\sim C_6$ 알킬기이며, W^1 과 W^2 는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고, W^1 과 W^2 로 환을 형성한 경우에는 환에 할로겐 원자가 하나 또는 복수 치환되어도 됨), $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬기(해당 $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬기는 W^3 및 W^4 로 치환되어도 되고, W^3 및 W^4 는 각각 독립적으로 H, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기 및 $-SO_2R^{12}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^3 과 W^4 는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 3~10원 헤테로사이클로알킬기(해당 3~10원 헤테로사이클로알킬기는 W^3 및 W^4 로 치환되어도 되고, W^3 및 W^4

는 각각 독립적으로 H, 수산기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 -C(O)N(R¹³)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고, W³과 W⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), C₁~C₆ 알킬기(해당 C₁~C₆ 알킬기는 W⁵ 및 W⁶으로 치환되어도 되고, W⁵ 및 W⁶은 각각 독립적으로 H, 사이아노기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, 카복실기 및 -C(O)N(R¹³)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고, W⁵와 W⁶은 서로 결합되어 환을 형성해도 됨) 또는 헤테로아릴기(해당 헤테로아릴기는 할로겐 원자, C₁~C₆ 알킬기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, -NR^{10,11}, -C(O)R⁹, -C(O)NR^{10,11}, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 C₁~C₆ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내는, 화합물.

청구항 8

제1항에 있어서,

일반식 (1) 중,

X는 CH를 나타내고;

Q¹은 N 또는 CH를 나타내고;

Q²은 N 또는 CR³을 나타내고;

L은 -SO₂-, -SO₂NR⁸- 또는 -SO₂C(R⁸)₂-를 나타내고;

R¹은 H, C₁~C₆ 알킬기(해당 알킬기는 할로겐 원자, 수산기, C₁~C₆ 알콕시, 및 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨), C₃~C₆ 사이클로알킬기(해당 사이클로알킬기는 C₁~C₆ 알콕시, 수산기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨) 또는 C₂~C₆ 알켄일기를 나타내고;

R²은 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;

R³은 H 또는 할로겐 원자를 나타내고;

R⁴은 할로겐 원자, C₁~C₆ 알콕시, C₁~C₆ 알킬기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 할로C₁~C₆ 알콕시, 사이아노기 또는 NR^{10,11}을 나타내고;

G는 하이드록시C₁~C₆ 알킬기(해당 하이드록시C₁~C₆ 알킬기는 W¹ 및 W²로 치환되어도 되고, W¹ 및 W²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁~C₆ 알킬기이며, W¹과 W²는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고, W¹과 W²로 환을 형성한 경우에는 환에 할로겐 원자가 하나 또는 복수 치환되어도 됨), C₃~C₆ 사이클로알킬기(해당 C₃~C₆ 사이클로알킬기는 W³ 및 W⁴로 치환되어도 되고, W³ 및 W⁴는 각각 독립적으로 수소, 수산기 또는 C₁~C₆ 알콕시이며, W³과 W⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 3~10원 헤테로사이클로알킬기, 페닐기(해당 페닐기는 할로겐 원자, C₁~C₆ 알킬기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, -NR^{10,11}, -C(O)R⁹, -C(O)NR^{10,11}, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 C₁~C₆ 알콕시)로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨) 또는 헤테로아릴기(해당 헤테로아릴기는 할로겐 원자, C₁~C₆ 알킬기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로C₁~C₆ 알킬기,

시아노노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, -NR^{10,11}, -C(O)R⁹, -C(O)NR^{10,11}, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 C₁~C₆ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;

R⁸은 H 또는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;

R¹⁰은 H 또는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;

R¹¹은 H 또는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내는, 화합물.

청구항 9

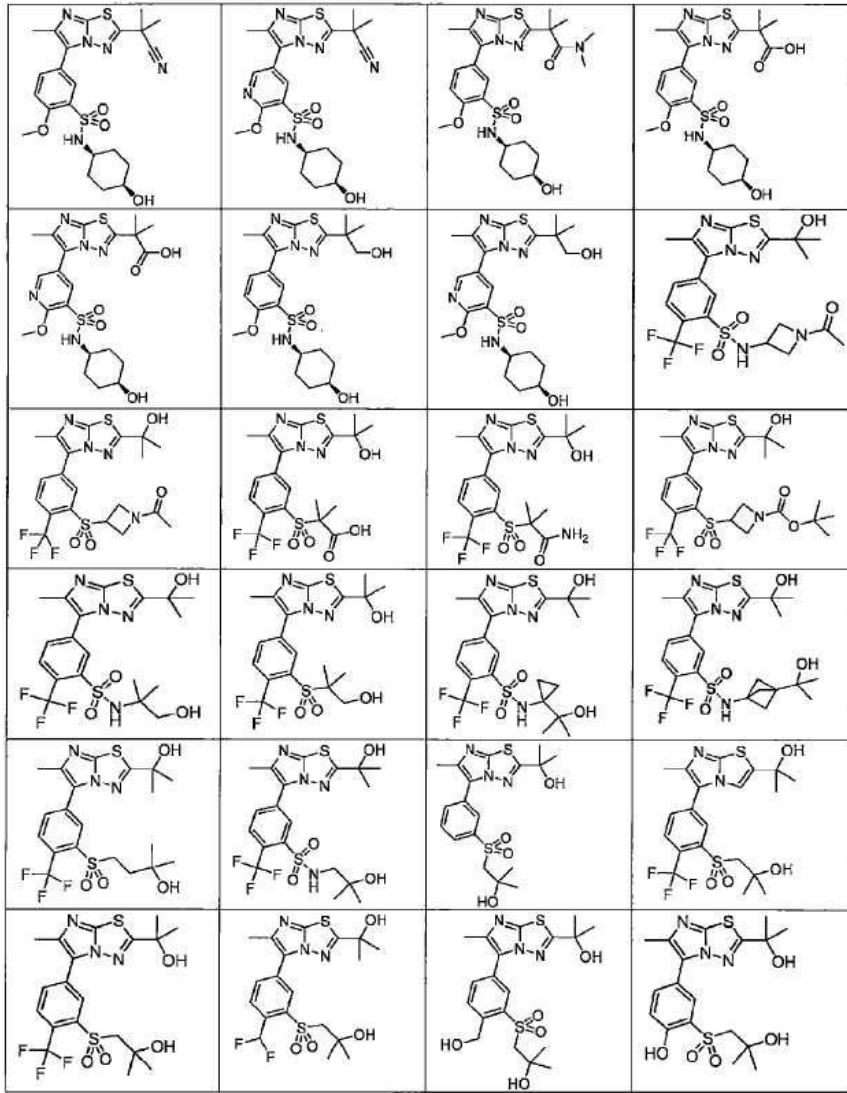
제8항에 있어서, 일반식 (1) 중, Q¹은 CH이고, Q²는 N인, 화합물.

청구항 10

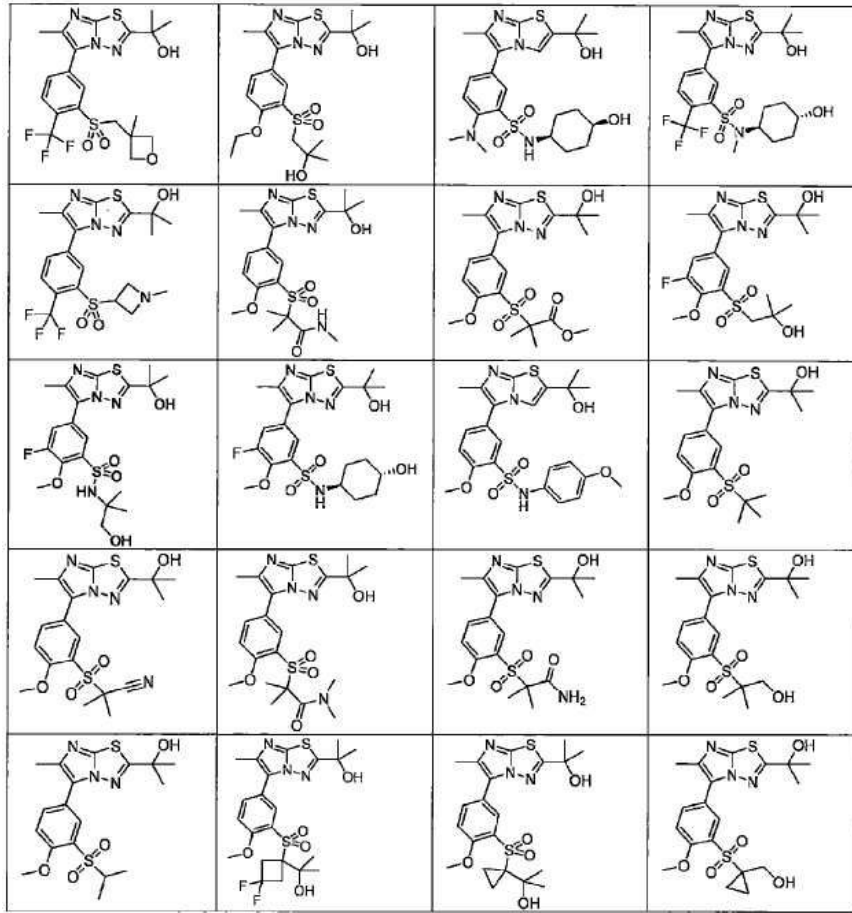
제1항에 있어서, 일반식 (1)로 표시되는 화합물이, 표 1 내지 표 11에 기재되어 있는 화합물 중 어느 하나인, 화합물:

[표 1]

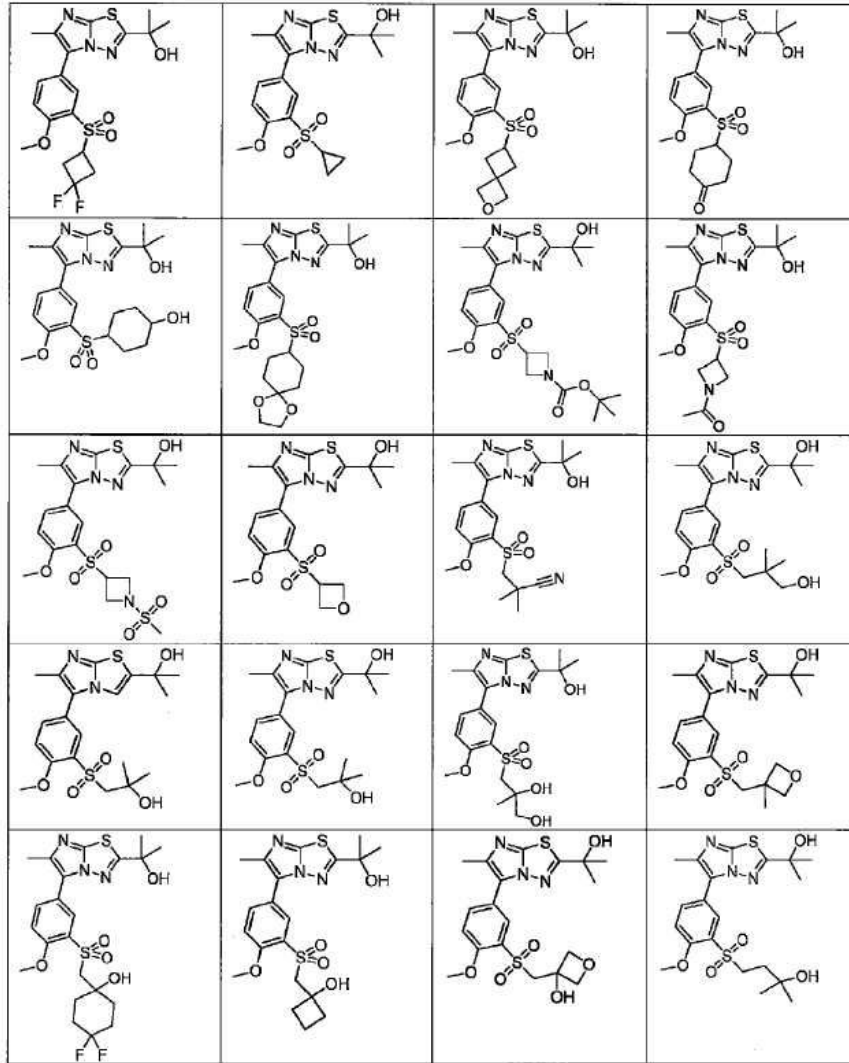
[표 2]



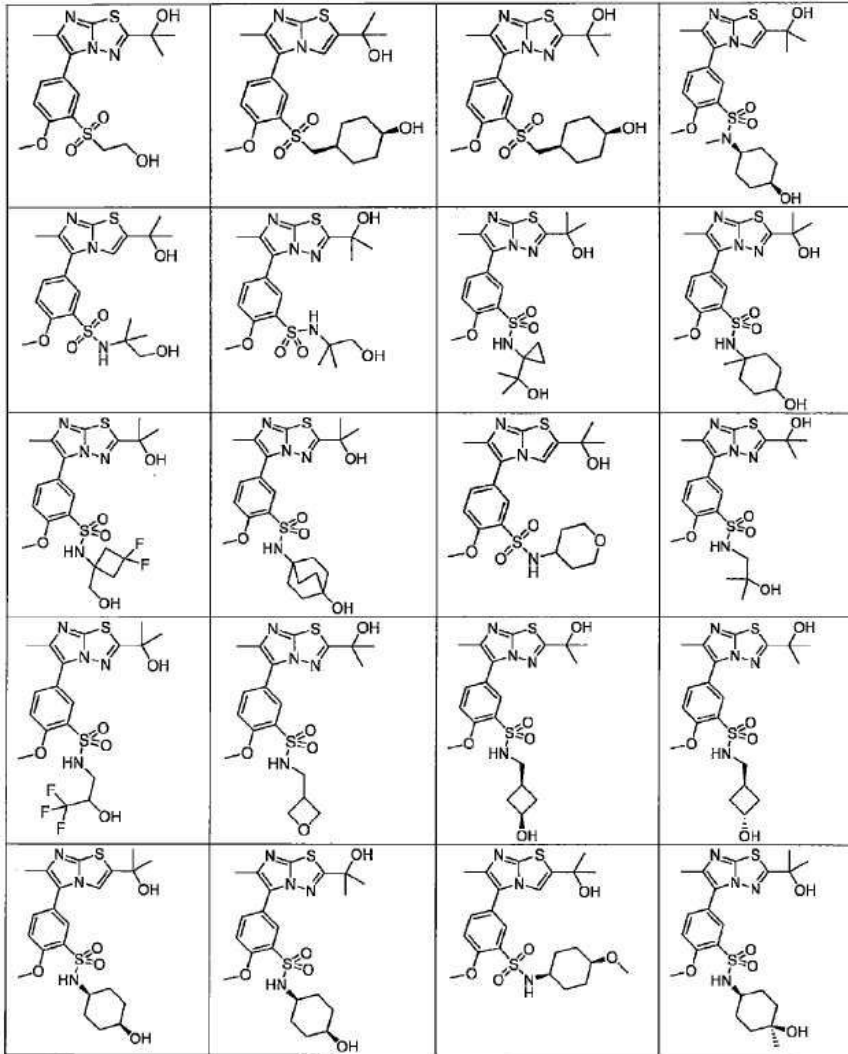
[표 3]



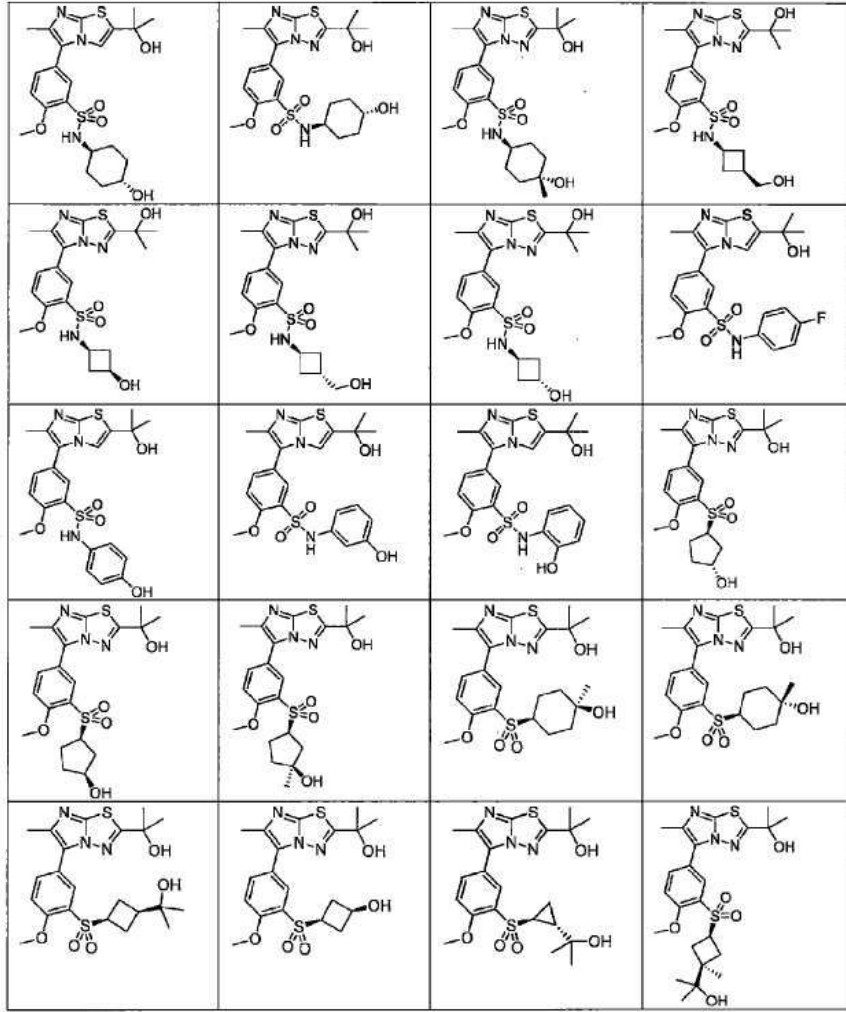
[표 4]



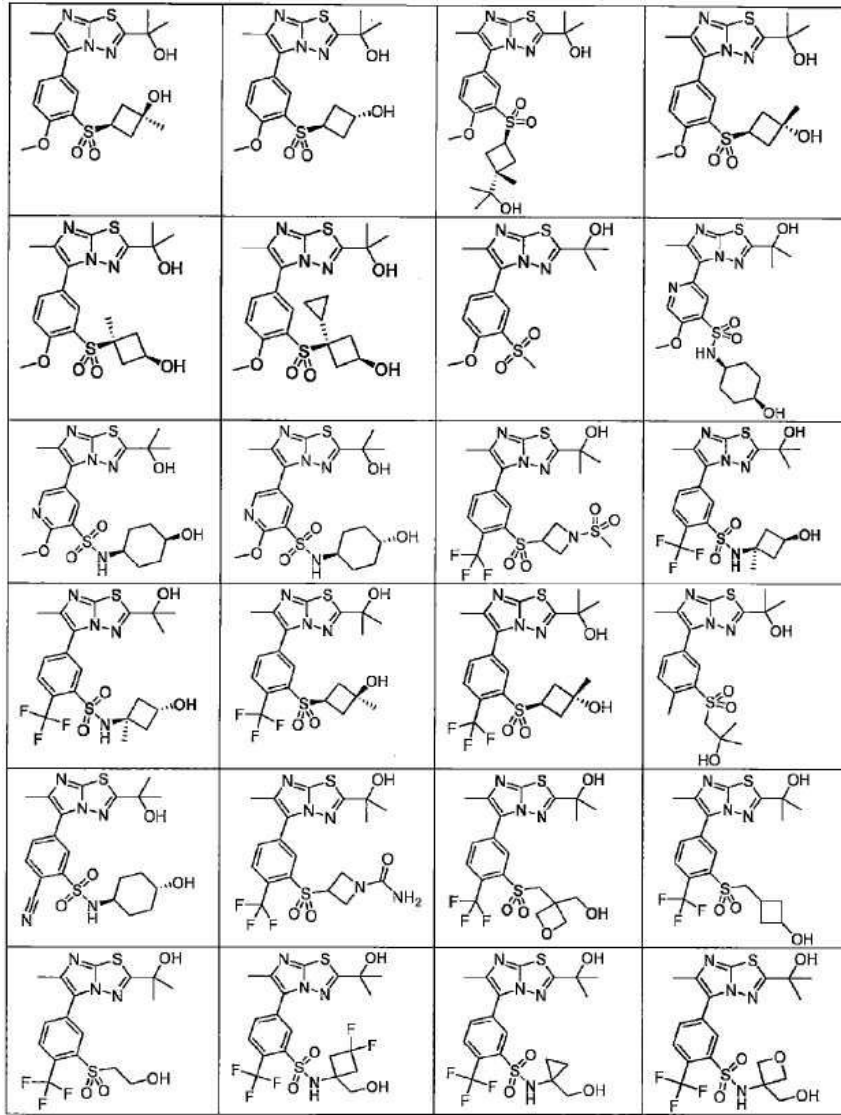
[표 5]



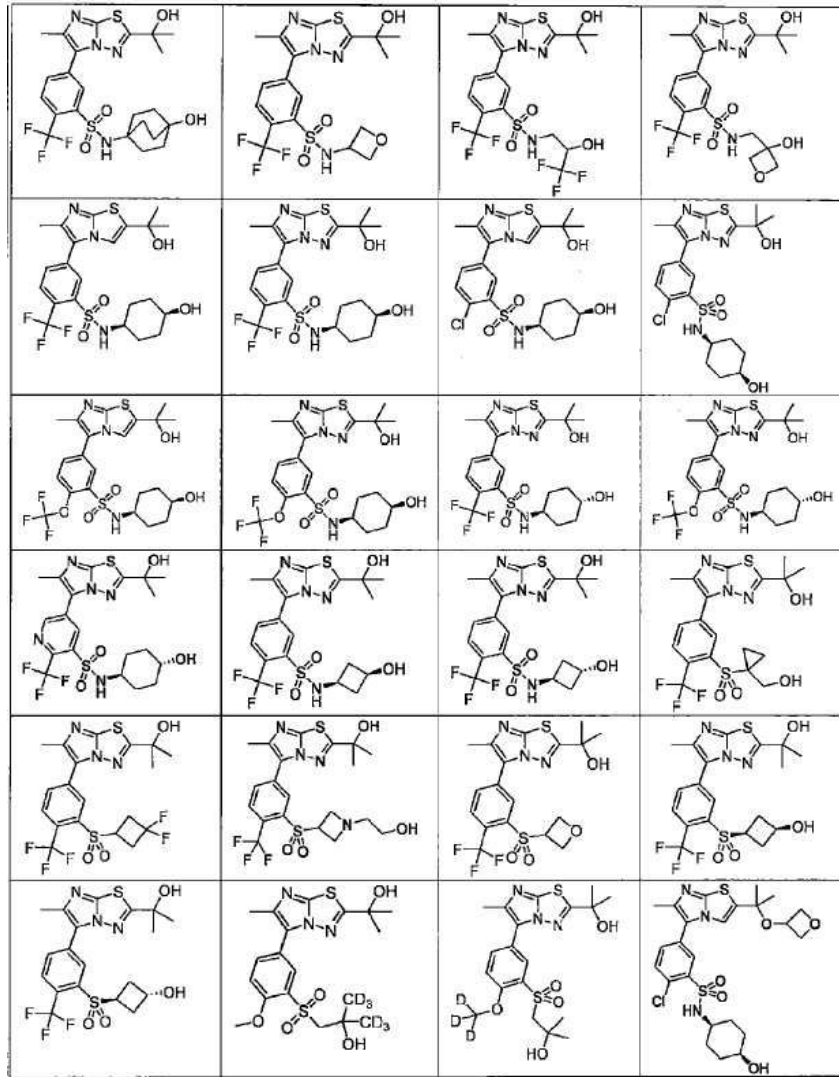
[표 6]



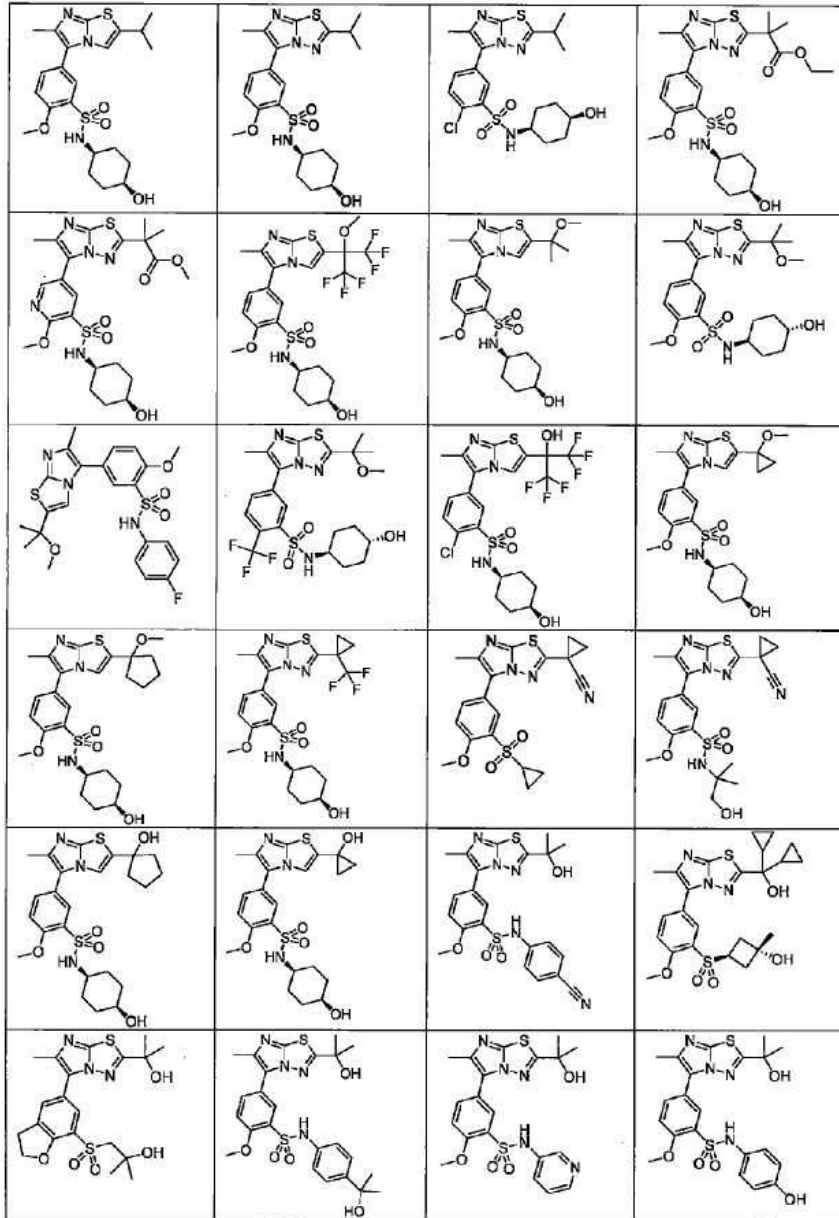
[표 7]



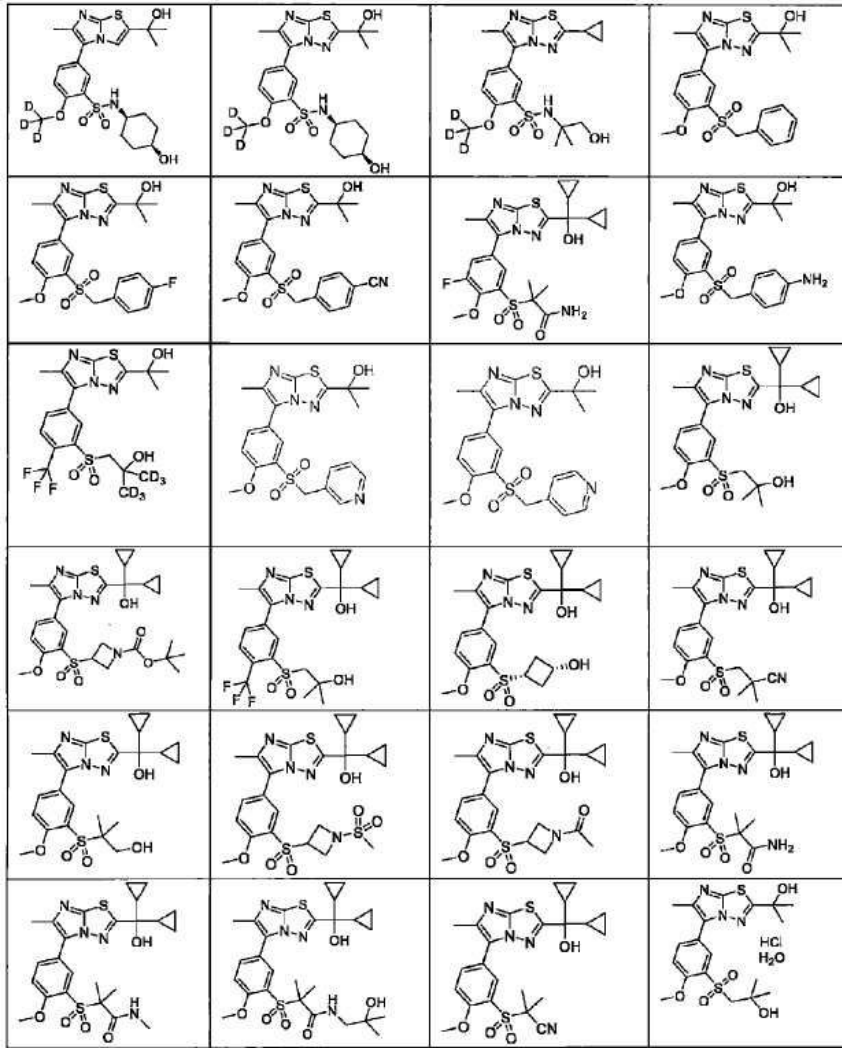
[표 8]



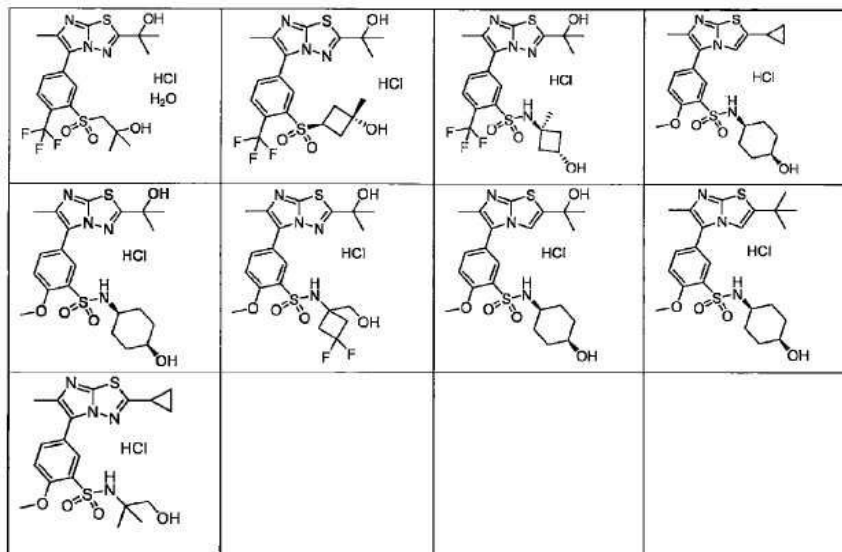
[표 9]



[표 10]



[표 11]



청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 약리학적으로 허용되는 염, 또는 제1항 내지 제10항 중 어

는 한 항에 기재된 화합물 또는 약리학적으로 허용되는 이의 염의 수화물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 유효성분으로서 함유하는 의약.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 유효성분으로서 함유하는 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스에 대한 항바이러스 약.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 투여하는 엔테로바이러스, 라이노바이러스 또는 콕사키바이러스에 의해 야기되는 바이러스 감염증의 치료 또는 예방 방법.

청구항 15

엔테로바이러스, 라이노바이러스 또는 콕사키바이러스에 의해 야기되는 바이러스 감염증의 치료 또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 용도.

청구항 16

엔테로바이러스, 라이노바이러스 또는 콕사키바이러스에 의해 야기되는 바이러스 감염증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 의약 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물을 투여하는 천식 또는 COPD의 악화의 치료 또는 예방 방법.

청구항 18

천식 또는 COPD의 악화의 치료 또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물의 사용.

청구항 19

천식 또는 COPD의 악화의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 의약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 항피코르나바이러스(anti-picornavirus) 작용을 가진 이환식 헤테로방향환 유도체, 또는 이를 함유하는 의약품 조성물 및 이의 의약 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 피코르나바이러스는 피코르나바이러스과(Family Picornaviridae)에 속하는 1개의 양성-가닥의 RNA를 게놈으로서 갖는 RNA 바이러스과의 하나이다. 작은(피코=pico-), RNA 리보핵산(루나=rna) 및 정20면체의 캡시드 단백질로 구성된다. 피코르나바이러스과는, 엔테로바이러스(Enterovirus)속, 헤파토바이러스(Hepatovirus)속, 파레코바이러스(Parechovirus)속, 코부바이러스(Kobuvirus)속, 카디오바이러스(Cardiovirus)속 등으로 분류되고, 이들에 포함되는 많은 바이러스가 인간의 질환에 관여하고 있다.

[0003] 엔테로바이러스속의 바이러스 감염증에서는, 예를 들어, 소아의 엔테로바이러스의 감염에 의해, 급성 기도염, 위장염, 헤르판지나(herpangina), 수족구병, 바이러스성 발진증, 무균성 수막염, 급성 뇌척수염, 급성 소아마비(폴리오(polio)), 심근염, 출혈성 결막염 등을 야기한다. 또한, 라이노바이러스(Rhinovirus)는, 감기(감기 증후군)나 천식 및 COPD(만성 폐쇄성 폐질환)의 악화(exacerbation) 등을 발증시킨다. 헤파토바이러스속의 바이러스

감염증에서는, A형 간염 바이러스에 의해 야기되는 A형 간염 감염증이 알려져 있다. 파레코바이러스속의 인간파레코바이러스 감염증에서는, 위장염(설사, 구토)의 증상이 많고, 이어서 감기 증상(기침, 코)도 잘 생긴다. 드물게 심근염, 무균성 수막염을 일으키는 것이 알려져 있다. 피코르나바이러스과의 코부바이러스속으로 분류되는 아이치바이러스(Aichivirus)는 위장염의 원인 바이러스인 것이 알려져 있다.

[0004] 이와 같이 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스는, 그 바이러스 중에 상응한 여러 가지 질병을 야기하는 병원체로서 알려져 있다.

[0005] 한편으로, 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스 감염증에 대한 치료약은, 아직 개발되어 있지 않다. 항피코르나바이러스 작용을 가진 화합물로서는, 플레코나릴(Pleconaril)(3-(3,5-다이메틸-4-(3-(3-메틸아이스옥사졸-5-일)프로폭시)페닐)-5-(트라이플루오로메틸)-1,2,4-옥사졸)(특허문헌 1) 및 엔비록심(enviroxime)(2-아미노-1-(아이소프로필셀포닐)-6-벤즈이미다졸페닐케톤옥심)(특허문헌 2)이 보고되어 있다. 그러나, 이들 화합물은, 임상상 사용되고 있지 않고, 또 본 발명의 화합물과는 구조가 다르다.

[0006] 또한 지금까지 이환식 헤테로방향환 골격을 포함하는 항바이러스 약으로서, 예를 들면, 이미다조피라진류(비특허문헌 1) 등이 알려져 있지만, 본 발명의 화합물과는 구조가 다르다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) JPH06-49066 A
- (특허문헌 0002) US 4118742 B

비특허문헌

- [0008] (비특허문헌 0001) ACS Med. Chem. Lett., 2013, 4, 585.

발명의 내용

해결하려는 과제

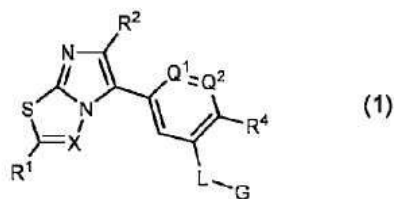
[0009] 현재, 전술한 바와 같이 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스 감염증에 대한 치료약은, 아직 개발되어 있지 않다. 본 발명의 목적은, 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스, 특히 라이노바이러스에 대한 항바이러스 작용을 가진 화합물을 제공하는 것에 있다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명자들은, 예의 연구를 행한 결과, 하기 일반식 (1)로 표시되는 이환식 헤테로방향환 화합물(이하, 화합물 (1)이라고 할 경우도 있음)이 강력한 항피코르나바이러스 작용을 지니고, 의약으로서 충분히 만족할 수 있는 것을 찾아내어, 본 발명을 완성하였다.

[0011] 즉, 본 발명은, 하기와 같다.

[0012] [1] 하기 일반식 (1)로 표시되는 화합물:



[0013]

[0014] [식 (1) 중,

- [0015] X는 N 또는 CH를 나타내고;
- [0016] Q¹은 N 또는 CH를 나타내고;
- [0017] Q²는 N 또는 CR³을 나타내고;
- [0018] L은 -SO₂-, -SO₂C(R⁸)₂- 또는 -SO₂NR⁸-을 나타내고;
- [0019] R¹은 H, C₁~C₆ 알킬기(해당 알킬기는 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, 카복실기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹ 및 -C(O)NR¹⁰R¹¹로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨), C₃~C₆ 사이클로알킬기(해당 사이클로알킬기는 할로C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기, 수산기 및 사이아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨) 또는 C₂~C₆ 알켄일기(해당 알켄일기는 할로젠 원자, C₁~C₆ 알콕시기, 사이아노기, 카복실기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹ 및 -C(O)NR¹⁰R¹¹로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;
- [0020] R²는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;
- [0021] R³은 H, C₁~C₆ 알킬기(해당 알킬기는 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알콕시기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹ 및 -C(O)NR¹⁰R¹¹로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨), 수산기, C₁~C₆ 알콕시기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹ 또는 할로젠 원자를 나타내고;
- [0022] R⁴는 H, 할로젠 원자, C₁~C₆ 알콕시기, 중수소화 C₁~C₆ 알콕시기, C₁~C₆ 알킬기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 할로C₁~C₆ 알콕시기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, 수산기, 사이아노기, -C(O)R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹ 또는 NR¹⁰R¹¹을 나타내고;
- [0023] Q²가 CR³인 경우, R³과 R⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고;
- [0024] G는 -R⁵-R⁶-R⁷, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기(해당 하이드록시C₁~C₆ 알킬기는 W¹ 및 W²로 치환되어도 되고, W¹ 및 W²는 각각 독립적으로 H, C₁~C₆ 알킬기, 중수소화 C₁~C₆ 알킬기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W¹과 W²는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고, W¹과 W²로 환을 형성한 경우에는 환에 할로젠 원자가 하나 또는 복수 치환되어도 됨), C₃~C₆ 사이클로알킬기(해당 C₃~C₆ 사이클로알킬기는 W³ 및 W⁴로 치환되어도 되고, W³ 및 W⁴는 각각 독립적으로 H, 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W³과 W⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), C₅~C₈ 바이사이클로알킬기(해당 C₅~C₈ 바이사이클로알킬기는 W³ 및 W⁴로 치환되어도 되고, W³ 및 W⁴는 각각 독립적으로 H, 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W³과 W⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 3~10원 헤테로사이클로알킬기(해당 3~10원 헤테로사이클로알킬기는 W³ 및 W⁴

로 치환되어도 되고, W^3 및 W^4 는 각각 독립적으로 H, 할로겐 원자, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})_2$ 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^3 과 W^4 는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), $C_1\sim C_6$ 알킬기(해당 $C_1\sim C_6$ 알킬기는 W^5 및 W^6 으로 치환되어도 되고, W^5 및 W^6 은 각각 독립적으로 H, 사이아노기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, 카복실기 및 $-C(O)N(R^{13})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^5 와 W^6 은 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 페닐기(해당 페닐기는 할로겐 원자, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 사이아노기, $C_3\sim C_{10}$ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, $-NR^{10,11}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^{10,11}$, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 $C_1\sim C_6$ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨) 또는 헤테로아릴기(해당 헤테로아릴기는 할로겐 원자, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 사이아노기, $C_3\sim C_{10}$ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, $-NR^{10,11}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^{10,11}$, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 $C_1\sim C_6$ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;

[0025]

R^5 는 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬렌기(해당 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬렌기는 W^1 및 W^2 로 치환되어도 되고, W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 H, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 중수소화 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^1 과 W^2 는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고, W^1 과 W^2 로 환을 형성한 경우에는 환에 할로겐 원자가 하나 또는 복수 치환되어도 됨), $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬렌기(해당 $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬렌기는 W^3 및 W^4 로 치환되어도 되고, W^3 및 W^4 는 각각 독립적으로 H, 할로겐 원자, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^3 과 W^4 는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), $C_5\sim C_8$ 바이사이클로알킬렌기(해당 $C_5\sim C_8$ 바이사이클로알킬렌기는 W^3 및 W^4 로 치환되어도 되고, W^3 및 W^4 는 각각 독립적으로 H, 할로겐 원자, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^3 과 W^4 는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 3~10원 헤테로사이클로알킬렌기(해당 3~10원 헤테로사이클로알킬렌기는 W^3 및 W^4 로 치환되어도 되고, W^3 및 W^4 는 각각 독립적으로 H, 할로겐 원자, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_3\sim C_{10}$ 사이클로알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})_2$ 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^3 과 W^4 는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), $C_1\sim C_6$ 알킬렌기(해당 $C_1\sim C_6$ 알킬렌기는 W^5 및 W^6 으로 치환되어도 되고, W^5 및 W^6 은 각각 독립적으로 H, 사이아노기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, 카복실기 및 $-C(O)N(R^{13})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^5 와 W^6 은 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 페닐렌기(해당 페닐렌기는 할로겐 원자, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 사이아노기, $C_3\sim C_{10}$ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, $-NR^{10,11}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^{10,11}$, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 $C_1\sim C_6$ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨) 또는 헤테로아릴렌기(해당 헤테로아릴렌기는 할로겐 원자, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 사이아노기, $C_3\sim C_{10}$ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, $-NR^{10,11}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^{10,11}$, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐

기, $-SO_2R^{12}$ 및 $C_1\sim C_6$ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;

- [0026] R^6 은 결합 또는 $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬렌기를 나타내고;
- [0027] R^7 은 H 또는 수산기를 나타내고;
- [0028] R^8 은 각각 독립적으로 H 또는 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타내고;
- [0029] R^9 는 H, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기 또는 $C_3\sim C_6$ 사이클로알콕시기를 나타내고;
- [0030] R^{10} 은 H 또는 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타내고;
- [0031] R^{11} 은 H 또는 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타내고;
- [0032] R^{12} 는 H 또는 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타내고;
- [0033] R^{13} 은, 각각 독립적으로, H, $C_1\sim C_6$ 알킬기 또는 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타냄].
- [0034] [2] 일반식 (1) 중, Q^1 은 CH이고, Q^2 는 CR^3 이며, R^3 은 H인, [1]에 기재된 화합물.
- [0035] [3] 일반식 (1) 중, X는 N인, [1]에 기재된 화합물.
- [0036] [4] 일반식 (1) 중, R^2 는 메틸기인, [1] 내지 [3]에 기재된 화합물.
- [0037] [5] 일반식 (1) 중,
- [0038] X는 N을 나타내고;
- [0039] Q^1 은 CH를 나타내고;
- [0040] Q^2 는 CR^3 을 나타내고;
- [0041] L은 $-SO_2-$ 를 나타내고;
- [0042] R^1 은 $C_1\sim C_6$ 알킬기(해당 알킬기는 할로젠 원자, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 사이아노기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, $-C(O)R^9$ 및 $-C(O)NR^{10,11}$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;
- [0043] R^2 는 메틸기를 나타내고;
- [0044] R^3 은 H를 나타내고;
- [0045] R^4 는 $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알킬기 또는 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타내고;
- [0046] G는 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기(해당 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기는 W^1 및 W^2 로 치환되어도 되고, W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 H 또는 $C_1\sim C_6$ 알킬기이며, W^1 과 W^2 는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고, W^1 과 W^2 로 환을 형성한 경우에는 환에 할로젠 원자가 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내는, [1] 내지 [4]에 기재된 화합물.
- [0047] [6] 일반식 (1) 중, R^4 는 $C_1\sim C_6$ 알콕시기인, [5]에 기재된 화합물.
- [0048] [7] 일반식 (1) 중,

- [0049] X는 N을 나타내고;
- [0050] Q¹은 CH를 나타내고;
- [0051] Q²는 CR³을 나타내고;
- [0052] L은 -SO₂-, -SO₂NR⁸- 또는 -SO₂C(R⁸)₂-를 나타내고;
- [0053] R¹은 C₁-C₆ 알킬기(해당 알킬기는 수산기 또는 C₁-C₆ 알콕시기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;
- [0054] R²는 메틸기를 나타내고;
- [0055] R³은 H 또는 할로젠 원자를 나타내고;
- [0056] R⁴는 C₁-C₆ 알콕시기, C₁-C₆ 알킬기, 할로C₁-C₆ 알킬기 또는 할로C₁-C₆ 알콕시기를 나타내고;
- [0057] G는 하이드록시C₁-C₆ 알킬기(해당 하이드록시C₁-C₆ 알킬기는 W¹ 및 W²로 치환되어도 되고, W¹ 및 W²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁-C₆ 알킬기이며, W¹과 W²는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고, W¹과 W²로 환을 형성한 경우에는 환에 할로젠 원자가 하나 또는 복수 치환되어도 됨), C₃-C₆ 사이클로알킬기(해당 C₃-C₆ 사이클로알킬기는 W³ 및 W⁴로 치환되어도 되고, W³ 및 W⁴는 각각 독립적으로 H, 수산기, C₁-C₆ 알킬기, 및 C₁-C₆ 아실기, 하이드록시C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹²로 이루어진 군으로부터 선택되고, W³과 W⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 3~10원 헤테로사이클로알킬기(해당 3~10원 헤테로사이클로알킬기는 W³ 및 W⁴로 치환되어도 되고, W³ 및 W⁴는 각각 독립적으로 H, 수산기, C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 아실기, 하이드록시C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 -C(O)N(R¹³)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고, W³과 W⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), C₁-C₆ 알킬기(해당 C₁-C₆ 알킬기는 W⁵ 및 W⁶로 치환되어도 되고, W⁵ 및 W⁶은 각각 독립적으로 H, 사이아노기, 하이드록시C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 알콕시카보닐기, 카복실기 및 -C(O)N(R¹³)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고, W⁵와 W⁶은 서로 결합되어 환을 형성해도 됨) 또는 헤테로아틸기(해당 헤테로아틸기는 할로젠 원자, C₁-C₆ 알킬기, 하이드록시C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로C₁-C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, -NR¹⁰R¹¹, -C(O)R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, C₁-C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 C₁-C₆ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내는, [1] 내지 [4]에 기재된 화합물.
- [0058] [8] 일반식 (1) 중,
- [0059] X는 CH를 나타내고;
- [0060] Q¹은 N 또는 CH를 나타내고;
- [0061] Q²는 N 또는 CR³을 나타내고;
- [0062] L은 -SO₂-, -SO₂NR⁸- 또는 -SO₂C(R⁸)₂-를 나타내고;
- [0063] R¹은 H, C₁-C₆ 알킬기(해당 알킬기는 할로젠 원자, 수산기, C₁-C₆ 알콕시기, 및 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨), C₃-C₆ 사이클로알킬기(해당 사이클로알킬기는 C₁-C₆ 알콕시기 및 수산기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)

또는 C₂~C₆ 알켄일기를 나타내고;

[0064] R²는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;

[0065] R³은 H 또는 할로겐 원자를 나타내고;

[0066] R⁴는 할로겐 원자, C₁~C₆ 알콕시기, C₁~C₆ 알킬기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 할로C₁~C₆ 알콕시기, 사이아노기 또는 NR¹⁰R¹¹을 나타내고;

[0067] G는 하이드록시C₁~C₆ 알킬기(해당 하이드록시C₁~C₆ 알킬기는 W¹ 및 W²로 치환되어도 되고, W¹ 및 W²는 각각 독립적으로 H 또는 C₁~C₆ 알킬기이며, W¹과 W²는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고, W¹과 W²로 환을 형성한 경우에는 환에 할로겐 원자가 하나 또는 복수 치환되어도 됨), C₃~C₆ 사이클로알킬기(해당 C₃~C₆ 사이클로알킬기는 W³ 및 W⁴로 치환되어도 되고, W³ 및 W⁴는 각각 독립적으로 H, 수산기 또는 C₁~C₆ 알콕시기이며, W³과 W⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 3~10원 헤테로사이클로알킬기, 페닐기(해당 페닐기는 할로겐 원자, C₁~C₆ 알킬기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, -NR¹⁰R¹¹, -C(O)R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 C₁~C₆ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)또는 헤테로아릴기(해당 헤테로아릴기는 할로겐 원자, C₁~C₆ 알킬기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, -NR¹⁰R¹¹, -C(O)R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 C₁~C₆ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;

[0068] R⁸은 H 또는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;

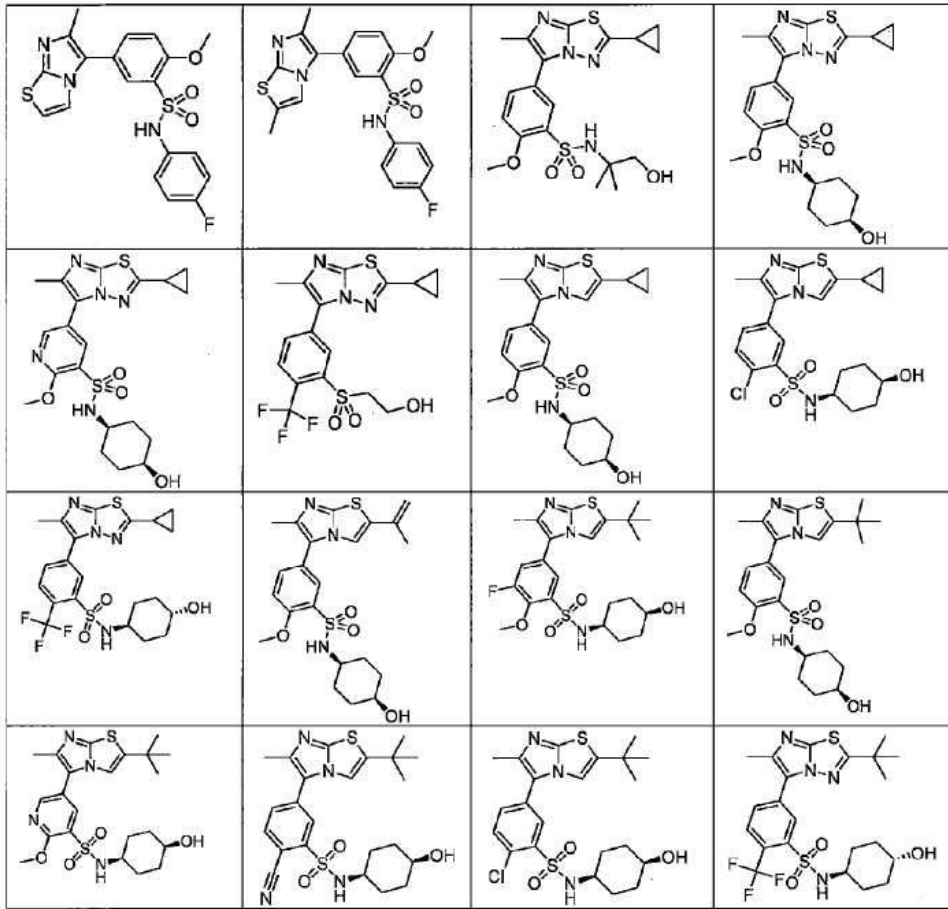
[0069] R¹⁰은 H 또는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;

[0070] R¹¹은 H 또는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내는, [1]에 기재된 화합물.

[0071] [9] 일반식 (1) 중, Q¹은 CH이고, Q²는 N인, [8]에 기재된 화합물.

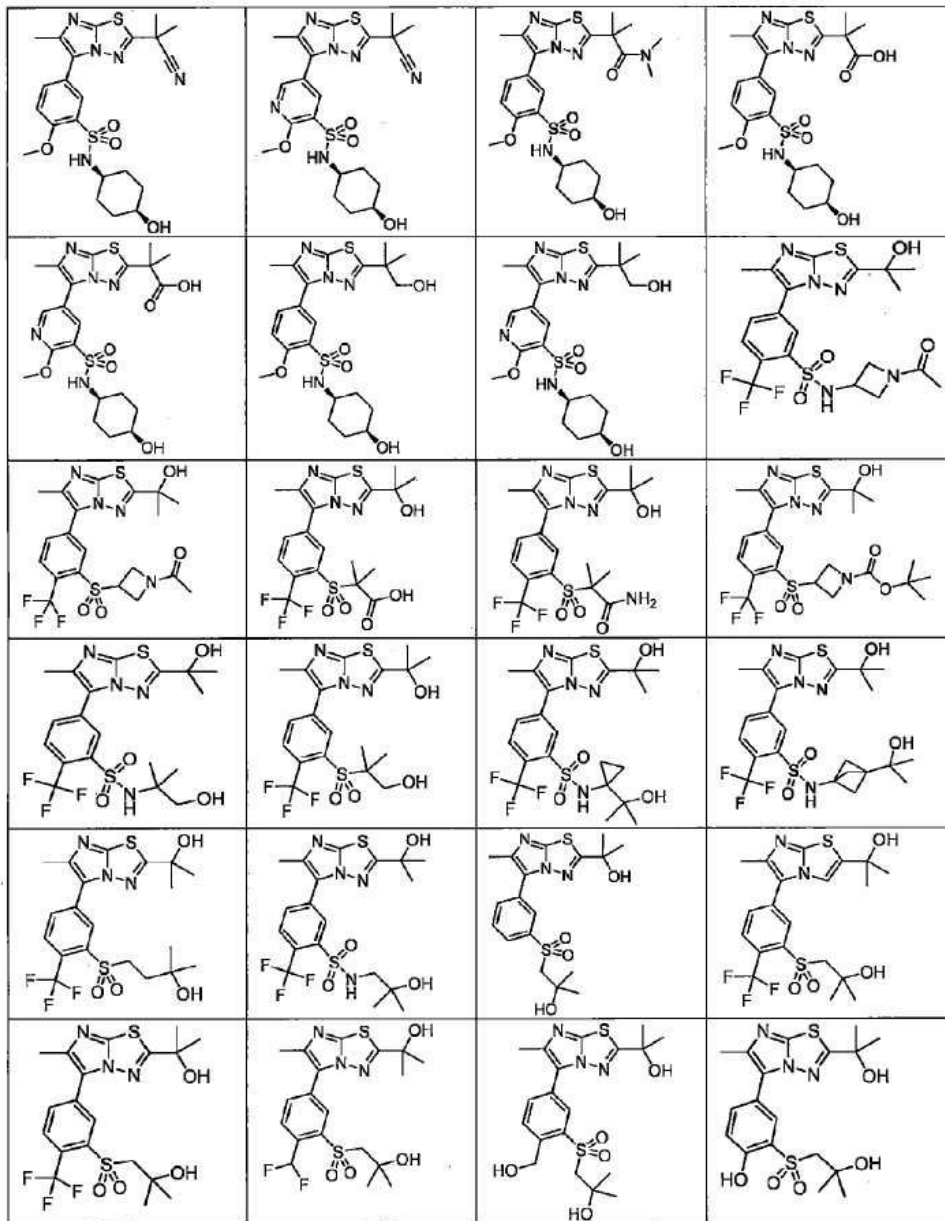
[0072] [10] 상기 일반식 (1)로 표시되는 화합물이, 표 1 내지 표 11에 기재되어 있는 화합물 중 어느 하나인, 청구항 1에 기재된 화합물.

표 1



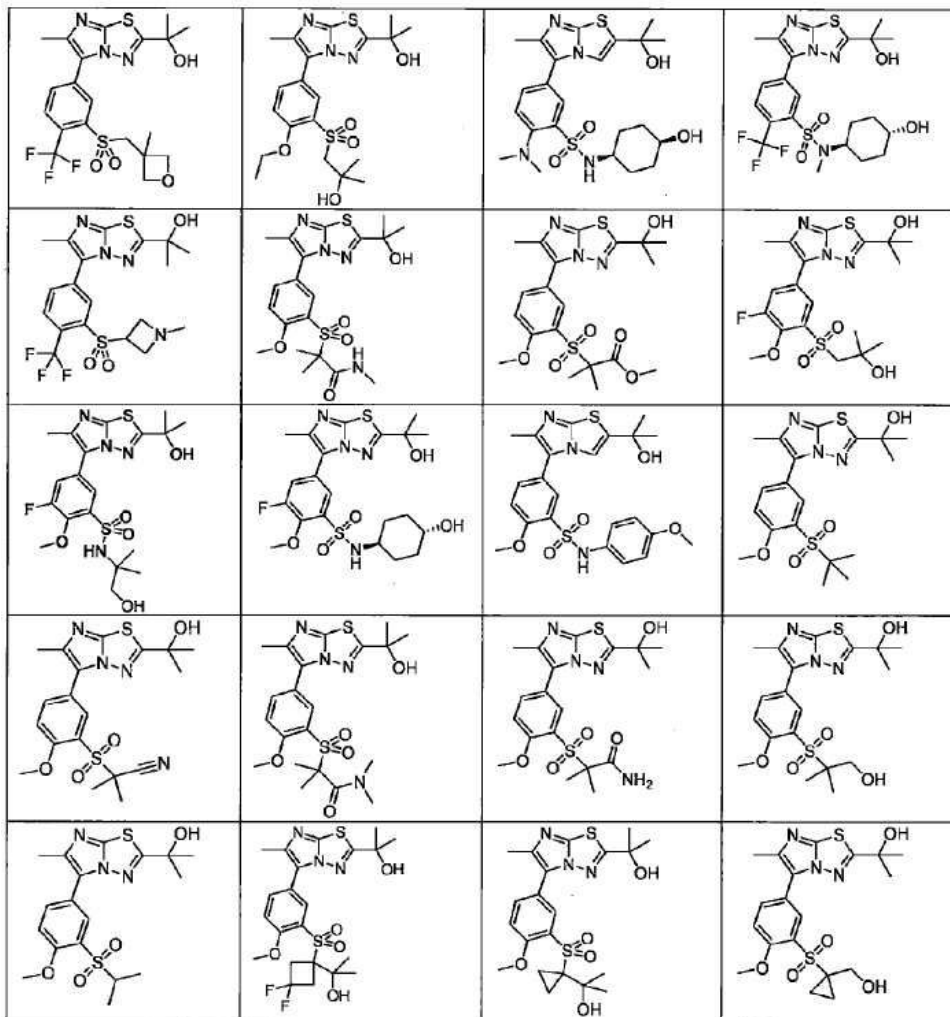
[0073]

표 2



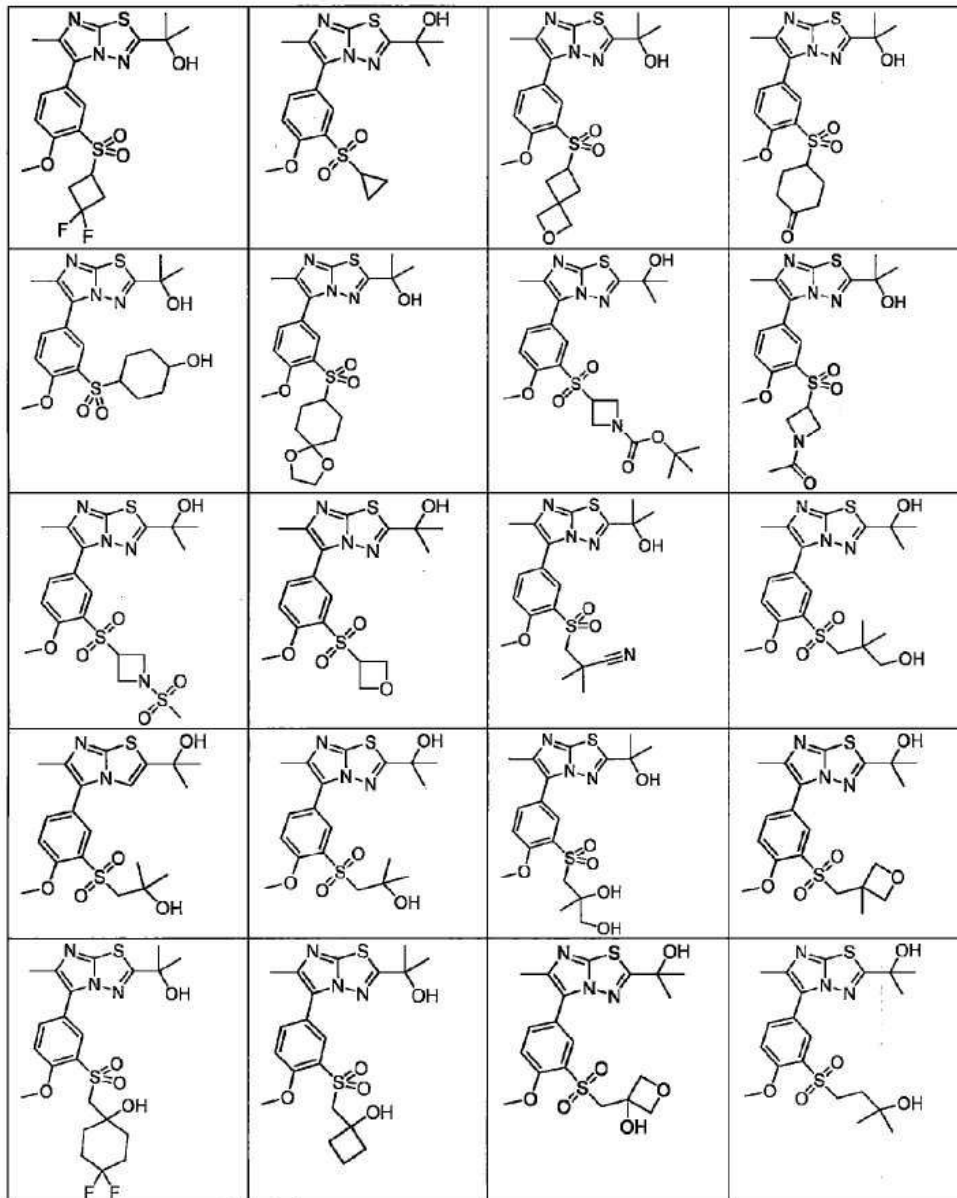
[0074]

표 3



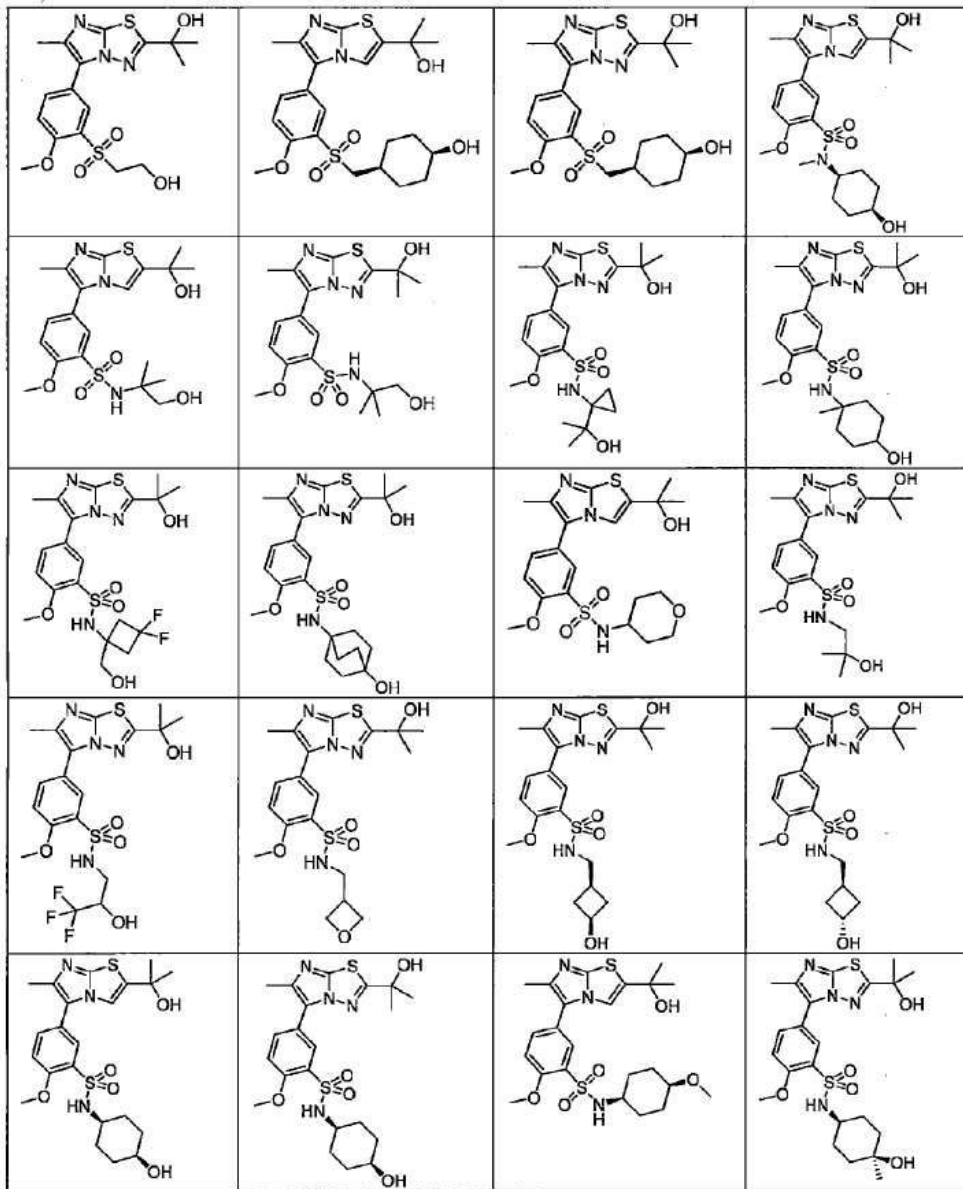
[0075]

표 4



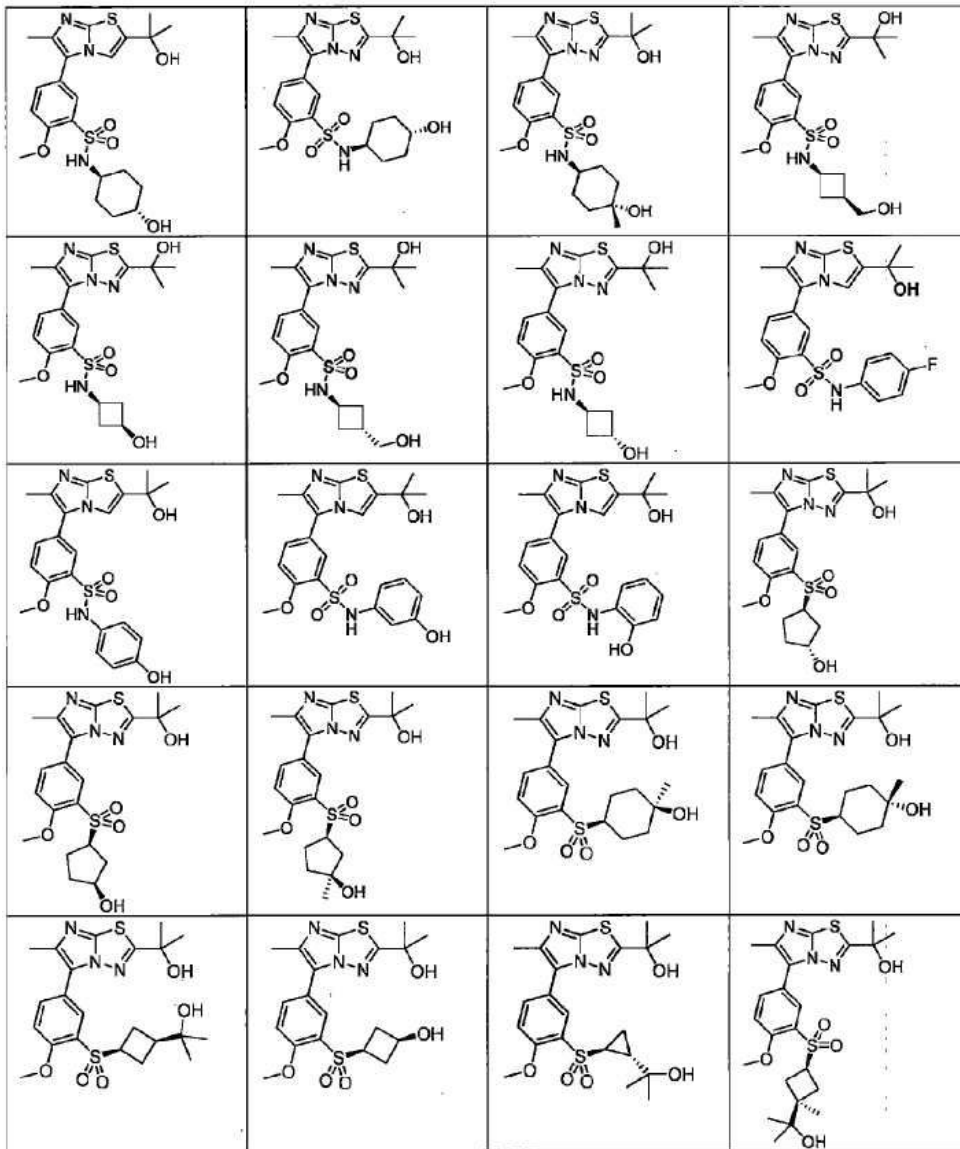
[0076]

표 5



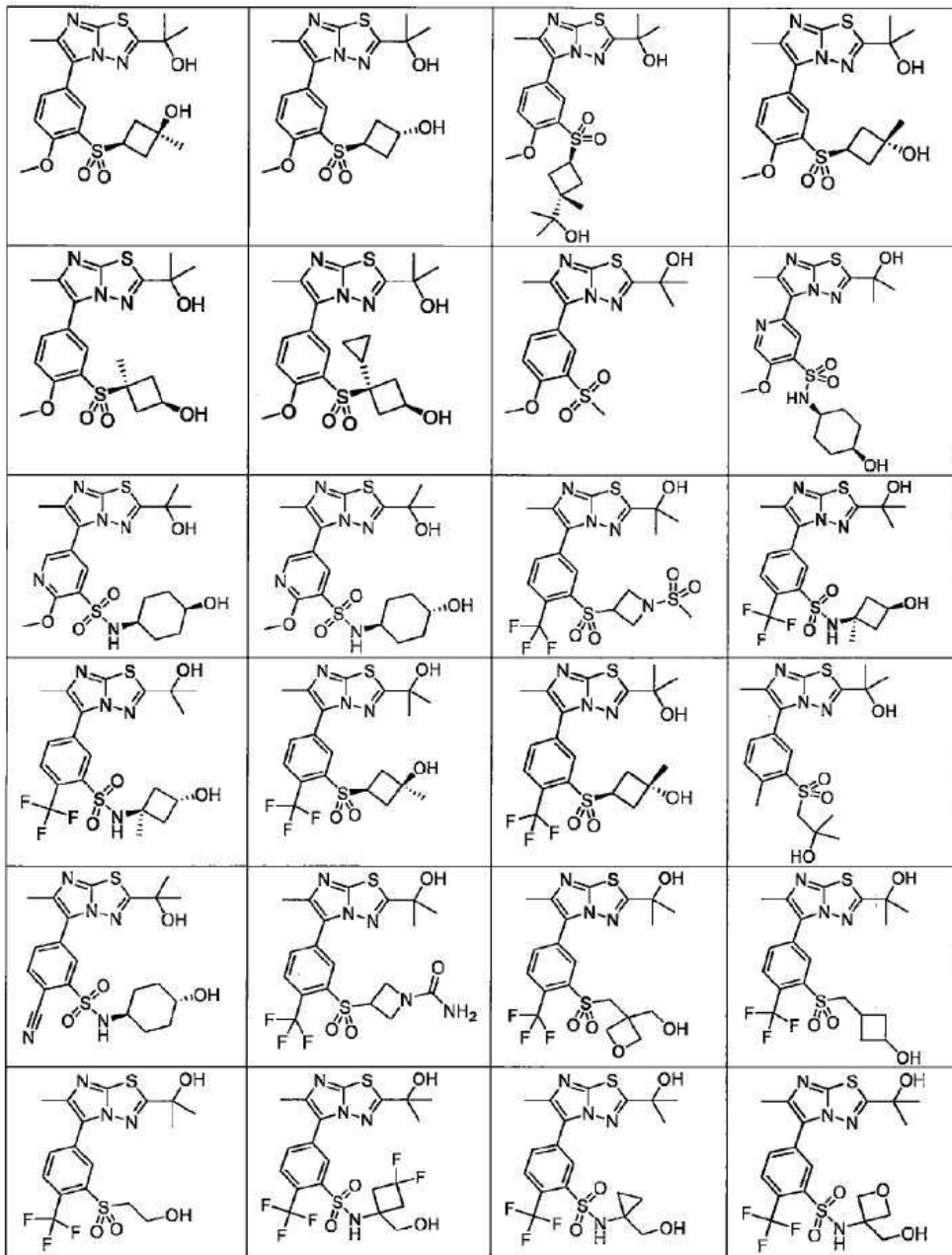
[0077]

표 6



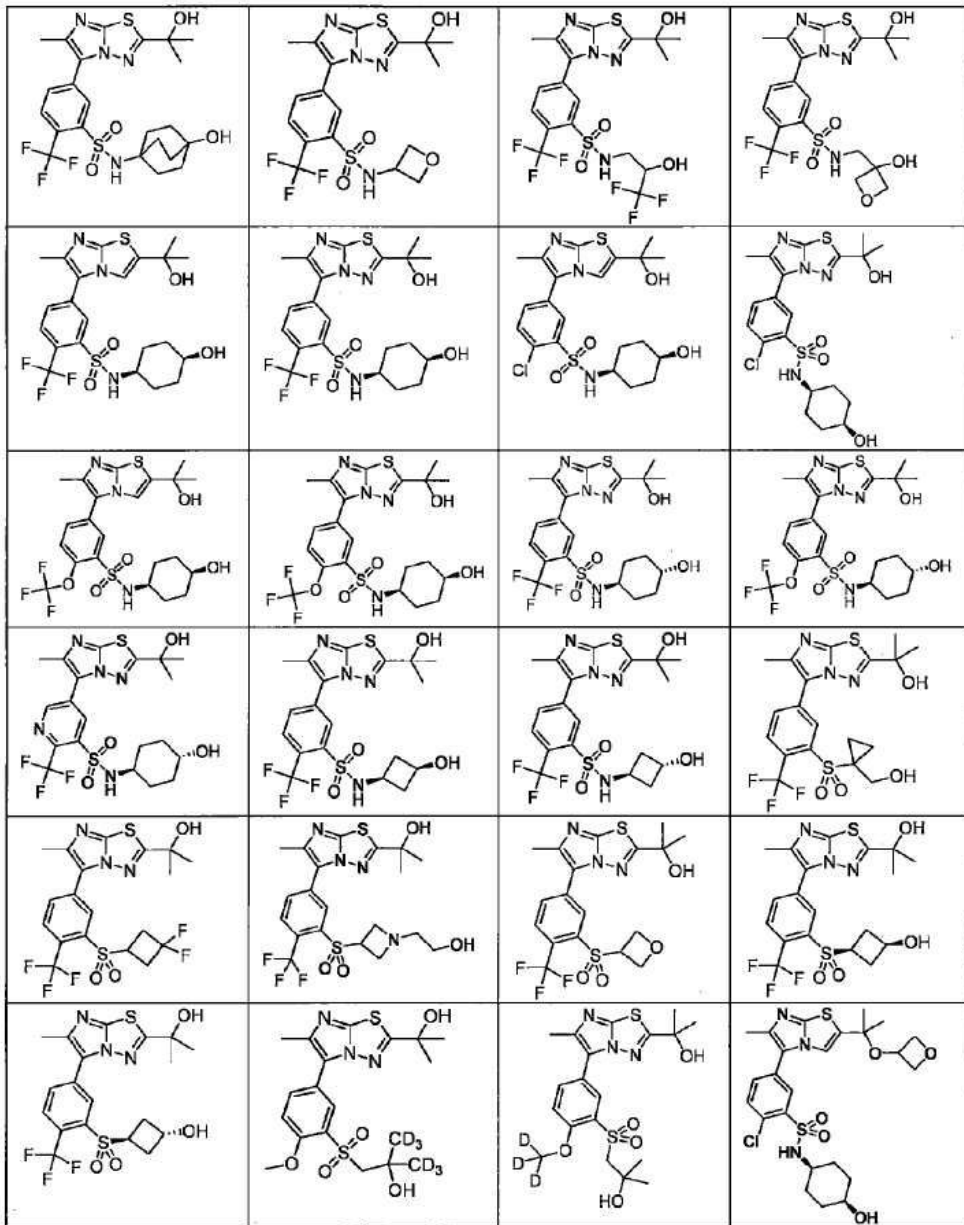
[0078]

표 7



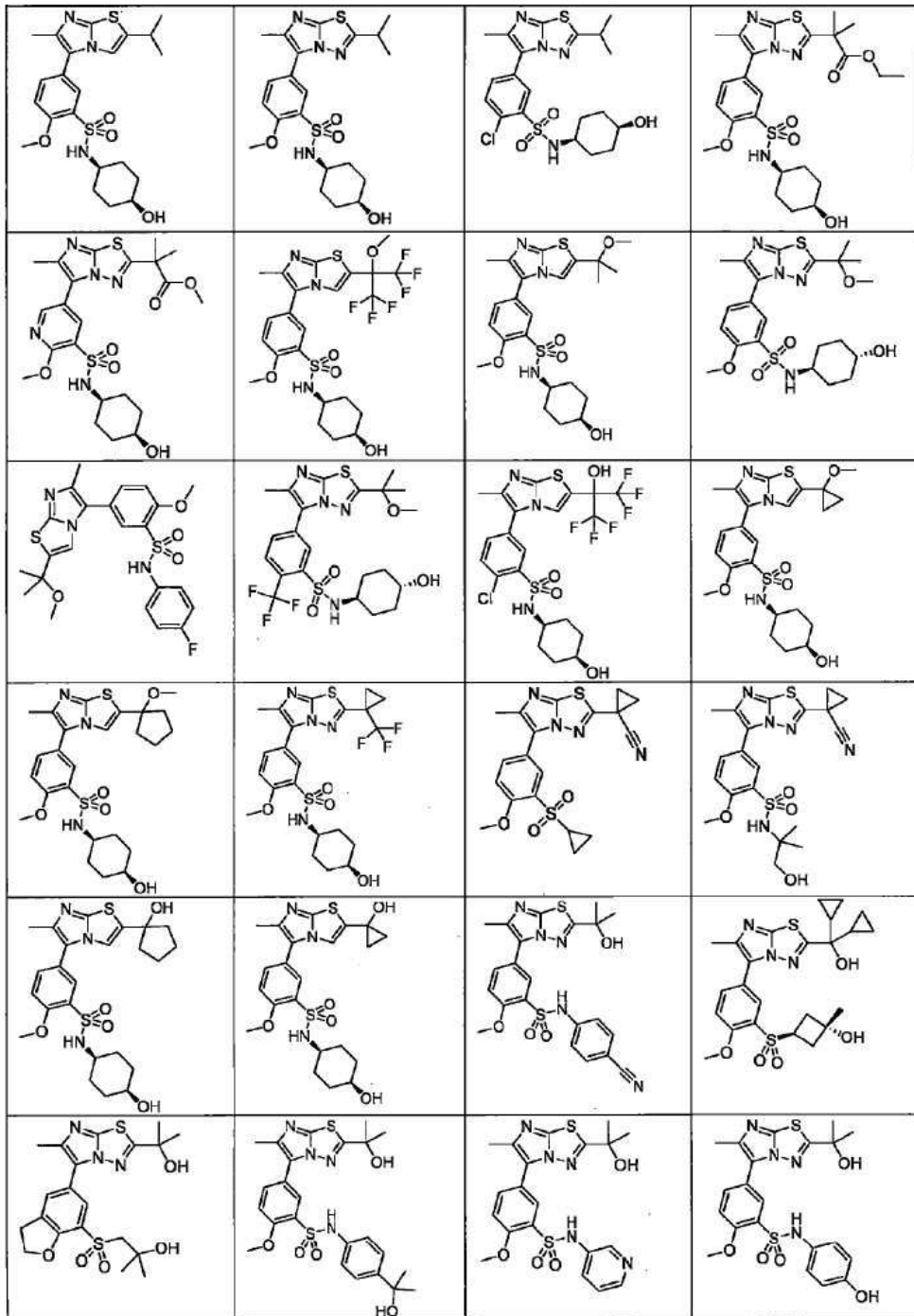
[0079]

표 8



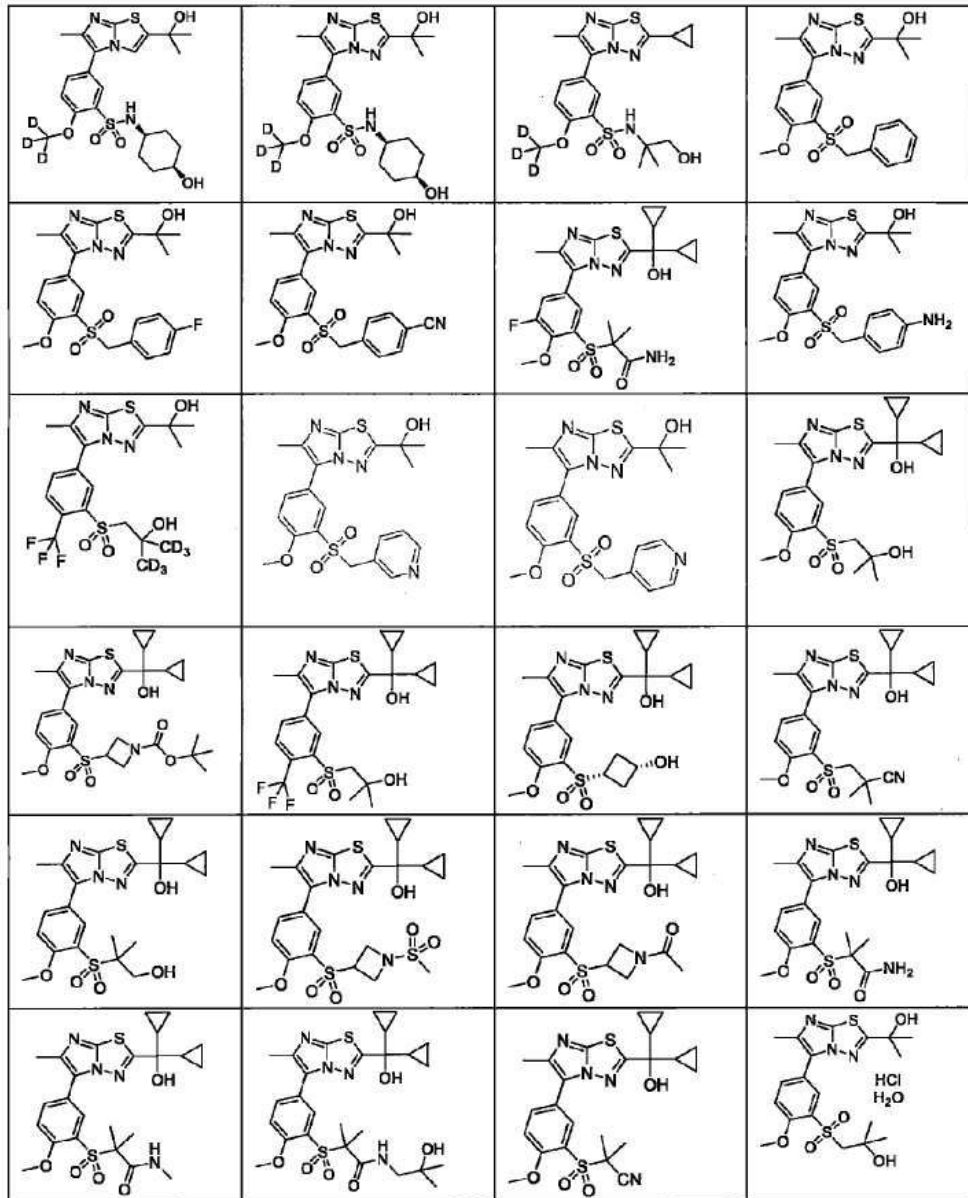
[0080]

표 9



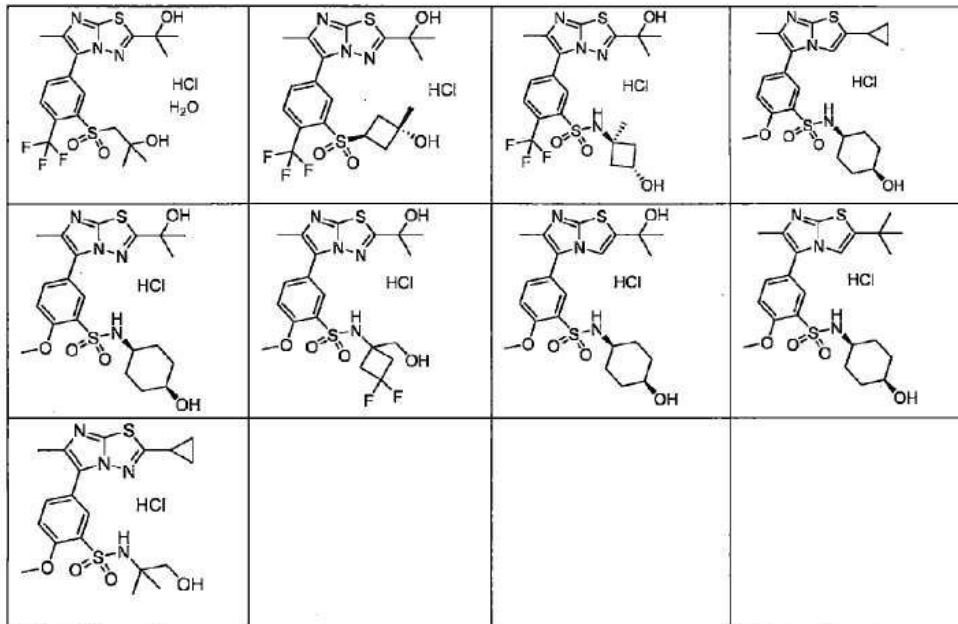
[0081]

표 10



[0082]

표 11



[0083]

[0084] [11] [1] 내지 [10] 중 어느 하나에 기재된 화합물의 약리학적으로 허용되는 염, 또는 [1] 내지 [10] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염의 수화물.

[0085] [12] [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 기재된 화합물을 유효성분으로서 함유하는 의약.

[0086] [13] [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 기재된 화합물을 유효성분으로서 함유하는 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스에 대한 항바이러스 약.

[0087] [14] [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 기재된 화합물을 투여하는 엔테로바이러스, 라이노바이러스 또는 콕사키바이러스에 의해 야기되는 바이러스 감염증의 치료 또는 예방 방법.

[0088] [15] 엔테로바이러스, 라이노바이러스 또는 콕사키바이러스에 의해 야기되는 바이러스 감염증의 치료 또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한, [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 기재된 화합물의 사용.

[0089] [16] 엔테로바이러스, 라이노바이러스 또는 콕사키바이러스에 의해 야기되는 바이러스 감염증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 기재된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 의약 조성물.

[0090] [17] [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 기재된 화합물을 투여하는 천식 또는 COPD의 악화의 치료 또는 예방 방법.

[0091] [18] 천식 또는 COPD의 악화의 치료 또는 예방을 위한 의약을 제조하기 위한, [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 기재된 화합물의 사용.

[0092] [19] 천식 또는 COPD의 악화의 치료 또는 예방에 사용하기 위한, [1] 내지 [11] 중 어느 하나에 기재된 화합물 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 의약 조성물.

발명의 효과

[0093] 본 발명에 따르면, 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스, 특히 라이노바이러스에 대한 항바이러스 작용을 가진 화합물을 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0094] 본 명세서에 있어서의 용어에 대해서 설명한다.

[0095] 본 명세서에 나타내는 "C_n 내지 C_m"이란, 탄소수 n 내지 m개를 나타내고, n 및 m은 각각 독립적인 자연수이며, n

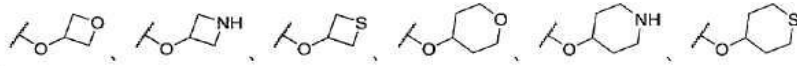
보다 m 쪽이 큰 숫자이다. 예를 들면, "C₁-C₆"이란, 탄소수 1 내지 6개를 의미한다.

- [0096] 본 명세서에 나타내는 "할로젠 원자"란, 플루오린 원자, 염소 원자, 브로민 원자 또는 요오드 원자를 의미한다. 바람직하게는, 플루오린 원자 또는 염소 원자이다.
- [0097] 본 명세서에 나타내는 "알킬기"란, 직쇄 또는 분지쇄의 지방족 포화 탄화수소로부터 수소 원자를 1개 제거한 기를 나타낸다. 알킬기로서, 예를 들어, 메틸기, 에틸기, 1-프로필기, 아이소프로필기, 1-부틸기, 아이소부틸기, sec-부틸기, t-부틸기, 1-펜틸기, 아이소펜틸기, 네오펜틸기, 1-메틸부틸기, 2-메틸부틸기, 1,2-다이메틸프로필기, 1-헥실기, 아이소헥실기 등을 들 수 있다.
- [0098] 본 명세서에 나타내는 "중수소화 C₁-C₆ 알킬기"란, 전술한 "알킬기" 중 탄소수 1 내지 6개의 알킬기로부터 더욱 임의의 수소 원자가 하나 또는 복수 중수소 원자로 치환된 기를 나타낸다.
- [0099] 본 명세서에 나타내는 "알킬렌기"란, 전술한 "알킬기"로부터 더욱 임의의 수소 원자를 1개 제거해서 유도되는 2가의 기를 나타낸다. 구체예로서는, 메탄다이일기, 1,1-에탄다이일기, 1,2-에탄다이일기, 1,1-프로판다이일기, 1,2-프로판다이일기, 1,3-프로판다이일기, 2,2-프로판다이일기, 1,4-부탄다이일기, 2-메틸-1,1-프로판다이일기, 2-메틸-1,2-프로판다이일기, 1,5-펜탄다이일기, 3-메틸-1,3-부탄다이일기, 1,6-헥산다이일기 등을 들 수 있다.
- [0100] 본 명세서에 나타내는 "하이드록시C₁-C₆ 알킬기"란, 탄소수 1 내지 6개의 알킬기의 1개의 수소 원자가 수산기로 치환된 상기 알킬기를 나타낸다. 하이드록시C₁-C₆ 알킬기로서, 예를 들어, 하이드록시메틸기, 1-하이드록시에틸기, 1-하이드록시-1,1-다이메틸 메틸기, 2-하이드록시에틸기, 2-하이드록시-2-메틸프로필기, 3-하이드록시프로필기 등을 들 수 있다.
- [0101] 본 명세서에 나타내는 "하이드록시C₁-C₆ 알킬렌기"란, 전술한 "하이드록시C₁-C₆ 알킬기"로부터 더욱 임의의 수소 원자를 1개 제거해서 유도되는 2가의 기를 나타낸다. 하이드록시C₁-C₆ 알킬렌기로서, 예를 들어, 하이드록시메틸렌기, 1-하이드록시에틸렌기, 1-하이드록시-1,1-다이메틸메틸렌기, 2-하이드록시에틸렌기, 2-하이드록시-2-메틸프로필렌기, 3-하이드록시프로필렌기 등을 들 수 있다.
- [0102] 본 명세서에 나타내는 "알콕시기"란, 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기가 산소 원자에 결합한 기를 나타낸다. 알콕시기로서, 예를 들어, 메톡시기, 에톡시기, 1-프로폭시기, 아이소프로폭시기, 아이소부톡시기, 1-부톡시기, sec-부톡시기, t-부톡시기, 1-펜틸옥시기, 1-헥실옥시기 등을 들 수 있다.
- [0103] 본 명세서에 나타내는 "중수소화 C₁-C₆ 알콕시기"란, 전술한 "알콕시기" 중 탄소수 1 내지 6개의 알콕시기로부터 더욱 임의의 수소 원자가 하나 또는 복수 중수소 원자로 치환된 기를 나타낸다.
- [0104] 본 명세서에 나타내는 "사이클로알킬기"란, 단환식 또는 이환식의 포화 지환식 탄화수소기를 나타낸다. 사이클로알킬기로서, 예를 들어, 사이클로프로필기, 사이클로부틸기, 사이클로펜틸기, 사이클로헥실기, 스피로헵틸기, 스피로옥틸기, 옥타하이드로펜탈렌일기 등을 들 수 있다.
- [0105] 본 명세서에 나타내는 "사이클로알콕시기"란, 전술한 "사이클로알킬기"가 산소 원자에 결합한 기를 의미하고, 예를 들어, 사이클로프로필옥시기, 사이클로부틸옥시기, 사이클로펜탈옥시기, 사이클로헥실옥시기 등을 들 수 있다.
- [0106] 본 명세서에 나타내는 "사이클로알킬렌기"란, 전술한 "사이클로알킬기"로부터 더욱 임의의 수소 원자를 1개 제거해서 유도되는 2가의 기를 나타내고, 예를 들면, 사이클로프로필렌기, 사이클로부틸렌기, 사이클로펜틸렌기, 사이클로헥실렌기 등을 들 수 있다.
- [0107] 본 명세서에 나타내는 "알켄일기"란, 불포화결합을 포함하는 직쇄 또는 분지쇄의 탄화수소기를 나타낸다. 예를 들면, 비닐기, 1-프로펜일기, 2-프로펜일기, 2-메틸에텐일기, 1-부텐일기, 2-부텐일기, 3-부텐일기, 1-펜텐일기, 2-펜텐일기, 3-펜텐일기, 4-펜텐일기, 3-메틸-1-부텐일기, 3-메틸-2-부텐일기, 3-메틸-3-부텐일기, 1-헥센일기, 2-헥센일기, 3-헥센일기, 4-헥센일기, 5-헥센일기 등을 들 수 있다.
- [0108] 본 명세서에 나타내는 "아실기"란, 직쇄 또는 분기쇄의 지방족 카복시산으로부터 유도되는 아실기를 나타낸다. 예를 들면, 폼일기, 아세틸기, 프로파노일기, 부타노일기, 펜타노일기, 헥사노일기 등을 들 수 있다.
- [0109] 본 명세서에 나타내는 "알콕시카보닐기"란, 직쇄 또는 분지쇄의 알콕시카보닐기를 나타낸다. 알콕시카보닐기로서, 예를 들어, 메톡시카보닐기, 에톡시카보닐기, 1-프로폭시카보닐기, 아이소프로폭시카보닐기, 아이소부톡시

카보닐기, 1-부톡시카보닐기, sec-부톡시카보닐기, t-부톡시카보닐기, 1-펜틸옥시카보닐기, 1-헥실옥시카보닐기 등을 들 수 있다.

- [0110] 본 명세서에 나타내는 "바이사이클로알킬기"란, 사이클로알킬의 인접하고 있지 않은 2개의 탄소 원자를 C1 또는 C2로 가교한 탄소수 5 내지 8개의 포화 지환식 탄화수소기를 나타낸다. 예를 들면, 바이사이클로[1.1.1]펜틸기, 바이사이클로[2.1.1]헥실기, 바이사이클로[2.2.1]헵틸기, 바이사이클로[2.2.2]옥틸기 등을 들 수 있다.
- [0111] 본 명세서에 나타내는 "바이사이클로알킬렌기"란, 전술한 "바이사이클로알킬기"로부터 더욱 임의의 수소 원자를 1개 제거해서 유도되는 2가의 기를 나타낸다. 구체예로서는, 바이사이클로[1.1.1]펜틸렌기, 바이사이클로[2.1.1]헥실렌기, 바이사이클로[2.2.1]헵틸렌기, 바이사이클로[2.2.2]옥틸렌기 등을 들 수 있다.
- [0112] 본 명세서에 나타내는 "3~10원 헤테로사이클로알킬기"란, 독립적으로, N, N-옥사이드, O, S, SO 및 SO₂로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 4개의 환 내 헤테로 원자를 포함하는 단환식, 이환식, 또는 삼환식의 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10원의 환원을 갖는 포화헤테로사이클로알킬기를 나타낸다. 예를 들면, 아지리딘일기, 옥시란일기, 아제티딘일기, 옥세탄일기, 피롤리딘일기, 피페리딘일기, 피페라진일기, 몰폴린일기, 티오몰폴린일기, 티아제판일기, 다이아제판일기, 옥사조칸일기, 옥타하이드로인돌릴기, 데카하이드로퀴놀릴기, 아자스피로헵틸기, 옥사아자스피로헵틸기, 옥사아자스피로옥틸기, 옥사아자스피로노닐기 등을 들 수 있다.
- [0113] 본 명세서에 나타내는 "3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기"란, 전술한 "3~10원 헤테로사이클로알킬기"가 산소 원자에 결합한 기를 의미하고, 예를 들어, 아지리딘일옥시기, 아제티딘일옥시기 등을 들 수 있다.
- [0114] 본 명세서에 나타내는 "페닐렌기"란, 페닐기로부터 더욱 임의의 수소 원자를 1개 제거해서 유도되는 2가의 기를 나타낸다.
- [0115] 본 명세서에 나타내는 "헤테로아릴기"란, 부분 불포화 또는 완전히 불포화이며, 탄소 원자와 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로 원자를 함유하는, 안정한 5 내지 14원 헤테로아릴기를 나타내고, 질소 및 황원자는 필요에 따라 산화되어도 된다. 즉, N→O 및 S(O)_p이며, 여기서 p는 1 또는 2이다. 질소 원자는 치환되어 있어도 된다. 즉, N 또는 NR이며, 여기서 R은, 정의된다고 하면, H, -C(O)R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹ 또는 C₁~C₆ 알킬기(해당 알킬기는 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알콕시기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹ 및 -C(O)NR¹⁰R¹¹로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)이다. 헤테로아릴기의 예로서, 이하로 한정되지 않지만, 벤즈이미다졸릴기, 벤조퓨란일기, 벤조티오푸란일기, 벤조티오펜일기, 벤조옥사졸릴기, 벤조옥사졸리닐기, 벤즈티아졸릴기, 벤즈트리아졸릴기, 벤즈테트라졸릴기, 벤즈아이소옥사졸릴기, 벤조아이소티아졸릴기, 벤즈이미다졸리닐기, 퓨란일기, 이미다졸리딘일기, 이미다졸린일기, 이미다졸릴기, 1H-인다졸릴기, 이미다졸로피리딘일기, 인돌렌일기, 인돌린일기, 인돌리딘일기, 인돌릴기, 3H-인돌릴기, 아이소벤조퓨란일기, 아이소인다졸릴기, 아이소인돌린일기, 아이소인돌릴기, 아이소퀴놀린일기, 아이소티아졸릴기, 아이소티아졸로피리딘일기, 아아이소옥사졸릴기, 아아이소옥사졸로피리딘일기, 나프티리딘일기, 옥사다이하졸릴기, 1,2,3-옥사다이하졸릴기, 1,2,4-옥사다이하졸릴기, 1,2,5-옥사다이하졸릴기, 1,3,4-옥사다이하졸릴기, 옥사졸리딘일기, 옥사졸릴기, 옥사졸로피리딘일기, 옥사졸리딘일페리미딘일기, 옥시인돌릴기, 피리미딘일기, 피라딘일기, 피라졸리딘일기, 피라졸린일기, 피라졸로피리딘일기, 피라졸릴기, 피리다진일기, 피리도옥사졸릴기, 피리도이미다졸릴기, 피리도티아졸릴기, 피리딘일기, 피리미딘일기, 퀴나졸린일기, 퀴놀린일기, 4H-퀴놀리딘일기, 퀴놀살린일기, 퀴누크리딘일기, 테트라졸릴기, 6H-1,2,5-티아다이하진일기, 1,2,3-티아다이하졸릴기, 1,2,4-티아다이하졸릴기, 1,2,5-티아다이하졸릴기, 1,3,4-티아다이하졸릴기, 티안트렌일기, 티아졸릴기, 티엔일기, 티아졸로피리딘일기, 티에노티아졸릴기, 티에노옥사졸릴기, 티에노이미다졸릴기, 티오펜일기, 트리아진일기, 1,2,3-트리아졸릴기, 1,2,4-트리아졸릴기, 1,2,5-트리아졸릴기 및 1,3,4-트리아졸릴기를 들 수 있다.
- [0116] 본 명세서에 나타내는 "헤테로아릴렌기"란, 헤테로아릴기로부터 더욱 임의의 수소 원자를 1개 제거해서 유도되는 2가의 기를 나타낸다.
- [0117] 본 명세서에 나타내는 "3~10원 헤테로사이클로알킬렌기"란, 전술한 "3~10원 헤테로사이클로알킬기"로부터 더욱 임의의 수소 원자를 1개 제거해서 유도되는 2가의 기를 나타낸다.
- [0118] 본 명세서에 나타내는 "3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기"란, 전술한 "3~10원 헤테로사이클로알킬기"가 산소 원

자에 결합한 기를 나타내고, 예를 들어, 이하의 작용기를 들 수 있다.



[0119]

[0120]

본 명세서에 나타내는 "할로C₁-C₆ 알킬기"란, 탄소수 1 내지 6개의 알킬기의 수소 원자가 1 내지 8개의 동종 또는 이종의 할로젠 원자로 치환된 상기 알킬기를 나타낸다. 할로C₁-C₆ 알킬기로서, 예를 들어, 플루오로메틸기, 디플루오로메틸기, 트리플루오로메틸기, 2-플루오로에틸기, 2-클로로에틸기, 2,2-디플루오로에틸기, 1,1-디플루오로에틸기, 1,2-디플루오로에틸기, 1-클로로-2-플루오로에틸기, 2,2,2-트리플루오로에틸기, 1,1,2,2,2-펜타플루오로에틸기, 2,2,2-트리클로로에틸기, 3-플루오로프로필기, 2-플루오로프로필기, 1-플루오로프로필기, 3,3-디플루오로프로필기, 2,2-디플루오로프로필기, 1,1-디플루오로프로필기, 4-플루오로부틸기, 5-플루오로펜틸기, 6-플루오로헥실기 등을 들 수 있다.

[0121]

본 명세서에 나타내는 "할로C₁-C₆ 알콕시기"란, 탄소수 1 내지 6개의 알킬기의 수소 원자가 1 내지 8개의 동종 또는 이종의 할로젠 원자로 치환된 상기 알콕시기를 나타낸다. 할로C₁-C₆ 알콕시기로서, 예를 들어, 모노플루오로메톡시기, 디플루오로메톡시기, 트리플루오로메톡시기, 2-클로로에톡시기, 2-플루오로에톡시기, 2,2-디플루오로에톡시기, 1,1-디플루오로에톡시기, 1,2-디플루오로에톡시기, 1-클로로-2-플루오로에톡시기, 2,2,2-트리플루오로에톡시기, 1,1,2,2,2-펜타플루오로에톡시기, 2,2,2-트리클로로에톡시기, 3-플루오로프로폭시기, 2-플루오로프로폭시기, 1-플루오로프로폭시기, 3,3-디플루오로프로폭시기, 2,2-디플루오로프로폭시기, 1,1-디플루오로프로폭시기, 4-플루오로부톡시기, 5-플루오로펜틸옥시기, 6-플루오로헥실옥시기 등을 들 수 있다.

[0122]

본 명세서에 나타내는 "페닐메틸기"란, 메틸렌기에 페닐기가 직결된 기를 나타낸다.

[0123]

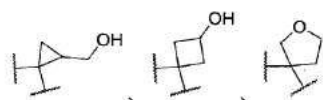
본 명세서에 나타내는 "헤테로아릴메틸기"란, 메틸기의 하나의 수소 원자가 상기에서 정의한 헤테로아릴기에 의해 치환된 기를 나타낸다.

[0124]

본명세서에 나타내는 "치환기를 갖고 있어도 되는 페닐메틸기", "치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴메틸기", "치환기를 갖고 있어도 되는 페닐기", "치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기", "치환기를 갖고 있어도 되는 C₁-C₆ 알킬기", "치환기를 갖고 있어도 되는 중수소화 C₁-C₆ 알킬기", "치환기를 갖고 있어도 되는 C₂-C₆ 알켄일기", "치환기를 갖고 있어도 되는 C₃-C₆ 사이클로알킬기", "치환기를 갖고 있어도 되는 C₅-C₈ 바이사이클로알킬기", "치환기를 갖고 있어도 되는 3~10원 헤테로사이클로알킬기", "치환기를 갖고 있어도 되는 하이드록시C₁-C₆ 알킬기", "치환기를 갖고 있어도 되는 C₃ 내지 C₅ 사이클로 알킬렌기"에 있어서의 "치환기"로서 허용되는 기는, 통상 알려져 있는 치환기이면 특별히 제한은 없다. 치환기는, 하나 또는 복수 가져도 되지만, 해당 치환기로서, 예를 들면, 할로젠 원자, 아미노기, 수산기, 사이아노기, 나이트로기, 카복실기, C₁-C₆ 아실기, C₁-C₆ 알킬기, 할로C₁-C₆ 알킬기, 하이드록시C₁-C₆ 알킬기, C₁-C₆ 알콕시기, 할로C₁-C₆ 알콕시기, C₁-C₆ 알콕시카보닐기, C₃-C₆ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, 페닐기, 헤테로아릴기, t-부틸다이메틸실릴옥시기, 옥소기 등을 들 수 있다.

[0125]

본 명세서에 나타내는 "서로 결합되어 환을 형성"이란, 환을 형성하는 2개의 치환기로부터 더욱 임의의 수소 원자를 각각 1개씩 제거해서, 수소를 제거한 부위끼리를 결합시키는 것을 의미한다. 예를 들면, 메틸렌기에 2개의 치환기를 가질 경우, 환을 형성하는 2개의 치환기가 메틸기와 1-하이드록시에틸기인 경우에는 이하의 환상 구조를 들 수 있다.



[0126]

이하, 본 실시형태를 보다 상세히 설명한다.

[0128]

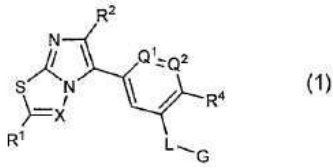
이하에 있어서, 일반식이 갖는 작용기의 정의에 대해서는, 이미 기재한 정의를 인용해서 그 설명을 생략하는 경우가 있다. 인용하고 있는 정의는, 이하에 기재하는 실시형태의 설명 중에 기재한 정의를 가리키고 있다.

[0129]

또한, 일반식이 갖는 작용기에 관한 정의에 관하여, 특별히 언급하지 않는 한, 동일한 부호로 표현되는 정의는,

그 부호를 포함하는 각 일반식 간에 공통된다.

[0130] 본 실시형태는, 하기 일반식 (1)로 표시되는 화합물, 약리학적으로 허용되는 이의 염, 또는 이들의 수화물에 관한 것이다. 이들을 총칭해서 본 실시형태의 화합물이라고도 칭한다.



- [0131]
- [0132] 식 (1) 중,
- [0133] X는 N 또는 CH를 나타내고;
- [0134] Q¹은 N 또는 CH를 나타내고;
- [0135] Q²는 N 또는 CR³을 나타내고;
- [0136] L은 -SO₂⁻, -SO₂C(R⁸)₂⁻ 또는 -SO₂NR⁸-을 나타내고;
- [0137] R¹은 H, C₁~C₆ 알킬기(해당 알킬기는 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, 카복실기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹ 및 -C(O)NR¹⁰R¹¹로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨), C₃~C₆ 사이클로알킬기(해당 사이클로알킬기는 할로C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기, 수산기 및 사이아노기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨) 또는 C₂~C₆ 알켄일기(해당 알켄일기는 할로젠 원자, C₁~C₆ 알콕시기, 사이아노기, 카복실기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹ 및 -C(O)NR¹⁰R¹¹로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;
- [0138] R²는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;
- [0139] R³은 H, C₁~C₆ 알킬기(해당 알킬기는 할로젠 원자, 수산기, C₁~C₆ 알콕시기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹ 및 -C(O)NR¹⁰R¹¹로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨), 수산기, C₁~C₆ 알콕시기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬옥시기, 3~10원 헤테로사이클로알킬옥시기, -C(O)R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹ 또는 할로젠 원자를 나타내고;
- [0140] R⁴는 H, 할로젠 원자, C₁~C₆ 알콕시기, 중수소화 C₁~C₆ 알콕시기, C₁~C₆ 알킬기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 할로C₁~C₆ 알콕시기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, 수산기, 사이아노기, -C(O)R⁹, -C(O)NR¹⁰R¹¹ 또는 NR¹⁰R¹¹을 나타내고;
- [0141] Q²가 CR³인 경우, R³과 R⁴는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고;
- [0142] G는 -R⁵-R⁶-R⁷, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기(해당 하이드록시C₁~C₆ 알킬기는 W¹ 및 W²로 치환되어도 되고, W¹ 및 W²는 각각 독립적으로 H, C₁~C₆ 알킬기, 중수소화 C₁~C₆ 알킬기, 할로C₁~C₆ 알킬기 및 하이드록시C₁~C₆ 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W¹과 W²는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고, W¹과 W²로 환을 형성한 경우에는 환에 할로젠 원자가 하나 또는 복수 치환되어도 됨), C₃~C₆ 사이클로알킬기(해당 C₃~C₆ 사이클로알킬기는 W³ 및 W⁴로 치

환되어도 되고, W^3 및 W^4 는 각각 독립적으로 H, 할로젠 원자, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^3 과 W^4 는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), $C_5\sim C_8$ 바이사이클로알킬기(해당 $C_5\sim C_8$ 바이사이클로알킬기는 W^3 및 W^4 로 치환되어도 되고, W^3 및 W^4 는 각각 독립적으로 H, 할로젠 원자, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^3 과 W^4 는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 3~10원 헤테로사이클로알킬기(해당 3~10원 헤테로사이클로알킬기는 W^3 및 W^4 로 치환되어도 되고, W^3 및 W^4 는 각각 독립적으로 H, 할로젠 원자, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})_2$ 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^3 과 W^4 는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), $C_1\sim C_6$ 알킬기(해당 $C_1\sim C_6$ 알킬기는 W^5 및 W^6 으로 치환되어도 되고, W^5 및 W^6 은 각각 독립적으로 H, 사이아노기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, 카복실기 및 $-C(O)N(R^{13})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^5 와 W^6 은 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 페닐기(해당 페닐기는 할로젠 원자, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 사이아노기, $C_3\sim C_{10}$ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 $C_1\sim C_6$ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨) 또는 헤테로아릴기(해당 헤테로아릴기는 할로젠 원자, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 사이아노기, $C_3\sim C_{10}$ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로 사이클로알킬기, $-NR^{10}R^{11}$, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 $C_1\sim C_6$ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;

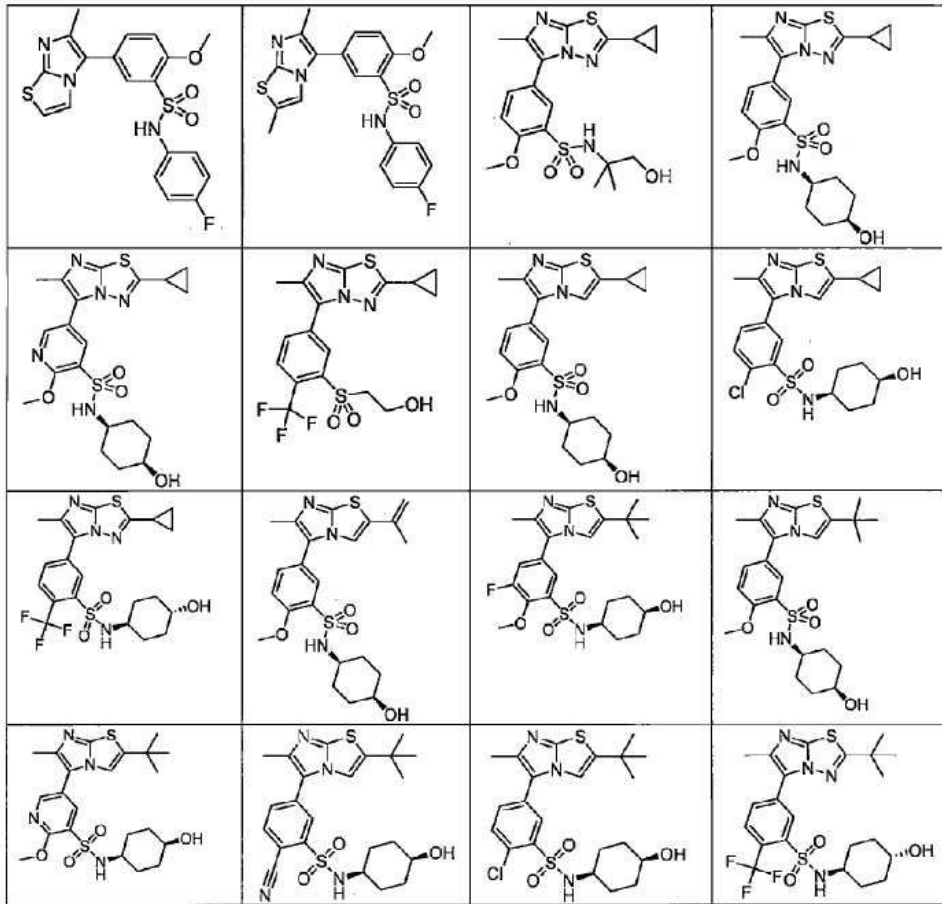
[0143]

R^5 는 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬렌기(해당 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬렌기는 W^1 및 W^2 로 치환되어도 되고, W^1 및 W^2 는 각각 독립적으로 H, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 중수소화 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기 및 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기로 이루어진 군 으로부터 선택되고, W^1 과 W^2 는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고, W^1 과 W^2 로 환을 형성한 경우에는 환에 할로젠 원자가 하나 또는 복수 치환되어도 됨), $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬렌기(해당 $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬렌기는 W^3 및 W^4 로 치환 되어도 되고, W^3 및 W^4 는 각각 독립적으로 H, 할로젠 원자, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^3 과 W^4 는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), $C_5\sim C_8$ 바이사이클로알킬렌기(해당 $C_5\sim C_8$ 바이사이클로알킬렌기는 W^3 및 W^4 로 치환되어도 되고, W^3 및 W^4 는 각각 독립적으로 H, 할로젠 원자, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$ 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^3 과 W^4 는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 3~10원 헤테로사이클로알킬렌기(해당 3~10원 헤테로사이클로알킬렌기는 W^3 및 W^4 로 치환되어도 되고, W^3 및 W^4 는 각각 독립적으로 H, 할로젠 원자, 수산기, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_3\sim C_{10}$ 사이클로알킬기, $C_1\sim C_6$ 아실기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, $-SO_2R^{12}$, $-C(O)N(R^{13})_2$ 및 옥소기로 이루어진 군으로부터 선택되고, W^3 과 W^4 는 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), $C_1\sim C_6$ 알킬렌기(해당 $C_1\sim C_6$ 알킬렌기는 W^5 및 W^6 으로 치환되어도 되고, W^5 및 W^6 은 각각 독립적으로 H, 사이아노기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알

킬기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, 카복실기 및 -C(O)N(R¹³)₂로 이루어진 군으로부터 선택되고, W⁵와 W⁶은 서로 결합되어 환을 형성해도 됨), 페닐렌기(해당 페닐렌기는 할로젠 원자, C₁~C₆ 알킬기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로 사이클로알킬기, -NR^{10,11}, -C(O)R⁹, -C(O)NR^{10,11}, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 C₁~C₆ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨) 또는 헤테로아릴렌기(해당 헤테로아릴렌기는 할로젠 원자, C₁~C₆ 알킬기, 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 아실기, 카복실기, 수산기, 할로C₁~C₆ 알킬기, 사이아노기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기, -NR^{10,11}, -C(O)R⁹, -C(O)NR^{10,11}, C₁~C₆ 알콕시카보닐기, -SO₂R¹² 및 C₁~C₆ 알콕시기로 이루어진 군으로부터 선택되는 치환기로 하나 또는 복수 치환되어도 됨)를 나타내고;

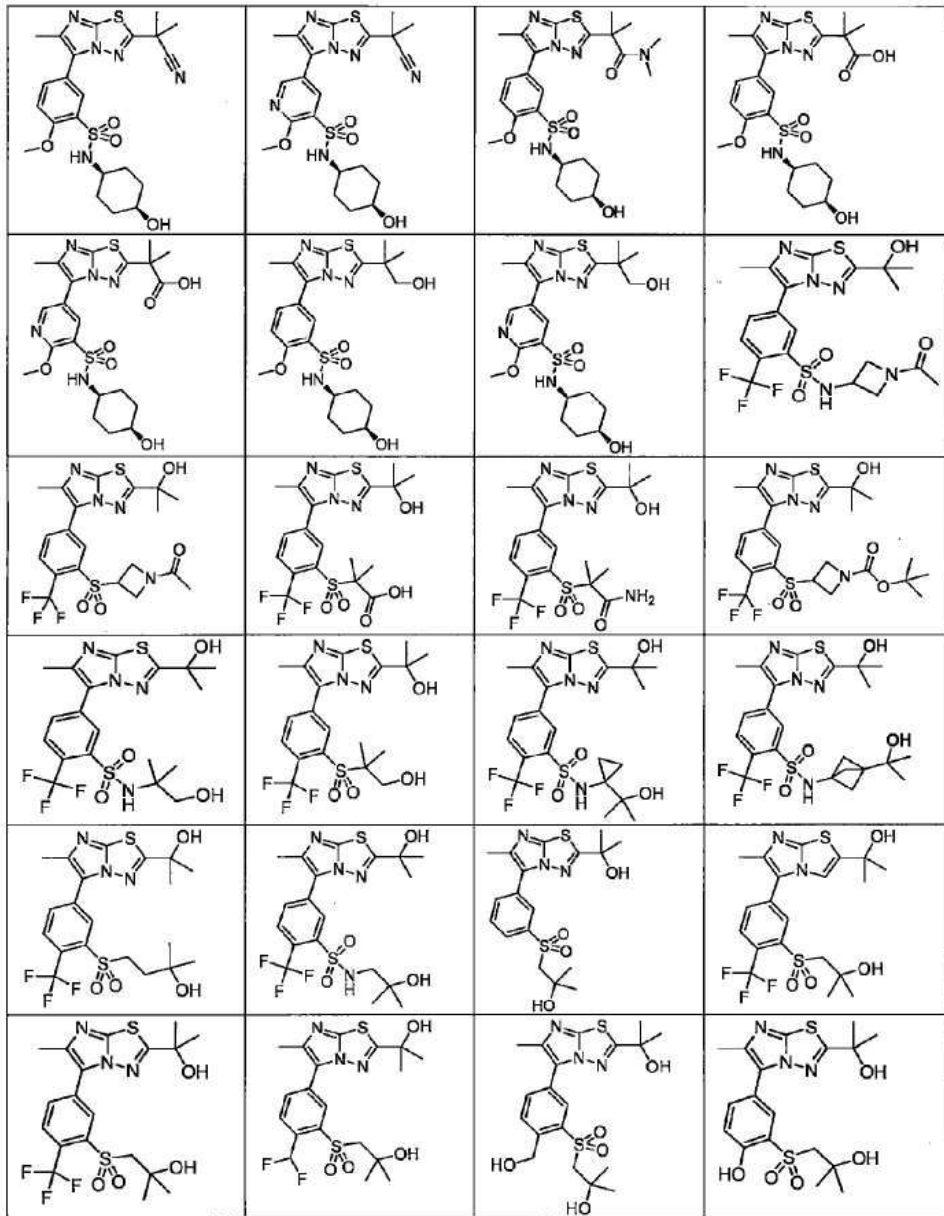
- [0144] R⁶은 결합 또는 C₃~C₆ 사이클로알킬렌기를 나타내고;
- [0145] R⁷은 H 또는 수산기를 나타내고;
- [0146] R⁸은 각각 독립적으로 H 또는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;
- [0147] R⁹는 H, 수산기, C₁~C₆ 알킬기, C₁~C₆ 알콕시기 또는 C₃~C₆ 사이클로알콕시기를 나타내고;
- [0148] R¹⁰은 H 또는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;
- [0149] R¹¹은 H 또는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;
- [0150] R¹²는 H 또는 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;
- [0151] R¹³은, 각각 독립적으로, H, C₁~C₆ 알킬기 또는 하이드록시C₁~C₆ 알킬기를 나타낸다.
- [0152] 본 실시형태의 바람직한 화합물로서는, 예를 들어, 이하의 표 12 내지 표 22의 화합물을 들 수 있다.

표 12



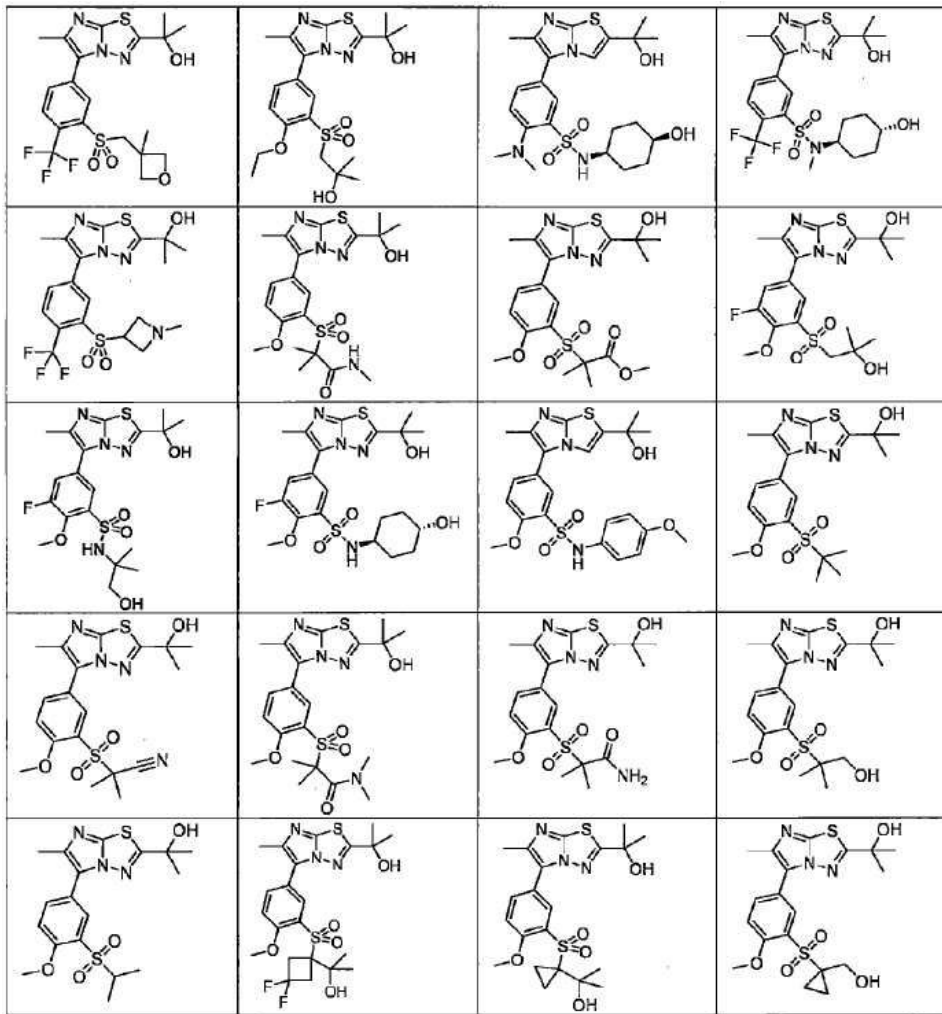
[0153]

표 13



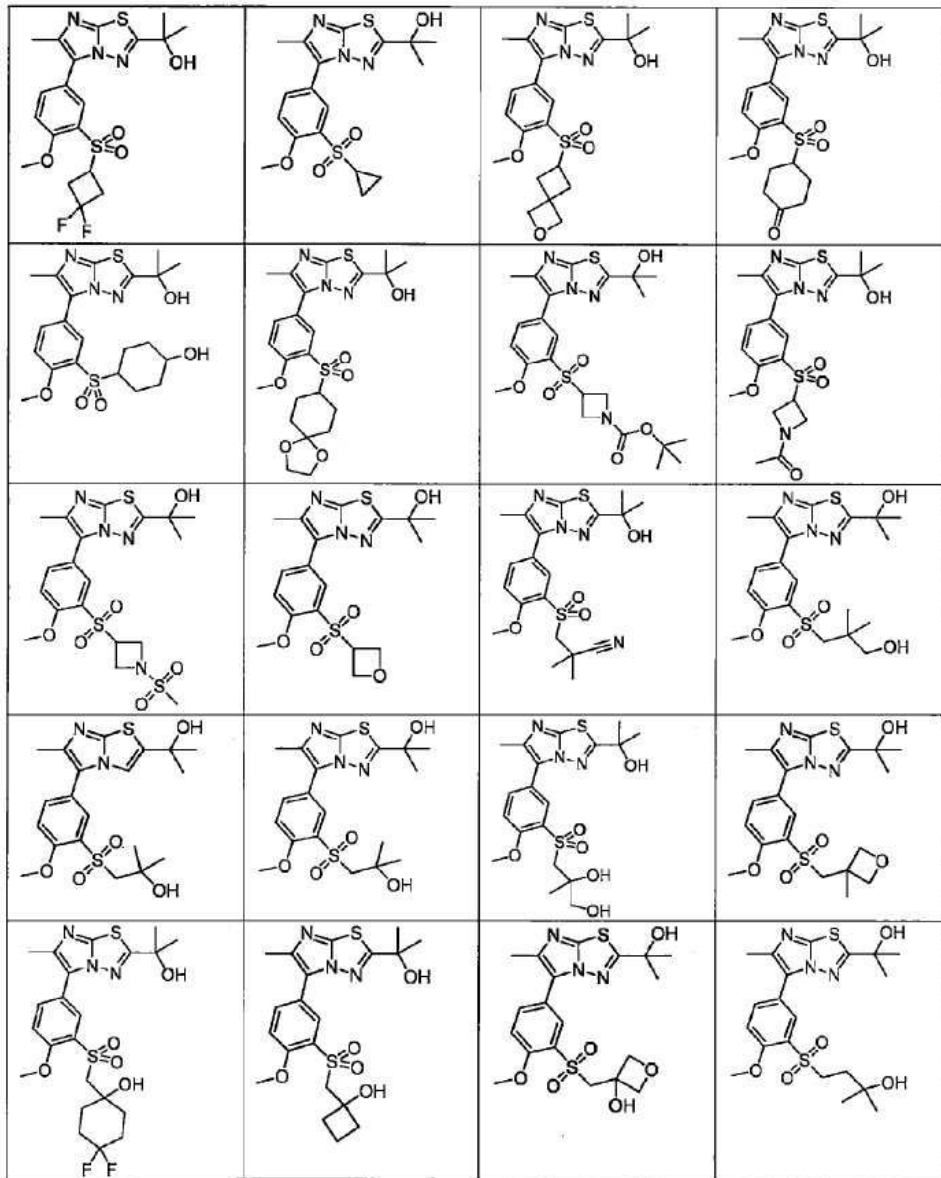
[0154]

표 14



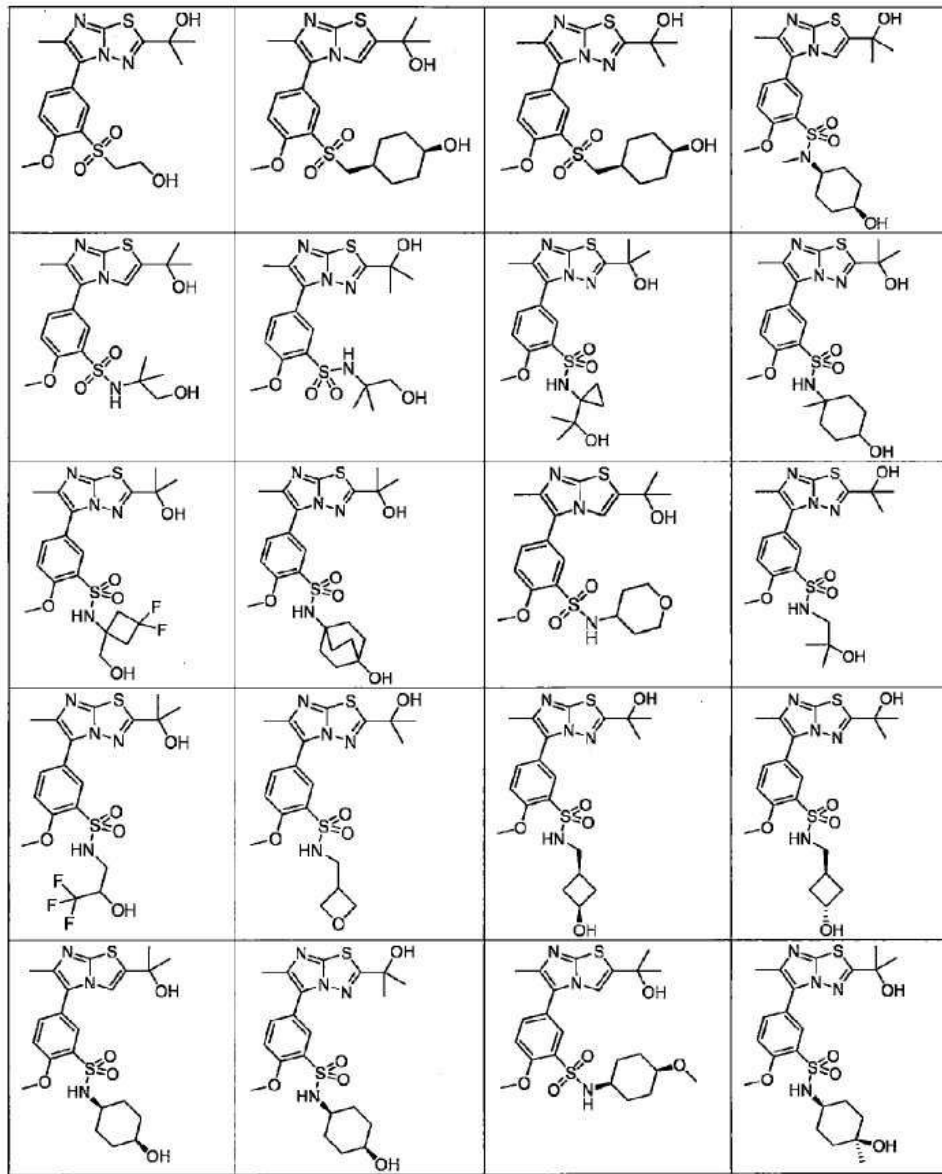
[0155]

표 15



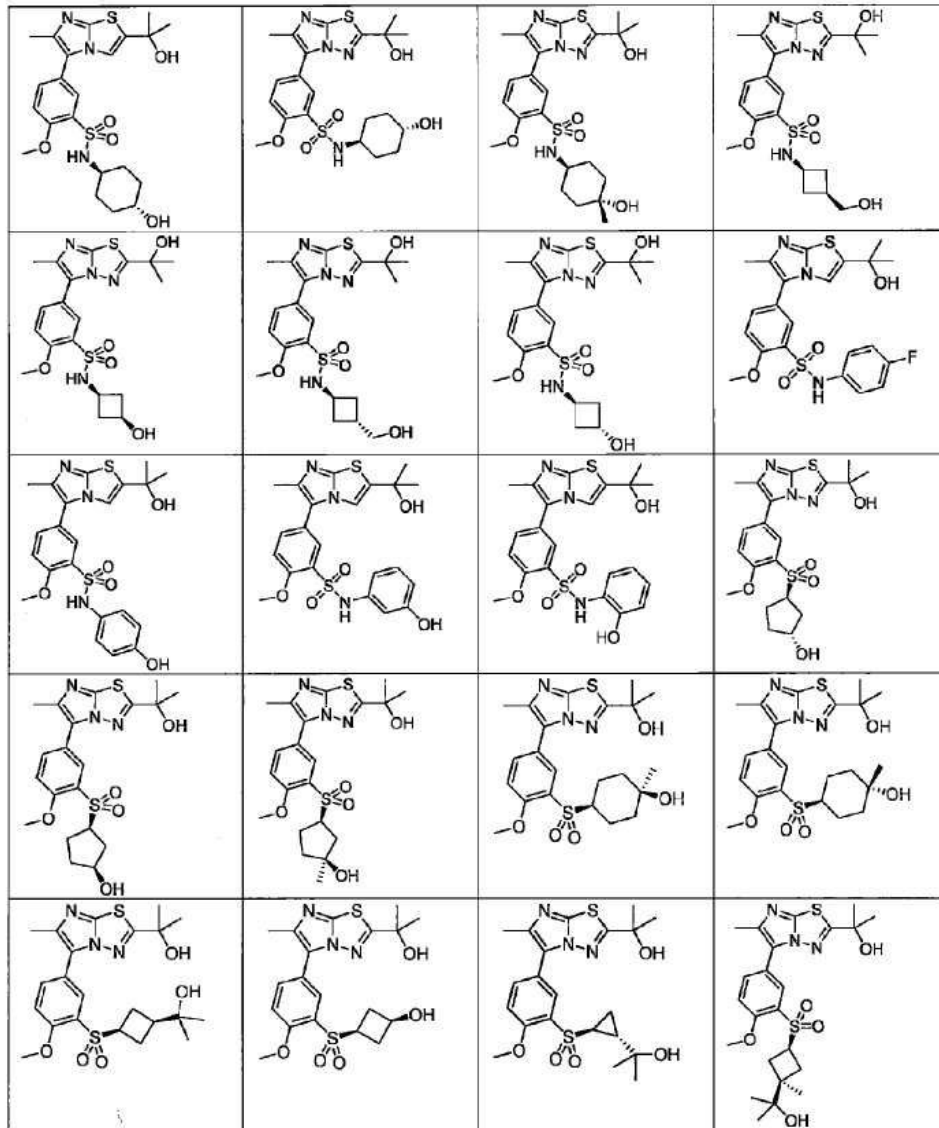
[0156]

표 16



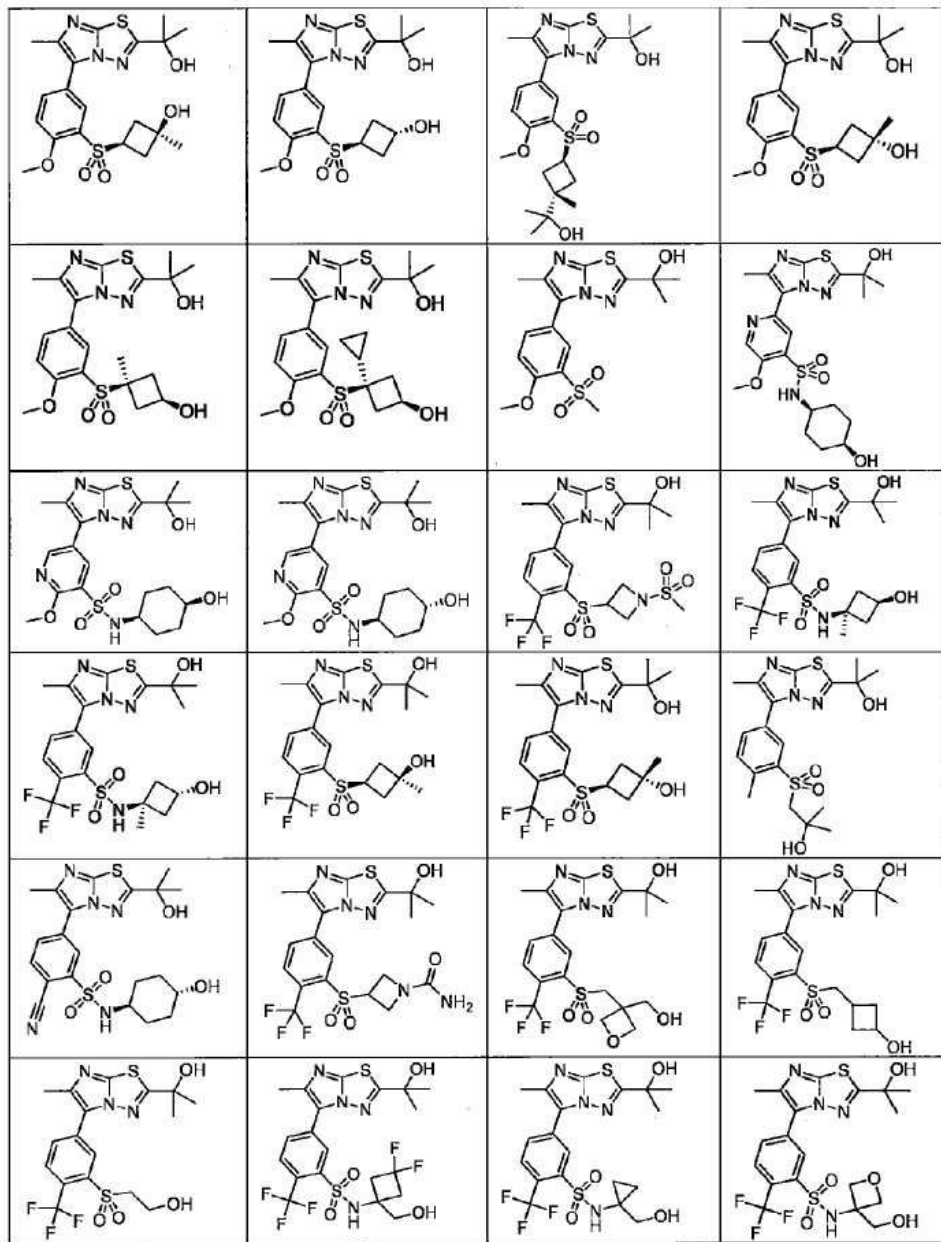
[0157]

표 17



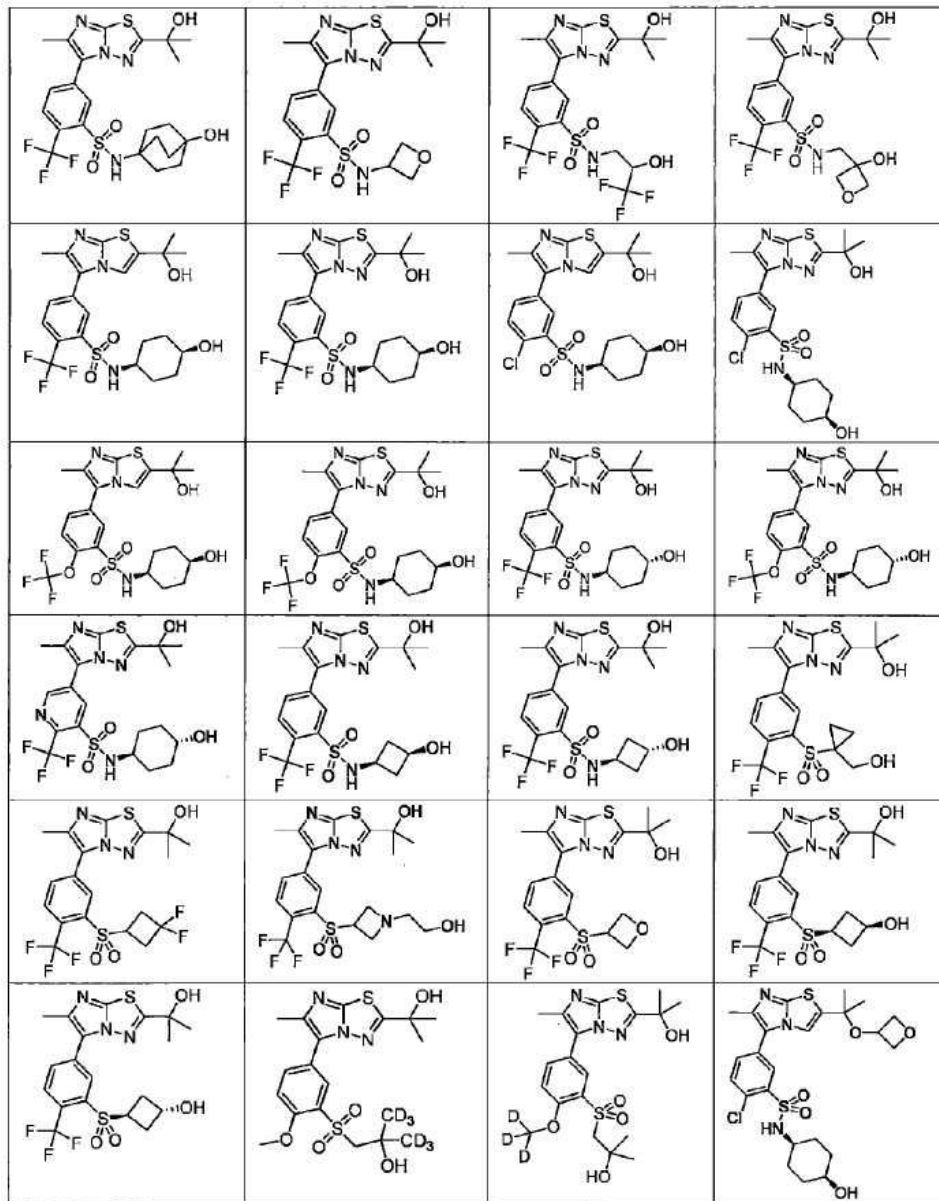
[0158]

표 18



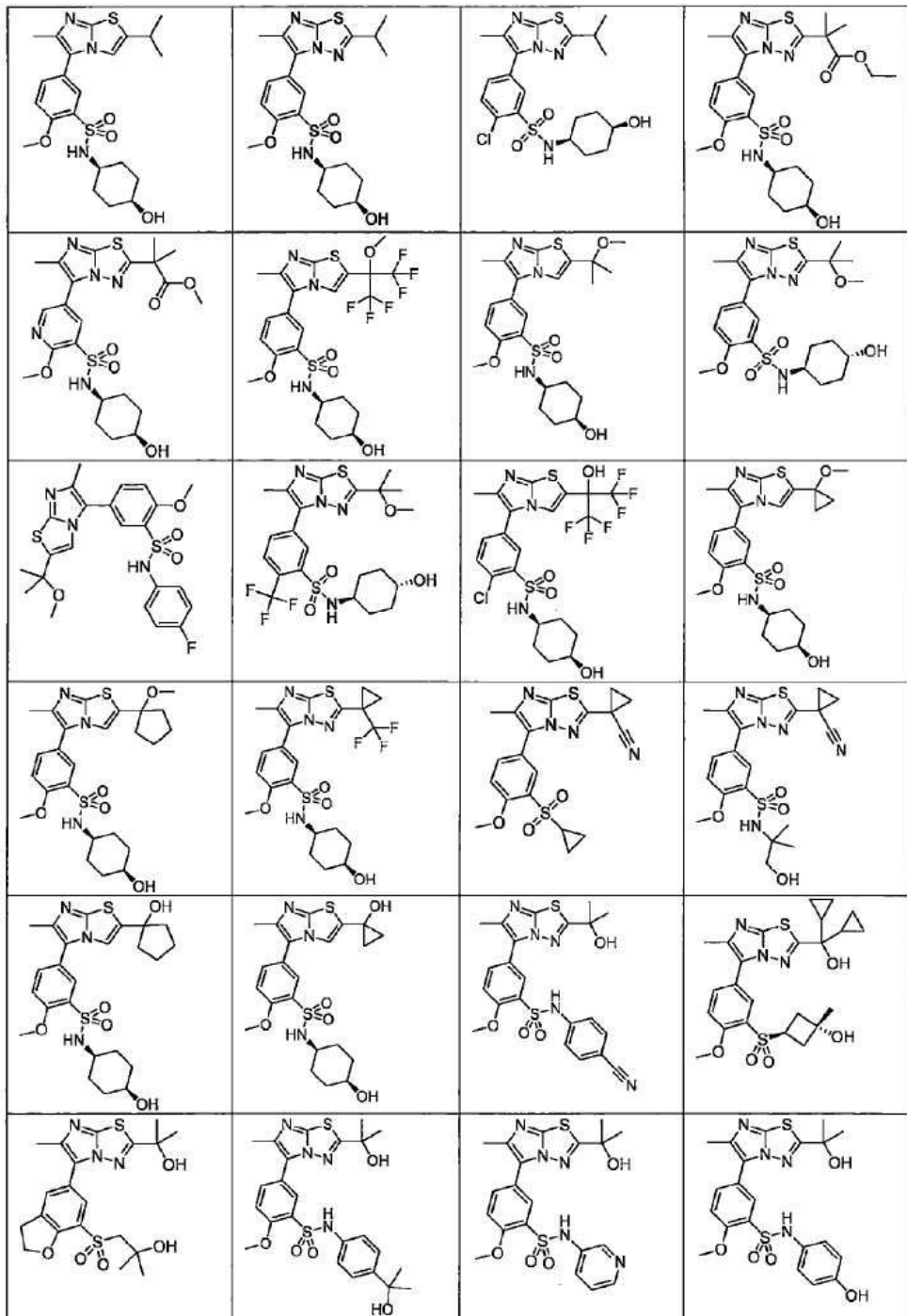
[0159]

표 19



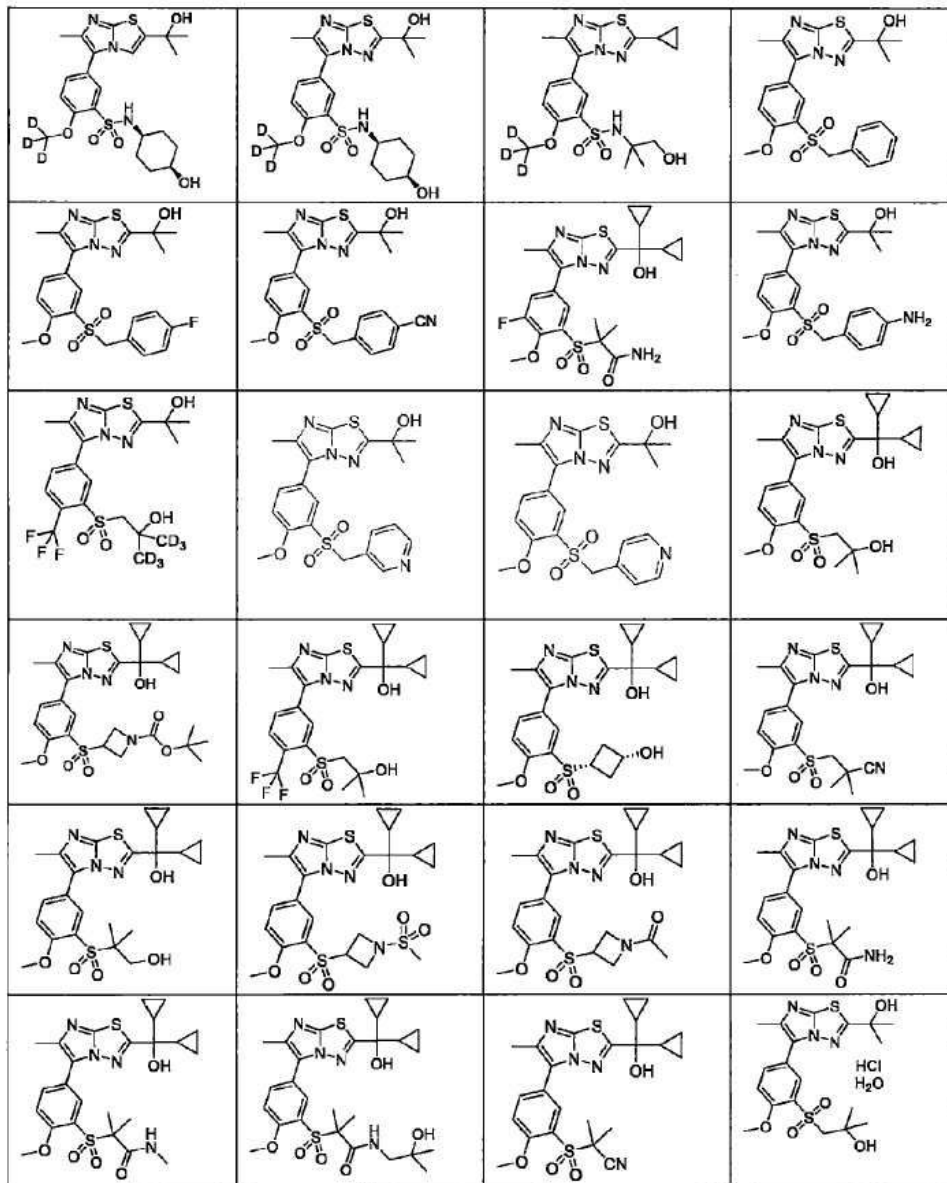
[0160]

표 20



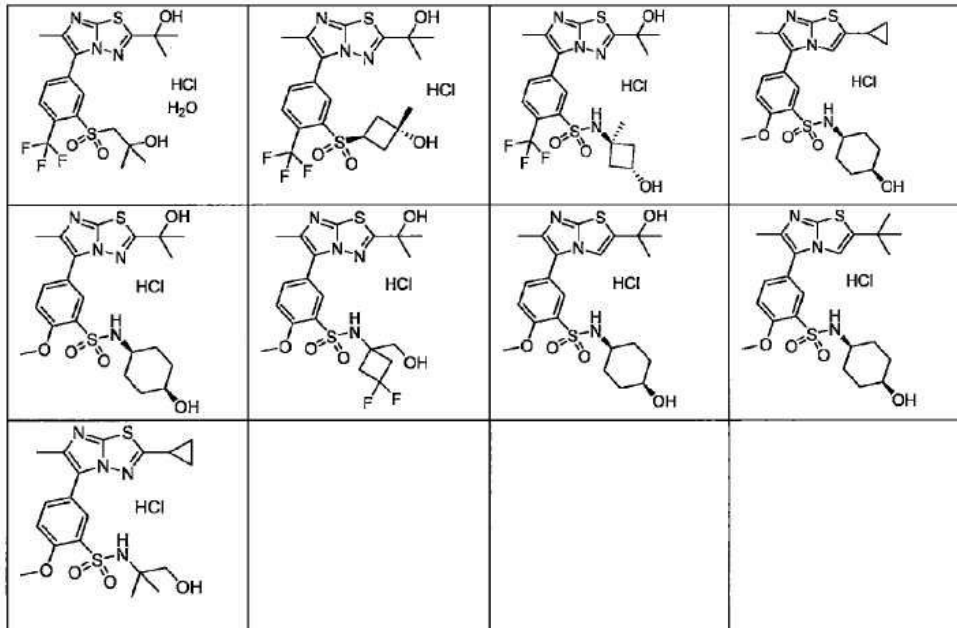
[0161]

표 21



[0162]

표 22



[0163]

[0164] 본 실시형태의 화합물은, 화합물 (1) 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의, 수화물 또는 용매화물의 모두 포함한다.

[0165] 진술한 화합물 (1)은, 필요에 따라서 상법에 따라서, 그 약리학적으로 허용되는 염으로 할 수 있다. 약리학적으로 허용되는 염이란, 약제학적으로 허용 가능한 비독성 염기 또는 산(예를 들면, 무기 또는 유기염기 및 무기 또는 유기산)과의 염을 의미한다.

[0166] 약제학적으로 허용 가능한 비독성 염기로부터 유도되는 염으로서, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염 등의 무기염기와의 염, 피페리딘, 몰폴린, 피롤리딘, 아르기닌, 라이신 등의 유기염기와의 염을 들 수 있다.

[0167] 약제학적으로 허용 가능한 비독성산으로부터 유도되는 염으로서, 예를 들어, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산 등의 광산과의 산부가염, 폼산, 아세트산, 말레산, 푸말산, 석신산, 락트산, 말산, 주석산, 시트르산, 메탄설폰산, 파라톨루엔설폰산, 살리실산, 스테아르산, 팔미트산 등의 유기산과의 산부가염을 들 수 있다.

[0168] 본 실시형태의 화합물에는, 라세미체 이외에 광학 활성체, 입체이성질체, 또는 회전 이성질체도 포함된다.

[0169] 본 실시형태의 화합물이 1개 이상의 비대칭 탄소 원자를 갖는 광학 이성질체일 경우, 본 실시형태의 화합물은, 각 비대칭 탄소 원자에 있어서의 입체배치가, R배치 또는 S배치 중 어느 쪽의 입체배치이어도 된다. 또한, 어느 쪽의 광학 이성질체도 본 발명에 포함되고, 이들의 광학 이성질체의 혼합물도 포함된다. 또한, 광학 활성체의 혼합물에 있어서, 등량의 각 광학 이성질체로 이루어진 라세미체도 본 발명의 범위에 포함된다. 본 실시형태의 화합물 (1)이 라세미체의 고체 또는 결정일 경우, 라세미체, 라세미 혼합물 및 라세미 고용체도 본 발명의 범위에 포함된다.

[0170] 본 실시형태의 화합물에 있어서, 기하이성질체가 존재할 경우, 본 발명은 그 기하이성질체의 어느 것이라도 포함한다.

[0171] 본 실시형태의 화합물에 있어서, 호변이성질체가 존재할 경우, 본 발명은 그 호변이성질체의 어느 것이라도 포함한다.

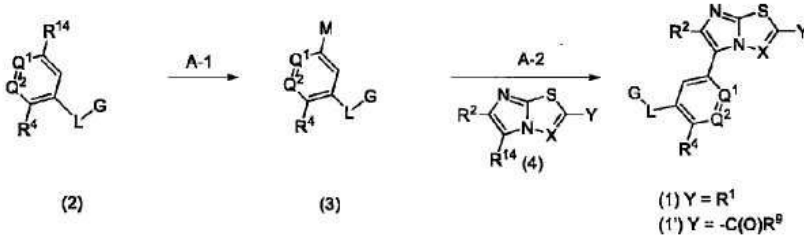
[0172] 본 실시형태의 화합물은, 동위원소(예, ³H, ¹⁴C, ³⁵S 등) 등으로 표시된 화합물이어도 된다. 해당 화합물도 본 발명에 포함된다.

[0173] 또한, 본 실시형태의 화합물은, ¹H를 ²H(D)로 변환시킨 중수소변환체이어도 된다. 해당 화합물도 본 발명에 포함된다.

[0174] 본 실시형태의 화합물의 제조 방법

[0175] 본 실시형태의 화합물은, 예를 들어, 이하의 합성 경로 A에 상세히 기술하는 방법 혹은 그것에 준한 방법, 또는 기타 문헌에 기재된 방법 혹은 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0176] [합성 경로 A]

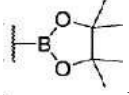


[0177]

[0178] 식 중,

[0179] Y는 R¹ 또는 -C(O)R⁹를 나타내고;

[0180] R¹⁴는, 각각 독립적으로, 브로민 원자, 요오드 원자 또는 염소 원자를 나타내고;

[0181] M은 -B(OH)₂, 트라이C₁~C₆ 알킬 주석기 또는  를 나타내고;

[0182] R¹, R², R⁴, R⁹, G, Q¹, Q², X 및 L은 전술한 일반식 (1)에 기재한 정의와 동일하다.

[0183] 공정 A-1

[0184] 일반식 (3)으로 표시되는 화합물은, 일반식 (2)로 표시되는 화합물의 R¹⁴를 M으로 변환시킴으로써 제조할 수 있다.

[0185] 화합물 (3)의 M이 -B(OH)₂, 또는 이하의 구조의 작용기일 경우, 1,4-다이옥산이나 다이메틸설폭사이드, N,N-다이메틸폼아마이드, 톨루엔, 벤젠 등의 용매 중, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)다이클로라이드 (PdCl₂(dppf)), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)다이클로라이드 염화메틸렌 착체 (PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐 (Pd(Ph₃P)₄), 아세트산팔라듐 (Pd(OAc)₂), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐 (Pd₂(dba)₃), (2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐)아미노바이페닐 팔라듐클로라이드 (XPhos Pd G3) 등의 팔라듐 촉매의 존재 하, 아세트산칼륨이나 트리아에틸아민, N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기와 붕소화제를 가해서 실온 내지 가열 환류 하에 행할 수 있다. 붕소화제로서, 비스(피나콜라토)다이보론 혹은 피나콜보란 등을 가할 수 있다.

[0186]

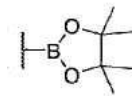
[0187] 화합물 (3)의 M이 트라이C₁~C₆ 알킬 주석기일 경우, 반응 조건으로서, 1,4-다이옥산이나 테트라하이드로퓨란, 아세토나이트릴, 톨루엔, 벤젠 등의 용매 중, [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)다이클로라이드 (PdCl₂(dppf)), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐 (Pd(Ph₃P)₄), 아세트산팔라듐 (Pd(OAc)₂), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐 (Pd₂(dba)₃) 등의 팔라듐 촉매의 존재 하, 비스(트리아에틸 주석) 혹은 비스(트라이부틸 주석) 등의 주석화제를 가해서 실온 내지 가열 환류 하에 행할 수 있다.

[0188] 공정 A-2

[0189] 일반식 (1)로 표시되는 화합물은, 일반식 (4)로 표시되는 화합물과 일반식 (3)으로 표시되는 화합물을 커플링

반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[0190] 화합물 (3)의 M이 -B(OH)₂, 또는 이하의 구조의 작용기일 경우, 일반적인 스즈키-미야우라 커플링 반응의 조건을 적용할 수 있다. 예를 들면, 다이메틸설포사이드, N,N-다이메틸폼아마이드, 1,4-다이옥산, 톨루엔, 테트라하이드로퓨란, 1,2-다이메톡시에탄, 메탄올, 에탄올, 물 등, 또는 이들의 혼합 용매 중, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가하고, 비스(트라이페닐포스핀)팔라듐(II)다이클로라이드(PdCl₂(PPh₃)₂), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)다이클로라이드염화메틸렌 착체(PdCl₂(dppf) · CH₂Cl₂), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)다이클로라이드(PdCl₂(dppf)), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(Pd(Ph₃P)₄), 아세트산팔라듐(Pd(OAc)₂), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(Pd₂(dba)₃), 2-다이사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트라이아이소프로필바이페닐)아미노바이페닐팔라듐클로라이드(XPhos Pd G3) 등의 팔라듐을 촉매로서 이용해서, 실온 내지 가열 환류 하에 행할 수 있다.

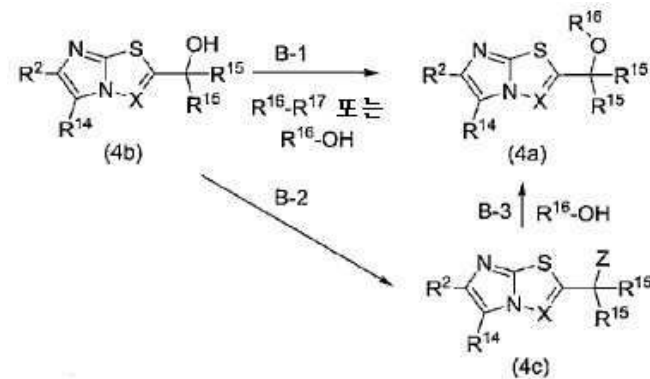


[0191]

[0192] 화합물 (3)의 M이 트라이C₁~C₆ 알킬 주석기인 경우, 일반적인 미기타-코스기-스틸 크로스커플링 반응(Migita-Kosugi-Stille crosscoupling reaction)의 조건을 적용할 수 있지만, 예를 들면, 1,4-다이옥산이나 테트라하이드로퓨란, 아세토나이트릴, 톨루엔 등의 용매 중, 바람직하게는, 반응 촉진제로서 요오드화리(I)를 첨가하고, 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(Pd(Ph₃P)₄), 아세트산팔라듐(Pd(OAc)₂), 트리스(다이벤질리덴아세톤)다이팔라듐(Pd₂(dba)₃) 등의 팔라듐을 촉매로서 이용해서, 실온 내지 가열 환류 하에 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 반응 촉진제로서 염화리튬을 첨가할 수도 있다.

[0193] 전술한 화합물(4)이 화합물(4a) 또는 (4c)로 표시될 경우에는 합성 경로 B에 나타낸 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0194] [합성 경로 B]



[0195]

[0196] 식 중,

[0197] Z는 플루오린 원자, 염소 원자, 브로민 원자, 요오드 원자를 나타내고;

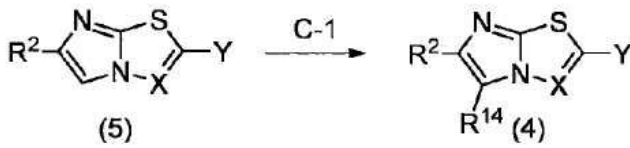
[0198] R¹⁵는, 각각 독립적으로, C₁~C₆ 알킬기, 중수소화 C₁~C₆ 알킬기, C₃~C₁₀ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기를 나타내고, R¹⁵는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고;

[0199] R¹⁶은 C₁~C₆ 알킬기, 중수소화 C₁~C₆ 알킬기, C₃~C₆ 사이클로알킬기, 3~10원 헤테로사이클로알킬기를 나타내고,

[0200] R¹⁷은 염소 원자, 브로민 원자, 요오드 원자, 파라톨루엔설포네이트, 메탄설포네이트, 트라이플루오로메탄설포네이트를 나타내고,

- [0201] R^{14} , R^2 및 X는 전술한 일반식 (4)에 기재한 정의와 동일하다.
- [0202] 공정 B-1
- [0203] 일반식 (4a)로 표시되는 화합물은, 일반식 (4b)로 표시되는 화합물의 수산기를 $R^{16}-R^{17}$ 을 이용해서 알킬화합으로써 제조할 수 있다.
- [0204] 반응 조건으로서는, 일반적인 S_N2 반응의 조건을 적용할 수 있지만, 예를 들면, 다이메틸설폭사이드, N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸-2-피롤리디논, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 1,2-다이메톡시에탄 등의 용매 중, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가하고, $R^{16}-R^{17}$ 로 표시되는 요오드화 알킬, 브로민화 알킬, 염화알킬, 알킬파라톨루엔설포네이트, 알킬메탄설포네이트, 알킬트라이플루오로메탄설포네이트 등의 알킬화제, 예를 들면, 요오드화메틸, 2-브로모에탄올, 브로모아세트산 메틸 등을 이용해서, 0°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 테트라-n-부틸암모늄아이오다이드, 브로민화나트륨, 브로민화칼륨, 테트라-n-부틸암모늄브로마이드 등의 반응 촉진제를 첨가할 수도 있다.
- [0205] 또한, R^{15} 가 트라이플루오로메틸 동일 경우, 전술한 반응 조건 이외에, 일반식 (4b)로 표시되는 화합물의 수산기를 $R^{16}-OH$ 를 이용해서 알킬화합으로써 제조할 수 있다.
- [0206] 반응 조건으로서는, 일반적인 미츠노부 반응 조건을 이용할 수 있지만, 예를 들면, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 톨루엔, 벤젠 등의 용매 중, 혹은 무용매조건에서, 트라이페닐포스핀, 트라이부틸포스핀, 트라이메틸포스핀 등의 인 시약과, 아조다이카복실산다이아이소프로필(DIAD), 아조다이카복실산다이에틸(DEAD), 1,1'-아조비스(N,N-다이메틸폼아마이드) 등의 다이아조 화합물을 이용해서, $R^{16}-OH$, 예를 들면, 메탄올 등을 가하고, 0°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.
- [0207] 공정 B-2
- [0208] 일반식 (4c)로 표시되는 화합물은, 일반식 (4b)로 표시되는 화합물의 수산기를 할로겐화, 바람직하게는 플루오린화합으로써 제조할 수 있다.
- [0209] 반응 조건으로서는, 염화메틸렌이나 클로로폼, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산 등의 용매 중, 할로겐화 시약을 가하고, -78°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 화합물(4c)의 Z가 플루오린 원자인 경우, 할로겐화 시약으로는 삼플루오린화N,N-다이에틸아미노황(DAST), 비스(2-메톡시에틸)아미노설피드트라이플루오라이드 등을 이용할 수 있다.
- [0210] 공정 B-3
- [0211] 일반식 (4a)로 표시되는 화합물은, 일반식 (4c)로 표시되는 화합물에 $R^{16}-OH$ 로 표시되는 알코올을 작용시킴으로써 제조할 수도 있다.
- [0212] 반응 조건으로서는, 무용매, 혹은 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 아세트나이트릴, 톨루엔, 벤젠 등의 용매 중, $R^{16}-OH$ 로 표시되는 알코올, 예를 들면, 3-옥세탄올 등을 가하고, 실온 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.
- [0213] 경우에 따라, 염산, 브로민화수소산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 황산 등의 산이나, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가할 수도 있다.
- [0214] 전술한 화합물 (4)는 합성 경로 C에 나타낸 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0215] [합성 경로 C]



[0216]

[0217] 식 중,

[0218] R¹⁴, Y는, 전술한 합성 경로 A에서 기재한 정의와 동일하고;

[0219] R² 및 X는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

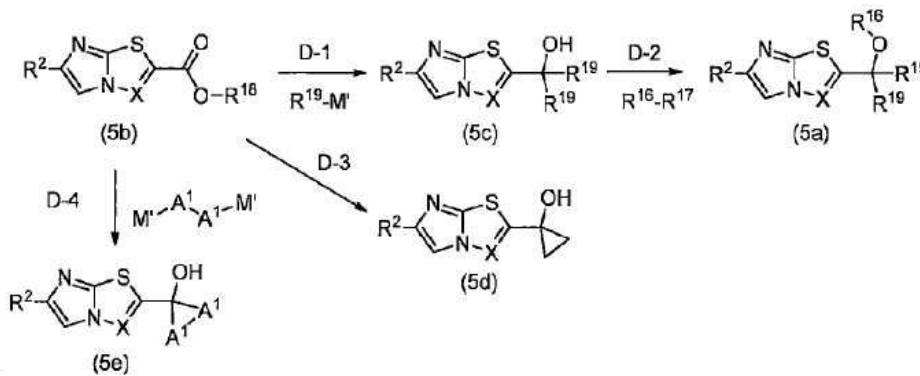
[0220] 공정 C-1

[0221] 일반식 (4)로 표시되는 화합물은, 일반식 (5)로 표시되는 화합물을 할로겐화, 바람직하게는 요오드화함으로써 제조할 수 있다.

[0222] 반응은, 아세트나이트릴, N,N-다이메틸폼아마이드, 메탄올, 에탄올, 염화메틸렌, 클로로폼, 아세트산, 물 등의 용매 중, 할로겐화제를 가해서, 0°C 내지 실온에서 행할 수 있다. 화합물(4)의 R¹⁴가 요오드인 경우, N-아이오도석신이미드, 1,3-다이아이오도-5,5-다이메틸히단토인 혹은 옥소 등의 요오드화제를 가할 수 있고, R¹⁴가 브로민인 경우, N-브로모석신이미드, 1,3-다이브로모-5,5-다이메틸히단토인 혹은 브로민 등의 브로민화제를 가할 수 있다. 경우에 따라서는, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 황산, 염화철(III), 염화알루미늄 등의 산이나, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등의 염기를 가할 수도 있다.

[0223] 전술한 화합물 (5)가 화합물 (5a), (5c), (5d), (5e)로 표시될 경우에는 합성 경로 D에 나타낸 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0224] [합성 경로 D]



[0225]

[0226] 식 중, M'은 -MgBr, -MgCl, -MgI, 리튬을 나타내고;

[0227] A¹은, 각각 독립적으로, C₁-C₆ 알킬렌기, 중수소화 C₁-C₆ 알킬렌기, C₃-C₆ 사이클로알킬렌기를 나타내고;

[0228] R¹⁸, R¹⁹는, 각각 독립적으로, C₁-C₆ 알킬기, C₃-C₁₀ 사이클로알킬기, 중수소화 C₁-C₆ 알킬기를 나타내고;

[0229] X, R², R¹⁶ 및 R¹⁷은 전술한 합성 경로 B에서 기재한 정의와 동일하다.

[0230] 공정 D-1

[0231] 일반식 (5c)로 표시되는 화합물은, 일반식 (5b)로 표시되는 화합물의 에스터 부위를 R¹⁹-M'을 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0232] 반응 조건으로서, 테트라하이드로푸란, 다이에틸에터, t-부틸메틸에터, 톨루엔, 헥산 등의 용매 중, R¹⁹-M'으로

표시되는 브로민화 알킬 마그네슘, 염화알킬 마그네슘, 알킬리튬 등의 알킬화제, 예를 들면, 브로민화메틸마그네슘, 염화 메틸 마그네슘, 브로민화사이클로프로필마그네슘 등을 가하고, -78℃ 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 알킬화제로서, 할로젠화 알킬을 이용해서 사용 직전에 조제한 알킬리튬 또는 할로젠화 알킬 마그네슘을 이용해도 된다.

[0233] 공정 D-2

[0234] 일반식 (5a)로 표시되는 화합물은, 일반식 (5c)로 표시되는 화합물의 수산기를 R¹⁶-R¹⁷을 이용해서 공정 B-1과 마찬가지로의 방법으로 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0235] 공정 D-3

[0236] 일반식 (5d)로 표시되는 화합물은, 일반식 (5b)로 표시되는 화합물의 에스터 부위를, 쿨린코비치 반응 조건(Kulinkovich Reaction condition)을 이용해서 제조할 수 있다.

[0237] 반응 조건으로서는, 일반적인 쿨린코비치 반응 조건을 이용할 수 있지만, 예를 들어, 다이에틸에터, 테트라하이드로퓨란, 또는 1,4-다이옥산 등의 용매 중, 테트라알콕시탄, 바람직하게는 오쏘티타늄산 테트라아이소프로필 및 할로젠화 에틸 마그네슘, 바람직하게는 브로민화 에틸 마그네슘을 가하고, -78℃ 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.

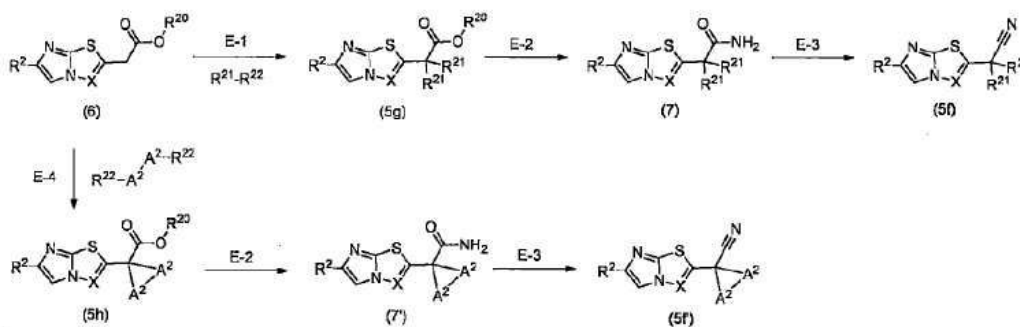
[0238] 공정 D-4

[0239] 합성 경로 D에서, 일반식 (5e)로 표시되는 화합물은, 일반식 (5b)로 표시되는 화합물의 에스터를, M'-A¹-A¹-M'을 이용해서 환화시킴으로써 제조할 수 있다.

[0240] 반응 조건으로서, 테트라하이드로퓨란, 다이에틸에터, t-부틸메틸에터, 톨루엔, 헥산 등의 용매 중, M'-A¹-A¹-M'으로 표시되는 환화제를 가하고, -78℃ 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 환화제로서, 다이할로젠화알칸으로부터 사용 직전에 조제한 알킬렌 2리튬 혹은 다이할로젠화 알킬렌 2마그네슘을 이용해도 된다. 예를 들면, 1,4-다이브로모부탄에 대하여, 금속 마그네슘을 작용시킴으로써 생기는 (부탄-1,4-다이일)다이마그네슘다이브로마이드를 사용 직전에 조제해서 이용할 수도 있다.

[0241] 진술한 화합물 (5)가 화합물 (5f), (5g), (5h)로 표시될 경우에는 합성 경로 E에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0242] [합성 경로 E]



[0243]

[0244] 식 중,

[0245] R²⁰은 C₁~C₆ 알킬기, 중수소화 C₁~C₆ 알킬기, C₃~C₆ 사이클로알킬기를 나타내고;

[0246] R²¹은 C₁~C₆ 알킬기, 중수소화 C₁~C₆ 알킬기, C₃~C₆ 사이클로알킬기를 나타내고;

[0247] R²²는 염소 원자, 브로민 원자, 요오드 원자, 파라톨루엔설포네이트, 메탄설포네이트, 트라이플루오로메탄설포네이트를 나타내고;

[0248] A²는 각각 독립적으로, C₁~C₆ 알킬렌기, 중수소화 C₁~C₆ 알킬렌기를 나타내고;

- [0249] R^2 및 X는 전술한 합성 경로 D에서 기재한 정의와 동일하다.
- [0250] 공정 E-1
- [0251] 일반식 (5g)로 표시되는 화합물은, 일반식 (6)으로 표시되는 화합물을 $R^{21}-R^{22}$ 를 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.
- [0252] 반응 조건으로서, 다이메틸설폭사이드, N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸-2-피롤리디논, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 1,2-다이메톡시에탄 등의 용매 중, 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가하고, $R^{21}-R^{22}$ 로 표시되는 요오드화 알킬, 브로민화 알킬, 염화알킬, 알킬파라톨루엔설포네이트, 알킬메탄설포네이트, 알킬트라이플루오로메탄설포네이트 등의 알킬화제, 예를 들면, 요오드화 메틸이나 1,2-다이브로모에탄 등을 이용해서, 0°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 테트라n-부틸암모늄아이오다이드, 브로민화나트륨, 브로민화칼륨, 테트라n-부틸암모늄브로마이드 등의 반응 촉진제를 첨가할 수도 있다.
- [0253] 공정 E-2
- [0254] 일반식 (7)로 표시되는 화합물은, 일반식 (5g)로 표시되는 화합물을 제일급 아마이드화함으로써 제조할 수 있다.
- [0255] 반응 조건으로서, 무용매, 혹은 메탄올, 에탄올, 다이메틸설폭사이드, N,N-다이메틸폼아마이드, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 물 등의 용매 중, 암모니아 또는 암모니아를 함유하는 메탄올, 에탄올, 1,4-다이옥산, 물 등의 용액, 염화암모늄, 아세트산 암모늄, 폼산 암모늄 등을 이용해서, 0°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 첨가할 수도 있다.
- [0256] 공정 E-3
- [0257] 일반식 (5f)로 표시되는 화합물은, 일반식 (7)로 표시되는 화합물의 제일급 아마이드를 탈수 반응에 부여하여, 사이아노기로 변환시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0258] 반응 조건으로서, 염화메틸렌, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 아세토나이트릴 등의 용매 중, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 피리딘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 첨가하고, 무수 트라이플루오로아세트산, 무수아세트산, 무수 트라이플루오로메탄설포산, 염화파라톨루엔설포닐, 염화메탄설포닐 등을 이용해서, 0°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.
- [0259] 공정 E-4
- [0260] 일반식 (5h)로 표시되는 화합물은, 일반식 (6)으로 표시되는 화합물을, $R^{22}-A^2-A^2-R^{22}$ 를 이용해서 사이클로알킬화함으로써 제조할 수 있다.
- [0261] 반응 조건으로서, 다이메틸설폭사이드, N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸-2-피롤리디논, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 1,2-다이메톡시에탄 등의 용매 중, 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가하고, $R^{22}-A^2-A^2-R^{22}$ 로 표시되는 사이클로알킬화제, 예를 들면, 1,2-다이브로모에탄 등을 이용해서, 0°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 테트라n-부틸암모늄아이오다이드, 브로민화나트륨, 브로민화칼륨, 테트라n-부틸암모늄브로마이드 등의 반응 촉진제를 첨가할 수도 있다.
- [0262] 전술한 화합물 (5)는 합성 경로 F에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0263] [합성 경로 F]



[0264]

[0265] 식 중,

[0266] Y는, 전술한 합성 경로 A에서 기재한 정의와 동일하고;

[0267] R² 및 X는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

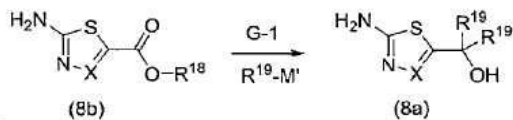
[0268] 공정 F-1

[0269] 일반식 (5)로 표시되는 화합물은, 일반식 (8)로 표시되는 화합물을 대응하는 α-할로카보닐 화합물과 함께 혼합함으로써 제조할 수 있다.

[0270] 반응 조건으로서는, R²가 메틸기인 경우에는, α-할로카보닐 화합물로서 브로모아세톤 또는 클로로아세톤을 이용해서, 에탄올, 2-프로판올, 아세트나이트릴, N,N-다이메틸폼아마이드, 에틸메틸케톤, 아세톤, 톨루엔, 벤젠 등의 용매 중, 실온 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 반응 촉진제로서, 염산, 브로민화수소산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 황산 등의 산이나, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이스프로필에틸아민 등의 염기를 가할 수도 있다. 또한 필요에 따라서, 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 테트라n-부틸암모늄이오다이드, 브로민화나트륨, 브로민화칼륨, 테트라n-부틸암모늄브로마이드 등을 첨가할 수도 있다.

[0271] 전술한 화합물 (8)이 화합물 (8a)로 표시될 경우에는 합성 경로 G에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0272] [합성 경로 G]



[0273]

[0274] 식 중, R¹⁸, R¹⁹, M' 및 X는 전술한 합성 경로 D에서 기재한 정의와 동일하다.

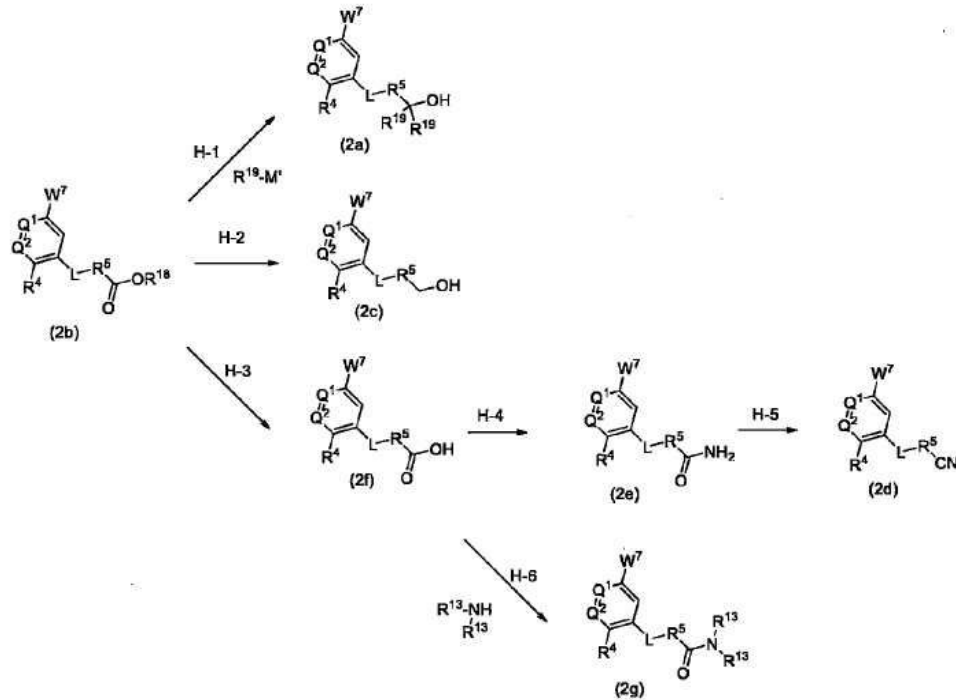
[0275] 공정 G-1

[0276] 일반식 (8a)로 표시되는 화합물은, 일반식 (8b)로 표시되는 화합물의 에스터 부위를 R¹⁹-M'을 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0277] 반응 조건으로서는, 공정 D-1과 마찬가지로 행할 수 있다.

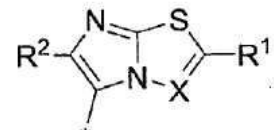
[0278] 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2a), (2c), (2d), (2e), (2f), (2g)로 표시될 경우에는 합성 경로 H에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0279] [합성 경로 H]



[0280]

[0281] 식 중,



[0282] W⁷은 브로민 원자, 요오드 원자, 염소 원자, 트라이플루오로메탄설포네이트 또는 * 을 나타내고;

[0283] R¹⁸, R¹⁹, M' 및 X는 전술한 합성 경로 D에서 기재한 정의와 동일하고, R¹, R², Q¹, Q², L, R⁴, R⁵, R¹³은 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0284] 공정 H-1

[0285] 일반식 (2a)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2b)로 표시되는 화합물의 에스터 부위를 R¹⁹-M'을 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0286] 반응 조건으로서는, 공정 D-1과 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

[0287] 공정 H-2

[0288] 일반식 (2c)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2b)로 표시되는 화합물의 에스터 부위를 환원시킴으로써 제조할 수 있다.

[0289] 반응 조건으로서는, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 디에틸에터, 염화메틸렌, 톨루엔, 벤젠, 헥산 등 혹은 이들의 혼합 용매 중, 수소화다이아이소부틸알루미늄, 수소화리튬알루미늄, 수소화붕소리튬, 수소화붕소나트륨, 수소화 비스(2-메톡시에폭시)알루미늄나트륨(Red-Al), 수소화 트라이(sec-부틸)붕소리튬 등의 하이드리드 환원제를 이용해서, -78℃ 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.

[0290] 공정 H-3

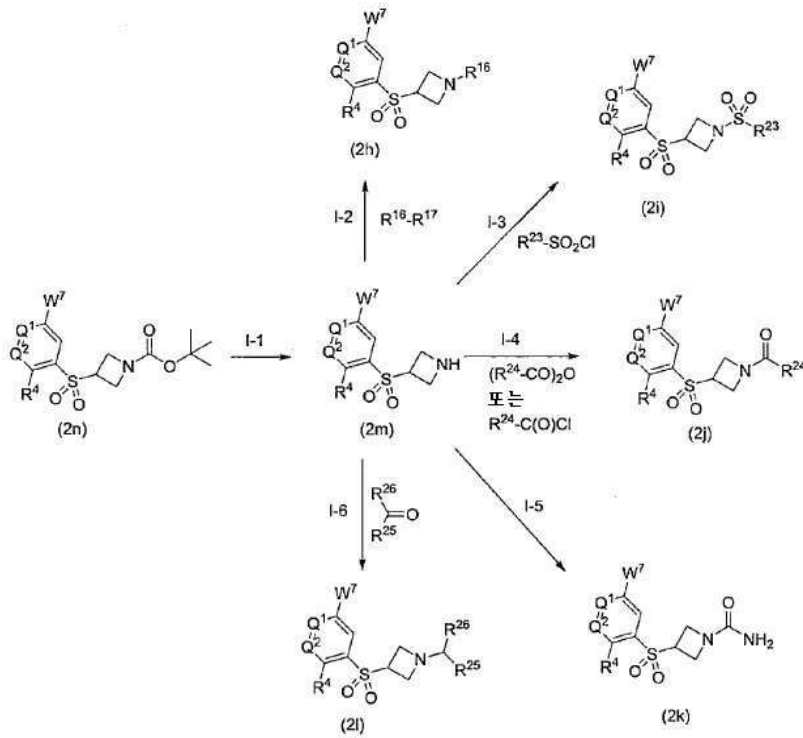
[0291] 일반식 (2f)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2b)로 표시되는 화합물의 에스터 부위를 가수분해시킴으로써 제조할 수 있다.

[0292] 반응 조건으로서는, 물, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 또는 이

들의 함수 혼합 용매 중, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘 등의 알칼리 금속염을 이용해서, -78℃ 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.

- [0293] 공정 H-4
- [0294] 일반식 (2e)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2f)로 표시되는 화합물의 카복시산을 제일급 아마이드화함으로써 제조할 수 있다.
- [0295] 반응 조건으로서는, N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸-2-피롤리돈, 염화메틸렌, 아세트나이트릴, 톨루엔, 벤젠, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란 등의 용매 중, 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1, 2, 3-트리아자졸[4,5-b]피리디늄-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트 (HATU), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드(EDCI), N,N'-다이사이클로헥실카보다이이미드(DCC) 등의 축합제를 이용하고, 암모니아원으로서, 염화암모늄 또는 암모니아를 함유하는 메탄올, 에탄올, 1,4-다이옥산, 물 등의 용매 등을 첨가하고, 0℃ 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다. 필요에 따라서, 트라이에틸아민이나 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가할 수도 있다. 또한, 필요에 따라서, N,N-다이메틸아미노피리딘, 피리딘, 1-하이드록시벤조트리아자졸(HOBT), 1-하이드록시-7-아자벤조트리아자졸(HOAt) 등을 반응 촉진제로서 첨가할 수 있다.
- [0296] 공정 H-5
- [0297] 일반식 (2d)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2e)로 표시되는 화합물의 제일급 아마이드를 탈수 반응에 첨부하고, 사이아노기로 변환시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0298] 반응 조건으로서는, 공정 E-3과 마찬가지로 행할 수 있다.
- [0299] 공정 H-6
- [0300] 합성 경로 H에서, 일반식 (2g)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2f)로 표시되는 화합물의 카복시산을, R¹³-NH-R¹³을 이용해서 아마이드화함으로써 제조할 수 있다.
- [0301] 반응 조건으로서는, 암모니아원 대신에, R¹³-NH-R¹³으로 표시되는 제일급 아민, 제이급 아민, 혹은 이들의 염, 예를 들어, 메틸 아민, 다이메틸아민, 혹은 그것들을 포함하는 테트라하이드로퓨란 용매, 또는 1-아미노-2-메틸-2-프로판올 등을 이용해서, 공정 H-4와 마찬가지로 행할 수 있다.
- [0302] 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2h), (2i), (2j), (2k), (2l), (2m)로 표시될 경우에는 합성 경로I에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0303] [합성 경로 I]



[0304]

[0305] 식 중,

[0306] R^{23}, R^{24} 는, 각각 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 중수소화 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬기를 나타내고;

[0307] R^{25}, R^{26} 은, 각각 H, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 중수소화 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬기, 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타내고;

[0308] R^{16} 및 R^{17} 은 전술한 합성 경로 B에서 기재한 정의와 동일하고, W^7 은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q^1, Q^2, R^4 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0309] 공정 I-1

[0310] 일반식 (2m)으로 표시되는 화합물은, 일반식 (2n)으로 표시되는 화합물의 t-부틸옥시카보닐기를 제거함으로써 제조할 수 있다.

[0311] 반응 조건으로서는, 염화메틸렌, 클로로폼, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠, 물 등의 용매 중, 트라이플루오로아세트산, 파라톨루엔 설폰산, 황산, 염산, 브로민화수소산, 삼플루오린화 붕소다이에틸에터 착체, 삼브로민화붕소, 염화알루미늄 등의 산을 첨가하고, $-78^\circ C$ 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다.

[0312] 공정 I-2

[0313] 일반식 (2h)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2m)으로 표시되는 화합물에 대하여, $R^{16}-R^{17}$ 을 작용시킴으로써 제조할 수 있다.

[0314] 반응 조건으로서는, $R^{16}-R^{17}$ 을 이용해서 공정 B-1과 마찬가지로 행할 수 있다.

[0315] 공정 I-3

[0316] 일반식 (2i)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2m)으로 표시되는 화합물에 대하여, $R^{23}-SO_2Cl$ 을 이용해서 설포닐화함으로써 제조할 수 있다.

[0317] 반응 조건으로서는, 염화메틸렌, 클로로폼, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠, 물 등 혹은 이들의 혼합 용매 중, 바람직하게는, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 피리딘, N,N-다이메틸-4-아미노피리딘, N-메틸 이미다졸, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가하고, $R^{23}-SO_2Cl$ 로 표시되는 염화설포닐 등의 설포닐화제, 예를 들어, 염화메탄설포닐 등을 첨가하고, $-78^{\circ}C$ 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다.

[0318] 공정 I-4

[0319] 일반식 (2j)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2m)으로 표시되는 화합물에 대하여, $(R^{24}-CO)_2O$ 또는 $R^{24}-C(O)Cl$ 을 이용해서 아실화함으로써 제조할 수 있다.

[0320] 반응 조건으로서는, 염화메틸렌, 클로로폼, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠, 물 등의 용매 중, 바람직하게는, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 피리딘, N,N-다이메틸-4-아미노피리딘, N-메틸 이미다졸, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가하고, $(R^{24}-CO)_2O$ 또는 $R^{24}-C(O)Cl$ 등으로 표시되는 염화아실, 무수 카복시산 등의 아실화제, 예를 들면, 무수아세트산 등을 첨가하고, $-78^{\circ}C$ 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다.

[0321] 공정 I-5

[0322] 일반식 (2k)로 표시되는 화합물은 일반식 (2m)으로 표시되는 화합물을 유레아(urea)화함으로써 제조할 수 있다.

[0323] 반응 조건으로서는, 염화메틸렌, 클로로폼, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠, 물 등의 용매 중, 트라이메틸실릴아이스오시아네이트 등의 유레아화제를 첨가하고, $0^{\circ}C$ 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 피리딘, N,N-다이메틸-4-아미노피리딘, N-메틸 이미다졸, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가할 수도 있다.

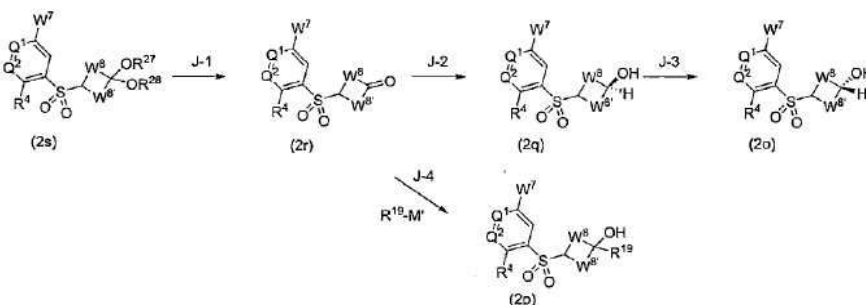
[0324] 공정 I-6

[0325] 일반식 (2l)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2m)으로 표시되는 화합물에 대하여, $R^{25}C(O)R^{26}$ 을 이용해서 환원적 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0326] 반응 조건으로서는, 염화메틸렌, 클로로폼, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠, 메탄올, 에탄올 등의 용매 중, $R^{25}C(O)R^{26}$ 으로 표시되는 알데하이드, 케톤, 혹은 그것에 준하는 화합물, 예를 들면, 포르말린 수용액이나 글리콜알데하이드 이량체를 가하고, 수소화트리아세톡시붕소나트륨, 수소화시아노붕소 나트륨, 수소화붕소나트륨, 수소화 붕소리튬, 보란-다이메틸설파이드 착체, 수소화리튬알루미늄 등의 환원제를 첨가하고, $-78^{\circ}C$ 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다. 필요에 따라서, 트라이플루오로아세트산, 파라 톨루엔 설포산, 삼플루오린화 붕소다이에틸에터 착체, 삼브로민화붕소, 염화알루미늄, 클로로트라이메틸실란 등의 산, 혹은 테트라알콕시티탄 등의 반응 촉진제를 첨가할 수 있다.

[0327] 진술한 화합물 (2)가 화합물 (2o), (2p), (2q), (2r)로 표시될 경우에는 합성 경로 J에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

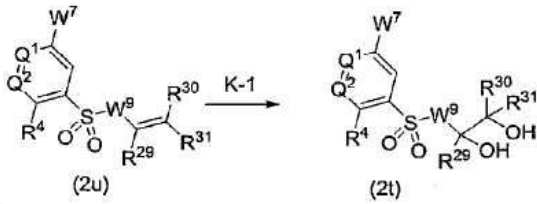
[0328] [합성 경로 J]



[0329]

- [0330] 식 중,
- [0331] W^8 , $W^{8'}$ 은 각각 독립적으로 C_1 - C_6 알킬렌기를 나타내고;
- [0332] R^{27} 및 R^{28} 은, 각각 독립적으로 H, C_1 - C_6 알킬기, 중수소화 C_1 - C_6 알킬기, 및 C_3 - C_6 사이클로알킬기로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^{27} 과 R^{28} 은 서로 결합되어 환을 형성해도 되고;
- [0333] R^{19} 및 M' 은 전술한 합성 경로 D에서 기재한 정의와 동일하고, W^7 은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q^1 , Q^2 , R^4 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.
- [0334] 공정 J-1
- [0335] 일반식 (2r)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2s)로 표시되는 화합물의 아세탈을 케톤으로 변환시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0336] 반응 조건으로서는, 물, 아세톤, 염화메틸렌, 클로로폼, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠, 메탄올, 에탄올 등의 용매 중, 트라이플루오로아세트산, 파라톨루엔 설펡산, 황산, 염산, 브로민화수소산, 삼플루오린화 붕소다이에틸에터 착체, 삼브로민화붕소, 염화알루미늄 등의 산을 첨가하고, -78°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.
- [0337] 공정 J-2
- [0338] 일반식 (2q)로 표시되는 화합물은 일반식 (2r)로 표시되는 화합물의 케톤을 환원시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0339] 반응 조건으로서는, 공정 H-2과 마찬가지로 행할 수 있다.
- [0340] 공정 J-3
- [0341] 일반식 (2o)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2q)로 표시되는 화합물의 수산기를 미츠노부 반응을 이용해서 입체 화학을 반전시킴으로써 제조할 수 있다. 즉, 1단계째로서 일반적인 미츠노부 반응에 의해 0-아실기를 도입한 후, 2단계째로서 도입한 아실기를 제거함으로써 행할 수 있다.
- [0342] 1단계째의 미츠노부 반응의 경우, 반응 조건으로서는, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 톨루엔, 벤젠 등의 용매 중, 혹은 무용매조건에서, 트라이페닐포스핀, 트라이부틸포스핀, 트라이메틸포스핀 등의 인 시약과, 아조다이카복실산다이아이소프로필(DIAD), 아조다이카복실산다이에틸(DEAD), 1,1'-아조비스(N,N-다이메틸폼아마이드) 등의 다이아조 화합물을 이용하고, 예를 들면, 아세트산, 파라 나이트로벤조산 등의 카복시산을 가하고, 0°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.
- [0343] 2단계째의 아실기의 제거의 경우, 반응 조건으로서는, 물, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 이들의 혼합 용매 중, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 알칼리 금속염을 이용해서, 0°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.
- [0344] 공정 J-4
- [0345] 일반식 (2p)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2r)로 표시되는 화합물의 케톤을 R^{19} -M'을 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.
- [0346] 반응 조건으로서는, 공정 D-1과 마찬가지로 행할 수 있다.
- [0347] 여기서, 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2t)로 표시될 경우에는 합성 경로 K에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0348] [합성 경로 K]



[0349]

[0350] 식 중,

[0351] W^9 는 $C_1\sim C_6$ 알킬렌기를 나타내고;

[0352] R^{29} , R^{30} 및 R^{31} 은, 각각 독립적으로 H, $C_1\sim C_6$ 알킬기, 중수소화 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬기로부터 선택되고;

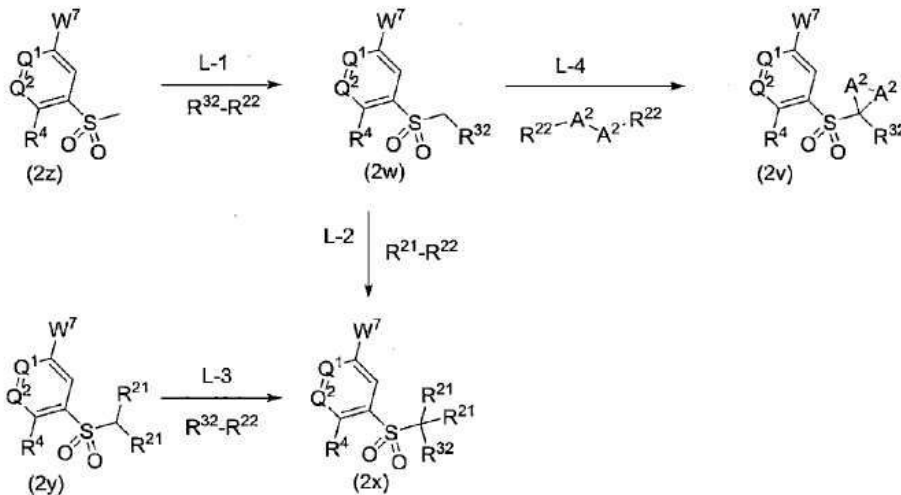
[0353] W^7 은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q^1 , Q^2 , R^4 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0354] 일반식 (2t)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2u)로 표시되는 화합물의 이중 결합을 다이올화함으로써 제조할 수 있다.

[0355] 반응 조건으로서, 물, 테트라하이드로퓨란, 아세톤, t-부탄올, 1,4-다이옥산 혹은 이들의 혼합 용매 중, 사산화 오스뮴, 사산화루테튬 등의 산화제를 가하고, 바람직하게는 N-메틸몰폴린-N-옥사이드, 트라이메틸아민-N-옥사이드, t-부틸하이드로퍼옥사이드 등의 재산화제를 공존시켜, 0°C 내지 실온, 필요에 따라서 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 반응 촉진제로서, 피리딘, 2,6-루티딘, 메탄설포닐아마이드 등을 첨가할 수 있다.

[0356] 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2v), (2w), (2x)로 표시될 경우에는 합성 경로 L에 나타낸 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0357] [합성 경로 L]



[0358]

[0359] 식 중,

[0360] R^{32} 는 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 중수소화 $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_2\sim C_6$ 알켄일기, $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기를 나타내고;

[0361] R^{21} , R^{22} 및 A^2 는 전술한 합성 경로 E에서 기재한 정의와 동일하고, W^7 은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q^1 , Q^2 , R^4 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0362] 공정 L-1

[0363] 일반식 (2w)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2z)로 표시되는 화합물에 대하여, R^{32} 내지 R^{22} 를 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0364] 반응 조건으로서, 테트라하이드로퓨란, 디에틸에터, t-부틸메틸에터, N,N-다이메틸폼아마이드, 톨루엔, 헥산 등의 용매 중, 리튬다이아이소프로필아마이드, 리튬헥사메틸다이실라자이드, 나트륨헥사메틸다이실라자이드, 칼륨헥사메틸다이실라자이드, n-부틸리튬, sec-부틸리튬, t-부틸리튬, 페닐리튬, 칼륨t-부톡사이드, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 제3인산칼륨 등의 염기를 가하고, R^{32} - R^{22} 로 표시되는 요오드화 알킬, 브로민화 알킬, 염화알킬, 알킬과라툴루엔설포네이트, 알킬메탄설포네이트, 알킬트라이플루오로메탄설포네이트, 클로로폼산 에스터 등의 알킬화제 또는 알콕시카보닐화제, 예를 들면, 요오드화메틸이나 1-브로모-3-메틸-2-부텐 등을 이용해서, -78℃ 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다.

[0365] 공정 L-2

[0366] 일반식 (2x)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2w)로 표시되는 화합물에 대하여, R^{21} - R^{22} 를 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0367] 반응 조건으로서, 예를 들면, 요오드화메틸 등을 이용해서, 공정 L-1과 마찬가지로 행할 수 있다.

[0368] 공정 L-3

[0369] 일반식 (2x)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2y)로 표시되는 화합물에 대하여, R^{32} - R^{22} 를 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수도 있다.

[0370] 반응 조건으로서, 예를 들면, 요오드화메틸 등을 이용해서, 공정 L-1과 마찬가지로 행할 수 있다.

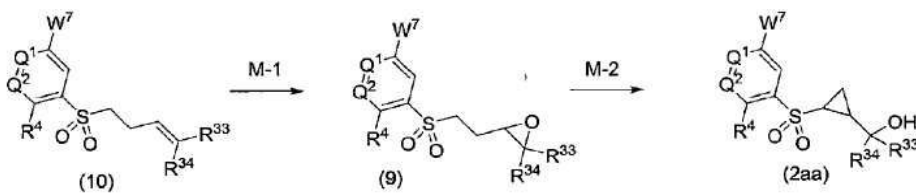
[0371] 공정 L-4

[0372] 일반식 (2v)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2w)로 표시되는 화합물을, R^{22} -A-2-A²-R²²를 이용해서 사이클로알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0373] 반응 조건으로서, 예를 들면, 1,2-다이브로모에탄 등을 이용해서, 공정 E-4와 마찬가지로 행할 수 있다.

[0374] 여기서, 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2aa)로 표시될 경우에는 합성 경로 M에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0375] [합성 경로 M]



[0376] 식 중,
[0377]

[0378] R^{33} , R^{34} 는, 각각 독립적으로 C_1 ~ C_6 알킬기, 중수소화 C_1 ~ C_6 알킬기, C_2 ~ C_6 알켄일기, C_3 ~ C_6 사이클로알킬기를 나타내고;

[0379] W^7 은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q^1 , Q^2 , R^4 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0380] 공정 M-1

[0381] 일반식 (9)로 표시되는 화합물은, 일반식 (10)로 표시되는 화합물의 이중 결합을 에폭시화함으로써 제조할 수 있다.

[0382] 반응 조건으로서, 염화메틸렌, 클로로폼, N,N-다이메틸폼아마이드, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 1,2-

다이메톡시에탄, 물 등의 용매 중, 3-클로로과벤조산, 과산화수소수, 다이메틸다이옥시란 등의 산화제를 가하고, -20℃ 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 염기를 첨가할 수도 있다.

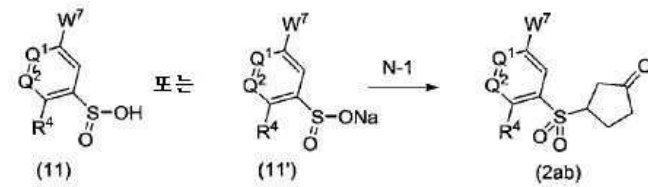
[0383] 공정 M-2

[0384] 일반식 (2aa)로 표시되는 화합물은, 일반식 (9)로 표시되는 화합물의 분자 내에서의 사이클로프로판화에 의해 제조할 수 있다.

[0385] 반응 조건으로서는, 테트라하이드로퓨란, 다이에틸에터, t-부틸메틸에터, 톨루엔, 헥산 등의 용매 중, 리튬다이아이소프로필아마이드, 리튬헥사메틸다이실라자이드, 나트륨헥사메틸다이실라자이드, 칼륨헥사메틸다이실라자이드, n-부틸리튬, sec-부틸리튬, t-부틸리튬, 페닐리튬, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 제3인산칼륨 등의 염기를 가하고, -78℃ 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다.

[0386] 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2ab)로 표시될 경우에는 합성 경로 N에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0387] [합성 경로 N]



[0388]

[0389] 식 중, W⁷은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q¹, Q², R⁴는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

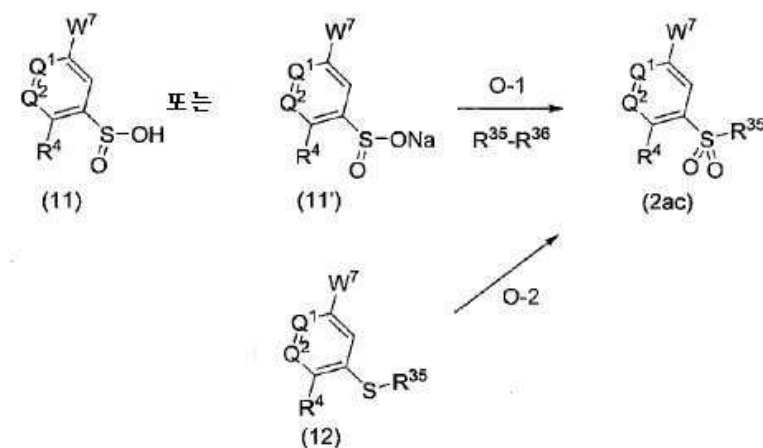
[0390] 공정 N-1

[0391] 일반식 (2ab)로 표시되는 화합물은, 일반식 (11) 또는 (11')으로 표시되는 화합물에 2-사이클로펜텐-1-온을 작용시킴으로써 제조할 수 있다.

[0392] 반응 조건으로서, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 아세트나이트릴, 톨루엔, 염화메틸렌, 클로로폼, 물, 혹은 이들의 혼합 용매 중, 염산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 황산, 브로민화수소산, 삼플루오린화 붕소 다이에틸에터 착체, 염화알루미늄, 염화트라이메틸실릴등의 산을 가하고, 2-사이클로펜텐-1-온을 작용시켜서, 실온 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.

[0393] 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2ac)로 표시될 경우에는 합성 경로 O에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0394] [합성 경로 O]



[0395]

[0396] 식 중,

[0397] R³⁵는, G, 치환기를 갖고 있어도 되는 하이드록시C₁~C₆ 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C₁~C₆ 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 중수소화 C₁~C₆ 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C₂~C₆ 알켄일기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C₃~C₆ 사이클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C₅~C₈ 바이사이클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 3~10원 헤테로사이클로알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 페닐기, 치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환기를 갖고 있어도 되는 페닐메틸기, 치환기를 갖고 있어도 되는 헤테로아릴메틸기를 나타내고;

[0398] R³⁶는 염소 원자, 브로민 원자, 요오드 원자, 파라톨루엔설포네이트, 메탄설포네이트, 트라이플루오로메탄설포네이트를 나타내고,

[0399] W⁷은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q¹, Q², R⁴, G는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0400] 공정 0-1

[0401] 일반식 (2ac)로 표시되는 화합물은, 일반식 (11) 혹은 (11')으로 표시되는 화합물을 R³⁵-R³⁶을 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0402] 반응 조건으로서는, 일반적인 S_N2 반응의 조건을 적용할 수 있지만, 예를 들면, 다이메틸설포사이드, N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸-2-피롤리디논, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 1,2-다이메톡시에탄 등의 용매 중, 필요에 따라서, 수소화나트륨, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가하고, R³⁵-R³⁶으로 표시되는 요오드화 알킬, 브로민화 알킬, 염화알킬, 알킬파라톨루엔설포네이트, 알킬메탄설포네이트, 알킬트라이플루오로메탄설포네이트 등의 알킬화제, 예를 들면, 요오드화메틸이나 브로모아세트산 메틸을 이용해서, 0°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 테트라n-부틸암모늄아이오다이드, 브로민화나트륨, 브로민화칼륨, 테트라n-부틸암모늄브로마이드 등의 반응 촉진제를 첨가할 수도 있다.

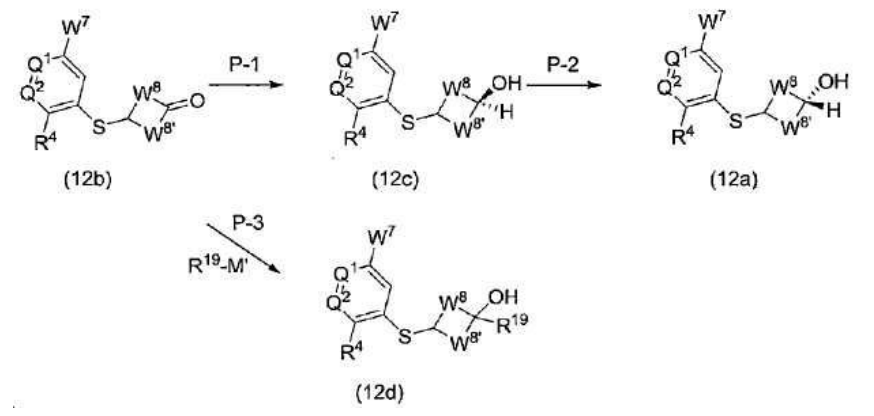
[0403] 공정 0-2

[0404] 일반식 (2ac)로 표시되는 화합물은, 일반식 (12)로 표시되는 화합물의 설파이드를 산화함으로써 제조할 수도 있다.

[0405] 반응 조건으로서는, 예를 들면, 염화메틸렌, 클로로폼, N,N-다이메틸폼아마이드, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 1,2-다이메톡시에탄, 물 등의 용매 중, 3-클로로과벤조산, 모노퍼옥시프탈산 마그네슘 육불화물, 과산화수소수, 차아염소산나트륨 등의 산화제를 가하고, -20°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨 등의 염기를 첨가할 수도 있다.

[0406] 전술한 화합물 (12)가 화합물 (12a), (12c), (12d)로 표시될 경우에는 합성 경로 P에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0407] [합성 경로 P]



[0408]

[0409] 식 중, W^8 , W^8' , R^{19} , M' 은 전술한 합성 경로 J에서 기재한 정의와 동일하고, W^7 은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q^1 , Q^2 , R^4 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0410] 공정 P-1

[0411] 일반식 (12c)로 표시되는 화합물은, 일반식 (12b)로 표시되는 화합물을 환원시킴으로써 제조할 수 있다. 반응 조건으로서는, 공정 H-2와 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

[0412] 공정 P-2

[0413] 일반식 (12a)로 표시되는 화합물은, 일반식 (12c)로 표시되는 화합물의 수산기의 입체화학을 미츠노부 반응을 이용해서 입체화학을 반전함으로써 제조할 수 있다.

[0414] 반응 조건으로서는, 공정 J-3과 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

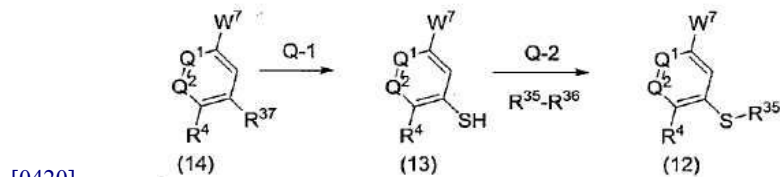
[0415] 공정 P-3

[0416] 일반식 (12d)로 표시되는 화합물은, 일반식 (12b)로 표시되는 화합물의 케톤을 $R^{19}-M'$ 을 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0417] 반응 조건으로서는, 공정 D-1과 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

[0418] 전술한 화합물 (12)는 합성 경로 Q에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0419] [합성 경로 Q]



[0420] 식 중,
[0421]

[0422] R^{37} 은 플루오린 원자 또는 염소 원자를 나타내고;

[0423] R^{35} 및 R^{36} 은 전술한 합성 경로 O에서 기재한 정의와 동일하고, W^7 은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q^1 , Q^2 , R^4 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0424] 또한, 공정 Q-1에서 얻어지는 일반식 (13)으로 표시되는 화합물은, 정제하지 않고 공정 Q-2에 이용해서 일반식 (12)를 제조할 수 있다.

[0425] 공정 Q-1

[0426] 일반식 (13)으로 표시되는 화합물은, 일반식 (14)로 표시되는 화합물을 티올화함으로써 제조할 수 있다.

[0427] 반응 조건으로서는, N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸-2-피롤리돈, 염화메틸렌, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란 등의 용매 중, 황화수소나트륨, 또는 황화나트륨 등을 첨가하고, 0°C 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다. 필요에 따라서, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 트리아에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 첨가할 수도 있다. 여기서, 상기에 나타난 황화수소나트륨, 황화나트륨 등의 대신에, 티오아세트산이나 티오유레아 등을 이용할 수도 있고, 이 경우, 반응 후에, 물, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 이들의 혼합 용매 중, 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 등의 알칼리 금속염을 이용해서, 0°C 내지 가열 환류에서 행하는 추가의 조작이 필요해질 경우가 있다.

[0428] 공정 Q-2

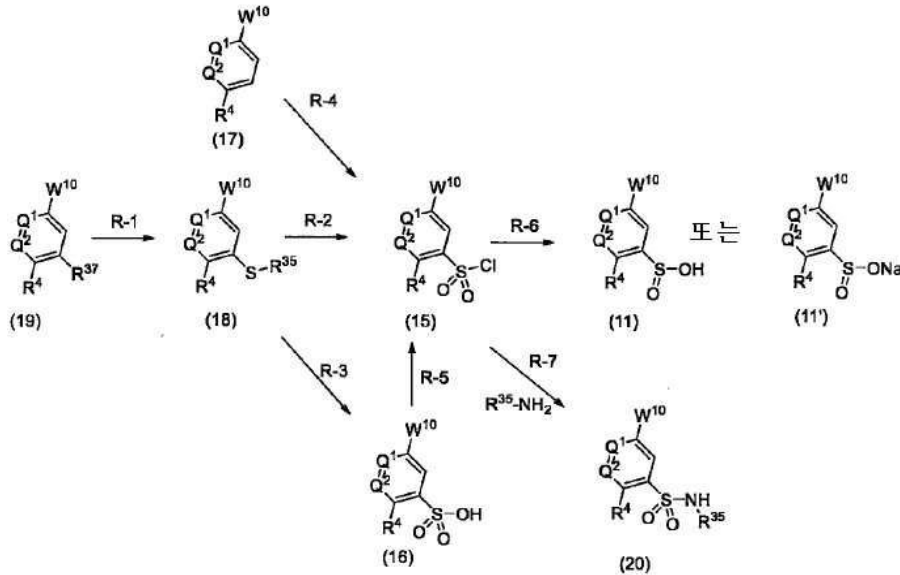
[0429] 일반식 (12)로 표시되는 화합물은, 일반식 (13)으로 표시되는 화합물을 $R^{35}-R^{36}$ 을 이용해서 알킬화함으로써 제조

할 수 있다.

[0430] 반응 조건으로서는, 공정 0-1과 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

[0431] 전술한 화합물 (11) 혹은 (11') 또는 일반식 (20)으로 표시되는 화합물은 합성 경로 R에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

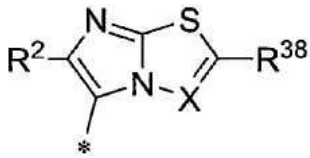
[0432] [합성 경로 R]



[0433] ...

[0434] 식 중,

[0435] W¹⁰은 브로민 원자, 요오드 원자, 염소 원자, 트라이플루오로메탄설포네이트 또는



을 나타내고;

[0436] R³⁸은 R¹ 또는 -C(O)R⁹를 나타내고;

[0437] R³⁵, R³⁷은 전술한 합성 경로Q에서 기재한 정의와 동일하고, Q¹, Q², X, R¹, R², R⁴, R⁹는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0438] 공정 R-1

[0439] 일반식 (18)로 표시되는 화합물은, 일반식 (19)로 표시되는 화합물을 설파이드화함으로써 제조할 수 있다.

[0440] 반응 조건으로서는, N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸-2-피롤리돈, 염화메틸렌, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란 등의 용매 중, 대응하는 설파이드화제, 예를 들면, 벤질머캡탄, 티오글리콜산 에스터 등을 첨가하고, 0°C 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다. 필요에 따라서, 수소화나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필 에틸아민 등의 염기를 첨가할 수도 있다.

[0441] 공정 R-2

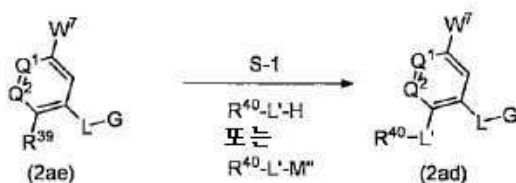
[0442] 일반식 (15)로 표시되는 화합물은, 일반식 (18)로 표시되는 화합물의 R³⁵가 벤질기인 경우, 티오벤질기를 염화설포닐로 변환시킴으로써 제조할 수 있다.

[0443] 반응 조건으로서, 염화메틸렌, 클로로폼, 아세트나이트릴, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 물, 아세트산, 황산 등, 또는 이들의 혼합 용매 중, N-클로로석신이미드, 1,3-다이클로로-5,5-다이메틸이미다졸리딘-2,4-다이

온, 염화설퍼릴, 염소 등을 가하고, -78℃ 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.

- [0444] 공정 R-3
- [0445] 일반식 (16)으로 표시되는 화합물은, 일반식 (18)로 표시되는 화합물의 R³⁵가 벤질기인 경우, 티오벤질기를 설펜산으로 변환시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0446] 반응 조건으로서는, 공정 R-2와 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.
- [0447] 공정 R-4
- [0448] 일반식 (15)로 표시되는 화합물은, 일반식 (17)로 표시되는 화합물을 염화설폰닐화함으로써 제조할 수 있다.
- [0449] 반응 조건으로서, 염화메틸렌, 클로로폼 등의 용매 중, 혹은 무용매조건에서, 클로로황산 등의 염화설폰닐화 시약을 가하고, -78℃ 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.
- [0450] 공정 R-5
- [0451] 합성 경로 R에서, 일반식 (15)로 표시되는 화합물은, 일반식 (16)으로 표시되는 화합물의 설펜산 부위를 염화설폰닐로 변환시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0452] 반응 조건으로서, 염화메틸렌, 클로로폼, 아세트나이트릴, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로푸란 등의 용매 중, 염화티오닐, 염화옥살릴, 옥시염화인, 트라이포스젠, 오염화인 등을 가하고, -78℃ 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 필요에 따라서, 반응 촉진제로서 N,N-다이메틸폼아마이드를 첨가할 수도 있다.
- [0453] 공정 R-6
- [0454] 일반식 (11) 혹은 (11')으로 표시되는 화합물은, 일반식 (15)로 표시되는 화합물의 염화설폰닐부위를 설펜산, 혹은 그 염으로 변환시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0455] 반응 조건으로서는, 예를 들면, 물 혹은 N,N-다이메틸폼아마이드, 테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 다이에틸 에터, 톨루엔, 벤젠 등의 용매 중, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등의 염기를 가하고, 환원제와 함께 실온 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 환원제로서, 아황산나트륨, 아연, 염화주석(II), 수소화붕소나트륨, 수소화리튬알루미늄, 요오드화나트륨, 요오드화칼륨 등을 이용할 수 있다.
- [0456] 공정 R-7
- [0457] 일반식 (20)으로 표시되는 화합물은, 일반식 (15)로 표시되는 화합물에 대하여, R³⁵-NH₂로 표시되는 아민 혹은 그 염산염을 작용시킴으로써 제조할 수 있다.
- [0458] 반응 조건으로서는, 염화메틸렌, 클로로폼, 테트라하이드로푸란, 1,4-다이옥산, 아세트나이트릴, 물, 피리딘 등 혹은 이들의 혼합 용매 중, 필요에 따라서, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 피리딘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가하고, -78℃ 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. R³⁵-NH₂로 표시되는 아민 혹은 그 염산염으로서는, 예를 들어, 시스-4-아미노사이클로헥산을 염산염, 파라아미노페놀 등을 들 수 있다.
- [0459] 여기서, 화합물 (2)가 화합물 (2ad)로 표시될 경우에는 합성 경로 S에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

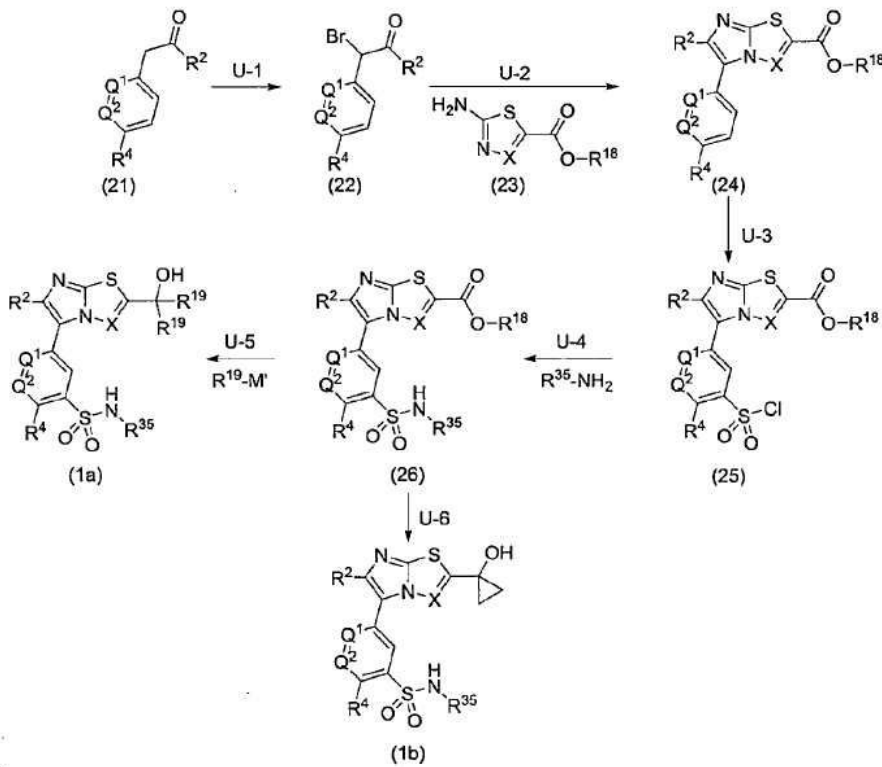
[0460] [합성 경로 S]



- [0461]
- [0462] 식 중,

- [0463] L'은, -O-, 또는 -NR⁴¹-을 의미하고;
 - [0464] R³⁹는, 플루오린 원자 또는 염소 원자를 나타내고;
 - [0465] R⁴⁰ 및 R⁴¹은, 각각 독립적으로 C₁~C₆ 알킬기, 중수소화 C₁~C₆ 알킬기를 나타내고;
 - [0466] M"은 리튬, 나트륨 또는 칼륨을 나타내고;
 - [0467] W⁷은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q¹, Q², G, L,은 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.
 - [0468] 공정 S-1
 - [0469] 일반식 (2ad)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2ae)로 표시되는 화합물에 대하여, -L'-R⁴⁰을 치환함으로써 제조할 수 있다.
 - [0470] 반응 조건으로서는, 일반적인 방향족 구핵치환 반응의 조건을 적용할 수 있지만, 예를 들면, 다이메틸설폭사이드, N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸-2-피롤리디논, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 1,2-다이메톡시에탄, 염화메틸렌, 메탄올 등의 용매 중, 필요에 따라서 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가하고, R⁴⁰-L'-H 또는 R⁴⁰-L'-M"으로 표시되는 시약, 예를 들면, 알콕시기의 경우, 메탄올, 에탄올, 나트륨에톡사이드, 나트륨에톡사이드 등, 예를 들면, 아미노기의 경우, 암모니아, 메틸 아민, 다이메틸아민, 또는 이들의 염, 혹은 그것들을 함유하는, 메탄올, 에탄올, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 물 등의 용액을 이용해서, 0℃ 내지 가열 환류, 필요에 따라서, 마이크로파조사 하에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 테트라n-부틸암모늄플루오라이드, 염산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 황산, 파라톨루엔 설펡산, 브로민화수소산, 삼플루오린화 붕소다이에틸에터 착체, 염화알루미늄 등의 산 등의 반응 촉진제를 첨가할 수도 있다.
 - [0471] 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2af)로 표시될 경우에는 합성 경로 T에 나타낸 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.
 - [0472] [합성 경로 T]
-
- [0473]
 - [0474] 식 중, R³⁶은 전술한 합성 경로 O에서 기재한 정의와 동일하고, R⁴⁰은 전술한 합성 경로 S에서 기재한 정의와 동일하고, W⁷은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q¹, Q², G, L,은 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.
 - [0475] 공정 T-1
 - [0476] 일반식 (2af)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2ag)로 표시되는 화합물의 수산기를, R⁴⁰-OH, 또는 R⁴⁰-R³⁶을 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.
 - [0477] 반응 조건으로서는, 공정 B-1과 마찬가지로 행할 수 있고, 전술한 S_N2 반응, 미츠노부 반응의 어느 것에 의해서도 행할 수 있다.
 - [0478] 여기서, 전술한 화합물 (1)이 화합물 (1a), (1b)로 표시될 경우에는 합성 경로 U에 나타낸 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0479] [합성 경로 U]



[0480]

[0481] 식 중, R^{18} , R^{19} , M' 은 전술한 합성 경로 D에서 기재한 정의와 동일하고, R^{35} 은 전술한 합성 경로Q에서 기재한 정의와 동일하고, Q^1 , Q^2 , R^2 , R^4 , X 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0482] 공정 U-1

[0483] 일반식 (22)로 표시되는 화합물은, 일반식 (21)로 표시되는 화합물을 브로민화합으로써 제조할 수 있다.

[0484] 반응 조건으로서, 다이에틸에터, 테트라하이드로퓨란, 벤젠, 1,4-다이옥산, 염화메틸렌, 클로로폼, 아세트나이트릴, 아세트산 등의 용매 중, 브로민, N-브로모석신이미드, 트라이메틸페닐암모늄트라이브로마이드, 프리디늄브로마이드 퍼브로마이드 등의 브로민화제를 가해서, -78°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.

[0485] 공정 U-2

[0486] 일반식 (24)로 표시되는 화합물은, 일반식 (22)로 표시되는 화합물에 일반식 (23)로 표시되는 화합물을 작용시킴으로써 제조할 수 있다.

[0487] 반응은, 에탄올, 2-프로판올, 아세트나이트릴, N,N-다이메틸폼아마이드, 에틸메틸케톤, 혹은 아세톤 등의 용매 중, 실온 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 반응 촉진제로서, 염산, 브로민화수소산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 황산 등의 산이나, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가할 수도 있다.

[0488] 공정 U-3

[0489] 일반식 (25)로 표시되는 화합물은, 일반식 (24)로 표시되는 화합물을 염화설포닐화함으로써 제조할 수 있다.

[0490] 반응 조건으로서, 공정 R-4와 마찬가지로 행할 수 있다.

[0491] 공정 U-4

[0492] 일반식 (26)으로 표시되는 화합물은, 일반식 (25)로 표시되는 화합물에 대하여, $R^{35}-NH_2$ 로 표시되는 아민 혹은 그 염산염을 작용시킴으로써 제조할 수 있다.

[0493] 반응 조건으로서는, 공정 R-7과 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

[0494] 공정 U-5

[0495] 일반식 (1a)로 표시되는 화합물은, 일반식 (26)으로 표시되는 화합물의 에스터를, R¹⁹-M'을 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0496] 반응 조건으로서는, 공정 D-1과 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

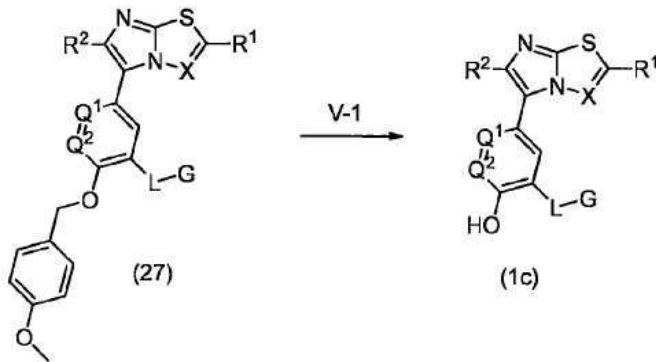
[0497] 공정 U-6

[0498] 일반식 (1b)로 표시되는 화합물은, 일반식 (26)으로 표시되는 화합물의 에스터를, 쿨린코비치 반응 조건에 부여함으로써 제조할 수 있다.

[0499] 반응 조건으로서는, 공정 D-3과 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

[0500] 전술한 화합물 (1)이 화합물 (1c)로 표시될 경우에는 합성 경로 V에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0501] [합성 경로 V]



[0502]

[0503] 식 중, Q¹, Q², R¹, R², G, L, X는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

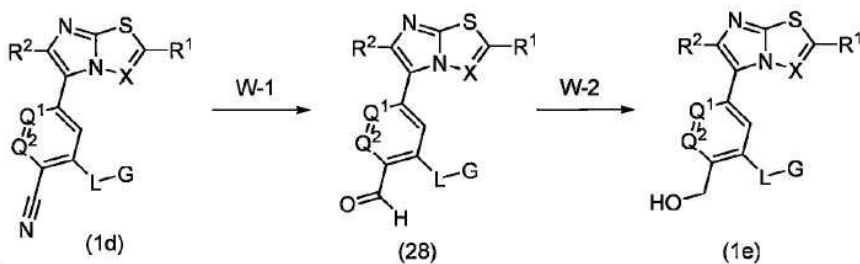
[0504] 공정 V-1

[0505] 일반식 (1c)로 표시되는 화합물은, 일반식 (27)로 표시되는 화합물의 파라메톡시벤질기를 제거함으로써 제조할 수 있다.

[0506] 반응 조건으로서는, 염화메틸렌, 클로로폼, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠, 물 등의 용매 중, 트라이플루오로아세트산, 과라톨루엔 설폰산, 황산, 염산, 브로민화수소산, 삼플루오린화 붕소다이에틸에터 착체, 삼브로민화붕소, 염화알루미늄 등의 산을 첨가하고, -78℃ 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다. 필요에 따라서, 아니솔, 펜타메틸벤젠, 다이메틸설파이드 등을 첨가할 수도 있다.

[0507] 전술한 화합물 (1)이 화합물 (1e)로 표시될 경우에는 합성 경로 W에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0508] [합성 경로 W]



[0509]

[0510] 식 중, Q¹, Q², R¹, R², G, L, X는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0511] 공정 W-1

[0512] 일반식 (28)로 표시되는 화합물은, 일반식 (1d)로 표시되는 화합물의 사이아노기를 알데하이드로 환원시킴으로써 제조할 수 있다.

[0513] 반응 조건으로서는, 테트라하이드로퓨란, 디에틸에터, 염화메틸렌, 톨루엔, 벤젠, 헥산 등의 용매 중, 수소화 다이아이소부틸알루미늄, 수소화리튬알루미늄, 수소화 비스(2-메톡시에폭시)알루미늄나트륨(Red-Al), 수소화 트라이(sec-부틸)붕소리튬 등의 하이드리드환원제를 이용해서, -78℃ 내지 실온, 필요에 따라서 가열 환류에서 행할 수 있다.

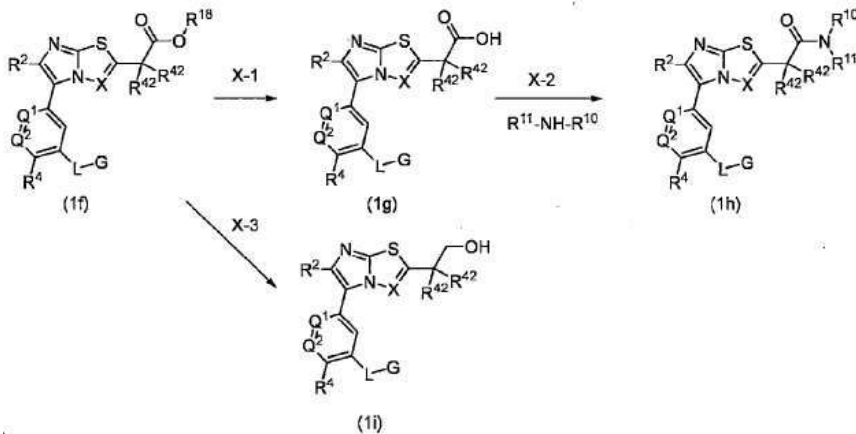
[0514] 공정 W-2

[0515] 일반식 (1e)로 표시되는 화합물은, 일반식 (28)로 표시되는 화합물의 알데하이드를 하이드록시메틸로 환원시킴으로써 제조할 수 있다.

[0516] 반응 조건으로서는, 공정 H-2와 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

[0517] 전술한 화합물 (1)이 화합물 (1g), (1h), (1i)로 표시될 경우에는 합성 경로 X에 나타낸 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0518] [합성 경로 X]



[0519] .
[0520] 식 중,

[0521] R⁴²는, 각각 독립적으로, H, C₁-C₅ 알킬기를 나타내고;

[0522] R¹⁸은 전술한 합성 경로 D에서 기재한 정의와 동일하고, Q¹, Q², R², R⁴, G, R¹⁰, R¹¹, L, X는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0523] 공정 X-1

[0524] 일반식 (1g)로 표시되는 화합물은, 일반식 (1f)로 표시되는 화합물의 에스터 부위를 가수분해시킴으로써 제조할 수 있다.

[0525] 반응 조건으로서는, 공정 H-3과 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

[0526] 공정 X-2

[0527] 일반식 (1h)로 표시되는 화합물은, 일반식 (1g)로 표시되는 화합물의 카복시산을 R¹⁰-NH-R¹¹을 이용해서 아마이드화함으로써 제조할 수 있다.

[0528] 반응 조건으로서는, 공정 H-4에 나타내는 암모니아원 이외에, R¹⁰-NH-R¹¹로 표시되는 제일급 아민, 제이급 아민, 혹은 이들의 염, 예를 들면, 디메틸아민을 함유하는 테트라하이드로퓨란 용액 등을 이용해서, 공정 H-4와 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

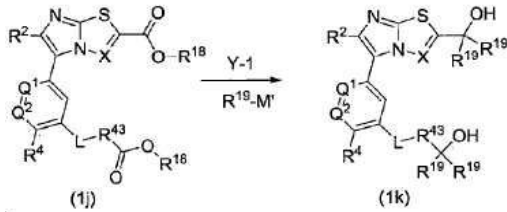
[0529] 공정 X-3

[0530] 일반식 (1i)로 표시되는 화합물은, 일반식 (1f)로 표시되는 화합물의 에스터 부위를 환원시킴으로써 제조할 수 있다.

[0531] 반응 조건으로서는, 공정 H-2와 마찬가지로의 방법으로 행할 수 있다.

[0532] 전술한 화합물 (1)이 화합물 (1k)로 표시될 경우에는 합성 경로 Y에 나타낸 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0533] [합성 경로 Y]



[0534]

[0535] 식 중,

[0536] R⁴³은 C₁~C₅ 알킬렌기, 치환기를 갖고 있어도 되는 C₃~C₅ 사이클로알킬렌기를 나타내고;

[0537] R¹⁸, R¹⁹, M'은 전술한 합성 경로 D에서 기재한 정의와 동일하고, R¹⁸은 각각 독립적으로 선택할 수 있고, R⁴, Q¹, Q², R², L, X는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

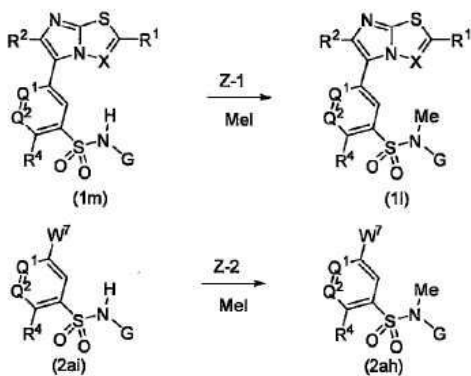
[0538] 공정 Y-1

[0539] 일반식 (1k)로 표시되는 화합물은, 일반식 (1j)로 표시되는 화합물의 두개의 에스터를, R¹⁹-M'을 이용해서 알킬 화합으로써 제조할 수 있다.

[0540] 반응 조건으로서는, 공정 D-1과 마찬가지로의 방법으로 행할 수 있다.

[0541] 전술한 화합물 (1) 또는 (2)가 화합물 (11) 또는 (2ah)로 표시될 경우에는 합성 경로 Z에 나타내는 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0542] [합성 경로 Z]



[0543]

[0544] 식 중, W⁷은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q¹, Q², R¹, R², R⁴, G, X는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0545] 공정 Z-1

[0546] 일반식 (11)로 표시되는 화합물은, 일반식 (1m)으로 표시되는 화합물을 N-메틸화함으로써 제조할 수 있다.

[0547] 반응 조건으로서는, 요오드화메틸을 이용해서, 공정 B-1과 마찬가지로의 방법으로 행할 수 있다.

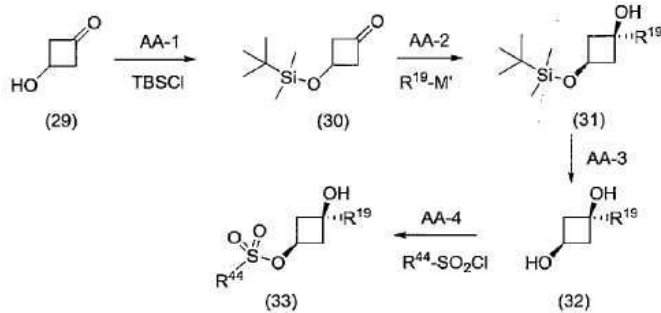
[0548] 공정 Z-2

[0549] 일반식 (2ah)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2ai)로 표시되는 화합물을 N-메틸화함으로써 제조할 수 있다.

[0550] 반응 조건으로서는, 요오드화메틸을 이용해서, 공정 B-1과 마찬가지로의 방법으로 행할 수 있다.

[0551] 여기서, 본 제조 방법에 기재되는 요오드화 알킬, 브로민화 알킬, 염화알킬, 알킬과라톨루엔설포네이트, 알킬메탄설포네이트, 알킬트라이플루오로메탄설포네이트 등의 알킬화제는, 용이하게 입수 가능한 시약을 제외하고, 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다. 예를 들면, 다음 일반식 (33)로 표시되는 화합물은, 합성 경로 AA에 따라서 제조할 수 있다.

[0552] [합성 경로 AA]



[0553] .

[0554] (식 중,

[0555] R⁴⁴는 C₁~C₆ 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 페닐기를 나타내고;

[0556] R¹⁹, M'은 전술한 합성 경로 D에서 기재한 정의와 동일하다.)

[0557] 공정 AA-1

[0558] 일반식 (30)로 표시되는 화합물은, 일반식 (29)로 표시되는 화합물의 수산기를 t-부틸다이메틸실릴화함으로써 제조할 수 있다.

[0559] 반응 조건으로서는, 일반적인 실릴화 반응의 조건을 적용할 수 있지만, 예를 들어 N,N-다이메틸폼아마이드, N,N-다이메틸아세트아마이드, N-메틸-2-피롤리디논, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 1,2-다이메톡시에탄 등의 용매 중, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 이미다졸, 피리딘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가하고, t-부틸다이메틸클로로실란(TBSCl)을 이용해서, 0°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 요오드화나트륨, 요오드화칼륨, 테트라n-부틸암모늄아이오다이드, 브로민화나트륨, 브로민화칼륨, 테트라n-부틸암모늄브로마이드, 질산은 등의 반응 촉진제를 첨가할 수도 있다.

[0560] 공정 AA-2

[0561] 일반식 (31)로 표시되는 화합물은, 일반식 (30)으로 표시되는 화합물의 케톤을, R¹⁹-M'을 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0562] 반응 조건으로서는, 공정 D-1과 마찬가지로의 방법으로 행할 수 있다.

[0563] 공정 AA-3

[0564] 일반식 (32)로 표시되는 화합물은, 일반식 (31)로 표시되는 화합물의 t-부틸다이메틸실릴기를 제거함으로써 제조할 수 있다.

[0565] 반응 조건으로서는, 물, 아세톤, 염화메틸렌, 클로로폼, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠, 메탄올, 에탄올 등, 혹은 이들의 혼합 용매 중, 플루오린화 테트라-n-부틸암모늄, 플루오린화세슘, 다이플루오로 트라이메틸규산 트리(다이메틸아미노)설포늄(TASF), 트라이플루오로아세트산, 파라톨루엔 설포산, 황산, 염산, 브로민화수소산, 삼플루오린화 붕소다이에틸에터 착체, 삼브로민화붕소, 염화알루미늄 등의 산을 첨가하고, -78°C 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.

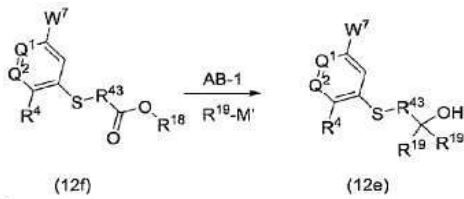
[0566] 공정 AA-4

[0567] 일반식 (33)로 표시되는 화합물은, 일반식 (32)로 표시되는 화합물의 수산기를, R^{44} -SO₂Cl을 이용해서 설포닐화함으로써 제조할 수 있다.

[0568] 반응 조건으로서는, 염화메틸렌, 클로로폼, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠, 물 등의 용매 중, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 플루오린화세슘, 피리딘, N,N-다이메틸-4-아미노피리딘, N-메틸 이미다졸, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 가하고, R^{44} -SO₂Cl로 표시되는 염화알킬설포닐, 무수 알킬 설포산 등의 설포닐화제, 예를 들어, 염화파라톨루엔 설포닐을 첨가하고, -78℃ 내지 가열 환류에서 행할 수 있다.

[0569] 전술한 화합물 (12)가 화합물 (12e)로 표시될 경우에는 합성 경로 AB에 나타낸 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0570] [합성 경로 AB]



[0571]

[0572] 식 중,

[0573] R^{18} , R^{19} , M' 은 전술한 합성 경로 D에서 기재한 정의와 동일하고, W^7 은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, R^{43} 은 전술한 합성 경로 Y에서 기재한 정의와 동일하고, R^4 , Q^1 , Q^2 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

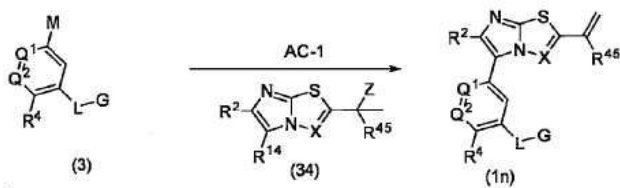
[0574] 공정 AB-1

[0575] 일반식 (12e)로 표시되는 화합물은, 일반식 (12f)로 표시되는 화합물의 에스터를, R^{19} -M'을 이용해서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0576] 반응 조건으로서는, 공정 D-1과 마찬가지로 행할 수 있다.

[0577] 전술한 화합물 (1)이 화합물 (1n)으로 표시될 경우에는 합성 경로 AC에 나타낸 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0578] [합성 경로 AC]



[0579]

[0580] 식 중,

[0581] R^{45} 는 C₁-C₆ 알킬기를 나타내고;

[0582] M은 전술한 합성 경로 A에서 기재한 정의와 동일하고, R^{14} , Z는 전술한 합성 경로 B에서 기재한 정의와 동일하고, L, X, Q^1 , Q^2 , R^2 , R^4 , G는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

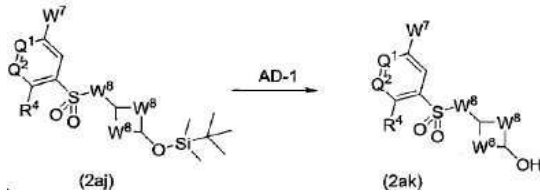
[0583] 공정 AC-1

[0584] 일반식 (1n)으로 표시되는 화합물은, 일반식 (3)으로 표시되는 화합물과 일반식 (34)로 표시되는 화합물을 커플링 반응에 부여함으로써 제조할 수 있다.

[0585] 반응 조건으로서는, 공정 A-2와 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

[0586] 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2ak)로 표시될 경우에는 합성 경로 AD에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0587] [합성 경로 AD]



[0588] 식 중, W^7 은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, W^8 은 전술한 합성 경로 J에서 기재한 정의와 동일하고, Q^1 , Q^2 , R^4 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0589] 식 중, W^7 은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, W^8 은 전술한 합성 경로 J에서 기재한 정의와 동일하고, Q^1 , Q^2 , R^4 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0590] 공정 AD-1

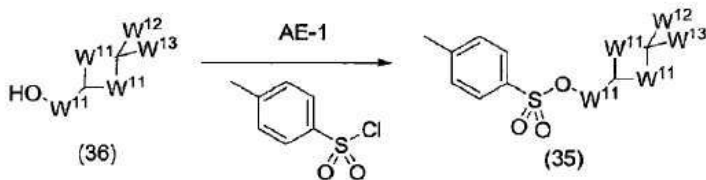
[0591] 일반식 (2ak)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2aj)로 표시되는 화합물의 t-부틸다이메틸실릴기를 제거함으로써 제조할 수 있다.

[0592] 반응 조건으로서는, 공정 AA-3과 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

[0593] 여기서, 본 제조 방법에 기재되는 요오드화 알킬, 브로민화 알킬, 염화알킬, 알킬과라톨루엔설포네이트, 알킬메탄설포네이트, 알킬트라이플루오로메탄설포네이트 등의 알킬화제는, 용이하게 입수 가능한 시약을 제외하고, 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0594] 예를 들면, 다음 일반식 (35)로 표시되는 화합물은, 합성 경로 AE를 따라서 제조할 수 있다.

[0595] [합성 경로 AE]



[0596] 식 중,

[0597] 식 중,

[0598] W^{11} 은 각각 독립적으로 결합, $C_1\sim C_6$ 알킬렌기를 나타내고;

[0599] W^{12} 및 W^{13} 은 각각 독립적으로 H, 할로젠 원자, $C_1\sim C_6$ 알킬기, $C_1\sim C_6$ 알콕시기, $C_1\sim C_6$ 알콕시카보닐기, t-부틸다이메틸실릴옥시기로부터 선택되고, W^{12} 와 W^{13} 은 서로 결합되어 환을 형성해도 된다. 단, 환 내에 존재하는 2개의 W^{11} 은 동시에 결합을 선택하지 않는다.

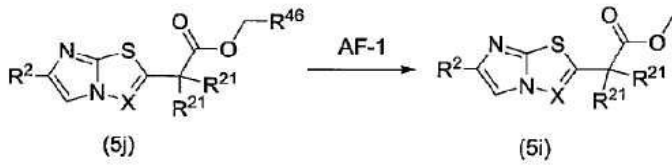
[0600] 공정 AE-1

[0601] 일반식 (35)로 표시되는 화합물은, 일반식 (36)으로 표시되는 화합물의 수산기를, 염화과라톨루엔설포닐을 이용하여 설포닐화함으로써 제조할 수 있다.

[0602] 반응 조건으로서는, 공정 AA-4와 마찬가지로 방법으로 행할 수 있다.

[0603] 전술한 화합물 (5g)가 화합물 (5i)로 표시될 경우에는 합성 경로 AF에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0604] [합성 경로 AF]



[0605]

[0606] 식 중,

[0607] R⁴⁶은 C₁~C₅ 알킬기를 나타내고;

[0608] R²¹은 전술한 합성 경로 E에서 기재한 정의와 동일하고, R², X는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

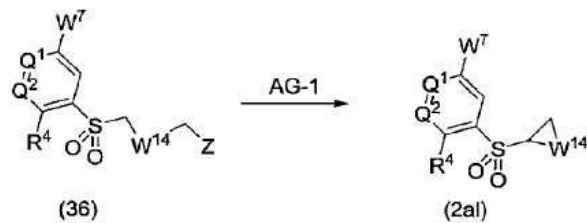
[0609] 공정 AF-1

[0610] 일반식 (5i)로 표시되는 화합물은, 일반식 (5j)로 표시되는 화합물의 에스터를 메틸 에스터화함으로써 제조할 수 있다.

[0611] 반응 조건으로서는, 무용매, 혹은 메탄올, 염화메틸렌, 1,4-다이옥산, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔, 벤젠, 물 등의 용매 중, 암모니아·메탄올 용액을 첨가하고, 0℃ 내지 가열 환류에서 행할 수 있다. 또, 메탄올을 용매로서 이용했을 경우에는, 트라이플루오로아세트산, 파라톨루엔 설펡산, 황산, 염산, 브로민화수소산, 삼플루오린화 붕소다이에틸에터 착체, 삼브로민화붕소, 염화알루미늄 등의 산을 첨가하고, -78℃ 내지 가열 환류에서 행할 수도 있다.

[0612] 여기서, 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2a1)로 표시될 경우에는 합성 경로 AG에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0613] [합성 경로 AG]



[0614]

[0615] 식 중,

[0616] W¹⁴는 C₁~C₄ 알킬렌기를 나타내고;

[0617] Z는 전술한 합성 경로 B에서 기재한 정의와 동일하고, W⁷은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q¹, Q², R⁴는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

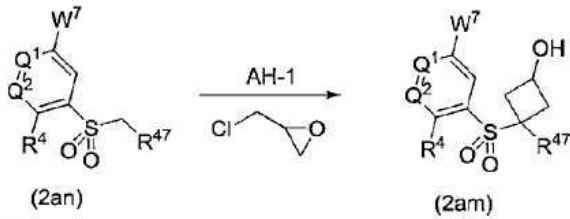
[0618] 공정 AG-1

[0619] 합성 경로 AG에서, 일반식 (2a1)로 표시되는 화합물은, 일반식 (36)으로 표시되는 화합물을 분자 내에서 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0620] 반응 조건으로서는, 공정 M-2와 마찬가지로 행할 수 있다.

[0621] 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2am)으로 표시될 경우에는, 합성 경로 AH에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0622] [합성 경로 AH]



[0623]

[0624] (식 중,

[0625] R^{47} 은 $C_1\sim C_5$ 알킬기, $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬기를 나타내고;

[0626] W^7 은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q^1 , Q^2 , R^4 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.)

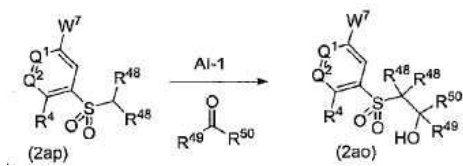
[0627] 공정 AH-1

[0628] 일반식 (2am)으로 표시되는 화합물은, 일반식 (2an)으로 표시되는 화합물에 에피클로로하이드린을 작용시킴으로써 제조할 수 있다.

[0629] 반응 조건으로서는, 에피클로로하이드린을 이용해서, 공정 M-2와 마찬가지로의 방법으로 행할 수 있다.

[0630] 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2a)로 표시될 경우에는 합성 경로 AI에 나타낸 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0631] [합성 경로 AI]



[0632]

[0633] 식 중,

[0634] R^{48} 은, 각각 독립적으로, H, 치환기를 갖고 있어도 되는 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 $C_3\sim C_6$ 사이클로알킬기를 나타내고, R^{48} 끼리는 서로 결합되어 환을 형성해도 되고;

[0635] R^{49} , R^{50} 은, 각각 독립적으로, H, 치환기를 갖고 있어도 되는 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 중수소화 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 할로 $C_1\sim C_6$ 알킬기, 치환기를 갖고 있어도 되는 하이드록시 $C_1\sim C_6$ 알킬기를 나타내고, R^{49} 와 R^{50} 은 서로 결합되어 환을 형성해도 되고;

[0636] W^7 은 전술한 합성 경로 H에서 기재한 정의와 동일하고, Q^1 , Q^2 , R^4 는 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0637] 공정 AI-1

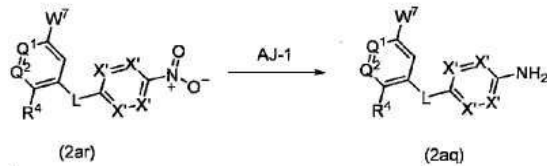
[0638] 일반식 (2ao)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2ap)로 표시되는 화합물에 대하여, $R^4C(O)R^{50}$ 을 이용해서, 하이드록시 알킬화함으로써 제조할 수 있다.

[0639] 반응 조건으로서, 테트라하이드로퓨란, 다이에틸에터, t-부틸메틸에터, N,N-다이메틸폼아마이드, 톨루엔, 헥산 등의 용매 중, 리튬다이아이소프로필아마이드, 리튬헥사메틸다이실라자이드, 나트륨헥사메틸다이실라자이드, 칼륨헥사메틸다이실라자이드, n-부틸리튬, sec-부틸리튬, t-부틸리튬, 페닐리튬, 칼륨t-부톡사이드, 수소화나트륨,

수소화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘, 제3인산칼륨 등의 염기를 가하고, $R^{49}C(O)R^{50}$ 으로 표시되는 알데하이드나 케톤, 예를 들면, 아세톤이나 사이클로부탄온, 4,4-다이플루오로사이클로헥산온, 3-옥세탄온, 중아세톤 등을 이용하고, $-78^{\circ}C$ 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다.

[0640] 전술한 화합물 (2)가 화합물 (2aq)로 표시될 경우에는 합성 경로 AJ에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0641] [합성 경로 AJ]



[0642]

[0643] 식 중,

[0644] X'은 각각 독립적으로 N 또는 CH를 나타내고;

[0645] Q^1, Q^2, R^4, L 은 전술한 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다.

[0646] 공정 AJ-1

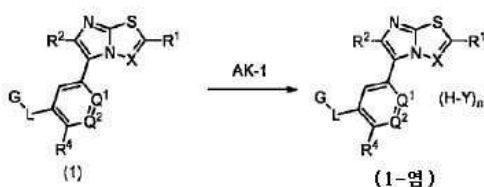
[0647] 일반식 (2aq)로 표시되는 화합물은, 일반식 (2ar)로 표시되는 화합물에 대하여, 나이트로기를 아미노기로 환원 시킴으로써 제조할 수 있다.

[0648] 반응 조건으로서, 일반적인 나이트로기의 환원 조건을 이용할 수 있다.

[0649] 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필 알코올, 1,4-다이옥산, 1,2-다이메톡시에탄, 아세트산, 아세트산 에틸, 물, 테트라하이드로퓨란, 디에틸에터, t-부틸메틸에터, N,N-다이메틸폼아마이드, 톨루엔, 헥산, 혹은 이들의 혼합 용매 등의 용매 중, 철분, 아연분말, 염화주석(II), 금속 주석, 금속 인듐, 금속 사마륨, 라니 니켈 (Raney nickel), 폼산, 수소화붕소나트륨, 수소화 붕소 니켈(Nickel), 수소화 붕소 코발트, 수소화리튬알루미늄, 아다יתי온산나트륨, 황화나트륨, 황화수소나트륨, 하이드라진 등을 이용해서, $0^{\circ}C$ 내지 실온, 경우에 따라서는 가열 환류에서 행할 수 있다. 경우에 따라서는, 염화암모늄, 염산, 아세트산, 트라이플루오로아세트산, 황산 등의 산이나, 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산세슘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 제3인산칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 피리딘, 트라이에틸아민, 또는 N,N-다이아이소프로필에틸아민 등의 염기를 더해 도 된다. 혹은, 메탄올, 에탄올, 아이소프로필 알코올, 1,4-다이옥산, 1,2-다이메톡시에탄, 아세트산, 아세트산 에틸, 물, 테트라하이드로퓨란, t-부틸메틸에터, N,N-다이메틸폼아마이드, 톨루엔, 혹은 이들의 혼합 용매 등의 용매 중, 수소분위기하, 팔라듐 카본, 로듐 카본, 백금 카본, 산화 백금 등의 촉매를 첨가해서 환원할 수도 있다.

[0650] 본 실시형태의 화합물이 화합물 (1-염)으로 표시될 경우에는 합성 경로 AK에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법 또는 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다.

[0651] [합성 경로 AK]



[0652]

[0653] 식 중, $R^1, R^2, Q^1, Q^2, R^4, L, G$ 및 X는 일반식 (1)에서 기재한 정의와 동일하다. 또한, H-Y는 염화수소, 브로민화 수소, 황산, 질산, 인산, 폼산, 아세트산, 말레산, 푸말산, 석신산, 락트산, 말산, 주석산, 시트르산, 메탄설폰산, 파라톨루엔 설폰산, 살리실산, 스테아르산, 팔미트산을 나타내고, n은 1/3 내지 3을 나타낸다.

[0654] 공정 AK-1

- [0655] 일반식 (1-염)으로 표시되는 화합물은, 일반식 (1)로 표시되는 화합물을 대응하는 염으로 함으로써 제조할 수 있다.
- [0656] 반응 조건으로서는, 일반적인 염화의 수법을 이용할 수 있지만, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 물, 아세트나이트릴, 디에틸에터, 테트라하이드로퓨란, 1,4-다이옥산, 1,2-다이메톡시에탄, 아세트산 에틸, 에틸 메틸케톤, 아세톤, 톨루엔, 벤젠 등의 용매 중 혹은 무용매로, 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 인산, 폼산, 아세트산, 말레산, 푸말산, 석신산, 락트산, 말산, 주석산, 시트르산, 메탄설포산, 파라톨루엔 설포산, 살리실산, 스테아르산, 팔미트산과 일반식 (1)을 혼합해서, 0°C 내지 가열 환류 하에 행할 수 있다. 또한, 염산이나 브로민화수소산의 대신에, 염화수소 가스나 브로민화 수소 가스, 또는 염화수소나 브로민화 수소를 함유하는 아세트산 에틸, 1,4-다이옥산, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 디에틸에터, 아세트산 등의 용액을 이용할 수 있다.
- [0657] 상기에 나타난 합성 경로는, 본 실시형태의 화합물을 제조하기 위한 방법의 예시이며, 본 실시형태의 화합물은, 상기에 나타난 방법 혹은 그것에 준한 방법, 또는 기타 문헌 기재의 방법 혹은 이들에 준한 방법에 따라서 제조할 수 있다. 이들의 제조 방법은, 당업자의 용이하게 이해될 수 있는 것 같은 반응식의 여러 가지 개변이 가능하다.
- [0658] 또한, 작용기의 종류에 의해 보호기가 필요할 경우에는, 정법을 따라서 적당히 도입 및 이탈의 조작을 조합시켜서 실시할 수 있다. 보호기의 종류, 도입, 이탈에 관해서는, 예를 들어, 문헌[Theodora W. Green & Peter G. M. Wuts, ed., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", fourth edition, Wiley-Interscience, 2006]에 기재된 방법을 들 수 있다.
- [0659] 본 실시형태의 화합물을 제조하기 위해서 사용되는 중간체는, 필요에 따라서, 해당 분야에 있어서의 당업자에 있어서 주지의 단리·정제 수단인 용매추출, 정석(crystallization), 재결정, 크로마토그래피, 분취고속액체 크로마토그래피 등에 의해, 단리·정제할 수 있다. 또한, 단리·정제하지 않고, 조질의 생성물(crude product)인 채로 다음 반응에 이용할 경우도 있다.
- [0660] 본 실시형태에서 말하는 "항바이러스 작용"이란, 바이러스의 증식을 억제하는 것을 의미한다. 본 실시형태에서 말하는 "항피코르나바이러스 작용"이란, 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스의 증식을 억제하는 것을 의미한다.
- [0661] 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스는, 1본쇄 RNA바이러스이며, 숙주세포의 단백질 합성 기능을 이용해서 바이러스 단백질을 합성한다.
- [0662] 피코르나바이러스과에 속하는 바이러스는, 더욱, 엔테로바이러스속, 헤파토바이러스속, 파레코바이러스속, 코부 바이러스속, 카디오바이러스속, 아프타바이러스(*Aphthovirus*)속, 아쿠아마바이러스(*Aquamavirus*)속, 아비헤파토 바이러스(*Avihepatovirus*)속, 코스바이러스(*Cosavirus*)속, 디시피바이러스(*Dicipivirus*)속, 에르보바이러스(*Erbovirus*)속, 살리바이러스(*Salivirus*)속, 사펠로바이러스(*Sapelovirus*)속, 세네카바이러스(*Senecavirus*)속, 테스코바이러스(*Teschovirus*)속, 토레모바이러스(*Tremovirus*)속 등으로 분류된다.
- [0663] 엔테로바이러스속에 포함되는 바이러스로서, 엔테로바이러스, 라이노바이러스, 콕사키바이러스 등을 들 수 있다.
- [0664] 헤파토바이러스속에 포함되는 바이러스로서, A형 간염 바이러스를 들 수 있다.
- [0665] 본 실시형태의 화합물은, 특히, 엔테로바이러스속에 포함되는 바이러스에 대하여 강한 항바이러스 작용을 나타낸다.
- [0666] 본 실시형태의 화합물은, 특히, 엔테로바이러스, 콕사키바이러스, 또는 라이노바이러스에 대하여 강한 항바이러스 작용을 나타낸다.
- [0667] 본 실시형태의 화합물은, 예를 들어, 피코르나바이러스의 증식을 강력하게 억제한다. 그 결과, 본 실시형태의 화합물은, 피코르나바이러스 감염, 특히, 엔테로바이러스, 콕사키바이러스, 라이노바이러스 등의 바이러스 감염증의 치료약 또는 그 예방약으로서 유용하다. 보다 바람직하게는, 라이노바이러스 감염증의 치료약 또는 예방약으로서 유용하다.
- [0668] 또한, 본 실시형태의 화합물을 유효성분으로서 함유하는 의약품, 예를 들어, 호흡기 바이러스의 감염에 의해 야기되는 천식 또는 COPD의 악화에 대한 예방 또는 치료제로서 사용할 수 있다.

[0669] 본 실시형태의 화합물을 유효성분으로서 함유하는 의약은, 용법에 따라 각종 제형으로 할 수 있다. 이러한 제형 으로서는, 예를 들어, 산제, 과립제, 미립제, 드라이 시럽제, 정제, 캡슐제, 주사제, 액제, 연고제, 좌제, 첩부 제, 설하제 등을 들 수 있다.

[0670] 이들 의약은, 그 제형에 따라서 공지의 수법에 의해, 유효성분으로서의 본 실시형태의 화합물과, 약학적으로 허 용되는 첨가물을 포함하는 의약 조성물로서 구성할 수 있다. 해당 의약 조성물에 함유되는 첨가물로서는, 부형 제, 붕괴제, 결합제, 활택제, 희석제, 완충제, 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제, 용해 보 조제 등을 들 수 있다. 해당 의약 조성물은, 본 실시형태의 화합물과 첨가물의 적절한 혼합, 또는 화합물을 첨 가물로 희석·용해시킴으로써 조제할 수 있다.

[0671] 본 실시형태에 따른 의약은, 전신적 또는 국소적으로, 경구 또는 비경구(경비, 경피, 정맥내, 직장내, 피하, 근 육, 경피 등)에 의해, 투여할 수 있다.

[0672] **실시에**

[0673] 이하, 시험예, 실시에 및 참고예에 의거해서 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 또한, 화합물 (1)의 제조에 이용 하는 원료 화합물 중에도 신규 화합물이 포함되어 있으므로, 원료 화합물의 제조예에 대해서도 참고예로서 설명 한다. 본 발명은, 하기 실시에에 기재된 화합물로 한정되는 것은 아니고, 본 발명의 범위를 일탈하지 않는 범위 에서 변화시켜도 된다.

[0674] 각 참고예, 각 실시에, 각 표 중에서 이용하고 있는 기호 중, ¹H-NMR은 프로톤 핵자기공명 분광법에 의해 측정 한 스펙트럼을 의미한다. CDCl₃는 클로로폼-d, DMSO-d₆은 다이메틸설폭사이드-d₆을 의미한다. MS(ESI⁺) 및 MS(ESI⁻)는 전자분무이온화법, MS(FI⁺)는 전계 이온화법, MS(FD⁺)는 전계이탈 이온화법, MS(EI⁺)는 전자 이온 화법, MS(CI⁺)는 화학 이온화법에 의해 측정된 질량분석 스펙트럼 데이터를 의미한다. 실온이란, 1 내지 30℃를 의미한다.

[0675] <참고예 1-1>



[0676]

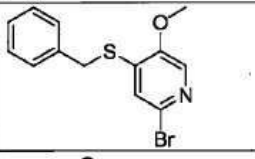
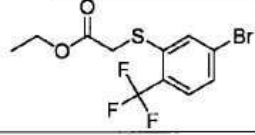
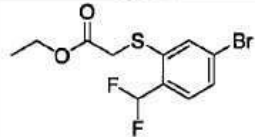
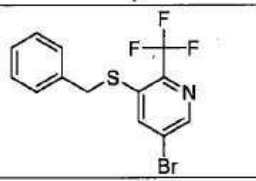
[0677] 아르곤 분위기하, 벤질머캡탄(2.41ml)을 N,N-다이메틸폼아마이드(40ml)에 용해 후, 빙랭하, 55% 수소화나트륨 (943mg)을 가하고, 0℃에서 10분간 교반 후, 승온시키고, 실온에서 10분간 교반하였다(반응액 1). 계속해서, 4-브로모-2-플루오로-1-트라이플루오로메틸벤젠(5.00g)을 N,N-다이메틸폼아마이드(53ml)에 용해시키고, 빙랭시켰 다(반응액 2). 빙랭하, 반응액 1을 반응액 2에 서서히 적하하고, 동일 온도에서 30분간 교반한 후, 포화 염화암 모늄 수용액(100ml) 및 물(100ml)을 가하고, 아세트산 에틸(200ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(100 ml)로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조 후, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 헥 산:다이클로로메탄=2:1의 혼합액(30ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=98:2 내지 90:10)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물(6.11g)을 수득하였다.

[0678] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 4.16 (2H, s), 7.25-7.34 (5H, m), 7.36-7.41 (1H, m), 7.46-7.51 (2H, m). MS (ESI⁻): 345 [M-H]⁻.

[0679] <참고예 1-2 내지 1-5>

[0680] 대응하는 일반식 (19)의 화합물을 이용해서, 참고예 1-1과 마찬가지로의 방법, 공정 R-1에 나타난 방법, 혹은 이 에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법, 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 1-2 내지 1-5을 수 득하였다.

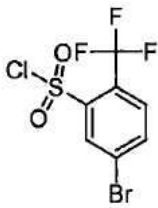
표 23

참고예	구조	기기 데이터
1-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.94 (3H, s), 4.14 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.30-7.41 (5H, m), 7.81 (1H, s). MS (EI ⁺): 309 [M] ⁺
1-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.68 (2H, s), 4.20 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.74 (1H, s). MS (ESI ⁻): 341 [M-H] ⁻
1-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.23 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.62 (2H, s), 4.16 (2H, dd, J = 14.1, 7.3 Hz), 7.10 (1H, t, J = 55.3 Hz), 7.53-7.54 (2H, m), 7.73-7.74 (1H, m). MS (ESI ⁻): 323 [M-H] ⁻
1-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4.17 (2H, s), 7.27-7.38 (5H, m), 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 348 [M+H] ⁺

[0681]

[0682]

<참고예 2>



[0683]

[0684]

참고예 1-1에서 얻어진 화합물(6.11g)을 아세트산(43.5ml) 및 물(14.5ml)에 현탁 후, 병행하, N-클로로석신이미드(7.05g)을 가하였다. 실온에서 2시간 교반한 후, 물(100ml)을 가하고, 아세트산 에틸(100ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(100ml)로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조 후, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 헥산:다이클로로메탄=1:1의 혼합액(30ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (헥산:아세트산 에틸=98:2 내지 80:20)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물(4.96g)을 수득하였다.

[0685]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.98-8.03 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 1.8 Hz).

[0686]

<참고예 3>



[0687]

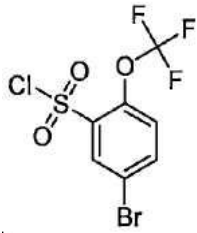
[0688]

참고예 1-5에서 얻어진 화합물(213mg)을 아세트산(4.6ml) 및 물(1.8ml)에 현탁 후, 병행하, N-클로로석신이미드(245mg, 1.84mmol)를 가하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 50°C에서 1시간 교반하였다. 실온에서, 물(10ml)을 가한 후, 정지시켰다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 물(8ml)에 용해시키고, 역상 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(물:아세트나이트릴=80:20)로 정제함으로써, 표제 화합물(138.4mg)을 수득하였다.

[0689]

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 8.53 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.84 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI⁻): 304 [M-H]⁻.

[0690] <참고예 4-1>



[0691]

[0692] 클로로황산(13.0ml)에 1-브로모-4-(트라이플루오로메톡시)벤젠(2.0ml)을 용해시키고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 실온에서, 반응액을 얼음(100g)에 서서히 붓고, 용기를 물(20ml)로 세정하였다. 물(20ml)을 가하고, 다이클로로메탄(100ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(75ml)로 세정 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 불용물을 여과 제거하였다. 감압하 용매를 증류 제거함으로써, 표제 화합물(2.91g)을 수득하였다.

[0693] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 7.39-7.43 (1H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 8.23 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

[0694] <참고예 4-2 내지 4-3>

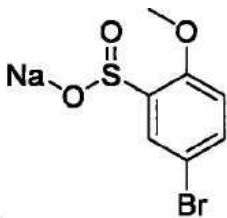
[0695] 대응하는 일반식 (17)의 화합물을 이용해서, 참고예 4-1과 마찬가지로의 방법, 공정 R-4에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법, 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 4-2 내지 4-3을 수득하였다.

표 24

4-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.38 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 4.94 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 7.81-7.82 (1H, m).
4-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 6.94 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). $\text{MS (CI}^+)$: 287 [M] $^+$

[0696]

[0697] <참고예 5-1>



[0698]

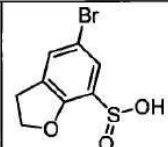
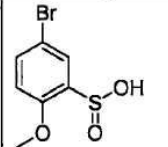
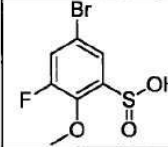
[0699] 아황산나트륨(1.42g), 탄산수소나트륨(948mg)을 물(17.0ml)에 용해시키고, 70°C에서 가열 교반하였다. 5-브로모-2-메톡시벤젠설포닐클로라이드(2.00g)의 1,4-다이옥산(17.0ml) 용액을 10분에 걸쳐서 적하하고, 70°C에서 2.5시간 교반하였다. 감압하 용매 등을 증류 제거한 후, 잔사를 물(15ml)에 용해시키고, 역상 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(물:아세트나이트릴=100:0 내지 80:20)에 의해 정제하여, 표제 화합물(1.89g)을 수득하였다.

[0700] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ : 3.72 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 2.4$ Hz). $\text{MS (ESI}^-)$: 249 [M-H] $^-$.

[0701] <참고예 5-2 내지 5-4>

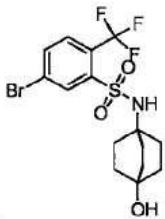
[0702] 대응하는 일반식 (15)의 화합물을 이용해서, 참고예 5-1과 마찬가지로의 방법, 공정 R-6에 나타난 방법, 혹은 이에 준한 방법, 기타 문헌 기재의 방법, 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 5-2 내지 5-4를 수득하였다.

표 25

5-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.23 (2H, t, $J = 8.6$ Hz), 4.67 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.43-7.44 (1H, m), 7.58-7.59 (1H, m). MS (ESI $^-$): 261 [M-H] $^-$.
5-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.86 (3H, s), 7.14 (1H, dd, $J = 6.7, 3.0$ Hz), 7.68-7.72 (2H, m).
5-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 3.93 (3H, s), 7.53-7.56 (1H, m), 7.85 (1H, dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz). MS (ESI $^-$): 267 [M-H] $^-$.

[0703]

[0704] <참고예 6-1>



[0705]

[0706] 4-아미노비사이클로[2.2.2]옥탄-1-올 염산염(100mg)을 테트라하이드로퓨란(2.3ml)에 현탁시키고, 2 mol/l 수산화나트륨 수용액(0.705ml), 참고예 2에서 얻어진 화합물(152mg)을 가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액에 1mol/l 염산(1.41ml) 및 물(10ml)을 첨가하고, 아세트산 에틸(10ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조 후, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=84:16 내지 0:100)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물(108mg)을 수득하였다.

[0707] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (1H, s), 1.67-1.75 (6H, m), 1.84-1.93 (6H, m), 4.60 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 426 [M-H] $^-$.

[0708] <참고예 6-2 내지 6-43>

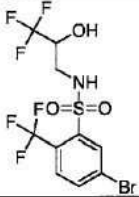
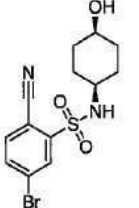
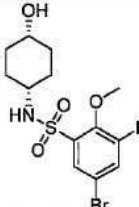
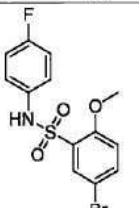
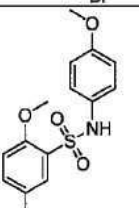
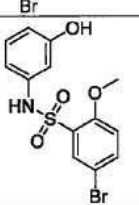
[0709] 대응하는 아민 유도체와, 대응하는 일반식 (15)의 화합물을 이용해서, 참고예 6-1과 마찬가지로의 방법, 공정 R-7에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 6-2 내지 6-43을 수득하였다.

표 26

참고예	구조	기기 데이터
6-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.45-1.67 (9H, m), 3.25 (1H, br), 3.83 (1H, br s), 3.98 (3H, s), 4.91-4.95 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz).
6-3		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.03-1.12 (2H, m), 1.15-1.27 (2H, m), 1.53-1.56 (2H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 2.92-2.99 (1H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.76-7.79 (2H, m). MS (ESI ⁺): 364 [M+H] ⁺
6-4		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.92 (3H, s), 6.57-6.61 (2H, m), 6.84-6.87 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 9.30 (1H, s), 9.60 (1H, s).
6-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.81 (1H, s), 3.39 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.48 (2H, d, J = 7.8 Hz), 4.57 (2H, d, J = 7.8 Hz), 5.22 (1H, t, J = 6.3 Hz), 7.76 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84-7.89 (1H, m), 8.39 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁻): 388 [M-H] ⁻
6-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4.06 (2H, s), 4.39 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.89 (2H, d, J = 7.3 Hz), 5.42 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁻): 388 [M-H] ⁻
6-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.97 (1H, t, J = 4.8 Hz), 2.63-2.83 (4H, m), 3.76 (2H, d, J = 4.8 Hz), 5.40 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.84-7.89 (1H, m), 8.38 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁻): 422 [M-H] ⁻

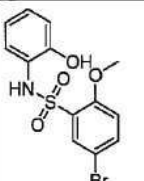
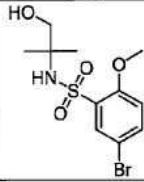


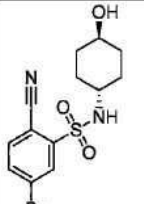

[0710]

표 27

참고예	구조	기기 데이터
6-8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.96 (1H, d, J = 3.6 Hz), 3.12-3.21 (1H, m), 3.41-3.50 (1H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 5.18-5.25 (1H, m), 7.76 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.37 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁻): 414 [M-H] ⁻
6-9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.53-1.78 (8H, m), 3.31-3.40 (1H, m), 3.85-3.90 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.1, 2.1 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁻): 357 [M-H] ⁻
6-10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.23-1.28 (1H, m), 1.51-1.68 (8H, m), 3.21-3.30 (1H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 4.08 (3H, d, J = 1.8 Hz), 4.90 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 10.6, 2.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 382 [M+H] ⁺
6-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4.04 (3H, s), 6.87 (1H, s), 6.90-6.96 (3H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS (ESI ⁻): 358 [M-H] ⁻
6-12		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.65 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.77-6.81 (2H, m), 6.96-7.01 (2H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 9.78 (1H, s). MS (ESI ⁻): 370 [M-H] ⁻
6-13		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.88 (3H, s), 6.37 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 6.50 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 6.55 (1H, t, J = 2.1 Hz), 6.97 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.77 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.43 (1H, s), 10.03 (1H, s). MS (ESI ⁻): 356 [M-H] ⁻

[0711]

표 28

참고예	구조	기기 데이터
6-14		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.87 (3 H, s), 6.69 (1H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.93 (1H, td, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 8.75 (1H, br s), 9.68 (1H, br s). MS (ESI ⁺): 356 [M-H] ⁺
6-15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.13 (6H, s), 2.12 (1H, t, J = 6.3 Hz), 3.46 (2H, d, J = 6.3 Hz), 3.99 (3H, s), 5.21 (1H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 336 [M-H] ⁺
6-16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.21-1.31 (1H, m), 1.50-1.72 (8H, m), 3.27-3.40 (1H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.80-7.85 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 400 [M-H] ⁺
6-17		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.28 (1H, br s), 1.57-1.71 (8H, m), 3.29-3.38 (1H, m), 3.84-3.90 (1H, m), 4.78 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.11 (1H, t, J = 9.1 Hz), 7.65-7.69 (1H, m), 8.04 (1H, dd, J = 6.4, 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 350 [M-H] ⁺
6-18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.29-1.43 (5H, m), 1.86-1.99 (4H, m), 3.19-3.30 (1H, m), 3.56-3.67 (1H, m), 5.00 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI ⁺): 357 [M-H] ⁺
6-19		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.19-1.41 (5H, m), 1.83-1.96 (4H, m), 3.17-3.29 (1H, m), 3.53-3.63 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 8.41 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 400 [M-H] ⁺


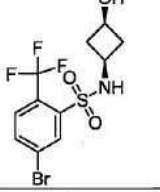
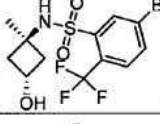
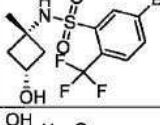
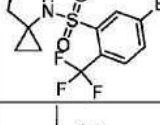
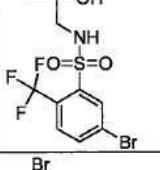
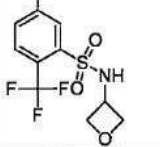
[0712]

표 29

참고예	구조	기기 데이터
6-20		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.27-1.39 (4H, m), 1.48-1.67 (4H, m), 3.01-3.13 (1H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.5, 2.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.6 Hz). MS (ESI ⁺): 366 [M-H] ⁺
6-21		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.21-1.37 (4H, m), 1.40 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.83-1.97 (4H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.54-3.63 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.26-7.30 (1H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 416 [M-H] ⁺
6-22		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.21-1.33 (4H, m), 1.35 (1H, d, J = 3.9 Hz), 1.81-1.96 (4H, m), 3.10-3.19 (1H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 4.06 (3H, d, J = 1.8 Hz), 4.77 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.48 (1H, dt, J = 13.0, 2.4 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 2.4, 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 380 [M-H] ⁺
6-23		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.20 (6H, s), 2.00 (1H, t, J = 5.7 Hz), 3.51 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.07 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.79-7.84 (1H, m), 8.43 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 374 [M-H] ⁺
6-24		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.14-2.26 (4H, m), 3.99-4.09 (1H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 4.84 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 372 [M-H] ⁺


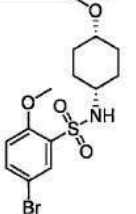
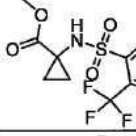

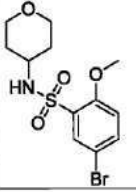
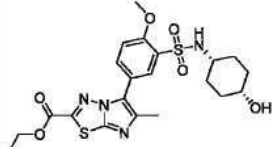
[0713]

표 30

참고예	구조	기기 데이터
6-25		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.29-1.41 (4H, m), 1.50-1.69 (4H, m), 3.09-3.21 (1H, m), 3.58-3.68 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.52-7.56 (1H, m), 7.95 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.06 (1H, br s). MS (ESI $^-$): 416 [M-H] $^-$
6-26		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.69-1.81 (3H, m), 2.56-2.65 (2H, m), 3.37-3.50 (1H, m), 3.94-4.04 (1H, m), 4.86 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.81-7.86 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 372 [M-H] $^-$
6-27		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, s), 1.71 (1H, d, $J = 4.5$ Hz), 1.93-2.01 (2H, m), 2.58-2.68 (2H, m), 4.31-4.40 (1H, m), 4.83 (1H, s), 7.71 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 386 [M-H] $^-$
6-28		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (3H, s), 1.78 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 2.10-2.18 (2H, m), 2.41-2.49 (2H, m), 4.09-4.18 (1H, m), 4.95 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.80-7.84 (1H, m), 8.40 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 386 [M-H] $^-$
6-29		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.72-0.76 (2H, m), 0.78-0.83 (2H, m), 2.00 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 3.49 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 5.51 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.82-7.86 (1H, m), 8.43 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^-$): 372 [M-H] $^-$
6-30		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (6H, s), 1.46 (1H, s), 2.94 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 5.13 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.81-7.85 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 374 [M-H] $^-$
6-31		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.45 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.52-4.63 (1H, m), 4.75 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 5.33-5.44 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.84-7.89 (1H, m), 8.33 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 358 [M-H] $^-$

[0714]

표 31

참고예	구조	기기 데이터
6-32		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.85 (3H, s), 3.68 (1H, dd, $J = 10.4, 5.3$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz), 4.14 (1H, t, $J = 9.2$ Hz), 4.19-4.28 (1H, m), 4.36 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 5.54 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.76 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.34 (1H, d, $J = 2.1$ Hz). MS (ESI $^+$): 401 [M+H] $^+$
6-33		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.27-1.38 (4H, m), 1.39-1.51 (2H, m), 1.64-1.74 (2H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.17-3.22 (1H, m), 3.90 (3H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.75-7.80 (2H, m). MS (ESI $^+$): 378 [M+H] $^+$
6-34		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (2H, t, $J = 3.0$ Hz), 1.52 (2H, t, $J = 3.0$ Hz), 3.37 (3H, s), 5.67 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.81-7.85 (1H, m), 8.30 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 400 [M-H] $^-$
6-35		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (6H, s), 3.66 (3H, s), 5.42 (1H, s), 7.73 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.83-7.88 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 426 [M-H] $^-$
6-36		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41-1.51 (2H, m), 1.68-1.74 (2H, m), 3.32-3.38 (3H, m), 3.82-3.88 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.89 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 6.93 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 9.1, 2.4$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (FD $^+$): 349 [M+H] $^+$
6-37		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (1H, br), 1.46 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.54-1.67 (8H, m), 2.55 (3H, s), 3.27 (1H, br), 3.82 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.52 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.96 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 495 [M+H] $^+$

[0715]

표 32

참고예	구조	기기 데이터
6-38		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.27 (1H, br), 1.56-1.62 (8H, m), 3.31 (1H, br), 3.88 (1H, br), 4.09 (3H, s), 4.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.92 (1H, s), 8.24 (1H, s). MS (ESI ⁺): 365 [M+H] ⁺
6-39		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.16 (6H, s), 2.12 (1H, t, J = 6.4 Hz), 3.49 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.95 (3H, s), 5.34 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz).
6-40		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.87 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.87 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.05 (1H, s), 7.10-7.14 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.89-7.93 (2H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz).
6-41		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 3.85 (3H, s), 7.17 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.23 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.43 (1H, s). MS (ESI ⁺): 343 [M+H] ⁺ .
6-42		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.24-1.38 (4H, m), 1.47-1.62 (4H, m), 2.97-3.07 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.31 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.75-7.79 (2H, m). MS (ESI ⁺): 367 [M+H] ⁺
6-43		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.98 (6H, s), 3.16 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.90 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.79 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 341 [M+H] ⁺

[0716]

[0717] <참고예 7>



[0718]

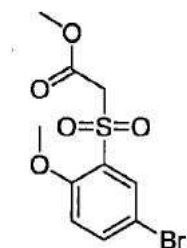
[0719] 아르곤 분위기하, 참고예 3에서 얻어진 화합물(123mg)을 다이클로로메탄(2.0ml)에 용해시키고, 염화옥살릴(0.103ml), N,N-다이메틸폼아마이드(0.020ml)를 가하고, 실온에서 5시간 교반하였다. 재차, 염화옥살릴(0.0515ml)을 가하고, 15분간 교반한 후, 감압하 용매를 증류 제거하였다. 톨루엔(2ml)을 가한 후, 감압하 용매를 증류 제거하였다.

[0720] 얻어진 잔사를 정제하는 일 없이, 다음 공정에 사용하였다. 트랜스-4-아미노사이클로헥산올(69.2mg)을 다이클로로메탄(2.0ml)에 용해 후, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.136ml)을 첨가한 후, 먼저 얻어진 잔사의 다이클로로메탄(2.0ml) 용액을 서서히 적하하였다. 5분간 교반한 후, 물(20ml)을 가하고, 아세트산 에틸(20ml)로 2회 추출하였다. 합한 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조 후, 불용물을 여과 제거하였

다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(4ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=92:8 내지 0:100)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물(65.6mg)을 수득하였다.

[0721] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.39 (4H, m), 1.41 (1H, d, $J = 4.2$ Hz), 1.84-1.98 (4H, m), 3.20-3.33 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.72 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.90 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI^-): 401 [M-H] $^-$.

[0722] <참고예 8-1>



[0723]



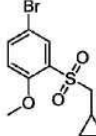
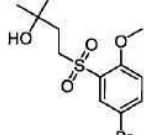
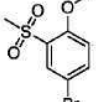
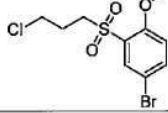
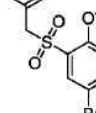
[0724] 아르곤 분위기하, 참고예 5-1에서 얻어진 화합물(1.00g)을 N,N-다이메틸폼아마이드(12.2ml)에 현탁시키고, 브로모아세트산 메틸(0.675ml)을 가하고, 실온에서 8.5시간 교반한 후, 14.5시간 정치시켰다. 재차, 3시간 교반한 후, 물(20ml)을 가하고, 아세트산 에틸(20ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정하고, 무수황산 나트륨으로 건조 후, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(8ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=84:16 내지 0:100)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물(871mg)을 수득하였다.

[0725] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.70 (3H, s), 4.00 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.96 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.72 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.7$ Hz). MS (ESI^+): 323 [M+H] $^+$.

[0726] <참고예 8-2 내지 8-16>

[0727] 대응하는 일반식 (11) 또는 (11')의 화합물을 이용해서, 참고예 8-1과 마찬가지로의 방법, 공정 0-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 8-2 내지 8-16을 수득하였다.

표 33

참고예	구조	기기 데이터
8-2		¹ H-NMR (400MHz, CDCl ₃) δ: 3.24 (3H, s), 4.09 (3H, d, J = 2.1Hz), 7.54 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 2.3, 1.7 Hz). MS (ESI ⁺): 282 [M] ⁺
8-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.37 (2H, q, J = 7.4 Hz), 3.97 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.07 (1H, s). MS (FI ⁺): 278 [M] ⁺
8-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.18-0.24 (2H, m), 0.52-0.59 (2H, m), 0.93-1.04 (1H, m), 3.27 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.96 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (ESI ⁺): 305 [M+H] ⁺
8-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.24 (6H, s), 1.41 (1H, s), 1.80-1.87 (2H, m), 3.47-3.54 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ESI ⁺): 337 [M+H] ⁺
8-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.22 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.6 Hz).
8-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.16-2.24 (2H, m), 3.54 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.64 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.99 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 327 [M+H] ⁺
8-8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.04 (2H, s), 4.81 (1H, s), 5.01-5.02 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS (ESI ⁺): 305 [M+H] ⁺

[0728]

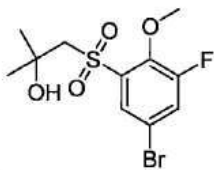
표 34

참고예	구조	기기 데이터
8-9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.19 (3H, s), 3.32 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.84 (2H, t, J = 8.9 Hz), 7.54-7.55 (1H, m), 7.805-7.808 (1H, m). MS (FI ⁺): 276 [M] ⁺ .
8-10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4.04 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.18-7.22 (2H, m), 7.24-7.33 (3H, m), 7.63 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI ⁺): 340 [M] ⁺ .
8-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4.04 (3H, s), 4.55 (2H, s), 6.93-7.01 (3H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 7.65 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI ⁺): 358 [M] ⁺ .
8-12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4.05 (3H, s), 4.62 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.35 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.60 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (FI ⁺): 365 [M] ⁺ .
8-13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4.05 (3H, s), 4.59 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.25-7.29 (1H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.69 (1H, dt, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.55 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz). MS (FI ⁺): 341 [M] ⁺ .
8-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4.05 (3H, s), 4.57 (2H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.55 (2H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 342 [M+H] ⁺ .
8-15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4.07 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.98 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.41-7.45 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.14-8.18 (2H, m). MS (ESI ⁺): 384 [M+H] ⁺ .
8-16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.71 (3H, s), 4.10 (3H, d, J = 1.8 Hz), 4.40 (2H, s), 7.56 (1H, dd, J = 10.6, 2.1 Hz), 7.84-7.87 (1H, m). MS (ESI ⁺): 339 [M+H] ⁺ .

[0729]

[0730]

<참고예 9-1>



[0731]

[0732]

아르곤 분위기하, 참고예 8-2에서 얻어진 화합물(286mg)을 테트라하이드로퓨란(5.1ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각 후, 1.08mol/l 리튬다이아이스프로필아마이드-테트라하이드로퓨란-헥산 용액(1.12ml)을 첨가하고, 30분간 교반한 후, 아세톤(0.112ml)을 가하고, 동일 온도에서 1시간 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(6ml) 및 물(6ml)을 가한 후, 아세트산 에틸(10ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(3ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=95:5 내지 60:40)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물(220mg)을 수득하였다.

[0733]

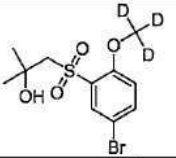
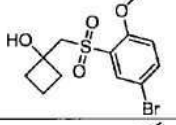
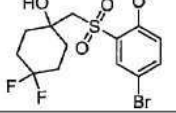
¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (6H, s), 3.42 (1H, s), 3.58 (2H, s), 4.08 (3H, d, J = 1.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J = 10.4, 2.3 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 2.3, 1.5 Hz). MS (ESI⁺): 341 [M+H]⁺.

[0734]

<참고예 9-2 내지 9-15>

[0735] 대응하는 일반식 (2ap)의 화합물을 이용해서, 참고예 9-1과 마찬가지로의 방법, 공정 AI-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 9-2 내지 9-15을 수득하였다.

표 35

참고예	구조	기기 데이터
9-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.42 (6H, s), 3.54 (2H, s), 3.63 (1H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (CI ⁺): 325 [M] ⁺
9-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.63-2.38 (6H, m), 3.70 (2H, s), 3.85 (1H, s), 4.01 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.68-7.70 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 317 [M-OH] ⁺
9-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.70-1.77 (2H, m), 1.90-2.28 (6H, m), 3.53 (2H, s), 3.72 (1H, s), 4.00 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 443 [M+HCOO] ⁺

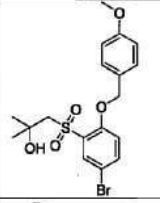
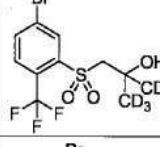
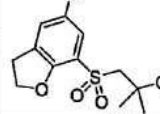
[0736]

표 36

참고예	구조	기기 데이터
9-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.20-1.23 (8H, m), 1.69 (2H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 2.56 (1H, s), 3.94 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (Cl ⁺): 331 [M-OH] ⁺
9-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.44 (6H, s), 2.84 (1H, s), 3.01-3.11 (2H, m), 3.33-3.44 (2H, m), 3.95 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (Cl ⁺): 381 [M-OH] ⁺
9-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.47 (6H, s), 3.32 (2H, s), 3.52 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.80 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.08 (1H, s). MS (ESI ⁺): 315 [M+Na] ⁺
9-8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.48 (6H, s), 2.66 (3H, s), 3.31 (2H, s), 3.63 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 8.1, 2.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 329 [M+Na] ⁺
9-9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.94 (2H, s), 4.02 (3H, s), 4.12 (1H, s), 4.61 (2H, d, J = 7.6 Hz), 4.70 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 337 [M+H] ⁺
9-10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.53 (2H, s), 3.60 (1H, s), 3.99 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI ⁺): 328 [M] ⁺
9-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.43 (6H, s), 1.52 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.57 (2H, s), 3.66 (1H, s), 4.21 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (Cl ⁺): 336 [M] ⁺
9-12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.43 (6H, s), 3.54 (2H, s), 3.62 (1H, s), 3.99 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (ESI ⁺): 323 [M+H] ⁺

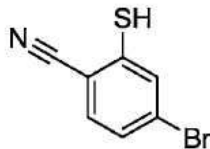
[0737]

표 37

참고예	구조	기기 데이터
9-13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (6H, s), 3.50 (1H, s), 3.51 (2H, s), 3.82 (3H, s), 5.18 (2H, s), 6.92 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.40 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.6$ Hz). MS (ESI $^+$): 427 [M-H] $^+$
9-14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.40 (1H, s), 3.44 (2H, s), 7.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.90-7.94 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (EI $^+$): 366 [M] $^+$
9-15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (6H, s), 3.31 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.52 (1H, s), 4.83 (2H, t, $J = 8.9$ Hz), 7.53-7.54 (1H, m), 7.75-7.77 (1H, m). MS (FI $^+$): 334 [M] $^+$

[0738]

[0739] <참고예 10>

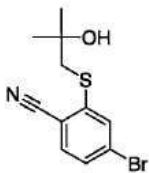


[0740]

[0741] 4-브로모-2-플루오로벤조나이트릴(1.07g)의 N,N-다이메틸폼아마이드(5.4ml) 용액에, 0°C에서 황화수소나트륨·n 수화물(순도65%,461mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 17시간 교반하였다. 반응액에, 0°C에서 1 mol/ℓ 염산을 첨가한 후, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=4:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(467mg)을 수득하였다.

[0742] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.13 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (EI $^+$): 213 [M] $^+$.

[0743] <참고예 11-1>



[0744]

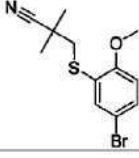
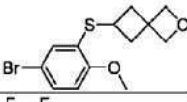
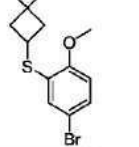
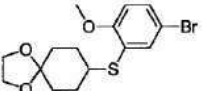
[0745] 참고예 10에서 얻어진 화합물(467mg) 및 1-클로로-2-메틸-2-프로판올(0.335ml)의 N,N-다이메틸폼아마이드(44ml) 용액에, 0°C에서 탄산칼륨(602mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 6시간 교반하였다. 반응액을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=2:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(557mg)을 수득하였다.

[0746] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (6H, s), 1.94 (1H, s), 3.19 (2H, s), 7.40 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz), 7.46 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 268 [M-OH] $^+$.

[0747] <참고예 11-2 내지 11-18>

[0748] 대응하는 일반식 (13)의 화합물을 이용해서, 참고예 11-1과 마찬가지로의 방법, 공정 Q-2에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 11-2 내지 11-18을 수득하였다.

표 38

참고예	구조	기기 데이터
11-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (6H, s), 3.08 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.76 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (CI ⁺): 300 [M+H] ⁺
11-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.24-2.29 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.68 (2H, s), 4.72 (2H, s), 6.69 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 315 [M+H] ⁺
11-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.55-2.67 (2H, m), 3.03-3.14 (2H, m), 3.61-3.71 (1H, m), 3.87 (3H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz). MS (CI ⁺): 309 [M+H] ⁺
11-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.56-1.62 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 1.83-1.89 (2H, m), 1.95-2.01 (2H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.94 (4H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (CI ⁺): 358 [M+H] ⁺

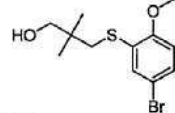
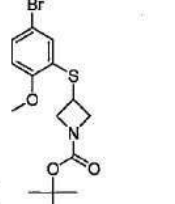
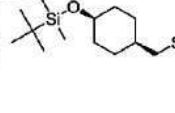
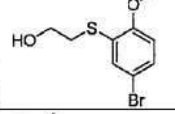
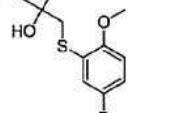
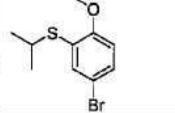
[0749]

표 39

참고예	구조	기기 데이터
11-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.35-2.43 (2H, m), 2.70-2.77 (2H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.72-3.80 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 331 [M+H] ⁺
11-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, s), 2.01-2.06 (2H, m), 3.02-3.08 (2H, m), 3.75 (3H, s), 3.82-3.89 (4H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz). MS (FI ⁺): 344 [M] ⁺
11-8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.48 (3H, s), 2.38-2.44 (2H, m), 2.55-2.60 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.79-3.87 (4H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (FI ⁺): 344 [M] ⁺
11-9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.50 (3H, s), 1.70 (1H, s), 2.13-2.18 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.88-3.95 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz). MS (FI ⁺): 302 [M] ⁺
11-10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.07-3.14 (2H, m), 3.56-3.63 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.94-4.01 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz).
11-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.45 (3H, s), 3.22 (2H, s), 3.69 (3H, s), 4.39 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.52 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 303 [M+H] ⁺
11-12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.86 (3H, s), 4.39-4.47 (1H, m), 4.66 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.05 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz). MS (EI ⁺): 274 [M] ⁺

[0750]

표 40

참고예	구조	기기 데이터
11-13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.05 (6H, s), 1.76 (1H, t, J = 6.2 Hz), 2.89 (2H, s), 3.50 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.88 (3H, s), 6.71 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 7.38 (1H, d, J = 2.2 Hz) MS (ESI ⁺): 305 [M+H] ⁺
11-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.44 (9H, s), 3.84-3.90 (5H, m), 3.95-4.02 (1H, m), 4.35 (2H, dd, J = 8.9, 7.7 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.13 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz) MS (ESI ⁺): 374 [M+H] ⁺
11-15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.03 (6H, s), 0.89 (9H, s), 1.38-1.49 (2H, m), 1.50-1.70 (7H, m), 2.79 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.87 (3H, s), 3.91-3.96 (1H, m), 6.69 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.25 (1H, d, J = 2.3 Hz) MS (ESI ⁺): 444 [M] ⁺
11-16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.27 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.07 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.71 (2H, q, J = 6.1 Hz), 3.88 (3H, s), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.4 Hz) MS (ESI ⁺): 245 [M-OH] ⁺
11-17		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, s), 2.40 (1H, s), 3.04 (2H, s), 3.89 (3H, s), 6.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.4 Hz) MS (ESI ⁺): 273 [M-OH] ⁺
11-18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.31 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.42-3.54 (1H, m), 3.86 (3H, s), 6.72 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 2.4 Hz) MS (EI ⁺): 260 [M] ⁺

[0751]

[0752]

<참고예 12-1 내지 12-12>

[0753]

대응하는 일반식 (14)의 화합물을 이용해서, 참고예 10과 마찬가지로의 방법, 공정 Q-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜서 합성한 대응하는 일반식 (13)을 조질의 생성물인 채로 이용하고, 참고예 11-1과 마찬가지로의 방법, 공정 Q-2에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 12-1 내지 12-12를 수득하였다.

표 41

참고예	구조	기기 데이터
12-1		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.51 (3H, s), 1.68 (1H, s), 2.16-2.21 (2H, m), 2.69-2.75 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 7.31 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS (F ⁺): 340 [M] ⁺
12-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.97 (1H, t, J = 6.1 Hz), 3.20 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.81 (2H, dd, J = 12.1, 6.1 Hz), 7.44 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.68 (1H, s). MS (Cl ⁺): 300 [M] ⁺
12-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.62-1.70 (2H, m), 1.78 (1H, br), 2.00-2.08 (1H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 3.06 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.11-4.18 (1H, m), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, s). MS (ESI ⁺): 340 [M] ⁺
12-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, s), 3.34 (2H, s), 4.42 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.51 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 341 [M+H] ⁺
12-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.35 (6H, s), 2.04 (1H, s), 3.17 (2H, s), 7.41 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.71 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (E ⁺): 328 [M] ⁺
12-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 4.49-4.56 (1H, m), 4.69 (2H, t, J = 7.0 Hz), 5.10 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS (E ⁺): 312 [M] ⁺
12-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.74 (1H, t, J = 4.8 Hz), 3.46 (2H, s), 3.99 (2H, d, J = 4.2 Hz), 4.50 (4H, dd, J = 7.9, 6.7 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, s). MS (ESI ⁺): 357 [M+H] ⁺

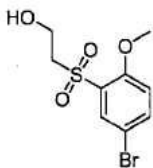
[0754]

표 42

참고예	구조	기기 데이터
12-8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.61-2.74 (2H, m), 3.09-3.20 (2H, m), 3.69-3.74 (1H, m), 7.40 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS (ESI ⁺): 346 [M] ⁺
12-9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.27-1.31 (7H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, s). MS (ESI ⁺): 325 [M-OH] ⁺
12-10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.14-3.20 (2H, m), 3.63-3.70 (2H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 7.43-7.46 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz). MS (ESI ⁺): 325 [M+H] ⁺
12-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.45 (9H, s), 3.90-3.94 (2H, m), 4.04-4.10 (1H, m), 4.39-4.43 (2H, m), 7.25 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS (ESI ⁺): 412 [M+H] ⁺
12-12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.23-1.31 (1H, m), 1.53-1.77 (8H, m), 2.91 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.01 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, s). MS (ESI ⁺): 368 [M] ⁺

[0755]

[0756] <참고예 13-1>



[0757]

[0758] 아르곤 분위기하, 참고예 11-16에서 얻어진 화합물(178mg)을 다이클로로메탄(3.4ml)에 용해시키고, 3-클로로로과 벤조산(423mg)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 포화 티오황산나트륨 수용액(10ml), 포화 탄산수소나트륨 수용액(10ml) 및 물(5ml)을 가한 후, 아세트산 에틸(20ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조 후, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(6ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=84:16 내지 0:100)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물(183.3mg)을 수득하였다.

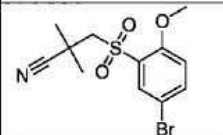
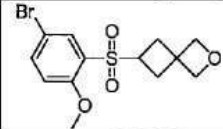
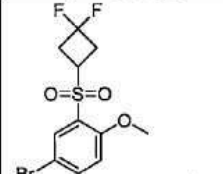
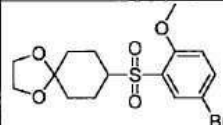
[0759] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃): d 2.64 (1H, t, J = 6.5 Hz), 3.58-3.62 (2H, m), 3.98 (3H, s), 3.99-4.04 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS (ESI⁺): 295 [M+H]⁺.

[0760] <참고예 13-2 내지 13-34>

[0761]

대응하는 일반식 (12)의 화합물을 이용해서, 참고예 13-1과 마찬가지로의 방법, 공정 0-2에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 13-2 내지 13-34를 수득하였다.

표 43

참고예	구조	기기 데이터
13-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.60 (6H, s), 3.56 (2H, s), 4.01 (3H, s), 6.97 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 332 [M+H] ⁺
13-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.48-2.54 (2H, m), 2.70-2.75 (2H, m), 3.94 (3H, s), 4.00-4.08 (1H, m), 4.66 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.7 Hz). MS (ESI ⁺): 347 [M+H] ⁺
13-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.75-2.85 (2H, m), 3.06-3.22 (2H, m), 3.98 (3H, s), 4.01-4.11 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 9.0, 2.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (CI ⁺): 341 [M+H] ⁺
13-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.49-1.57 (2H, m), 1.87-1.97 (6H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.93 (4H, s), 3.97 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (CI ⁺): 391 [M+H] ⁺


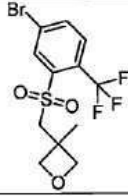
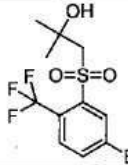
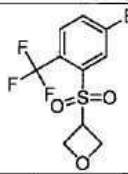
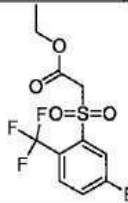
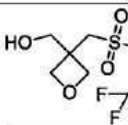
[0762]

표 44

참고예	구조	기기 데이터
13-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.13 (6H, s), 2.04-2.14 (2H, m), 2.26-2.35 (1H, m), 2.45-2.53 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.03-4.15 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (FI ⁺): 362 [M] ⁺
13-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.14 (6H, s), 1.21 (3H, s), 1.28 (1H, s), 2.15-2.21 (2H, m), 2.42-2.48 (2H, m), 3.93 (3H, s), 4.07-4.16 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 9.1, 2.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (FI ⁺): 376 [M] ⁺
13-8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.10 (6H, s), 1.21 (3H, s), 1.68-1.74 (2H, m), 1.79 (1H, s), 2.77-2.82 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.10-4.19 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (FI ⁺): 376 [M] ⁺
13-9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.48 (3H, s), 1.71 (1H, s), 2.26-2.32 (2H, m), 2.57-2.63 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.32-4.41 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (FI ⁺): 334 [M] ⁺
13-10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.50 (3H, s), 1.66 (1H, s), 2.28-2.34 (2H, m), 2.61-2.67 (2H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s). MS (FI ⁺): 372 [M] ⁺
13-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.50-2.59 (1H, m), 3.53-3.56 (2H, m), 4.10-4.15 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.6, 1.2 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (CI ⁺): 333 [M+H] ⁺

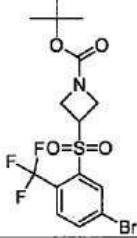

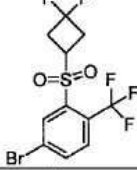
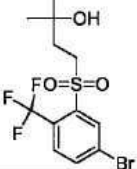


[0763]

표 45

참고예	구조	기기 데이터
13-12		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.65-1.73 (2H, m), 1.84 (1H, s), 2.25-2.33 (1H, m), 2.49-2.56 (2H, m), 3.40 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.17-4.24 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.91 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.38 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 373 [M+H] $^+$
13-13		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.48 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 4.69 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz), 8.41 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 373 [M+H] $^+$
13-14		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (6H, s), 3.43 (1H, s), 3.45 (2H, s), 7.77 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.92 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (ESI $^+$): 361 [M+H] $^+$
13-15		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.71-4.78 (1H, m), 4.83 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 5.03 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J = 8.6, 1.5$ Hz), 8.44 (1H, d, $J = 1.5$ Hz). MS (EI $^+$): 345 [M+H] $^+$
13-16		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 4.17 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.31 (2H, s), 7.79 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^-$): 373 [M-H] $^-$
13-17		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.42 (1H, s), 3.76 (2H, s), 4.31 (2H, s), 4.54 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 4.67 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 8.41 (1H, s). MS (ESI $^+$): 389 [M+H] $^+$

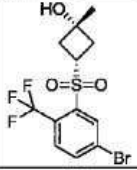
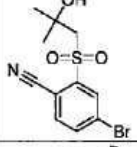
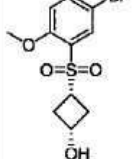
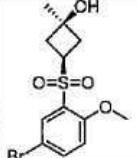
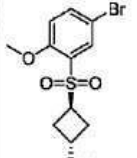
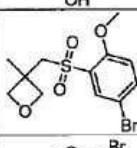
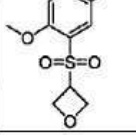
[0764]

표 46

참고예	구조	기기 데이터
13-18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (9H, s), 4.07-4.15 (2H, m), 4.24-4.33 (3H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.43 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 444 [M+H] ⁺
13-19		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.49 (6H, s), 3.28 (1H, s), 3.39 (2H, s), 7.55 (1H, t, J = 55.0 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.3, 1.8 Hz), 8.23 (1H, s). MS (ESI ⁻): 387 [M+HCOO] ⁻
13-20		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.79-2.89 (2H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 7.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s). MS (EI ⁺): 378 [M] ⁺
13-21		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (6H, s), 1.30 (1H, s), 1.94-1.98 (2H, m), 3.40-3.44 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.41 (1H, s). MS (ESI ⁺): 375 [M+H] ⁺
13-22		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 2.44-2.51 (2H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.35 (1H, s). MS (EI ⁺): 341 [M-OH] ⁺
13-23		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.97 (1H, d, J = 4.8 Hz), 2.30-2.38 (2H, m), 2.81-2.88 (2H, m), 4.04-4.11 (1H, m), 4.69-4.77 (1H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.38 (1H, s). MS (EI ⁺): 359 [M+H] ⁺

[0765]

표 47

참고예	구조	기기 데이터
13-24		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, s), 2.37-2.44 (3H, m), 2.58-2.63 (2H, m), 3.69-3.77 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (EI ⁺): 355 [M-OH] ⁺
13-25		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, s), 2.95 (1H, s), 3.58 (2H, s), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.32 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 362 [M+HCOO] ⁺
13-26		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.40-2.47 (3H, m), 2.59-2.66 (2H, m), 3.79-3.87 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.20-4.26 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (CI ⁺): 321 [M+H] ⁺
13-27		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, s), 2.35-2.41 (2H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 2.90 (1H, br), 3.65-3.92 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.91 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 335 [M+H] ⁺
13-28		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.95 (1H, d, J = 4.9 Hz), 2.27-2.34 (2H, m), 2.76-2.82 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.17-4.24 (1H, m), 4.66-4.74 (1H, m), 6.92 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (CI ⁺): 321 [M+H] ⁺
13-29		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.64 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.43 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.68 (2H, d, J = 6.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ESI ⁺): 335 [M+H] ⁺
13-30		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.94 (3H, s), 4.73-4.84 (3H, m), 5.00-5.09 (2H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI ⁺): 306 [M] ⁺

[0766]

표 48

참고예	구조	기기 데이터
13-31		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.14 (6H, s), 2.58 (1H, t, J = 7.1 Hz), 3.36 (2H, s), 3.63 (2H, d, J = 7.1 Hz), 3.99 (3H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (EI ⁺): 336 [M] ⁺
13-32		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.44 (9H, s), 3.96 (3H, s), 4.09 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.26-4.40 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.5 Hz). MS (ESI ⁺): 406 [M+H] ⁺
13-33		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.02 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.42-1.52 (2H, m), 1.53-1.63 (6H, m), 1.99-2.08 (1H, m), 3.27 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.87-3.92 (1H, m), 3.98 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 477 [M+H] ⁺
13-34		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.30 (6H, d, J = 7.0 Hz), 3.64-3.75 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (EI ⁺): 292 [M] ⁺

[0767]

[0768] <참고예 14-1>



[0769]

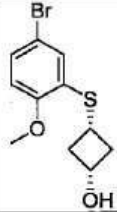
[0770] 참고예 12-10에서 얻어진 화합물(590mg)의 메탄올(9ml) 용액에, 0°C에서 수소화붕소나트륨(68.6mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액에, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=2:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(539mg)을 수득하였다.

[0771] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.90 (1H, d, J = 6.7 Hz), 2.06-2.14 (2H, m), 2.93-2.99 (2H, m), 3.33-3.41 (1H, m), 4.25-4.34 (1H, m), 7.37 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.6 Hz). MS (EI⁺): 326 [M]⁺.

[0772] <참고예 14-2>

[0773] 대응하는 일반식 (12b)의 화합물을 이용해서, 참고예 14-1과 마찬가지로의 방법, 공정 P-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 14-2를 수득하였다.

표 49

참고예	구조	기기 데이터
14-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.85 (1H, d, J = 7.3 Hz), 2.00-2.08 (2H, m), 2.88-2.96 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.22-4.31 (1H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 289 [M+H] ⁺

[0774]

[0775] <참고예 15-1>



[0776]

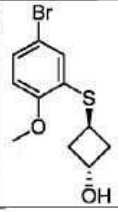
[0777] 참고예 14-1에서 얻어진 화합물(285mg), 4-나이트로벤조산(174mg), 트라이페닐포스핀(275mg)의 테트라하이드로퓨란(4.4ml) 용액에, 0℃에서 아조다이카복실산다이아이소프로필(0.175ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=4:1)에 의해 정제하고, 얻어진 잔사를 메탄올(8.7ml)에 용해시켰다. 반응액에, 실온에서 탄산칼륨(361mg)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 0℃에서 반응액에, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=3:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(250mg)을 수득하였다.

[0778] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.89 (1H, d, J = 4.9 Hz), 2.40-2.46 (2H, m), 2.52-2.60 (2H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.67-4.71 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.3 Hz). MS (EI⁺): 326 [M]⁺.

[0779] <참고예 15-2>

[0780] 대응하는 일반식 (12c)의 화합물을 이용해서, 참고예 15-1과 마찬가지로의 방법, 공정 P-2에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 15-2를 수득하였다.

표 50

참고예	구조	기기 데이터
15-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.81 (1H, d, J = 4.8 Hz), 2.38-2.44 (2H, m), 2.49-2.56 (2H, m), 3.81-3.86 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.63-4.70 (1H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (CI ⁺): 289 [M+H] ⁺

[0781]

[0782] <참고예 16-1>



[0783]

[0784] 참고예 12-10에서 얻어진 화합물(543mg)의 테트라하이드로퓨란(9.0ml) 용액에, -78℃에서 브로민화메틸마그네슘(0.95 mol/l 디에틸에터 용액, 2.1ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 동일 온도에서 1시간, 0℃에서 1시간 교반 후, 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=4:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(220mg)을 수득하였다.

[0785] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.46 (3H, s), 1.91 (1H, s), 2.24 (2H, t, J = 10.7 Hz), 2.68-2.73 (2H, m), 3.40-3.48 (1H, m), 7.36-7.38 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 9.2 Hz). MS (EI⁺): 340 [M]⁺.

[0786] <참고예 16-2>

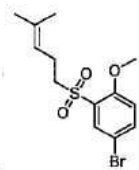
[0787] 대응하는 일반식 (12b)의 화합물을 이용해서, 참고예 16-1과 마찬가지로의 방법, 공정 P-3에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 16-2를 수득하였다.

표 51

참고예	구조	기기 데이터
16-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.44 (3H, s), 2.00 (1H, br), 2.13-2.23 (2H, m), 2.64-2.70 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 303 [M+H] ⁺

[0788]

[0789] <참고예 17>

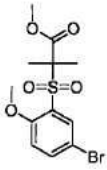


[0790]

[0791] 참고예 8-6에서 얻어진 화합물(111mg)의 테트라하이드로퓨란(4.2ml) 용액에, 0℃에서 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(1.0 mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 0.545ml)를 첨가하고, 아르곤 분위기하 0℃에서 5분간 교반하였다. 반응액에, 0℃에서 1-브로모-3-메틸-2-부텐(0.0580ml)을 첨가하고, 더욱 0℃에서 3시간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=3:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(53.6mg)을 수득하였다.

[0792] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.55 (3H, s), 1.60 (3H, s), 2.38 (2H, q, J = 7.7 Hz), 3.33-3.36 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.93-4.98 (1H, m), 6.93 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0793] <참고예 18-1>



[0794]

[0795] 아르곤 분위기하, 참고예 8-1에서 얻어진 화합물(500mg)을 N,N-다이메틸폼아마이드(7.7ml)에 용해시키고, 아이오도메탄(0.482ml), 탄산칼륨(855mg)을 가하고, 60℃에서 6.5시간 교반 후, 실온에서 16시간 40분간 정치시켰다. 실온에서 반응액을 포화 염화암모늄 수용액(20ml) 및 물(10ml)에 부은 후, 아세트산 에틸(20ml) 및 물(10ml)로 용기를 세정하였다. 아세트산 에틸(20ml)을 추가하고, 유기층을 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(20ml)로 세정 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(6ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=88:12 내지 0:100)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물(535.1mg)을 수득하였다.

[0796] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.64 (6H, s), 3.72 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.92 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI⁺): 351 [M+H]⁺

[0797] <참고예 18-2 내지 18-3>

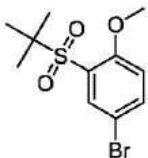
[0798] 대응하는 일반식 (2w)의 화합물을 이용해서, 참고예 18-1과 마찬가지로의 방법, 공정 L-2에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 18-2 내지 18-3을 수득하였다.

표 52

참고예	구조	기기 데이터
18-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.22 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.67 (6H, s), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (EI ⁺): 403 [M+H] ⁺
18-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.64 (6H, s), 3.73 (3H, s), 3.96 (3H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 10.3, 2.4 Hz), 7.77-7.79 (1H, m). MS (ESI ⁺): 369 [M+H] ⁺

[0799]

[0800] <참고예 19>

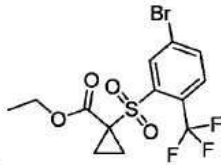


[0801]

[0802] 아르곤 분위기하, 참고예 13-34에서 얻어진 화합물(100mg)을 테트라하이드로퓨란(3.4ml)에 용해시키고, 빙랭하, 1.13mol/l 리튬다이아이소프로필아마이드-테트라하이드로퓨란 용액(0.362ml)을 적하하고, 20분간 교반하였다. 아이오도메탄(0.0319ml)을 가하고, 동일 온도에서 10분간 교반한 후, 포화 염화암모늄 수용액(5ml) 및 물(5ml)을 가하고, 아세트산 에틸(10ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(3ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=92:8 내지 34:66)에 의해 정제하여, 표제 화합물(83.0mg)을 수득하였다.

[0803] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.37 (9H, s), 3.91 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 9.0$, 2.7 Hz), 8.02 (1H, d, $J = 2.7$ Hz). MS (ESI^+): 307 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0804] <참고예 20-1>



[0805] .

[0806] 참고예 13-16에서 얻어진 화합물(215mg) 및 1,2-다이브로모에탄(0.0593ml)의 N,N-다이메틸폼아마이드(11ml) 용액에, 0℃에서 탄산칼륨(238mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 2.5시간, 60℃에서 9.5시간 교반하였다. 0℃에서, 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=4:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(206mg)을 수득하였다.

[0807] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.86 (2H, q, $J = 4.5$ Hz), 2.11 (2H, q, $J = 4.5$ Hz), 4.04 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 7.6$, 1.5 Hz), 8.61 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

[0808] <참고예 20-2>

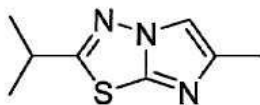
[0809] 대응하는 일반식 (2w)의 화합물을 이용해서, 참고예 20-1과 마찬가지로의 방법, 공정 L-4에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 20-2를 수득하였다.

표 53

참고예	구조	기기 데이터
20-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (2H, dd, $J = 8.4$, 4.7 Hz), 2.10 (2H, dd, $J = 8.4$, 4.7 Hz), 3.59 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.9$, 2.5 Hz), 8.24 (1H, d, $J = 2.5$ Hz). MS (ESI^+): 349 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

[0810]

[0811] <참고예 21-1>



[0812] .

[0813] 5-아이소프로필-1,3,4-티아디아아졸-2-아민(600mg)의 에탄올(4.2ml) 용액에, 실온에서 브로모아세톤(0.352ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 8시간 가열 환류하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=9:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(659mg)을 수득하였다.

[0814] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (6H, d, $J = 6.7$ Hz), 2.35 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 3.23-3.30 (1H, m), 7.40-7.41 (1H, m). MS (EI^+): 181 [M] $^+$.

[0815] <참고예 21-2 내지 21-14>

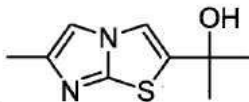
[0816] 대응하는 일반식 (8)의 화합물을 이용해서, 참고예 21-1과 마찬가지로의 방법, 공정 F-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 21-2 내지 21-14를 수득하였다.

표 54

참고예	구조	기기 데이터
21-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.08-1.23 (4H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.33 (3H, s), 7.37 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (EI ⁺): 179 [M] ⁺
21-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.45 (9H, s), 2.35 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.40 (1H, s). MS (ESI ⁺): 196 [M+H] ⁺
21-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.31 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.36 (3H, s), 4.01 (2H, s), 4.26 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.45 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 226 [M+H] ⁺
21-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.36 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.22 (1H, s), 8.06 (1H, s).
21-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.32 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.32 (3H, s), 3.00-3.07 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.06 (1H, s). MS (ESI ⁺): 181 [M+H] ⁺
21-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.71-0.75 (2H, m), 0.95-1.00 (2H, m), 1.90-1.97 (1H, m), 2.31 (3H, s), 7.04 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 179 [M+H] ⁺
21-8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.52-1.59 (4H, m), 2.36 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.45 (1H, s).
21-9		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.23 (3H, s), 7.49 (1H, s), 8.23 (1H, s), 9.74 (1H, br s). MS (ESI ⁺): 305 [M+H] ⁺
21-10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.36 (9H, s), 2.32 (3H, s), 7.02 (1H, s), 7.05 (1H, s). MS (ESI ⁺): 195 [M+H] ⁺
21-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.47 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.40 (3H, d, J = 0.9 Hz), 4.53 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.60 (1H, d, J = 0.9 Hz). MS (ESI ⁺): 212 [M+H] ⁺
21-12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.35 (3H, d, J = 1.2 Hz), 6.74 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.20 (1H, s), 7.33 (1H, d, J = 4.3 Hz).
21-13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 2.32 (3H, s), 2.38 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.07 (1H, s).
21-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.45-0.51 (2H, m), 0.58-0.67 (6H, m), 1.31-1.38 (2H, m), 2.35 (1H, s), 2.36 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.43 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 250 [M+H] ⁺

[0817]

[0818] <참고예 22-1>



[0819]

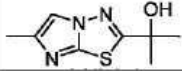
[0820] 참고예 21-5에서 얻어진 화합물(116mg)의 테트라하이드로퓨란(5.5ml) 용액에, 빙랭하에서 메틸마그네슘 클로라이드(3.0 mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 0.552ml)을 적하하고, 아르곤 분위기하 실온에서 8시간 교반하였다. 빙랭하, 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물(57.7mg)을 수득하였다.

[0821] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.65 (6H, s), 2.15 (1H, s), 2.33 (3H, s), 7.08 (1H, s), 7.22 (1H, s). MS (ESI⁺): 197 [M+H]⁺.

[0822] <참고예 22-2>

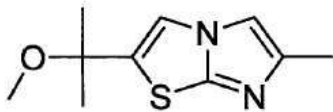
[0823] 대응하는 일반식 (5b)의 화합물을 이용해서, 참고예 22-1과 마찬가지로의 방법, 공정 D-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 22-2를 획득하였다.

표 55

참고예	구조	기기 데이터
22-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.71 (6H, s), 2.35 (3H, d, J = 1.1 Hz), 3.28 (1H, s), 7.40 (1H, d, J = 1.1 Hz). MS (ESI ⁺): 198 [M+H] ⁺

[0824]

[0825] <참고예 23>

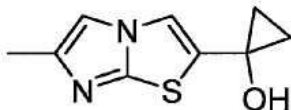


[0826]

[0827] 참고예 22-1에서 얻어진 화합물(18.0mg) 및 요오드화메틸(0.00860ml)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.4ml) 용액에, 빙랭하에서 60% 수소화나트륨(4.4mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액에, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=1:4)에 의해 정제하여, 표제 화합물(16.7mg)을 획득하였다.

[0828] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.58 (6H, s), 2.33 (3H, s), 3.18 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.17 (1H, s).

[0829] <참고예 24>

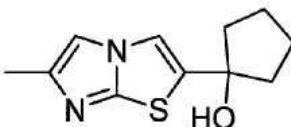


[0830]

[0831] 참고예 21-5에서 얻어진 화합물(500mg)의 테트라하이드로퓨란(12ml) 용액에, 빙랭하에서 오쏘티타늄산 테트라아이소프로필(0.418ml)을 적하하고, 아르곤 분위기하 동일 온도에서 30분간, 실온에서 10분간 교반하였다. 실온에서 반응액에, 에틸마그네슘브로마이드(1.0 mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 7.14ml)을 1시간에 걸쳐서 적하하고, 아르곤 분위기하 실온에서 3일간 교반하였다. 반응액에, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=1:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(61.0mg)을 획득하였다.

[0832] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.05 (2H, dd, J = 7.6, 5.8 Hz), 1.30 (2H, dd, J = 7.9, 5.4 Hz), 2.33 (3H, t, J = 1.8 Hz), 2.87 (1H, s), 7.08 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.23 (1H, s).

[0833] <참고예 25>

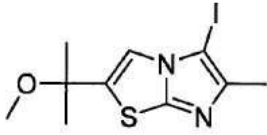


[0834]

[0835] 마그네슘(wire, 77.5mg)의 테트라하이드로퓨란(3.4ml) 현탁액에, 빙랭하에서 1, 4-다이브로모부탄(0.197ml)을 적하하고, 아르곤 분위기하 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액에, 빙랭하에서 참고예 21-5에서 얻어진 화합물(100mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하, 0℃에서 40분간, 실온에서 10분간 교반하였다. 0℃에서 반응액에, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물(98.3mg)을 획득하였다.

[0836] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.80-2.05 (9H, m), 2.33 (3H, s), 7.08 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.26 (1H, s). MS (ESI⁺): 223 [M+H]⁺.

[0837] <참고예 26-1>



[0838]

[0839] 참고예 23에서 얻어진 화합물(63.9mg)의 아세트나이트릴(1.5ml) 용액에, 빙랭하에서 N-아이오도석신이미드(68.4 mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 30분 교반하였다. 반응액에, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 티오황산나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=2:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(83.8mg)을 수득하였다.

[0840] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.60 (6H, s), 2.33 (3H, s), 3.19 (3H, s), 7.09 (1H, s). MS (ESI⁺): 337 [M+H]⁺.

[0841] <참고예 26-2 내지 26-21>

[0842] 대응하는 일반식 (5)의 화합물을 이용해서, 참고예 26-1과 마찬가지로의 방법, 공정 C-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 26-2 내지 26-21을 수득하였다.

표 56

참고예	구조	기기 데이터
26-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.35 (3H, s). MS (ESI ⁺): 322 [M+H] ⁺
26-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.10-1.26 (4H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.34 (3H, s). MS (EI ⁺): 305 [M] ⁺
26-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.37 (3H, s), 4.40 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.99 (1H, s).
26-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.84-2.06 (9H, m), 2.33 (3H, s), 7.21 (1H, s). MS (ESI ⁺): 349 [M+H] ⁺
26-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.34 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.32 (3H, s), 3.04-3.11 (1H, m), 6.99 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 307 [M+H] ⁺
26-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.92 (6H, s), 2.38 (3H, s). MS (ESI ⁺): 333 [M+H] ⁺
26-8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.01-1.05 (2H, m), 1.30-1.34 (2H, m), 1.68 (1H, s), 2.30 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 321 [M+H] ⁺
26-9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.75-0.79 (2H, m), 0.99-1.03 (2H, m), 1.93-1.99 (1H, m), 2.31 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 305 [M+H] ⁺
26-10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.74 (6H, s), 2.36 (3H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.2 Hz). MS (ESI ⁺): 380 [M+H] ⁺

[0843]

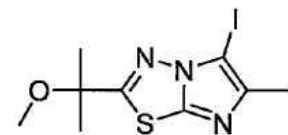
표 57

참고예	구조	기기 데이터
26-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.76 (3H, s). MS (ESI ⁺): 366 [M+H] ⁺
26-12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.61-1.63 (4H, m), 2.37 (3H, s). MS (ESI ⁺): 374 [M+H] ⁺
26-13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.43 (6H, d, J = 6.7 Hz), 2.35 (3H, s), 3.31-3.38 (1H, m). MS (EI ⁺): 307 [M] ⁺
26-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.98 (4H, q, J = 3.4 Hz), 2.36 (3H, s). MS (ESI ⁺): 331 [M+H] ⁺
26-15		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.24 (3H, s), 7.83 (1H, s), 9.84 (1H, s). MS (ESI ⁺): 431 [M+H] ⁺
26-16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.38 (9H, s), 2.32 (3H, s), 6.96 (1H, s). MS (ESI ⁺): 321 [M+H] ⁺
26-17		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.67 (6H, s), 2.32 (3H, s), 7.15 (1H, s).
26-18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.74 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.94 (1H, s). MS (ESI ⁺): 324 [M+H] ⁺
26-19		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.22 (3H, s), 7.31 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 4.2 Hz). MS (EI ⁺): 264 [M] ⁺
26-20		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.19 (3H, s), 2.40 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (EI ⁺): 278 [M] ⁺
26-21		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.47-0.52 (2H, m), 0.57-0.70 (6H, m), 1.35-1.42 (2H, m), 2.358 (1H, s), 2.363 (3H, s). MS (ESI ⁺): 376 [M+H] ⁺

[0844]

[0845] <참고예 27-1>

[0846]



[0847]

아르곤 분위기하, 참고예 26-18에서 얻어진 화합물(300mg)을 N,N-다이메틸폼아마이드(3.1ml)에 용해시키고, 아이오도메탄(0.0867ml)을 가하고, 병행하, 55% 수소화나트륨(48.6mg)을 가하고, 동일 온도에서 40분간 교반하였다. 포화 염화암모늄 수용액(5ml) 및 물(10ml)을 가하고, 35분간 교반 후, 생긴 생성물을 여과에 의해 수집하여, 물로 세정 후, 감압하 70℃에서 건조시킴으로써, 표제 화합물(309.8mg)을 수득하였다.

[0848]

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.67 (6H, s), 2.36 (3H, s), 3.28 (3H, s). MS (ESI⁺): 338 [M+H]⁺.

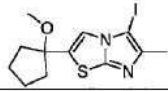
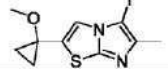
[0849]

<참고예 27-2 내지 27-3>

[0850]

대응하는 일반식 (4b)의 화합물을 이용해서, 참고예 27-1과 마찬가지로의 방법, 공정 B-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 27-2 내지 27-3을 수득하였다.

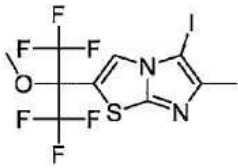
표 58

참고예	구조	기기 데이터
27-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.73-1.93 (6H, m), 2.13-2.20 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.14 (3H, s), 7.11 (1H, s). MS (ESI ⁺): 363 [M+H] ⁺
27-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.03 (2H, dd, J = 7.9, 5.4 Hz), 1.25 (2H, dd, J = 7.3, 5.4 Hz), 2.33 (3H, s), 3.31 (3H, s), 7.14 (1H, s).

[0851]

[0852]

<참고예 28>



[0853]

[0854]

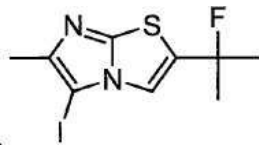
참고예 26-15에서 얻어진 화합물(35.4mg), 트라이페닐포스핀(25.9mg), 메탄올(0.0132ml)의 테트라하이드로퓨란(0.4ml) 용액에, 병행하 아조다이카복실산다이아이소프로필(0.0194ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=2:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(21.4mg)을 수득하였다.

[0855]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.36 (3H, s), 3.69 (3H, s), 7.46 (1H, s). MS (EI⁺): 444 [M]⁺.

[0856]

<참고예 29>



[0857]

[0858]

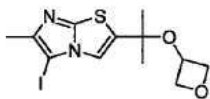
참고예 26-17에서 얻어진 화합물(61.0mg)의 염화메틸렌(0.9ml) 용액에, 병행하에서 (다이에틸아미노)실퍼트라이플루오라이드(0.0297ml)를 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액에, 병행하에서 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=4:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(44.2mg)을 수득하였다.

[0859]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.77 (3H, s), 1.83 (3H, s), 2.34 (3H, s), 7.23 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI⁺): 325 [M+H]⁺.

[0860]

<참고예 30>



[0861]

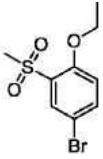
[0862]

참고예 29에서 얻어진 화합물(56.7mg)의 1,4-다이옥산(0.1ml) 용액에, 실온에서 3-옥세탄올(64.8mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 80℃에서 1시간, 110℃에서 1시간 교반하였다. 반응액을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=1:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(17.1mg)을 수득하였다.

[0863]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.56 (6H, s), 2.33 (3H, s), 4.59-4.69 (5H, m), 7.08 (1H, s). MS (ESI⁺): 379 [M+H]⁺.

[0864] <참고예 31-1>



[0865]

[0866] 4-브로모-2-(메틸설포닐)페놀(51.5mg) 및 요오드화에틸(0.0197ml)의 N,N-다이메틸폼아마이드(0.6ml) 용액에, 0℃에서 탄산칼륨(42.4mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 4시간 교반하였다. 반응액을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=2:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(38.2mg)을 수득하였다.

[0867] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.52 (3H, t, J = 7.0 Hz), 3.23 (3H, s), 4.21 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0868] <참고예 31-2>

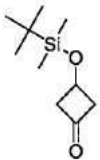
[0869] 대응하는 일반식 (2ag)의 화합물을 이용해서, 참고예 31-1과 마찬가지로의 방법, 공정 T-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 31-2를 수득하였다.

표 59

참고예	구조	기기 데이터
31-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 3.22 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 268 [M+H] ⁺

[0870]

[0871] <참고예 32>

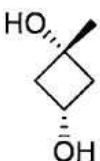


[0872]

[0873] 3-하이드록시사이클로부탄-1-온(220mg)의 N,N-다이메틸폼아마이드(2.6ml) 용액에, 0℃에서 이미다졸(261mg) 및 t-부틸다이메틸클로로실란(463mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 18시간 교반하였다. 반응액에, 메탄올(0.5ml)을 첨가해 실온에서 30분간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=4:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(428mg)을 수득하였다.

[0874] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.09 (6H, s), 0.91 (9H, s), 3.04-3.12 (2H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 4.58-4.63 (1H, m). MS (ESI⁺): 201 [M+H]⁺.

[0875] <참고예 33>



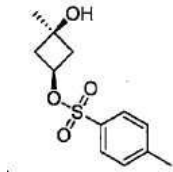
[0876]

[0877] 참고예 32에서 얻어진 화합물(428mg)의 테트라하이드로퓨란(11ml) 용액에, -78℃에서 메틸마그네슘 클로라이드 (3 mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 0.853ml)를 첨가하고, 아르곤 분위기하 동일 온도에서 40분 교반하였다. 메

틸마그네슘 클로라이드(3 mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 0.213ml)를 가하고, 서서히 -20℃로 승온시키고, 동일 온도에서 10분간 교반하였다. -20℃에서, 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사의 염화메틸렌(10ml) 용액에, 0℃에서 파라톨루엔 설폰산 일수화물(81.0mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 2시간 교반하였다. 실온에서 반응액에, 파라톨루엔 설폰산 일수화물(81.0mg)을 첨가해서 동일 온도에서 16시간 교반하였다. 반응액에, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로폼-메탄올(5:1)로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=9:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(139mg)을 수득하였다.

[0878] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.32 (3H, s), 1.71 (1H, d, J = 5.4 Hz), 1.74 (1H, s), 2.02-2.06 (2H, m), 2.48-2.55 (2H, m), 3.96-4.04 (1H, m). MS (FI⁺): 103 [M+H]⁺.

[0879] <참고예 34>

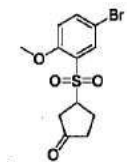


[0880]

[0881] 참고예 33에서 얻어진 화합물(139mg)의 염화메틸렌(3.4ml) 용액에, 실온에서 피리딘(0.215ml) 및 염화파라톨루엔설폰닐(259mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 0℃에서 1.5시간, 실온에서 21시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=1:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(283mg)을 수득하였다.

[0882] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (3H, s), 1.72 (1H, s), 2.23-2.28 (2H, m), 2.40-2.44 (2H, m), 2.45 (3H, s), 4.47-4.54 (1H, m), 7.34 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.78 (2H, d, J = 7.9 Hz). MS (FI⁺): 257 [M+H]⁺.

[0883] <참고예 35>

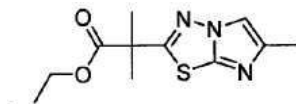


[0884]

[0885] 5-브로모-2-메톡시벤젠설폰산(107mg)의 물(0.22ml) 현탁액에, 실온에서 사이클로펜텐온(35.0mg) 및 1 mol/l 염산(0.43ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 7시간 교반하였다. 반응액에 물을 10ml 첨가하고, 생성물을 여과에 의해 수집함으로써, 표제 화합물(129mg)을 수득하였다.

[0886] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.27-2.70 (6H, m), 3.99 (3H, s), 4.25-4.33 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[0887] <참고예 36>



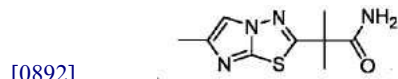
[0888]

[0889] 참고예 21-4에서 얻어진 화합물(345mg) 및 요오드화메틸(0.286ml)의 N,N-다이메틸폼아마이드(3ml) 용액에, 0℃에서 60% 수소화나트륨(153mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 2시간 교반하였다. 0℃에서, 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=3:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(229mg)을 수득하였다.

[0890] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.71 (6H, s), 2.36 (3H, d, J = 1.2 Hz), 4.21 (2H,

q, J = 7.1 Hz), 7.44 (1H, s). MS (ESI⁺): 254 [M+H]⁺.

[0891] <참고예 37-1>



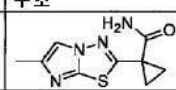
[0893] 내압용기에 참고예 36에서 얻어진 화합물(141mg)을 넣고, 실온에서 암모니아(7.0 mol/l 메탄올 용액, 1ml)를 첨가 후 밀폐하고, 70℃에서 5.5시간, 110℃에서 3시간 가열하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물(55.5mg)을 수득하였다.

[0894] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.74 (6H, s), 2.36 (3H, d, J = 1.2 Hz), 5.36 (1H, br s), 6.03 (1H, br s), 7.45 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI⁺): 225 [M+H]⁺.

[0895] <참고예 37-2>

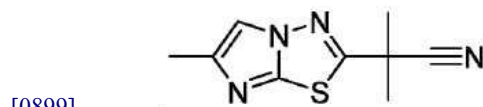
[0896] 대응하는 일반식 (5g)의 화합물을 이용해서, 참고예 37-1과 마찬가지로의 방법, 공정 E-2에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 표 51의 참고예 37-2를 수득하였다.

표 60

참고예	구조	기기 데이터
37-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.45 (2H, q, J = 4.0 Hz), 1.95 (2H, q, J = 4.0 Hz), 2.36 (3H, s), 3.38-3.65 (1H, m), 5.48-5.70 (1H, m), 7.44 (1H, s).

[0897]

[0898] <참고예 38-1>



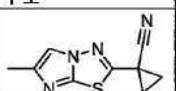
[0900] 참고예 37-1에서 얻어진 화합물(55.5mg)의 염화메틸렌(2.5ml) 용액에, 0℃에서 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.210ml) 및 무수 트라이플루오로아세트산(0.0865ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 0℃에서 1시간, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액에, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=2:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(39.8mg)을 수득하였다.

[0901] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.89 (6H, s), 2.37 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.49 (1H, s). MS (ESI⁺): 207 [M+H]⁺.

[0902] <참고예 38-2>

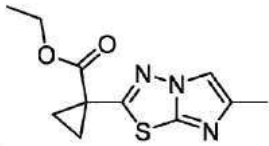
[0903] 대응하는 일반식 (7)의 화합물을 이용해서, 참고예 38-1과 마찬가지로의 방법, 공정 E-3에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 표 52의 참고예 38-2를 수득하였다.

표 61

참고예	구조	기기 데이터
38-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.86-1.90 (2H, m), 1.93-1.97 (2H, m), 2.35 (3H, d, J = 1.2 Hz), 7.42 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 205 [M+H] ⁺ .

[0904]

[0905] <참고예 39>

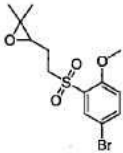


[0906]

[0907] 참고예 21-4에서 얻어진 화합물(3.50g) 및 1,2-다이브로모에탄(1.60ml)의 N,N-다이메틸폼아마이드(31ml) 용액에, 0℃에서 60% 수소화나트륨(1.49g)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 4시간 교반하였다. 0℃에서 1,2-다이브로모에탄(0.543ml) 및 60% 수소화나트륨(496mg)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 0℃에서 반응액에, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=2:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(645mg)을 수득하였다.

[0908] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.78-1.81 (2H, m), 1.88-1.91 (2H, m), 2.35 (3H, d, J = 1.2 Hz), 4.25 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI $^+$): 252 [M+H] $^+$.

[0909] <참고예 40>

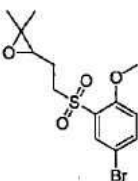


[0910]

[0911] 참고예 8-8에서 얻어진 화합물(132mg)의 테트라하이드로퓨란(3ml)과 물(1ml)의 혼합 용액에, 실온에서 N-메틸몰폴린N-옥사이드(76.1mg) 및 사산화오스륨(2.5% 2-메틸-2-프로판올용액, 0.0881ml)을 첨가하고, 실온에서 19시간 교반하였다. 반응액에, 0℃에서 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 10% 황산나트륨 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물(160mg)을 수득하였다.

[0912] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, s), 2.52-2.58 (1H, m), 3.53 (1H, d, J = 14.5 Hz), 3.58-3.66 (2H, m), 3.71 (1H, d, J = 14.5 Hz), 3.73 (1H, s), 3.99 (3H, s), 6.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 9.0, 2.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (ESI $^+$): 339 [M+H] $^+$.

[0913] <참고예 41>

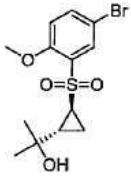


[0914]

[0915] 참고예 17에서 얻어진 화합물(53.6mg)의 염화메틸렌(1.6ml) 용액에, 0℃에서 3-클로로과벤조산(순도 70%, 43.7 mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액에, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 포화 티오황산나트륨 수용액을 첨가하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=1:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(45.9mg)을 수득하였다.

[0916] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.25 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.80-1.89 (1H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.79 (1H, dd, J = 7.9, 4.8 Hz), 3.42-3.59 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 9.0, 2.6 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.6 Hz). MS (FI $^+$): 348 [M] $^+$.

[0917] <참고예 42>

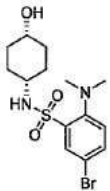


[0918]

[0919] 참고예 41에서 얻어진 화합물(45.9mg)의 테트라하이드로퓨란(1.3ml) 용액에, 0℃에서 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드(1.0 mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 0.157ml)를 첨가하고, 아르곤 분위기하 0℃에서 40분간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물(39.0mg)을 수득하였다.

[0920] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10 (1H, s), 1.14-1.19 (4H, m), 1.26 (3H, s), 1.36-1.41 (1H, m), 1.74-1.79 (1H, m), 2.98-3.03 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.94 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz), 7.98 (1H, d, $J = 2.6$ Hz). MS (FI^+): 348 [M^+].

[0921] <참고예 43-1>



[0922]

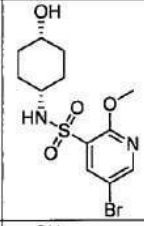
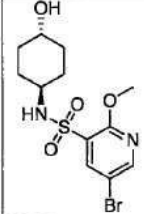
[0923] 참고예 6-17에서 얻어진 화합물(50.0mg)을 2mol/l 다이메틸아민-테트라하이드로퓨란 용액(1.4ml)에 용해시키고, 마이크로파 조사 하, 150℃에서 1시간 교반하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(2ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=84:16 내지 0:100)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물(48.3mg)을 수득하였다.

[0924] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.22 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 1.45-1.70 (8H, m), 2.77 (6H, s), 3.14-3.26 (1H, m), 3.79-3.88 (1H, m), 6.03 (1H, d, $J = 7.0$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI^+): 377 [$\text{M}+\text{H}^+$].

[0925] <참고예 43-2 내지 43-3>

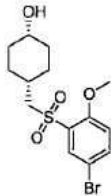
[0926] 대응하는 일반식 (15)를 이용해서, 참고예 6-1과 마찬가지로의 방법, 공정 R-7에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 얻어지는 대응하는 일반식 (20)의 화합물에 대하여, 참고예 43-1과 마찬가지로의 방법, 공정S-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 43-2 내지 43-3을 수득하였다.

표 62

참고예	구조	기기 데이터
43-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.25-1.42 (4H, m), 1.47-1.64 (4H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.33 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 365 [M+H] ⁺
43-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.20-1.36 (4H, m), 1.38 (1H, d, J = 3.9 Hz), 1.81-1.88 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 3.07-3.19 (1H, m), 3.53-3.64 (1H, m), 4.09 (3H, s), 4.83 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 365 [M+H] ⁺

[0927]

[0928] <참고예 44>

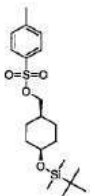


[0929]

[0930] 참고예 13-33에서 얻어진 화합물(603mg)을 2mol/l 염화수소-에탄올 용액(4.2ml)에 용해시키고, 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액을, 포화 탄산수소나트륨 수용액(20ml)과 물(10ml)을 혼합한 액에 붓고, 아세트산 에틸(20ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(4ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=84:16 내지 0:100)에 의해 정제하여, 표제 화합물(422.7mg)을 수득하였다.

[0931] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.21-1.30 (1H, m), 1.49-1.68 (8H, m), 2.06-2.15 (1H, m), 3.30 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.93-4.02 (4H, m), 6.94 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI⁺): 363 [M+H]⁺.

[0932] <참고예 45-1>



[0933]

[0934] 시스-4-(t-부틸다이메틸실록시)사이클로헥산 메탄올(500mg)을 다이클로로메탄(6.8ml)에 용해시키고, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.428ml), 염화파라톨루엔설포닐(409mg)을 가하고, 실온에서 3시간 교반하였다. N,N,N'N'-테트라메틸에틸렌디아민(0.0308ml)을 가하고, 4시간 교반한 후, 15시간 정치시켰다. 재차, 2.5시간 교반한 후, N,N,N'N'-테트라메틸에틸렌디아민(0.0308ml), 다이아이소프로필에틸아민(0.285ml), 염화파라톨루엔설포닐(175mg)을 가하고, 4.5시간 교반하였다. 반응액에 물(5ml)을 첨가하고, 1시간 교반한 후에, 포화 염화암모늄 수용액(5ml), 물(10ml)을 첨가하고, 아세트산 에틸(20ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(20ml)로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조 후, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(6ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=95:5 내지 60:40)에 의해 정제함으로써,

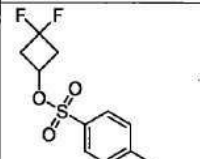
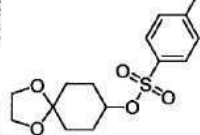
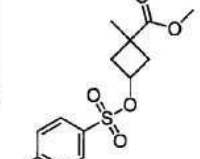
표제 화합물(806mg)을 수득하였다.

[0935] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.00 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.32-1.46 (6H, m), 1.56-1.72 (3H, m), 2.45 (3H, s), 3.84 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 3.89-3.94 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.2$ Hz). MS (ESI $^+$): 399 [M+H] $^+$.

[0936] <참고예 45-2 내지 45-4>

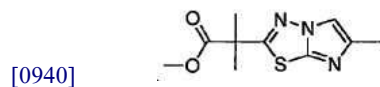
[0937] 대응하는 일반식 (36)의 화합물을 이용해서, 참고예 45-1과 마찬가지로의 방법, 공정 AE-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 45-2 내지 45-4를 수득하였다.

표 63

참고예	구조	기기 데이터
45-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.47 (3H, s), 2.69-2.82 (2H, m), 2.86-2.96 (2H, m), 4.70-4.77 (1H, m), 7.37 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.3$ Hz). MS (CI $^+$): 263 [M+H] $^+$
45-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.52-1.58 (2H, m), 1.75-1.90 (6H, m), 2.45 (3H, s), 3.87-3.95 (4H, m), 4.62-4.66 (1H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz). MS (CI $^+$): 140 [M-OSO $_2$ PhMe] $^+$
45-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3/2H, s), 1.38 (3/2H, s), 2.08-2.13 (1H, m), 2.17-2.22 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.56-2.62 (1H, m), 2.71-2.76 (1H, m), 3.679 (3/2H, s), 3.685 (3/2H, s), 4.85-4.93 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.2$ Hz). MS (FI $^+$): 299 [M] $^+$

[0938]

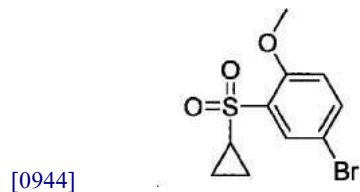
[0939] <참고예 46>



[0941] 내압용기에 참고예 36에서 얻어진 화합물(141mg)을 넣고, 실온에서 암모니아(7.0 mol/l 메탄올 용액, 1ml)를 첨가 후 밀폐하고, 70°C에서 5.5시간, 110°C에서 3시간 가열하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물(72.9mg)을 수득하였다.

[0942] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75 (6H, s), 2.38 (3H, s), 3.78 (3H, s), 7.46 (1H, s). MS (FI $^+$): 239 [M] $^+$.

[0943] <참고예 47>



[0945] 아르곤 분위기하, 참고예 8-7에서 얻어진 화합물(221mg)을 테트라하이드로퓨란(6.7ml)에 용해 후, -78°C로 냉각시키고, 1 mol/l 칼륨헥사메틸다이실라자이드-테트라하이드로퓨란 용액(1.01ml)을 적하하고, 1시간 교반하였다. 0°C로 한 후, 포화 염화암모늄 수용액(10ml) 및 물(10ml)을 가하고, 아세트산 에틸(10ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(6ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=88:12

내지 0:100)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물(178mg)을 수득하였다.

[0946] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.98-1.04 (2H, m), 1.29-1.35 (2H, m), 2.92-3.00 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.95 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.99 (1H, d, $J = 2.7$ Hz). MS (ESI $^+$): 291 [M+H] $^+$.

[0947] <참고예 48-1>



[0948] 참고예 1-4에서 얻어진 화합물(1.15g)의 테트라하이드로퓨란(18ml) 용액에, 0℃에서 브로민화메틸마그네슘(0.98 mol/l 디에틸에터 용액, 10.8ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액에, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=4:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(601mg)을 수득하였다.

[0950] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (6H, s), 2.01 (1H, s), 3.11 (2H, s), 7.06 (1H, t, $J = 55.0$ Hz), 7.44-7.50 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J = 1.2$ Hz).

[0951] <참고예 48-2 내지 48-4>

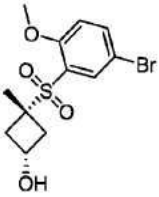
[0952] 대응하는 일반식 (12f)의 화합물을 이용해서, 참고예 48-1과 마찬가지로의 방법, 공정 AB-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 48-2 내지 48-4를 수득하였다.

표 64

참고예	구조	기기 데이터
48-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12 (6H, s), 1.98-2.05 (2H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 2.44-2.51 (2H, m), 3.62-3.70 (1H, m), 3.85 (3H, s), 6.69 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.22 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz). MS (FI $^+$): 330 [M] $^+$
48-3		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.16 (6H, s), 1.26 (3H, s), 1.36 (1H, s), 1.75 (2H, dd, $J = 14.1, 6.1$ Hz), 2.89 (2H, dd, $J = 14.1, 9.2$ Hz), 3.66-3.74 (1H, m), 3.86 (3H, s), 6.68 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz). MS (FI $^+$): 344 [M] $^+$
48-4		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (6H, s), 1.26 (3H, s), 1.40 (1H, s), 2.07-2.12 (2H, m), 2.32-2.37 (2H, m), 3.75-3.81 (1H, m), 3.84 (3H, s), 6.67 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz). MS (FI $^+$): 344 [M] $^+$

[0953]

[0954] <참고예 49-1>



[0955]

[0956] 참고예 8-3에서 얻어진 화합물(81.3mg)의 테트라하이드로퓨란(2.5ml) 용액에, -78℃에서 리튬다이아이소프로필아마이드(1.1 mol/l 헥산-테트라하이드로퓨란 용액, 0.635ml)를 첨가하고, 아르곤 분위기하 -78℃에서 5분간 교반하였다. 반응액에, -78℃에서 에피클로로하이드린(0.0350ml)을 첨가하고, 2시간에 걸쳐서 실온까지 승온 후, 더욱 실온에서 26시간 교반하였다. 0℃에서 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=1:2)에 의해 정제하여, 표제 화합물(69.0mg)을 수득하였다.

[0957] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.31 (3H, s), 2.20 (1H, d, J = 8.6 Hz), 2.39-2.44 (2H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.90 (3H, s), 4.28-4.37 (1H, m), 6.90 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.9, 2.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (FI⁺): 334 [M]⁺.

[0958] <참고예 49-2>

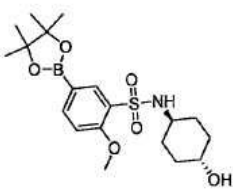
[0959] 대응하는 일반식 (2an)의 화합물을 이용해서, 참고예 49-1과 마찬가지로의 방법, 공정 AH-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 49-2를 수득하였다.

표 65

참고예	구조	기기 데이터
49-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.19 (2H, q, J = 5.5 Hz), 0.36-0.41 (2H, m), 0.85-0.91 (1H, m), 2.24-2.29 (2H, m), 2.34 (1H, d, J = 9.2 Hz), 2.80-2.85 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.12-4.21 (1H, m), 6.88 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 361 [M+H] ⁺

[0960]

[0961] <참고예 50-1>



[0962]

[0963] 아르곤 분위기하, 참고예 6-3에서 얻어진 화합물(500mg), 비스(피나콜라토)다이보론(418mg), 아세트산칼륨(404 mg), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로메탄 부가물(112mg)을 1,4-다이옥산(6.9ml)에 용해시키고, 탈기 후, 90℃에서 2.5시간 교반하였다. 실온에서 아세트산 에틸(10ml)에서 희석 후, 셀라이트를 이용해서 불용물을 여과 제거하고, 아세트산 에틸(30ml)로 세정하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 잔사를 다이클로로메탄(8ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=25:75 내지 0:100)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물(535mg)을 수득하였다.

[0964] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.19-1.30 (4H, m), 1.35 (12H, s), 1.78-1.93 (4H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.51-3.62 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.73 (1H, d, J = 7.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.3, 1.5 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.5 Hz).

[0965] <참고예 50-2 내지 50-7>

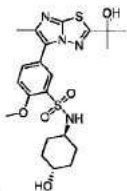
[0966] 대응하는 일반식 (2)의 화합물을 이용해서, 참고예 50-1과 마찬가지로의 방법, 공정 A-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 50-2 내지 50-7을 수득하였다.

표 66

참고예	구조	기기 데이터
50-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.34(12H, s), 1.50-1.73 (9H, m), 3.24 (1H, br), 3.79 (1H, br), 4.00 (3H, s), 4.89 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.2 Hz)
50-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.35 (12H, s), 1.49-1.67 (8H, m), 3.18-3.27 (1H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 4.13 (3H, s), 4.93 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 413 [M+H] ⁺
50-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.17-1.29 (5H, m), 1.35 (12H, s), 1.79-1.94 (4H, m), 3.04-3.15 (1H, m), 3.52-3.62 (1H, m), 4.13 (3H, s), 4.77 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 413 [M+H] ⁺
50-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.23-1.25 (1H, m), 1.35 (12H, s), 1.50-1.71 (8H, m), 3.21-3.31 (1H, m), 3.77-3.84 (1H, m), 4.99 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 8.51 (1H, d, J = 1.5 Hz).
50-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.25-1.28 (1H, m), 1.35 (12H, s), 1.52-1.71 (8H, m), 3.24-3.35 (1H, m), 3.81-3.87 (1H, m), 4.66 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.34-7.39 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 8.3, 1.7 Hz), 8.45 (1H, d, J = 1.7 Hz).
50-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.34 (12H, s), 1.41 (6H, s), 3.53 (2H, s), 3.85 (1H, s), 4.02 (3H, s), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (FI ⁺): 370 [M] ⁺

[0967]

[0968] <실시예 1-1>



[0969]

[0970] 아르곤 분위기하, 참고예 26-18에서 얻어진 화합물(50.0mg), 참고예 50-1에서 얻어진 화합물(76.4mg), [1,1'-비스(다이페닐포스피노)페로센]팔라듐(II)다이클로라이드 다이클로메탄 부가물(12.6mg)을 다이메틸설폭사이드(1.6 ml)에 용해 후, 2mol/l 탄산나트륨 수용액(0.232ml)을 가하고, 탈기 후, 80℃에서 1시간 교반하였다. 실온에서 포화 염화암모늄 수용액(5ml) 및 물(5ml)을 가한 후, 아세트산 에틸(10ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(2ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=98:2 내지 80:2 0)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(42.5mg)을 수득하였다.

[0971] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 0.98-1.10 (2H, m), 1.17-1.29 (2H, m), 1.55-1.62 (8H, m), 1.67-1.75 (2H,

m), 2.40 (3H, s), 2.92-3.02 (1H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 4.3 Hz), 6.47 (1H, s), 7.31 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI⁺): 481 [M+H]⁺.

[0972] <실시예 1-2 내지 1-53>

[0973] 대응하는 일반식 (3)과 일반식 (4)의 화합물을 이용해서, 실시예 1-1과 마찬가지로의 방법, 공정 A-2에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 1-2 내지 1-53을 수득하였다.

표 67

실시예	구조	기기 데이터
1-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.29-1.42 (4H, m), 1.48-1.58 (8H, m), 1.59-1.71 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.06-3.18 (1H, m), 3.56-3.63 (1H, m), 4.35 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.79 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.72-7.78 (2H, m), 7.94-8.00 (2H, m). MS (ESI ⁺): 484 [M+H] ⁺
1-3		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.31-1.44 (4H, m), 1.49-1.70 (10H, m), 2.32 (3H, s), 3.16-3.26 (1H, m), 3.60-3.65 (1H, m), 4.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.80 (1H, s), 7.64-7.69 (1H, m), 7.70 (1H, s), 7.85 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.99-8.05 (1H, m). MS (ESI ⁺): 534 [M+H] ⁺
1-4		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.30-1.39 (13H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.06-3.16 (1H, m), 3.57-3.62 (1H, m), 4.35 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.75-7.77 (2H, m), 7.95-7.99 (2H, m). MS (ESI ⁺): 482 [M+H] ⁺
1-5		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.75-0.81 (2H, m), 0.95-1.01 (2H, m), 1.29-1.42 (4H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.59-1.70 (2H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.31 (3H, s), 3.08-3.18 (1H, m), 3.57-3.64 (1H, m), 4.35 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.73-7.76 (2H, m), 7.95 (1H, t, J = 1.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 4.8 Hz). MS (ESI ⁺): 466 [M+H] ⁺
1-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 1.44 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.54-1.66 (8H, m), 2.52 (3H, s), 3.26-3.36 (2H, m), 3.81 (1H, br), 4.04 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 465 [M+H] ⁺
1-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (1H, d, J = 3.0 Hz), 1.51-1.71 (8H, m), 1.76 (6H, s), 2.44 (1H, s), 2.57 (3H, s), 3.26-3.33 (1H, m), 3.80-3.84 (1H, m), 5.02 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 485 [M+H] ⁺

[0974]

표 68

실시예	구조	기기 데이터
1-8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.15 (1H, d, J = 6.1 Hz), 1.56-1.76 (14H, m), 2.45 (3H, s), 3.28-3.35 (1H, m), 3.83-3.88 (1H, m), 4.61-4.71 (5H, m), 5.05 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.24 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 540 [M+H] ⁺
1-9		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.25-1.43 (10H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.02-3.13 (1H, m), 3.37-3.46 (1H, m), 3.56-3.62 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.96 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 469 [M+H] ⁺
1-10		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.33-1.47 (13H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 2.38 (3H, s), 3.21-3.30 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 4.37 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.86 (1H, s), 7.93 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.24 (1H, s). MS (ESI ⁺): 473 [M+H] ⁺
1-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.61-1.73 (8H, m), 2.45 (3H, s), 3.28-3.33 (1H, m), 3.85-3.90 (1H, m), 5.03 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.66-7.69 (2H, m), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 592 [M+H] ⁺
1-12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.28 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.51-1.67 (8H, m), 2.41 (3H, s), 3.30 (1H, br), 3.69 (3H, s), 3.84 (1H, br), 4.07 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 602 [M+H] ⁺
1-13		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.29-1.41 (13H, m), 1.49-1.68 (4H, m), 2.25 (3H, s), 3.10-3.20 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.70 (1H, q, J = 7.1 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 479 [M+H] ⁺

[0975]

표 69

실시예	구조	기기 데이터
1-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.29 (1H, br), 1.56-1.65 (8H, m), 1.75 (6H, s), 2.53 (3H, s), 2.58 (1H, s), 3.28 (1H, br), 3.81 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 481 [M+H] ⁺
1-15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.11-1.28 (5H, m), 1.54-1.66 (8H, m), 2.23-2.30 (1H, m), 2.50 (3H, s), 3.28 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.04 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 483 [M+H] ⁺
1-16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.12-1.28 (5H, m), 1.53-1.69 (8H, m), 2.23-2.29 (1H, m), 2.51 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.84 (1H, br), 4.17 (3H, s), 4.98 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 464 [M+H] ⁺
1-17		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.27-1.42 (4H, m), 1.51-1.69 (10H, m), 2.46 (3H, s), 3.11-3.22 (1H, m), 3.59-3.65 (1H, m), 4.35 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.52 (1H, s), 7.68-7.73 (1H, m), 7.98 (1H, br s), 8.05 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 535 [M+H] ⁺
1-18		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.27 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.55-1.68 (8H, m), 1.93 (6H, s), 2.55 (3H, s), 3.31 (1H, br), 3.85 (1H, br), 4.18 (3H, s), 4.98 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 491 [M+H] ⁺
1-19		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.31-1.46 (4H, m), 1.48-1.69 (8H, m), 1.59-1.72 (2H, m), 2.38 (3H, s), 3.15-3.23 (1H, m), 3.57-3.65 (1H, m), 4.36 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.82 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 518 [M+H] ⁺

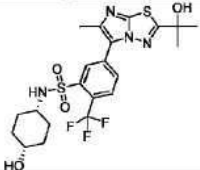
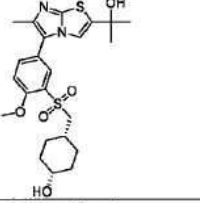
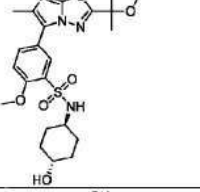
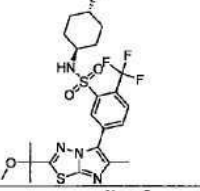
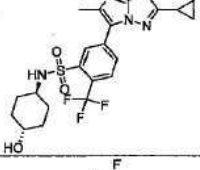
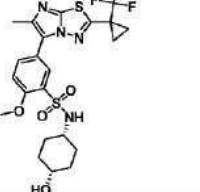
[0976]

표 70

실시예	구조	기기 데이터
1-20		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.25-1.27 (1H, br m), 1.54-1.66 (8H, m), 1.93 (6H, s), 2.54 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 488 [M-H] ⁻
1-21		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28-1.39 (4H, m), 1.50-1.67 (10H, m), 2.42 (3H, s), 3.07-3.16 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.33 (1H, d, J = 2.7 Hz), 6.49 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.43 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 482 [M+H] ⁺
1-22		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.25-1.29 (4H, m), 1.55-1.65 (8H, m), 1.75 (6H, s), 2.53 (3H, s), 3.28 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.93 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.14 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 537 [M+H] ⁺
1-23		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (1H, br), 1.55-1.68 (8H, m), 1.75 (6H, s), 2.54 (3H, s), 3.30 (1H, br), 3.77 (3H, s), 3.85 (1H, br), 4.17 (3H, s), 4.97 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 524 [M+H] ⁺
1-24		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.00-1.13 (2H, m), 1.18-1.32 (2H, m), 1.56-1.65 (8H, m), 1.68-1.77 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.99-3.11 (1H, m), 3.22-3.36 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.50 (1H, s), 7.70 (1H, br s), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.70 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 482 [M+H] ⁺
1-25		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.00-1.12 (2H, m), 1.22-1.34 (2H, m), 1.58-1.66 (8H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 3.23-3.31 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.56 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.10-8.14 (1H, m), 8.57 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 519 [M+H] ⁺

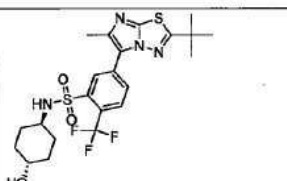
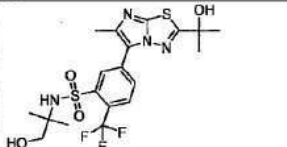
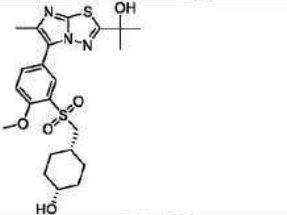
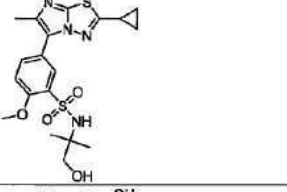
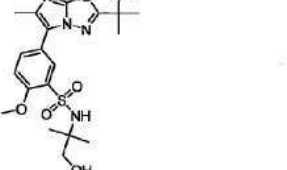
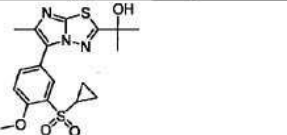
[0977]

표 71

실시예	구조	기기 데이터
1-26		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.27-1.41 (4H, m), 1.49-1.58 (2H, m), 1.58-1.70 (8H, m), 2.52 (3H, s), 3.09-3.18 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 6.55 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 6.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.13 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 519 [M+H] ⁺
1-27		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.33-1.55 (14H, m), 1.80-1.89 (1H, m), 2.27 (3H, s), 3.37 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.62-3.68 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.33 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.76 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz). MS (ESI ⁺): 479 [M+H] ⁺
1-28		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.98-1.10 (2H, m), 1.17-1.29 (2H, m), 1.54-1.64 (8H, m), 1.67-1.75 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.92-3.03 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.24-3.31 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.48 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 496 [M+H] ⁺
1-29		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.00-1.12 (2H, m), 1.22-1.35 (2H, m), 1.59-1.67 (8H, m), 1.68-1.76 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.03-3.13 (1H, m), 3.23-3.32 (4H, m), 4.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.92 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.12-8.17 (1H, m), 8.59 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 533 [M+H] ⁺
1-30		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.01-1.17 (4H, m), 1.22-1.36 (4H, m), 1.61-1.77 (4H, m), 2.47-2.56 (4H, m), 3.03-3.14 (1H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.08-8.13 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 501 [M+H] ⁺
1-31		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (1H, br s), 1.53-1.66 (12H, m), 2.53 (3H, s), 3.25-3.31 (1H, m), 3.79-3.84 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 531 [M+H] ⁺

[0978]

표 72

실시예	구조	기기 데이터
1-32		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.99-1.11 (2H, m), 1.21-1.33 (2H, m), 1.48 (9H, s), 1.57-1.65 (2H, m), 1.67-1.76 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.03-3.13 (1H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.87 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.11-8.16 (1H, m), 8.63 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 517 [M+H] ⁺
1-33		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.13 (6H, s), 1.51 (6H, s), 2.52 (3H, s), 3.29 (2H, s), 4.91 (1H, br s), 6.55 (1H, br s), 7.45 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09-8.13 (1H, m), 8.66 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 493 [M+H] ⁺
1-34		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.32-1.52 (8H, m), 1.58 (6H, s), 1.75-1.87 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.36 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.61-3.66 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.32 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.47 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 480 [M+H] ⁺
1-35		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.11-1.26 (10H, m), 2.21-2.27 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.49 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.05 (3H, s), 5.15 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 437 [M+H] ⁺
1-36		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.15 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.34 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.59 (1H, s), 3.50 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.06 (3H, s), 5.13 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 455 [M+H] ⁺
1-37		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.02-1.12 (4H, m), 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.2 Hz). MS (ESI ⁺): 408 [M+H] ⁺

[0979]

표 73

실시예	구조	기기 데이터
1-38		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.24 (6H, s), 1.56 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.60 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 440 [M+H] ⁺
1-39		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.15 (6H, s), 1.94-1.98 (4H, m), 2.24 (1H, t, J = 6.4 Hz), 2.51 (3H, s), 3.48 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.06 (3H, s), 5.16 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 6.7, 2.3 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 462 [M+H] ⁺
1-40		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.02-1.09 (4H, m), 1.89 (2H, dd, J = 8.5, 5.1 Hz), 2.12 (2H, dd, J = 8.5, 5.1 Hz), 2.41 (3H, s), 3.03-3.12 (1H, m), 4.02 (3H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 415 [M+H] ⁺
1-41		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.54 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.91 (3H, s), 6.48 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 468 [M+H] ⁺
1-42		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.26 (6H, s), 1.51 (6H, s), 2.28 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.80 (1H, s), 5.75 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.80 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 439 [M+H] ⁺
1-43		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.32 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.56-1.63 (14H, m), 2.39 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.30 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.16 (2H, t, J = 4.2 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 494 [M+H] ⁺

[0980]

표 74

실시예	구조	기기 데이터
1-44		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.31 (1H, d, J = 3.7 Hz), 1.53-1.67 (8H, m), 1.82-2.05 (8H, m), 2.39 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.30 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 506 [M+H] ⁺
1-45		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.30 (1H, d, J = 3.7 Hz), 1.51-1.64 (8H, m), 1.75-1.90 (6H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.14 (3H, s), 3.30 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 520 [M+H] ⁺
1-46		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.31 (1H, d, J = 3.7 Hz), 1.33 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.52-1.67 (8H, m), 2.39 (3H, s), 3.04-3.10 (1H, m), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.09 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.57 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 464 [M+H] ⁺
1-47		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.01 (2H, dd, J = 7.6, 5.8 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.3, 5.4 Hz), 1.29 (1H, d, J = 3.0 Hz), 1.52-1.66 (8H, m), 2.40 (3H, s), 3.29-3.33 (4H, m), 3.84 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 492 [M+H] ⁺
1-48		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.72-0.77 (2H, m), 0.97-1.02 (2H, m), 1.33 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.54-1.66 (8H, m), 1.93-2.00 (1H, m), 2.39 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.96 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 462 [M+H] ⁺

[0981]

표 75

실시예	구조	기기 데이터
1-49		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.30 (1H, d, J = 3.1 Hz), 1.37 (9H, s), 1.53-1.67 (8H, m), 2.39 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.04 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 478 [M+H] ⁺
1-50		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.51 (6H, s), 2.18 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.03-7.07 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, s), 7.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 10.14 (1H, brs). MS (ESI ⁺): 490 [M+H] ⁺
1-51		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.18 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.04-7.08 (2H, m), 7.11-7.15 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.67-7.69 (2H, m), 10.13 (1H, s). MS (ESI ⁺): 432 [M+H] ⁺
1-52		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 2.21 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.04-7.09 (2H, m), 7.12-7.15 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.69-7.72 (2H, m), 10.14 (1H, s). MS (ESI ⁺): 418 [M+H] ⁺
1-53		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.34-0.41 (2H, m), 0.46-0.62 (6H, m), 1.24 (6H, s), 1.29-1.37 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.56 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.81 (1H, s), 6.01 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 492 [M+H] ⁺

[0982]

[0983]

<참고예 51-1 내지 51-3>

[0984]

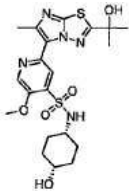
대응하는 일반식 (4)의 화합물과, 대응하는 일반식 (3)의 화합물을 이용해서, 실시예 1-1과 마찬가지로의 방법, 공정 A-2에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 51-1 내지 51-3을 수득하였다.

표 76

참고예	구조	기기 데이터
51-1		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.34 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.39 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.53-1.67 (8H, m), 2.42 (3H, s), 3.31 (1H, br), 3.84 (1H, br), 4.07 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.97 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, s). MS (FD ⁺): 493 [M] ⁺
51-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.47-0.52 (2H, m), 0.59-0.69 (6H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.68 (6H, s), 2.40 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 520 [M+H] ⁺
51-3		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.34-0.41 (2H, m), 0.46-0.62 (6H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.57 (6H, s), 2.48 (3H, s), 3.62 (3H, s), 3.93 (3H, d, J = 1.8 Hz), 6.05 (1H, s), 8.01 (1H, dd, J = 12.7, 2.4 Hz), 8.07-8.09 (1H, m). MS (ESI ⁺): 538 [M+H] ⁺

[0985]

[0986] <실시예 2-1>



[0987]

[0988] 참고예 6-38에서 얻어진 화합물(79.6mg), 헥사메틸다이스탄난(107mg), 및 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(25.2mg)을 1,4-다이옥산(2ml)에 현탁시키고, 아르곤 분위기하, 가열 환류 하에 2시간 교반하였다. 반응액을 셀라이트를 이용해서 여과하고, 여과액의 용매를 감압하 증류 제거하였다. 잔사를 1,4-다이옥산(1ml)에 용해시키고, 참고예 26-18에서 얻어진 화합물(56.4mg), 테트라키스(트라이페닐포스핀)팔라듐(0)(25.2mg) 및 요오드화구리(I)(8.3mg)를 가하고, 아르곤 분위기하, 가열 환류 하에 3.5시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거한 후, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=20:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(40.2mg)을 수득하였다.

[0989] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.27-1.30 (1H, m), 1.58-1.67 (8H, m), 1.80 (6H, s), 2.56 (1H, s), 2.74 (3H, s), 3.29-3.36 (1H, m), 3.82-3.87 (1H, m), 4.14 (3H, s), 4.94 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.56 (1H, s), 8.70 (1H, s). MS (ESI⁺): 482 [M+H]⁺.

[0990] <실시예 2-2 내지 2-98>

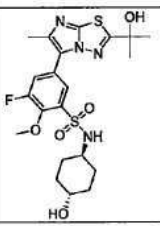
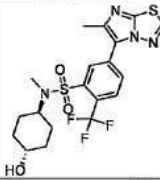
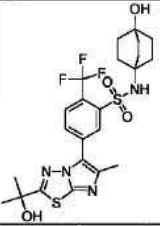
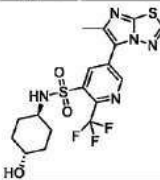
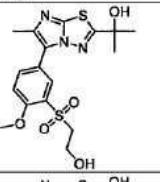
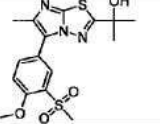
[0991] 대응하는 일반식 (2)의 화합물을 이용해서, 참고예 50-1과 마찬가지로의 방법, 공정 A-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜서 합성한 대응하는 일반식 (3)을 조절의 생성물인 채로 이용하고, 실시예 1-1 혹은 실시예 2-1과 마찬가지로의 방법, 공정 A-2에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 2-2 내지 2-98을 수득하였다.

표 77

실시예	구조	기기 데이터
2-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.29-1.40 (4H, m), 1.43-1.54 (8H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 2.27 (3H, s), 3.06-3.13 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.18-3.22 (1H, m), 3.96 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.52 (1H, s), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 494 [M+H] ⁺
2-3		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28-1.44 (13H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.10-3.18 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 4.03 (3H, d, J = 2.1 Hz), 4.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.54-7.56 (1H, m), 7.56 (1H, s), 7.67 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 12.3, 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 496 [M+H] ⁺
2-4		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.02 (6H, s), 1.51 (6H, s), 2.27 (3H, s), 3.19 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.97 (3H, s), 4.92 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.75 (1H, s), 6.74 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 454 [M+H] ⁺
2-5		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.27-1.38 (4H, m), 1.45-1.64 (10H, m), 2.29 (3H, s), 2.76 (6H, s), 2.96-3.05 (1H, m), 3.54-3.60 (1H, m), 4.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.77 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.59-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 493 [M+H] ⁺
2-6		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.02-1.15 (2H, m), 1.22-1.34 (2H, m), 1.57-1.78 (10H, m), 2.53 (3H, s), 3.09-3.18 (1H, m), 3.23-3.36 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.57 (1H, s), 8.11 (1H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.7 Hz). MS (ESI ⁺): 476 [M+H] ⁺
2-7		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.01-1.12 (2H, m), 1.21-1.33 (2H, m), 1.57-1.67 (8H, m), 1.69-1.78 (2H, m), 2.47 (3H, s), 3.05-3.14 (1H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.52 (1H, s), 7.68-7.73 (1H, m), 7.95 (1H, br s), 8.05 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 535 [M+H] ⁺

[0992]

표 78

실시예	구조	기기 데이터
2-8		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.00-1.12 (2 H, m), 1.20-1.32 (2H, m), 1.60 (6H, s), 1.61-1.69 (2H, m), 1.69-1.76 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.98-3.08 (1H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 4.02 (3H, d, J = 2.1 Hz), 4.50 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.51 (1H, s), 7.61-7.66 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 12.9, 2.3 Hz), 7.96-7.98 (1H, m). MS (ESI ⁺): 499 [M+H] ⁺
2-9		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.08-1.21 (2H, m), 1.36-1.45 (2H, m), 1.50-1.65 (8H, m), 1.76-1.85 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.24-3.35 (1H, m), 3.62-3.73 (1H, m), 4.57 (1H, d, J = 4.5 Hz), 6.58 (1H, s), 8.10-8.16 (2H, m), 8.53-8.55 (1H, m). MS (ESI ⁺): 533 [M+H] ⁺
2-10		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.45-1.53 (6H, m), 1.63 (6H, s), 1.75-1.84 (6H, m), 2.52 (3H, s), 4.30 (1H, s), 6.57 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.08-8.12 (1H, m), 8.61 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 545 [M+H] ⁺
2-11		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.01-1.15 (2H, m), 1.25-1.38 (2H, m), 1.63 (6H, s), 1.65-1.77 (4H, m), 2.57 (3H, s), 3.07-3.17 (1H, m), 3.25-3.39 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.59 (1H, s), 8.25-8.28 (1H, m), 8.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.25 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 520 [M+H] ⁺
2-12		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.59 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.69 (2H, q, J = 5.8 Hz), 4.00 (3H, s), 4.84 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.46 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 412 [M+H] ⁺
2-13		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.30 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 382 [M+H] ⁺

[0993]

표 79

실시예	구조	기기 데이터
2-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.77 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.71 (1H, s), 2.82 (1H, t, J = 6.7 Hz), 3.57-3.59 (2H, m), 4.10 (2H, dd, J = 10.6, 6.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.81 (1H, s). MS (ESI ⁺): 450 [M+H] ⁺
2-15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.17-1.32 (4H, m), 2.25-2.31 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.72 (1H, t, J = 6.7 Hz), 3.56-3.59 (2H, m), 4.09-4.13 (2H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.76 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 432 [M+H] ⁺
2-16		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.63 (6H, s), 1.88-1.97 (2H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.84-3.94 (1H, m), 4.11-4.19 (1H, m), 4.93 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.54 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.3, 1.2 Hz), 8.29 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 491 [M+H] ⁺
2-17		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.62 (6H, s), 1.69-1.79 (2H, m), 2.26-2.35 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.19-3.30 (1H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 5.04 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.55 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.4, 1.3 Hz), 8.25 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 1.3 Hz). MS (ESI ⁺): 491 [M+H] ⁺
2-18		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.69-1.76 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.53-2.58 (2H, m), 3.93-4.02 (1H, m), 4.95 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.55 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.08-8.18 (2H, m), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 505 [M+H] ⁺
2-19		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.24 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.99-2.07 (2H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.82-3.92 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.55 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.20 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 505 [M+H] ⁺
2-20		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.55-0.60 (2H, m), 0.61-0.66 (2H, m), 1.62 (6H, s), 2.52 (3H, s), 3.37 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.66 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.54 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.10-8.15 (1H, m), 8.46 (1H, br s), 8.56 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 491 [M+H] ⁺

[0994]

표 80

실시예	구조	기기 데이터
2-21		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.07 (6H, s), 1.62 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.89 (2H, s), 4.49 (1H, s), 6.54 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.07-8.13 (2H, m), 8.44 (1H, s). MS (ESI ⁺): 493 [M+H] ⁺
2-22		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.63 (6H, s), 2.52 (3H, s), 4.41-4.45 (2H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 4.54-4.58 (2H, m), 6.55 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, dd, J = 8.5, 1.4 Hz), 8.49 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.94 (1H, br s). MS (ESI ⁺): 477 [M+H] ⁺
2-23		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.64-1.77 (3H, m), 1.78 (6H, s), 2.23-2.31 (1H, m), 2.48-2.55 (3H, m), 2.63 (3H, s), 3.45 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.11-4.18 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.76 (1H, s). MS (ESI ⁺): 490 [M+H] ⁺
2-24		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.61 (6H, s), 1.67 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.54-3.61 (1H, m), 3.86-3.94 (2H, m), 4.12-4.26 (2H, m), 6.55 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15-8.20 (1H, m), 8.53 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.74 (1H, br s). MS (ESI ⁺): 518 [M+H] ⁺
2-25		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.19 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.61-3.73 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 410 [M+H] ⁺
2-26		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75 (3H, s), 1.78 (6H, s), 2.59 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.69 (2H, s), 4.46 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.69 (2H, d, J = 6.1 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.81 (1H, s). MS (ESI ⁺): 490 [M+H] ⁺
2-27		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, s), 1.77 (6H, s), 2.60 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.64 (1H, s), 7.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.84 (1H, s). MS (ESI ⁺): 478 [M+H] ⁺

[0995]

표 81

실시예	구조	기기 데이터
2-28		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.78 (6H, s), 2.52 (1H, s), 2.63 (3H, s), 4.76-4.86 (3H, m), 5.07 (2H, t, J = 6.4 Hz), 8.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.85 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 462 [M+H] ⁺
2-29		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.18 (6H, s), 1.76 (6H, s), 2.28-2.34 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.56-2.60 (1H, m), 3.49 (2H, s), 4.15 (3H, d, J = 2.4 Hz), 5.12 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J = 12.4, 2.0 Hz), 8.10 (1H, t, J = 2.0 Hz). MS (ESI ⁺): 473 [M+H] ⁺
2-30		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.60 (6H, s), 2.52 (3H, s), 3.27 (2H, s), 4.37 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.44 (2H, d, J = 6.7 Hz), 5.95 (1H, br s), 6.53 (1H, s), 8.08-8.14 (2H, m), 8.28-8.50 (2H, m). MS (ESI ⁺): 507 [M+H] ⁺
2-31		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.79 (6H, s), 2.64 (3H, s), 2.96 (1H, s), 4.13 (2H, d, J = 5.1 Hz), 4.40 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.79 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.47 (1H, s), 8.00-8.03 (2H, m), 8.84-8.86 (1H, m). MS (ESI ⁺): 507 [M+H] ⁺
2-32		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.61 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.66-2.84 (4H, m), 3.42 (2H, br s), 5.19 (1H, br s), 6.54 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.11-8.15 (1H, m), 8.56 (1H, br s), 8.63 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 541 [M+H] ⁺
2-33		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.60 (6H, d, J = 1.8 Hz), 2.52 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J = 13.9, 8.2 Hz), 3.25 (1H, dd, J = 14.1, 4.1 Hz), 3.99-4.10 (1H, m), 6.54 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.11-8.14 (1H, m), 8.47 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 533 [M+H] ⁺
2-34		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.30 (9H, s), 1.56 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 424 [M+H] ⁺

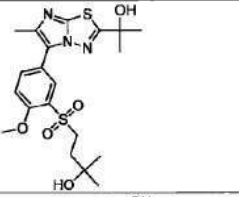
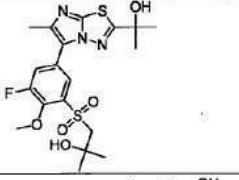
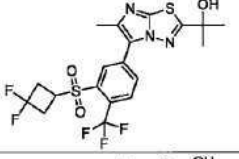
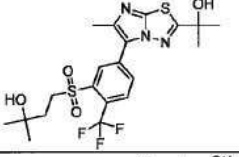
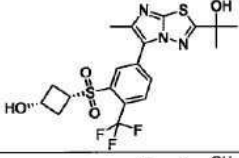
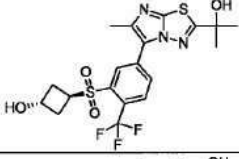
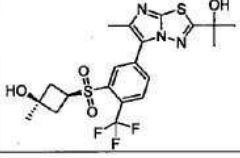
[0996]

표 82

실시예	구조	기기 데이터
2-35		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.77 (6H, s), 2.47-2.52 (1H, m), 2.63 (3H, s), 2.65 (1H, s), 3.82 (2H, s), 4.33 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.54 (2H, d, J = 7.3 Hz), 4.66 (2H, d, J = 6.7 Hz), 8.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.82 (1H, s). MS (ESI ⁺): 506 [M+H] ⁺
2-36		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.45 (9H, s), 1.78 (6H, s), 2.61 (3H, s), 3.52 (1H, s), 4.11-4.40 (5H, m), 8.01 (2H, s), 8.86 (1H, s). MS (ESI ⁺): 561 [M+H] ⁺
2-37		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.49 (6H, s), 1.77 (6H, s), 2.61 (3H, s), 2.70 (1H, s), 3.46 (2H, s), 3.49 (1H, s), 7.63 (1H, t, J = 55.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.61 (1H, s). MS (ESI ⁺): 460 [M+H] ⁺
2-38		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.47 (6H, s), 1.76 (6H, s), 2.58 (3H, s), 2.67 (1H, s), 3.38 (2H, s), 3.70 (1H, s), 7.68 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.86 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s). MS (ESI ⁺): 410 [M+H] ⁺
2-39		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.48 (6H, s), 1.75 (6H, s), 2.55 (3H, s), 2.59 (1H, s), 2.76 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.78 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 8.47 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 424 [M+H] ⁺
2-40		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.58 (6H, s), 2.40 (3H, s), 3.96 (2H, s), 3.99 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.67 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.97 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.9, 2.3 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 454 [M+H] ⁺
2-41		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.47 (3H, s), 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.88 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.15 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.56 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.48 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 452 [M+H] ⁺

[0997]

표 83

실지예	구조	기기 데이터
2-42		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.06 (6H, s), 1.55-1.63 (8H, m), 2.42 (3H, s), 3.40-3.49 (2H, m), 4.00 (3H, s), 4.46 (1H, s), 6.48 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 454 [M+H] ⁺
2-43		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.27 (6H, s), 1.59 (6H, s), 2.45 (3H, s), 3.62 (2H, s), 4.05 (3H, d, J = 1.8 Hz), 4.81 (1H, s), 6.50 (1H, s), 7.93 (1H, dd, J = 12.7, 2.3 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 2.3, 1.1 Hz). MS (ESI ⁺): 458 [M+H] ⁺
2-44		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.76 (6H, s), 2.55 (1H, s), 2.62 (3H, s), 2.78-2.91 (2H, m), 3.13-3.26 (2H, m), 3.96-4.01 (1H, m), 8.02 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.79 (1H, s). MS (ESI ⁺): 496 [M+H] ⁺
2-45		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.27 (6H, s), 1.43 (1H, s), 1.80 (6H, s), 1.98-2.02 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.72 (1H, s), 3.47-3.51 (2H, m), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.78 (1H, s). MS (ESI ⁺): 492 [M+H] ⁺
2-46		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.78 (6H, s), 2.38 (1H, d, J = 8.6 Hz), 2.49-2.56 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.65-2.69 (2H, m), 2.71 (1H, s), 3.69-3.77 (1H, m), 4.24 (1H, dd, J = 14.7, 7.3 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.75 (1H, s). MS (ESI ⁺): 476 [M+H] ⁺
2-47		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.77 (6H, s), 1.99 (1H, d, J = 4.9 Hz), 2.32-2.40 (2H, m), 2.54 (1H, s), 2.62 (3H, s), 2.88-2.95 (2H, m), 4.07-4.13 (1H, m), 4.73-4.77 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.74 (1H, s). MS (ESI ⁺): 476 [M+H] ⁺
2-48		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, s), 1.77 (6H, s), 2.42-2.48 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.64-2.69 (2H, m), 2.88 (1H, s), 2.92 (1H, s), 3.78-3.86 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 490 [M+H] ⁺

[0998]

표 84

실지예	구조	기기 데이터
2-49		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.80 (4H, d, J = 7.3 Hz), 4.96-5.04 (1H, m), 6.48 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 424 [M+H] ⁺
2-50		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.97 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.15 (2H, d, J = 5.2 Hz), 3.42 (2H, s), 4.00 (3H, s), 4.77 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 454 [M+H] ⁺
2-51		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.38 (9H, s), 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.95-4.05 (5H, m), 4.07-4.18 (2H, m), 4.52-4.60 (1H, m), 6.47 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 523 [M+H] ⁺
2-52		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, s), 1.68 (6H, s), 2.22 (1H, s), 2.49 (3H, s), 3.43 (1H, s), 3.51 (2H, s), 7.43 (1H, s), 7.79 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 477 [M+H] ⁺
2-53		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.55 (2H, s), 4.01 (3H, s), 4.78 (1H, s), 6.47 (1H, s), 7.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.2 Hz). MS (ESI ⁺): 446 [M+H] ⁺
2-54		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75 (6H, s), 2.30 (1H, d, J = 9.7 Hz), 2.42-2.49 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.64 (1H, s), 2.64-2.71 (2H, m), 3.87-3.95 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.19-4.28 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 438 [M+H] ⁺

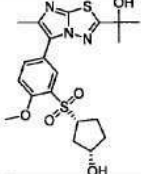
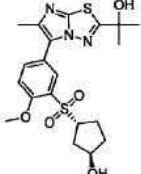
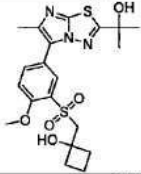
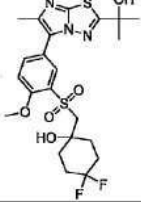
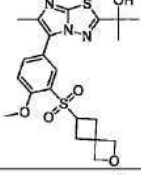
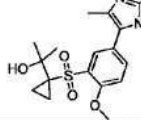
[0999]

표 85

실시예	구조	기기 데이터
2-55		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, s), 1.75 (6H, s), 2.41-2.47 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.56-2.61 (3H, m), 2.83 (1H, s), 3.93-4.01 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 452 [M+H] ⁺
2-56		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.69 (6H, s), 2.28-2.36 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.73-2.80 (2H, m), 3.31 (1H, s), 4.02 (3H, s), 4.21-4.28 (1H, m), 4.56-4.63 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 438 [M+H] ⁺
2-57		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.44 (6H, s), 1.56-1.57 (3H, m), 1.75 (6H, s), 2.48 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.83 (1H, s), 4.30 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 454 [M+H] ⁺
2-58		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.43 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.56 (1H, s), 3.61 (2H, s), 3.78 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 443 [M+H] ⁺
2-59		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.41 (3H, s), 1.74 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.56 (1H, t, J = 7.0 Hz), 2.60 (1H, s), 3.59-3.69 (3H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 4.07 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 456 [M+H] ⁺
2-60		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.61 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.53 (1H, s), 3.62 (2H, s), 4.08 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 449 [M+H] ⁺

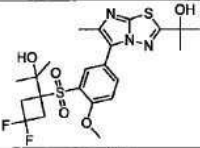
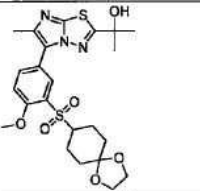
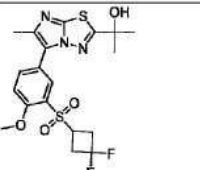
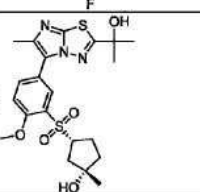
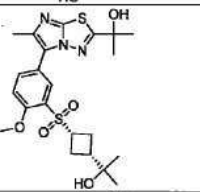
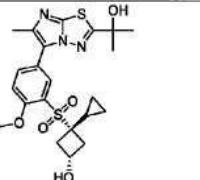
[1000]

표 86

실시예	구조	기타 데이터
2-61		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.40 (1H, d, J = 2.4 Hz), 1.72-1.77 (7H, m), 1.95-2.07 (2H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.49 (1H, s), 2.52 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.30-4.37 (1H, m), 4.53-4.57 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 452 [M+H] ⁺
2-62		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.73 (6H, d, J = 1.8 Hz), 1.81-1.88 (1H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.16-2.20 (2H, m), 2.29-2.38 (1H, m), 2.53 (3H, s), 3.11 (1H, s), 3.24 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.04 (3H, s), 4.15-4.22 (1H, m), 4.31-4.37 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 452 [M+H] ⁺
2-63		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.59-1.67 (1H, m), 1.74 (6H, s), 1.87-1.93 (1H, m), 2.18-2.22 (4H, m), 2.50-2.52 (4H, m), 3.75 (2H, s), 4.05 (1H, s), 4.08 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 452 [M+H] ⁺
2-64		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.69-1.77 (8H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.05-2.24 (4H, m), 2.49 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.85 (1H, s), 4.07 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 516 [M+H] ⁺
2-65		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75 (6H, s), 2.51-2.56 (5H, m), 2.73-2.79 (3H, m), 4.01 (3H, s), 4.06-4.14 (1H, m), 4.67 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 464 [M+H] ⁺
2-66		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.20-1.26 (8H, m), 1.73-1.77 (8H, m), 2.52 (3H, s), 2.58 (1H, s), 2.76 (1H, s), 4.00 (3H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 466 [M+H] ⁺

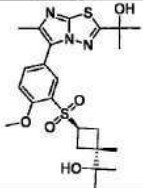
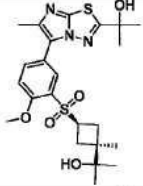
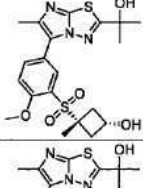
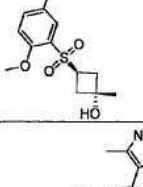
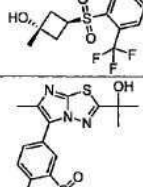
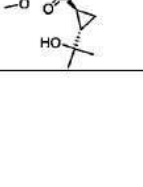
[1001]

표 87

실시예	구조	기기 데이터
2-67		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (6H, s), 1.73 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.53 (1H, s), 2.99 (1H, s), 3.03-3.13 (2H, m), 3.41-3.52 (2H, m), 4.02 (3H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 516 [M+H] ⁺
2-68		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.52-1.60 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.86-2.05 (6H, m), 2.51 (4H, s), 3.42-3.50 (1H, m), 3.93 (4H, s), 4.04 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 508 [M+H] ⁺
2-69		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75 (6H, s), 2.52 (4H, s), 2.77-2.88 (2H, m), 3.09-3.22 (2H, m), 4.04 (3H, s), 4.07-4.17 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 458 [M+H] ⁺
2-70		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.36 (3H, s), 1.67-1.71 (1H, m), 1.73 (6H, s), 1.95-2.42 (5H, m), 2.53 (3H, s), 2.82 (1H, s), 3.60 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.20-4.29 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 466 [M+H] ⁺
2-71		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.12 (6H, s), 1.66 (1H, s), 1.74 (6H, s), 2.12-2.19 (2H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.47-2.55 (5H, m), 2.76 (1H, s), 4.02 (3H, s), 4.08-4.17 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 480 [M+H] ⁺
2-72		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.24 (2H, q, J = 5.7 Hz), 0.41 (2H, q, J = 6.7 Hz), 0.87-0.94 (1H, m), 1.73 (6H, s), 2.27-2.34 (3H, m), 2.51 (3H, s), 2.57 (1H, s), 2.84-2.89 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI ⁺): 478 [M+H] ⁺

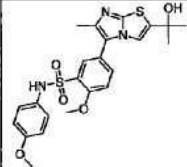
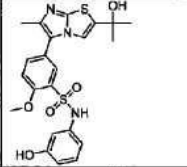
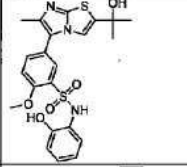
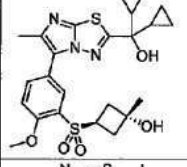
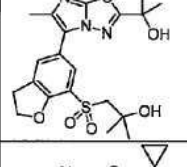
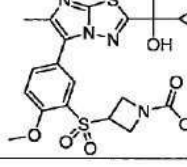
[1002]

표 88

실지예	구조	기기 데이터
2-73		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.15 (6H, s), 1.21 (3H, s), 1.28 (1H, s), 1.74 (6H, s), 2.19-2.24 (2H, m), 2.45-2.50 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.56 (1H, s), 4.00 (3H, s), 4.11-4.18 (1H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 9.1, 2.3 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 494 [M+H] ⁺
2-74		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.09 (6H, s), 1.22 (3H, s), 1.73-1.78 (8H, m), 1.97 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.79-2.85 (3H, m), 4.03 (3H, s), 4.15-4.24 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 494 [M+H] ⁺
2-75		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.38 (3H, s), 1.73 (6H, s), 2.31 (1H, d, J = 9.1 Hz), 2.42-2.47 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.70 (1H, s), 2.91-2.96 (2H, m), 3.97 (3H, s), 4.30-4.36 (1H, m), 7.13 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.34 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI ⁺): 462 [M+H] ⁺
2-76		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.48 (3H, s), 1.66 (1H, s), 1.74 (6H, s), 2.30-2.35 (2H, m), 2.52 (4H, s), 2.61-2.66 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.37-4.46 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 452 [M+H] ⁺
2-77		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.50 (3H, s), 1.67 (1H, s), 1.78 (6H, s), 2.31-2.37 (2H, m), 2.56 (1H, s), 2.62 (3H, s), 2.66-2.72 (2H, m), 4.24-4.32 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 490 [M+H] ⁺
2-78		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.04 (1H, s), 1.14-1.19 (4H, m), 1.28 (3H, s), 1.37-1.42 (1H, m), 1.74 (6H, s), 1.78-1.83 (1H, m), 2.51 (3H, s), 2.55 (1H, s), 3.03-3.07 (1H, m), 4.06 (3H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 466 [M+H] ⁺

[1003]

표 89

실시예	구조	기기 데이터
2-79		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.50 (6H, s), 2.17 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.97 (3H, s), 5.74 (1H, s), 6.77 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.03 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.6, 2.2 Hz), 9.79 (1H, s). MS (ESI ⁺): 488 [M+H] ⁺
2-80		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.50 (6H, s), 2.21 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.74 (1H, s), 6.34 (1H, d, J = 7.3 Hz), 6.54-6.81 (2H, m), 6.95 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.46 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 8.7, 2.2 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.38 (1H, s), 10.05 (1H, s). MS (ESI ⁺): 474 [M+H] ⁺
2-81		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.49 (6H, s), 2.16 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.73 (1H, br s), 6.66 (1H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.74 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.88 (1H, td, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, s), 7.65 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.81 (1H, br s), 9.74 (1H, br s). MS (ESI ⁺): 474 [M+H] ⁺
2-82		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.50-0.75 (8H, m), 1.37-1.43 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.70 (1H, s), 2.29 (1H, s), 2.32-2.38 (2H, m), 2.55 (3H, s), 2.63-2.69 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.40-4.49 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 504 [M+H] ⁺
2-83		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.47 (6H, s), 1.76 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.63 (1H, s), 3.42 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.59 (2H, s), 3.69 (1H, s), 4.91 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.75 (1H, s), 8.04 (1H, s). MS (ESI ⁺): 462 [M+H] ⁺
2-84		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.49-0.54 (2H, m), 0.59-0.71 (6H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 1.44 (9H, s), 2.34 (1H, s), 2.53 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.08-4.15 (2H, m), 4.31-4.44 (3H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 575 [M+H] ⁺

[1004]

표 90

실지예	구조	기기 데이터
2-85		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.56 (6H, s), 2.33 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.42 (1H, s), 7.20 (1H, dd, J = 8.2, 5.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.39 (1H, s). MS (ESI ⁺): 460 [M+H] ⁺ .
2-86		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.57 (6H, s), 2.32 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.44 (1H, s), 6.53-6.57 (2H, m), 6.88-6.92 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.20 (1H, s), 9.57 (1H, s). MS (ESI ⁺): 476 [M+H] ⁺ .
2-87		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.50-0.55 (2H, m), 0.62-0.71 (6H, m), 1.38-1.42 (2H, m), 1.50 (6H, s), 2.36 (1H, s), 2.63 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.64 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.89 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 530 [M+H] ⁺ .
2-88		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28-1.38 (4H, m), 1.51-1.64 (10H, m), 2.26 (3H, s), 3.03-3.11 (1H, m), 3.57-3.61 (1H, m), 4.32 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.75 (1H, s), 7.32-7.36 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.69-7.74 (2H, m). MS (ESI ⁺): 483 [M+H] ⁺ .
2-89		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.24-1.36 (4H, m), 1.52-1.63 (10H, m), 2.40 (3H, s), 2.99-3.08 (1H, m), 3.56-3.61 (1H, m), 4.31 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.45 (1H, s), 7.28 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 484 [M+H] ⁺ .

[1005]

표 91

실시예	구조	기기 데이터
2-90		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.02 (6H, s), 1.05-1.09 (2H, m), 1.20-1.25 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.44-2.48 (1H, m), 3.18 (2H, d, J = 6.1 Hz), 4.91 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.67 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 440 [M+H] ⁺
2-91		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.55 (6H, s), 2.26 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.17-7.22 (2H, m), 7.24-7.29 (3H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 9.2, 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 458 [M+H] ⁺
2-92		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.54 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.76 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.07-7.13 (2H, m), 7.20-7.26 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 476 [M+H] ⁺
2-93		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.54 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.91 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.40 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 483 [M+H] ⁺
2-94		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.55 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.84 (2H, s), 6.44 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J = 7.6, 5.1 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.61-7.65 (1H, m), 7.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 4.8, 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 459 [M+H] ⁺
2-95		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.55 (6H, s), 2.28 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.85 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.21 (2H, dd, J = 4.2, 1.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.47 (2H, dd, J = 4.2, 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 459 [M+H] ⁺

[1006]

표 92

실시예	구조	기기 데이터
2-96		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.48-0.54 (2H, m), 0.59-0.71 (6H, m), 1.34-1.42 (2H, m), 2.26 (1H, s), 2.32 (1H, d, J = 9.1 Hz), 2.42-2.49 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.62-2.71 (2H, m), 3.88-3.96 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.19-4.28 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 490 [M+H] ⁺
2-97		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.62 (6H, s), 2.55 (3H, s), 3.55 (2H, s), 4.83 (1H, s), 6.55 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.20-8.24 (1H, m), 8.75 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 484 [M+H] ⁺
2-98		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.48-0.53 (2H, m), 0.58-0.72 (6H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.61 (6H, s), 2.39 (1H, s), 2.53 (3H, s), 3.63 (2H, s), 4.08 (3H, s), 7.19 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 501 [M+H] ⁺

[1007]

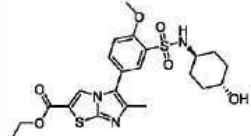
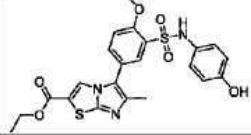
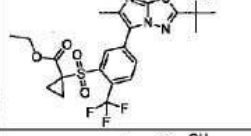
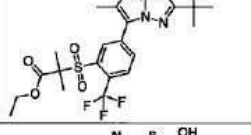
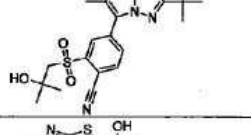
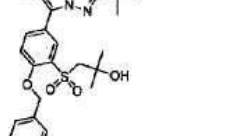
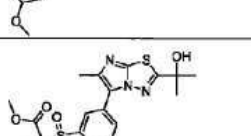
[1008]

<참고예 52-1 내지 52-14>

[1009]

대응하는 일반식 (2)의 화합물을 이용해서, 참고예 50-1과 마찬가지로의 방법, 공정 A-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜서 합성한 대응하는 일반식 (3)을 조질의 생성물인 채로 이용해서, 실시예 1-1 혹은 실시예 2-1과 마찬가지로의 방법, 공정 A-2에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 52-1 내지 52-14를 수득하였다.

표 93

참고예	구조	기기 데이터
52-1		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.05-1.11 (2H, m), 1.16-1.26 (2H, m), 1.31 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.59-1.61 (2H, m), 1.71-1.73 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.97-3.02 (1H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.33 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.48 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.35-7.38 (2H, m), 7.80-7.83 (2H, m), 8.37 (1H, s). MS (ESI ⁺): 494 [M+H] ⁺
52-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.28 (3H, s), 4.12 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.68-6.71 (2H, m), 6.92-6.96 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.77 (1H, s). MS (FD ⁺): 487 [M] ⁺
52-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.77 (6H, s), 1.89 (2H, q, J = 4.4 Hz), 2.13 (2H, q, J = 4.4 Hz), 2.63 (3H, s), 2.77 (1H, s), 4.01 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.89 (1H, s). MS (ESI ⁺): 518 [M+H] ⁺
52-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.14 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.73 (6H, s), 1.77 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.72 (1H, s), 4.09 (2H, q, J = 7.2 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 520 [M+H] ⁺
52-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.50 (6H, s), 1.78 (6H, s), 2.60 (1H, s), 2.64 (3H, s), 3.24 (1H, s), 3.64 (2H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.11 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 435 [M+H] ⁺
52-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.35 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.51 (3H, s), 2.58 (1H, s), 3.58 (2H, s), 3.67 (1H, s), 3.83 (3H, s), 5.26 (2H, s), 6.95 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 546 [M+H] ⁺
52-7		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.59 (6H, s), 1.76 (2H, q, J = 4.6 Hz), 1.94 (2H, q, J = 4.6 Hz), 2.44 (3H, s), 3.50 (3H, d, J = 0.6 Hz), 3.85 (3H, s), 6.48 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 8.29 (1H, d, J = 1.5 Hz). MS (ESI ⁺): 466 [M+H] ⁺

[1010]

표 94

참고예	구조	기기 데이터
52-8		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.30 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.22 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.34 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.03-7.09 (2H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.75-7.80 (2H, m), 8.27 (1H, s), 10.14 (1H, s). MS (ESI ⁺): 490 [M+H] ⁺
52-9		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.22-1.26 (2H, m), 1.32-1.37 (2H, m), 1.62 (6H, s), 2.50-2.51 (3H, m), 3.27 (3H, s), 6.55 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.11-8.15 (1H, m), 8.54 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.93 (1H, s). MS (ESI ⁺): 519 [M+H] ⁺
52-10		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.61 (6H, s), 2.06 (6H, s), 2.53 (3H, s), 3.52 (3H, s), 6.57 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.11-8.16 (1H, m), 8.66 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.11 (1H, br s). MS (ESI ⁺): 545 [M+H] ⁺
52-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.49-1.53 (2H, m), 1.73-1.79 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.33-3.44 (3H, m), 3.85-3.90 (2H, m), 4.07 (3H, s), 4.39 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.92 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.06 (1H, s). MS (ESI ⁺): 480 [M+H] ⁺
52-12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.47-0.52 (2H, m), 0.59-0.69 (6H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.68 (6H, s), 2.40 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 520 [M+H] ⁺
52-13		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.51 (6H, s), 2.27 (3H, s), 4.09 (3H, s), 4.99 (2H, s), 6.43 (1H, s), 7.47-7.52 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.13-8.17 (2H, m). MS (ESI ⁺): 503 [M+H] ⁺

[1011]

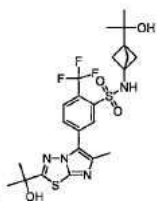
표 95

참고예	구조	기기 데이터
52-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.74 (6H, s), 2.47 (3H, s), 2.53 (1H, s), 3.84 (3H, s), 4.06 (3H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.14-7.18 (3H, m), 7.81 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 7.86-7.90 (2H, m), 8.28 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 517 [M+H] ⁺

[1012]

[1013] <실시예 3-1>

[1014]



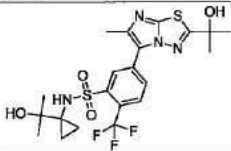
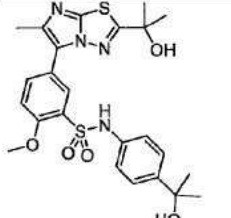
[1015] 아르곤 분위기하, 참고예 52-10에서 얻어진 화합물(32.7mg)을 테트라하이드로퓨란(0.60ml)에 용해시키고, 0℃로 냉각 후, 0.95mol/l 메틸마그네슘브로마이드-테트라하이드로퓨란 용액(0.316ml)을 적하하고, 동일 온도에서 1.5시간 교반한 후, 실온에서 3.5시간 교반하였다. 반응액에 포화 염화암모늄 수용액(5ml) 및 물(5ml)을 첨가하고, 아세트산 에틸(10ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조 후, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(3ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=99:1 내지 90:10)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(12.5mg)을 수득하였다.

[1016] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 0.92 (6H, s), 1.61 (6H, s), 1.63 (6H, s), 2.54 (3H, s), 4.07 (1H, s), 6.55 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.14-8.15 (1H, m), 8.62 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.94 (1H, br s). MS (ESI⁺): 545 [M+H]⁺.

[1017] <실시예 3-2 내지 3-3>

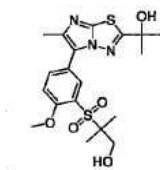
[1018] 대응하는 일반식 (2b)의 화합물을 이용해서, 실시예 3-1과 마찬가지로의 방법, 공정 H-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 3-2 내지 3-3을 수득하였다.

표 96

실시예	구조	기기 데이터
3-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.55-0.59 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m), 1.18 (6H, s), 1.64 (6H, s), 2.48-2.52 (3H, m), 4.26 (1H, s), 6.56 (1H, s), 8.03-8.06 (2H, m), 8.35-8.37 (1H, m), 8.52 (1H, br s). MS (ESI ⁺): 519 [M+H] ⁺
3-3		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28 (6H, s), 1.56 (6H, s), 2.32 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.82 (1H, s), 6.43 (1H, s), 7.03 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.00 (1H, s). MS (ESI ⁺): 517 [M+H] ⁺

[1019]

[1020] <실시예 4-1>



[1021]

[1022] 아르곤 분위기하, 실시예 1-41(18.8mg)을 테트라하이드로퓨란(0.400ml)에 용해시키고, 1.01 mol/l 수소화다이아 이소부틸알루미늄-톨루엔 용액(0.199ml)을 가하고, 실온에서 5시간 교반한 후, 14시간 정치시켰다. 테트라하이드로퓨란(0.400ml)으로 희석시킨 후, 실온에서 물(5ml) 및 (+)-주석산칼륨나트륨(100mg), 아세트산 에틸(5ml)을 가하고, 실온에서 2시간 교반하였다. 물(15ml) 및 아세트산 에틸(15ml)을 가하고, 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(3ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=99:1 내지 90:10)로 정제함으로써, 표제 화합물(14.3mg)을 수득하였다.

[1023] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.25 (6H, s), 1.57 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.57 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.93 (3H, s), 4.94 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.47 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.7, 2.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI⁺): 440 [M+H]⁺.

[1024] <실시예 4-2 내지 4-5>

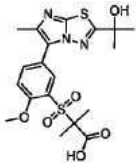
[1025] 대응하는 일반식 (2b)의 화합물을 이용해서, 실시예 4-1과 마찬가지로의 방법, 공정 H-2에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 4-2 내지 4-5를 수득하였다.

표 97

실시예	구조	기기 데이터
4-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.17 (2H, dd, J = 7.3, 5.5 Hz), 1.75 (6H, s), 1.81 (2H, dd, J = 6.7, 4.9 Hz), 2.62 (3H, s), 2.89 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.35 (1H, s), 3.81 (2H, d, J = 5.5 Hz), 8.00-8.05 (2H, m), 8.81 (1H, s). MS (ESI ⁺): 476 [M+H] ⁺
4-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.43 (6H, s), 1.75 (6H, s), 2.62 (3H, s), 3.37 (1H, t, J = 6.4 Hz), 3.55 (1H, s), 3.89 (2H, d, J = 6.7 Hz), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI ⁺): 478 [M+H] ⁺
4-4		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.09 (2H, dd, J = 7.1, 4.6 Hz), 1.43 (2H, dd, J = 7.1, 4.6 Hz), 1.59 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.62 (2H, d, J = 5.8 Hz), 3.94 (3H, s), 4.79 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.47 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 438 [M+H] ⁺
4-5		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.33-0.41 (2H, m), 0.45-0.62 (6H, m), 1.25 (6H, s), 1.29-1.38 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.56 (2H, d, J = 5.5 Hz), 3.93 (3H, s), 4.93 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.01 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 492 [M+H] ⁺

[1026]

[1027] <참고예 53-1>



[1028]

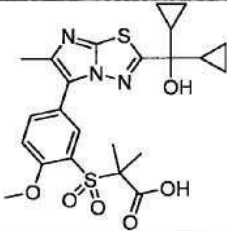
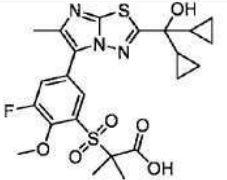
[1029] 실시예 1-41에서 얻어진 화합물(199mg)을 메탄올(2.1ml)에 현탁시키고, 2 mol/l 수산화나트륨 수용액(0.640ml)을 가하고, 50℃에서 2시간 교반하였다. 감압하 용매 등을 증류 제거한 후, 물(2ml)을 가하고, 1 mol/l 염산(1.28ml)을 가하고, 물(6ml)을 가한 후, 여과에 의해 수집하고, 감압하 70℃에서 건조시킴으로써, 표제 화합물(180.9mg)을 수득하였다.

[1030] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.50 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.21 (1H, s). MS (ESI⁺): 454 [M+H]⁺.

[1031] <참고예 53-2 내지 53-3>

[1032] 대응하는 일반식 (2b)의 화합물을 이용해서, 참고예 53-1과 마찬가지로의 방법, 공정 H-3에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 53-2 내지 53-3을 수득하였다.

표 98

참고예	구조	기기 데이터
53-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.33-0.41 (2H, m), 0.45-0.62 (6H, m), 1.29-1.38 (2H, m), 1.49 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.00 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.21 (1H, br s). MS (ESI ⁺): 506 [M+H] ⁺
53-3		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.34-0.42 (2H, m), 0.46-0.62 (6H, m), 1.29-1.38 (2H, m), 1.54 (6H, s), 2.47 (3H, s), 3.95 (3H, d, J = 1.8 Hz), 6.04 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J = 12.4, 2.1 Hz), 8.05-8.07 (1H, m), 13.41 (1H, br s). MS (ESI ⁺): 524 [M+H] ⁺

[1033]

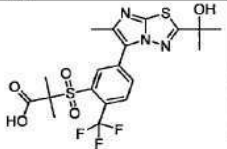
[1034]

<실시예 5>

[1035]

대응하는 일반식 (2b)의 화합물을 이용해서, 참고예 53-1과 마찬가지로의 방법, 공정 H-3에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 5을 수득하였다.

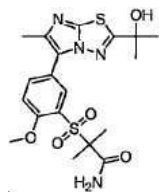
표 99

실시예	구조	기기 데이터
5		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.56 (6H, s), 1.60 (6H, s), 2.54 (3H, s), 6.57 (1H, br), 8.13 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.64 (1H, s), 13.49 (1H, br). MS (ESI ⁺): 492 [M+H] ⁺

[1036]

[1037]

<실시예 6-1>



[1038]

[1039]

참고예 53-1에서 얻어진 화합물(50.0mg)을 N,N-다이메틸폼아마이드(1.1ml)에 용해시키고, N,N-다이아이소프로필 에틸아민(0.0576ml), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸[4,5-b]피리디늄-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(62.9mg), 염화암모늄(8.8mg)를 가하고, 실온에서 7.5시간 교반한 후, 15.5시간 정치시켰다. 교반을 재개 후, 물(10ml)을 가하고, 1시간 교반한 후, 여과에 의해 수집하고, 감압하 50℃에서 건조시킴으로써, 표제 화합물(42.9mg)을 수득하였다.

[1040]

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 1.48 (6H, s), 1.58 (6H, s), 2.41 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.46 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.44 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI⁺): 453 [M+H]⁺.

[1041]

<실시예 6-2 내지 6-4>

[1042]

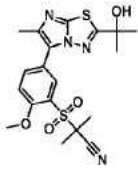
대응하는 일반식 (2f)의 화합물을 이용해서, 실시예 6-1과 마찬가지로의 방법, 공정 H-4에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 6-2 내지 6-4를 수득하였다.

표 100

실시예	구조	기기 데이터
6-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.68 (6H, s), 1.72 (6H, s), 2.57 (3H, s), 4.66 (1H, s), 6.60 (1H, s), 6.97 (1H, s), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.04 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 491 [M+H] ⁺
6-3		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.34-0.41 (2H, m), 0.45-0.62 (6H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.47 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.89 (3H, s), 6.00 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.45 (1H, s), 8.00 (1H, dd, J = 9.1, 2.1 Hz), 8.12 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 505 [M+H] ⁺
6-4		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.35-0.42 (2H, m), 0.47-0.61 (6H, m), 1.30-1.39 (2H, m), 1.52 (6H, s), 2.46 (3H, s), 3.96 (3H, d, J = 2.4 Hz), 6.02 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.95-8.01 (2H, m). MS (ESI ⁺): 523 [M+H] ⁺

[1043]

[1044] <실시예 7-1>



[1045]

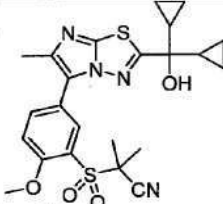
[1046] 아르콘 분위기하, 실시예 6-1에서 얻어진 화합물(33.9mg)을 다이클로로메탄(0.750ml)에 현탁시키고, 피리딘 (0.0302ml), 무수 트라이플루오로아세트산(0.0315ml)을 가하고, 실온에서 7시간 30분간 교반한 후, 15시간 정치시켰다. 다이클로로메탄(0.750ml)을 가하고, 1시간 30분간 교반하였다. 피리딘(0.0302ml), 무수 트라이플루오로아세트산(0.0315ml)을 가하고, 실온에서 5시간 30분간 교반한 후, 17시간 정치시켰다. 다시 3시간 교반한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액(5ml) 및 물(10ml)을 가하고, 아세트산 에틸(15ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 불용물을 여과 제거하였다. 감압하 용매 등을 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(4ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=99:1 내지 90:10)로 정제함으로써, 표제 화합물(14.4mg)을 수득하였다.

[1047] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.58 (6H, s), 1.70 (6H, s), 2.43 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, s), 7.54 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 9.0, 2.3 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI⁺): 435 [M+H]⁺.

[1048] <실시예 7-2>

[1049] 대응하는 일반식 (2e)의 화합물을 이용해서, 실시예 7-1과 마찬가지로의 방법, 공정 H-5에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 7-2를 수득하였다.

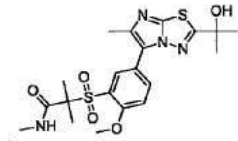
표 101

실시예	구조	기기 데이터
7-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.33-0.41 (2H, m), 0.45-0.62 (6H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.70 (6H, s), 2.44 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.00 (1H, s), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 487 [M+H] ⁺

[1050]

[1051] <실시예 8-1>

[1052]



[1053]

참고예 53-1에서 얻어진 화합물(26.0mg)을 N,N-다이메틸폼아마이드(0.3ml)에 용해시켜, N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0146ml), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸[4,5-b]피리디늄-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(23.2mg, 0.0688mmol) 및 메틸 아민(2.0 mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 0.0573ml)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=20:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(15.6mg)을 수득하였다.

[1054]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.60 (6H, s), 1.73 (6H, s), 2.50 (3H, s), 2.60 (1H, s), 2.91 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.94 (3H, s), 7.01 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.13 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 9.1, 2.1 Hz), 8.26 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI⁺): 467 [M+H]⁺.

[1055] <실시예 8-2 내지 8-4>

[1056]

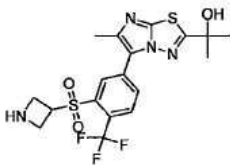
대응하는 일반식 (2f)의 화합물을 이용해서, 실시예 8-1과 마찬가지로의 방법, 공정 H-6에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 8-2 내지 8-4를 수득하였다.

표 102

실시예	구조	기기 데이터
B-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.72 (6H, s), 1.73 (6H, s), 2.50 (3H, s), 2.64 (1H, s), 2.94-3.47 (6H, m), 3.92 (3H, s), 7.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.0 Hz) MS (ESI ⁺): 481 [M+H] ⁺
B-3		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.34-0.41 (2H, m), 0.46-0.62 (6H, m), 1.02 (6H, s), 1.29-1.37 (2H, m), 1.51 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.08 (2H, d, J = 5.4 Hz), 3.90 (3H, s), 4.57 (1H, s), 6.00 (1H, s), 7.43 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (1H, t, J = 5.8 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 577 [M+H] ⁺
B-4		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.34-0.41 (2H, m), 0.46-0.61 (6H, m), 1.30-1.38 (2H, m), 1.49 (6H, s), 2.42 (3H, s), 2.60 (3H, d, J = 4.8 Hz), 3.88 (3H, s), 5.99 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 8.00 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 519 [M+H] ⁺

[1057]

[1058] <참고예 54-1>



[1059]

[1060] 실시예 2-36에서 얻어진 화합물(26.9mg)의 염화메틸렌(1ml) 용액에, 0℃에서 트라이플루오로아세트산(0.5ml)을 첨가하고, 0℃에서 1시간, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거한 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로폼-메탄올(10:1)로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=9:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(12.9mg)을 수득하였다.

[1061] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.77 (6H, s), 2.62 (3H, s), 3.80 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.20 (2H, dd, J = 9.2, 6.7 Hz), 4.49-4.57 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.76 (1H, d, J = 1.2 Hz). MS (ESI⁺): 461 [M+H]⁺.

[1062] <참고예 54-2 내지 54-3>

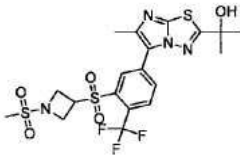
[1063] 대응하는 일반식 (2n)의 화합물을 이용해서, 참고예 54-1과 마찬가지로의 방법, 공정 I-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 54-2 내지 54-3을 수득하였다.

표 103

참고예	구조	기기 데이터
54-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.59 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 9.4 Hz), 3.95-4.02 (5H, m), 4.65-4.74 (1H, m), 6.48 (1H, s), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.02 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 423 [M+H] ⁺
54-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.48-0.54 (2H, m), 0.59-0.71 (6H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 2.53 (3H, s), 2.56 (1H, s), 3.77 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.81-3.84 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.15-4.20 (2H, m), 4.61-4.68 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 475 [M+H] ⁺

[1064]

[1065] <실시예 9-1>



[1066]

[1067] 참고예 54-1에서 얻어진 화합물(44.6mg) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0329ml)의 염화메틸렌(1ml) 용액에, 0℃에서 메탄설폰닐클로라이드(0.00750ml)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 0℃에서, 반응액에 2 mol/l 탄산나트륨 수용액 및 클로로폼-메탄올(10:1)을 첨가하고, 5분간 교반하였다. 생성된 불용물을 여과에 의해 수집함으로써, 표제 화합물(28.8mg)을 수득하였다.

[1068] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.61 (6H, s), 2.54 (3H, s), 3.08 (3H, s), 4.18-4.25 (4H, m), 4.62-4.69 (1H, m), 6.55 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.74 (1H, d, J = 1.8 Hz).
MS (ESI⁺): 539 [M+H]⁺.

[1069] <실시예 9-2 내지 9-3>

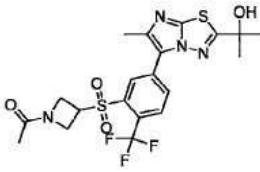
[1070] 대응하는 일반식 (2m)의 화합물을 이용해서, 실시예 9-1과 마찬가지로의 방법, 공정 I-3에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 9-2 내지 9-3을 수득하였다.

표 104

실시예	구조	기기 데이터
9-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.58 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.07 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.13-4.21 (4H, m), 4.61-4.70 (1H, m), 6.47 (1H, s), 7.48 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 501 [M+H] ⁺
9-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.48-0.54 (2H, m), 0.59-0.71 (6H, m), 1.34-1.41 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.99 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.23 (2H, t, J = 9.2 Hz), 4.34 (2H, dd, J = 9.8, 6.1 Hz), 4.43-4.50 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 553 [M+H] ⁺

[1071]

[1072] <실시예 10-1>



[1073]

[1074] 참고예 54-1에서 얻어진 화합물(37.4ml) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.0329ml)의 염화메틸렌(0.8ml) 용액에, 0°C에서 무수아세트산(0.00920ml)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액에, 2 mol/l 탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로폼-메탄올(10:1)로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올= 20:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(30.5mg)을 수득하였다.

[1075] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.75 (3H, s), 1.79 (3H, s), 1.93 (3H, s), 2.61 (3H, d, J = 1.2 Hz), 3.81 (1H, s), 4.08-4.13 (1H, m), 4.28-4.33 (1H, m), 4.40-4.47 (2H, m), 4.67-4.70 (1H, m), 8.01 (2H, s), 8.85 (1H, s). MS (ESI⁺): 503 [M+H]⁺.

[1076] <실시예 10-2 내지 10-3>

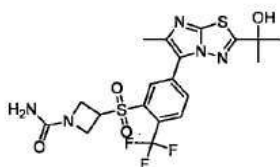
[1077] 대응하는 일반식 (2m)의 화합물을 이용해서, 실시예 10-1과 마찬가지로의 방법, 공정 I-4에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 10-2 내지 10-3을 수득하였다.

표 105

실시예	구조	기기 데이터
10-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75 (6H, s), 1.90 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.75 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.13-4.17 (1H, m), 4.31-4.37 (2H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.40 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 465 [M+H] ⁺
10-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.49-0.54 (2H, m), 0.59-0.70 (6H, m), 1.33-1.40 (2H, m), 1.90 (3H, s), 2.40 (1H, s), 2.54 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.12-4.18 (1H, m), 4.32-4.37 (2H, m), 4.42-4.49 (1H, m), 4.58-4.61 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.45 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 517 [M+H] ⁺

[1078]

[1079] <실시예 11>



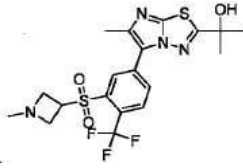
[1080]

[1081] 참고예 54-1에서 얻어진 화합물(20.0mg)의 염화메틸렌(0.8ml) 용액에, 0°C에서 아이소시아나토트라이메틸실란(10.0mg)을 첨가하고, 실온에서 2.5시간 교반하였다. 반응액에, 물(1ml)을 첨가하고, 생성된 불용물을 여과에 의해 수집함으로써, 표제 화합물(16.3mg)을 수득하였다.

[1082] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.62 (6H, s), 2.55 (3H, s), 4.04-4.05 (4H, m), 4.50-4.57 (1H, m), 6.08 (2H, s), 6.54 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.26 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.71 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS

(ESI⁺): 504 [M+H]⁺.

[1083] <실시예 12-1>



[1084]

[1085] 참고예 54-1에서 얻어진 화합물(25.2mg)의 염화메틸렌(0.27ml) 및 메탄올(0.27ml) 용액에, 0℃에서 포르말린 수용액(37%, 0.00670ml) 및 나트륨트리아세톡시보로하이드라이드(17.4mg)를 첨가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 반응액에, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 염화메틸렌으로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물(15.3mg)을 수득하였다.

[1086] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.78 (6H, s), 2.38 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.87 (1H, s), 3.56-3.63 (4H, m), 4.25-4.32 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.75 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI⁺): 475 [M+H]⁺.

[1087] <실시예 12-2>

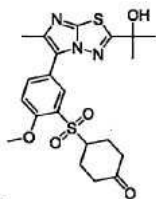
[1088] 대응하는 일반식 (2m)의 화합물을 이용해서, 실시예 12-1과 마찬가지로의 방법, 공정 I-6에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 12-2를 수득하였다.

표 106

실시예	구조	기기 데이터
12-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.78 (6H, s), 2.62 (3H, s), 2.70 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.55 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.67 (4H, dt, J = 18.4, 7.9 Hz), 4.31-4.39 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.79 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 505 [M+H] ⁺

[1089]

[1090] <실시예 13>

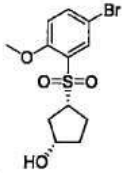


[1091]

[1092] 실시예 2-68에서 얻어진 화합물(138mg)의 아세톤(4ml) 용액에, 0℃에서 3mol/l 염산(2ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 5시간 교반하였다. 반응액에, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로폼-메탄올(10:1)로 추출하였다. 유기층을 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=20:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(126mg)을 수득하였다.

[1093] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.74 (6H, s), 2.12-2.23 (2H, m), 2.28-2.41 (4H, m), 2.45 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 3.83-3.91 (1H, m), 4.07 (3H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI⁺): 464 [M+H]⁺.

[1094] <참고예 55>



[1095]

[1096] 참고예 35에서 얻어진 화합물(123mg)의 메탄올-테트라하이드로퓨란(1:1, 4.2ml) 용액에, 0°C에서 테트라하이드로붕산나트륨(15.9mg, 0.420mmol)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 30분간 교반하였다. 반응액에, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 아세톤을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물(128mg)을 수득하였다.

[1097] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.73-1.82 (1H, m), 1.91-1.98 (2H, m), 2.16-2.23 (3H, m), 2.87-2.92 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.09-4.19 (1H, m), 4.33 (1H, s), 6.96 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.68-7.71 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m). MS (ESI⁺): 335 [M+H]⁺.

[1098] <실시예 14>

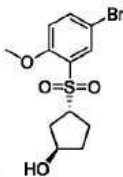
[1099] 대응하는 일반식 (2r)의 화합물을 이용해서, 참고예 55와 마찬가지로의 방법, 공정 J-2에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 14를 시스체와 트랜스체의 혼합물로서 수득하였다.

표 107

실시예	구조	기기 데이터
14		<p>주생성물</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.24-2.14 (14H, m), 2.54 (3H, s), 2.66 (1H, s), 3.39-3.47 (1H, m), 3.62-3.69 (1H, m), 4.07 (3H, s), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.1 Hz).</p> <p>MS (ESI⁺): 466 [M+H]⁺</p>

[1100]

[1101] <참고예 56>

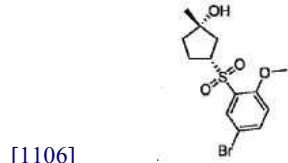


[1102]

[1103] 참고예 55에서 얻어진 화합물(78.7mg), 4-나이트로벤조산(47.1mg), 트라이페닐포스핀(92.5mg)의 테트라하이드로퓨란(1.2ml) 용액에, 0°C에서 아조다이크아복실산다이아이스프로필(0.0694ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 3시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=1:1)에 의해 정제하고, 얻어진 잔사를 메탄올(2.4ml)에 용해시켰다. 반응액에, 실온에서 탄산칼륨(97.3mg)을 첨가하고, 실온에서 16시간 교반하였다. 반응액에, 아세트산 에틸을 첨가하고, 셀라이트를 이용해서 여과하였다. 여과액의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물(63.4mg)을 수득하였다.

[1104] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 (1H, s), 1.71-1.77 (1H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.09-2.15 (2H, m), 2.19-2.26 (1H, m), 3.97 (3H, s), 4.24-4.32 (1H, m), 4.54 (1H, s), 6.94 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (CI⁺): 335 [M+H]⁺.

[1105] <참고예 57>



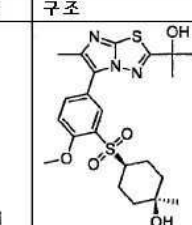
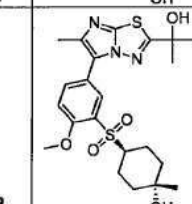
[1107] 참고예 35에서 얻어진 화합물(72.0mg)의 테트라하이드로퓨란(2.2ml) 용액에, 0℃에서 브로민화메틸마그네슘(0.98 mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 0.331ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 0℃에서 20분, 실온에서 17시간 교반하였다. 반응액에, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물(9.9 mg)을 수득하였다.

[1108] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.37 (3H, s), 1.61-1.69 (1H, m), 1.92-2.05 (3H, m), 2.17-2.31 (2H, m), 3.27 (1H, s), 3.97 (3H, s), 4.17-4.25 (1H, m), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[1109] <실시예 15-1 내지 15-2>

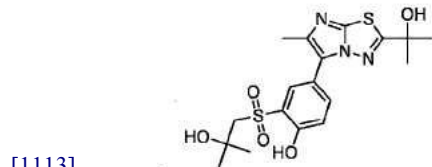
[1110] 대응하는 일반식 (2r)의 화합물을 이용해서, 참고예 57과 마찬가지로의 방법, 공정 J-4에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 15-1 내지 15-2를 수득하였다.

표 108

실시예	구조	기기 데이터
15-1		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.24 (3H, s), 1.39-1.46 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.78-1.87 (4H, m), 1.96-2.06 (2H, m), 2.51 (4H, s), 3.35-3.44 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI ⁺): 480 [M+H] ⁺
15-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.29 (3H, s), 1.31 (1H, s), 1.46-1.53 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.78-1.91 (4H, m), 1.99-2.04 (2H, m), 2.45 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.46-3.53 (1H, m), 4.03 (3H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 480 [M+H] ⁺

[1111]

[1112] <실시예 16>

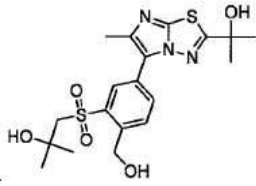


[1114] 참고예 52-6에서 얻어진 화합물(44.1mg)의 염화메틸렌(0.8ml) 용액에, 0℃에서, 트라이플루오로아세트산(0.4ml) 및 아니솔(0.0437ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 0.5시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=20:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(30.9mg)을 수득하였다.

[1115] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.44 (6H, s), 1.69 (6H, s), 2.48 (3H, s), 3.61 (2H, s), 7.12 (1H, d, J =

8.5 Hz), 7.78 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI⁺): 426 [M+H]⁺.

[1116] <실시예 17>

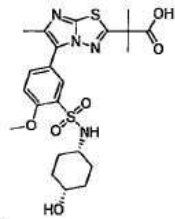


[1117]

[1118] 참고예 52-5에서 얻어진 화합물(53.7mg)의 염화메틸렌(1.2ml) 용액에, 빙랭하 수소화다이아이소부틸알루미늄 (1.0 mol/l hexan 용액, 0.494ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 2시간 교반하였다. 반응액에, 빙랭하 10% 주석산 수용액을 첨가해서 교반 후, 클로로폼:메탄올(10:1)로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 통과시키고, 불순물을 함유한 채 다음 공정에 이용하였다. 잔사의 일부(7.3mg)의 메탄올(0.2ml) 및 염화메틸렌(0.4ml) 용액에 0℃에서 테트라하이드로붕산나트륨(0.63mg)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 7시간 교반하였다. 반응액에, 0℃에서 포화 탄산수소나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로폼:메탄올(10:1)로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물(3.2mg)을 수득하였다.

[1119] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (6H, s), 1.75 (6H, s), 2.57 (3H, s), 2.77 (1H, s), 3.02-3.07 (1H, m), 3.52 (2H, s), 3.61 (1H, s), 5.01 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.67 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.1, 2.0 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI⁺): 440 [M+H]⁺.

[1120] <실시예 18-1>



[1121]

[1122] 실시예 1-22에서 얻어진 화합물(44.7mg)의 테트라하이드로퓨란(0.3ml) 및 에탄올(0.3ml) 용액에, 수산화나트륨 수용액(2.0 mol/l, 0.3ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 50℃에서 1시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거하고, 0℃에서 잔사에 10% 시트르산 수용액을 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집해서 물로 세정함으로써, 표제 화합물(33.2mg)을 수득하였다.

[1123] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.27-1.35 (4H, m), 1.51-1.61 (4H, m), 1.65 (6H, s), 2.42 (3H, s), 3.04 (1H, br), 3.58 (1H, br), 3.96 (3H, s), 4.31 (1H, br), 7.29 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.37 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI⁺): 509 [M+H]⁺.

[1124] <실시예 18-2>

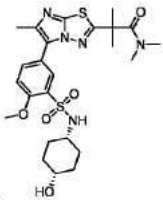
[1125] 대응하는 일반식 (1f)의 화합물을 이용해서, 실시예 18-1과 마찬가지로의 방법, 공정 X-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 18-2를 수득하였다.

표 109

실시예	구조	기기 데이터
18-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1.30-1.37 (4H, m), 1.50-1.60 (4H, m), 1.63 (6H, s), 2.43 (3H, s), 3.12 (1H, br), 3.60 (1H, br), 4.06 (3H, s), 4.31-4.34 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.70 (1H, d, $J = 2.4$ Hz). MS (ESI $^+$): 510 [M+H] $^+$

[1126]

[1127] <실시예 19>

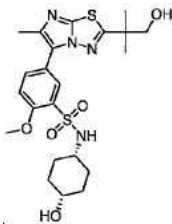


[1128]

[1129] 실시예 18-1에서 얻어진 화합물(19.2mg)을 N,N-다이메틸폼아마이드(0.2ml)에 용해시켜, 0℃에서 N,N-다이아이소프로필에틸아민(0.00950ml), 1-[비스(다이메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸[4,5-b]피리디늄-3-옥시드 헥사플루오로포스페이트(HATU)(17.2mg) 및 다이메틸아민(2.0mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 0.0283ml)을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반하였다. 반응액의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=9:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(6.5mg)을 수득하였다.

[1130] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.65 (9H, m), 1.73 (6H, s), 2.53 (3H, s), 2.83-3.02 (6H, m), 3.29 (1H, br), 3.82 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.15 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 8.9, 2.1$ Hz), 8.27 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 536 [M+H] $^+$.

[1131] <실시예 20-1>



[1132]

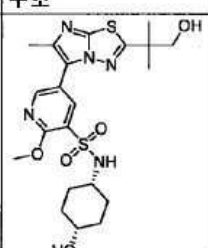
[1133] 실시예 1-22에서 얻어진 화합물(30.2mg)을 염화메틸렌(0.6ml)에 용해시켜, 0℃에서 수소화다이아이소부틸알루미늄(1.0 mol/l 헥산 용액, 0.282ml)을 가하고, 아르곤 분위기하, 동일 온도에서 1시간 교반하였다. 반응액에 물(0.5ml)을 첨가하고, 실온에서 20분 교반하였다. 반응액에, 아세트산 에틸 및 무수황산나트륨을 첨가하고, 더욱 실온에서 30분 교반하였다. 반응액을, 셀라이트를 이용해서 여과하고, 여과액의 용매를 감압하 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=10:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(21.2mg)을 수득하였다.

[1134] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 1.47 (6H, s), 1.54-1.67 (8H, m), 2.31 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.52 (3H, s), 3.28 (1H, br), 3.79-3.83 (3H, m), 4.05 (3H, s), 4.93 (1H, d, $J = 7.3$ Hz), 7.14 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.85 (1H, dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 1.8$ Hz). MS (ESI $^+$): 495 [M+H] $^+$.

[1135] <실시예 20-2>

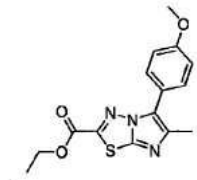
[1136] 대응하는 일반식 (1f)의 화합물을 이용해서, 실시예 20-1과 마찬가지로의 방법, 공정 X-3에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 20-2를 수득하였다.

표 110

실시예	구조	기기 데이터
20-2		$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (1H, d, J = 3.0 Hz), 1.47 (6H, s), 1.54-1.68 (8H, m), 2.07-2.11 (1H, m), 2.53 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.80 (2H, d, J = 6.1 Hz), 3.84 (1H, br), 4.17 (3H, s), 4.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 496 [M+H] ⁺

[1137]

[1138] <참고예 58>

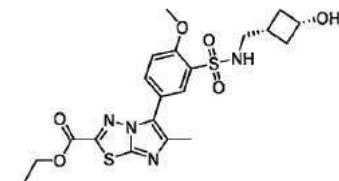


[1139]

[1140] 1-브로모-1-(4-메톡시페닐)프로판-2-온(7.12g)의 에틸메틸케톤(60ml) 용액에, 0°C에서 5-아미노-1,3,4-티아디아아졸-2-카복시산 에틸(5.07g)을 첨가하고, 아르곤 분위기하, 실온에서 1시간 교반하고, 15시간 가열 환류하였다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 불용물을 여과 제거하고, 포화 탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 용액의 pH를 10으로 조정하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=2:1)에 의해 정제하여, 표제 화합물(965mg)을 수득하였다.

[1141] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.52 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.51 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS (ESI⁺): 318 [M+H]⁺.

[1142] <참고예 59-1>



[1143]

[1144] 참고예 58에서 얻어진 화합물(965mg)의 염화메틸렌(15ml) 용액에, -10°C에서 클로로황산(5ml)을 적하하고, 아르곤 분위기하 동일 온도에서 1시간 교반하였다. 반응액을 얼음물(30ml)에 적하하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거함으로써 얻어진 잔사(1.22g)의 일부(126mg)의 염화메틸렌 용액(1ml)을, 시스-3-(아미노메틸)사이클로부탄-1-올 염산염(62.7mg)과 탄산나트륨 수용액(2.0mol/l, 1.0ml)의 혼합물에 대하여, 0°C에서 적하하였다. 반응액을 실온에서 17시간 교반한 후, 염화메틸렌층을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물(101mg)을 수득하였다.

[1145] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.50-1.55 (2H, m), 1.77 (1H, d, J = 6.1 Hz), 1.91-1.95 (1H, m), 2.35-2.42 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.98 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.05 (3H, s), 4.10-4.16 (1H, m), 4.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.91 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI⁺): 481 [M+H]⁺.

[1146] <참고예 59-2 내지 59-16>

[1147] 대응하는 일반식 (24)의 화합물을 이용해서, 참고예 59-1과 마찬가지로의 방법, 공정 U-3과 공정 U-4에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 참고예 59-2 내지 59-16을 수득하였다.

표 111

참고예	구조	기기 데이터
59-2		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.55 (3H, s), 3.11-3.18 (1H, m), 3.26 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.06 (3H, s), 4.33 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.74 (2H, dd, J = 7.6, 6.4 Hz), 5.06 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 467 [M+H] ⁺
59-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.93-2.05 (4H, m), 2.28-2.34 (1H, m), 2.54 (3H, s), 3.56 (2H, dd, J = 6.7, 5.4 Hz), 3.88-3.96 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 481 [M+H] ⁺
59-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.72 (1H, d, J = 5.4 Hz), 1.98-2.11 (4H, m), 2.32-2.38 (1H, m), 2.55 (3H, s), 2.97 (2H, dd, J = 7.6, 6.4 Hz), 4.05 (3H, s), 4.34-4.39 (1H, m), 4.52 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.90 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 481 [M+H] ⁺
59-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (6H, s), 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.63 (1H, s), 2.55 (3H, s), 2.84 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.05 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.32 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 469 [M+H] ⁺
59-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.74 (1H, d, J = 3.6 Hz), 2.14-2.25 (4H, m), 2.54 (3H, s), 3.93-3.98 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.45-4.47 (1H, m), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.02 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 487 [M+H] ⁺
59-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.31 (1H, t, J = 5.5 Hz), 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.58-1.66 (2H, m), 2.02-2.12 (1H, m), 2.17-2.24 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.69-3.77 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 481 [M+H] ⁺

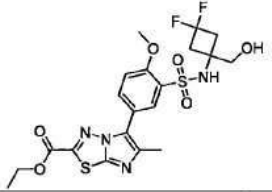
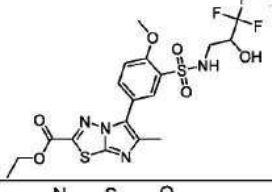
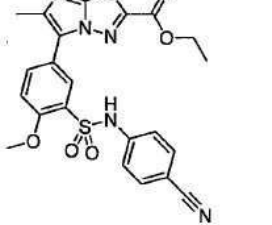
[1148]

표 112

참고예	구조	기기 데이터
59-8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.72-1.79 (3H, m), 2.51-2.57 (5H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 3.91-3.96 (1H, m), 4.08 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.4 Hz), 5.05 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 467 [M+H] ⁺
59-9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.46 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.67-1.69 (6H, m), 1.84-1.88 (6H, m), 2.55 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.53 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.81 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.15 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 521 [M+H] ⁺
59-10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.24 (3H, s), 1.41-1.50 (7H, m), 1.59-1.65 (2H, m), 1.79-1.87 (2H, m), 2.55 (3H, s), 3.23-3.29 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.88 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 509 [M+H] ⁺
59-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.17 (3H, s), 1.33-1.39 (2H, m), 1.46 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.51-1.63 (6H, m), 2.55 (3H, s), 3.09-3.21 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.53 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 509 [M+H] ⁺
59-12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.19 (3H, s), 1.30-1.37 (2H, m), 1.44-1.55 (5H, m), 1.68-1.75 (2H, m), 1.96-2.03 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.60 (1H, br), 4.08 (3H, s), 4.51 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.88 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 509 [M+H] ⁺
59-13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.47-1.50 (4H, m), 2.52 (3H, s), 3.86 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.07 (3H, s), 4.51 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.92 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[1149]

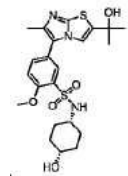
표 113

참고예	구조	기기 데이터
59-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.30 (1H, s), 2.54 (3H, s), 2.60-2.69 (2H, m), 2.74-2.86 (2H, m), 3.71 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.08 (3H, s), 4.52 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.66 (1H, s), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.18 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 517 [M+H] ⁺
59-15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.45 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.77 (1H, d, J = 3.0 Hz), 2.53 (3H, s), 3.06-3.13 (1H, m), 3.38-3.44 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.16 (1H, br s), 4.52 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.52-5.56 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.18 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 509 [M+H] ⁺
59-16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.47 (3H, t, J = 7.3 Hz), 2.52 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.54 (2H, q, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.22-7.25 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁻): 496 [M-H] ⁻

[1150]

[1151]

<실시예 21-1>



[1152]

[1153]

참고예 51-1에서 얻어진 화합물(43.0mg)의 테트라하이드로퓨란(0.4ml) 용액에, 0℃에서 브로민화메틸마그네슘(0.98 mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 0.53ml) 용액을 첨가하고, 0℃에서 5시간 교반하였다. 0℃에서, 반응액에 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 클로로폼:메탄올(10:1) 혼합 용매로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=9:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(16.6mg)을 수득하였다.

[1154]

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.31 (1H, d, J = 3.1 Hz), 1.51-1.62 (8H, m), 1.66 (6H, s), 2.14 (1H, s), 2.39 (3H, s), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.26 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, s). MS (ESI⁺): 480 [M+H]⁺.

[1155]

<실시예 21-2 내지 21-20>

[1156]

대응하는 일반식 (26)의 화합물을 이용해서, 실시예 21-1과 마찬가지로의 방법, 공정 U-5에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 21-2 내지 21-20을 수득하였다.

표 114

실시예	구조	기기 데이터
21-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.37-1.56 (10H, m), 2.27 (3H, s), 3.18-3.27 (3H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 3.97 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 466 [M+H] ⁺
21-3		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.51-1.56 (2H, m), 1.71 (1H, d, J = 6.1 Hz), 1.75 (6H, s), 1.92-1.97 (1H, m), 2.36-2.42 (2H, m), 2.50 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.04 (3H, s), 4.10-4.17 (1H, m), 4.90 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 467 [M+H] ⁺
21-4		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75 (6H, s), 2.53 (3H, s), 2.55 (1H, s), 3.10-3.17 (1H, m), 3.26 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.05 (3H, s), 4.33 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.73 (2H, dd, J = 7.6, 6.4 Hz), 5.05 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 453 [M+H] ⁺
21-5		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75 (6H, s), 1.97-1.99 (4H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 2.52 (3H, s), 2.56 (1H, s), 3.57 (2H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 3.88-3.92 (1H, m), 4.06 (3H, s), 5.09 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 467 [M+H] ⁺
21-6		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.67 (1H, d, J = 5.4 Hz), 1.75 (6H, s), 1.98-2.09 (4H, m), 2.34-2.37 (1H, m), 2.48 (1H, s), 2.53 (3H, s), 2.97 (2H, dd, J = 7.9, 6.1 Hz), 4.04 (3H, s), 4.33-4.38 (1H, m), 4.90 (1H, t, J = 6.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 467 [M+H] ⁺
21-7		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.26 (6H, s), 1.68 (1H, s), 1.75 (6H, s), 2.52 (3H, s), 2.55 (1H, s), 2.84 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.04 (3H, s), 5.31 (1H, t, J = 6.7 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 455 [M+H] ⁺

[1157]

표 115

실시예	구조	기기 데이터
21-8		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.70 (6H, s), 2.04-2.22 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.88-3.91 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.35-4.38 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 453 [M+H] ⁺
21-9		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.57-1.65 (2H, m), 1.75 (6H, s), 2.02-2.10 (1H, m), 2.16-2.21 (2H, m), 2.48 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.52 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.67-3.75 (1H, m), 4.06 (3H, s), 5.12 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 467 [M+H] ⁺
21-10		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.71-1.78 (9H, m), 2.47 (1H, s), 2.49-2.55 (5H, m), 3.34-3.40 (1H, m), 3.91-3.93 (1H, m), 4.07 (3H, s), 5.05 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.3 Hz). MS (ESI ⁺): 453 [M+H] ⁺
21-11		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.64-1.68 (6H, m), 1.75 (6H, s), 1.85-1.89 (6H, m), 2.516 (1H, s), 2.524 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.81 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 507 [M+H] ⁺
21-12		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.24 (3H, s), 1.41-1.48 (4H, m), 1.58-1.65 (2H, m), 1.75 (6H, s), 1.79-1.85 (2H, m), 2.50 (1H, s), 2.53 (3H, s), 3.25 (1H, s), 4.04 (3H, s), 4.88 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 495 [M+H] ⁺

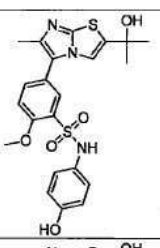
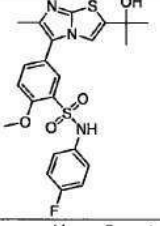
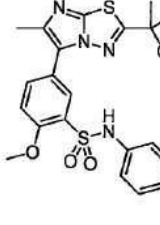
[1158]

표 116

실시예	구조	기기 데이터
21-13		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.17 (3H, s), 1.34-1.38 (2H, m), 1.55-1.64 (6H, m), 1.75 (6H, s), 2.47 (1H, s), 2.53 (3H, s), 3.16 (1H, br), 4.04 (3H, s), 4.84 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 495 [M+H] ⁺
21-14		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.20 (3H, s), 1.31-1.70 (6H, m), 1.74 (6H, s), 1.97-2.00 (2H, m), 2.49 (1H, s), 2.51 (3H, s), 3.60 (1H, br), 4.07 (3H, s), 4.82 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 495 [M+H] ⁺
21-15		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.74 (6H, s), 2.13 (1H, t, J = 5.4 Hz), 2.52 (3H, s), 2.55 (1H, s), 2.58-2.65 (2H, m), 2.78 (2H, q, J = 14.1 Hz), 3.71 (2H, d, J = 5.4 Hz), 4.07 (3H, s), 5.54 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.7, 2.0 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS (ESI ⁺): 503 [M+H] ⁺
21-16		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.74 (6H, d, J = 1.2 Hz), 2.51 (1H, s), 2.52 (3H, s), 3.04-3.14 (2H, m), 3.37-3.44 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.11-4.19 (1H, m), 5.34-5.41 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 495 [M+H] ⁺
21-17		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.25-1.31 (4H, m), 1.36 (1H, d, J = 4.8 Hz), 1.66 (6H, s), 1.87-1.94 (4H, m), 2.09 (1H, s), 2.40 (3H, s), 3.13 (1H, br), 3.58 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.79 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.16 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI ⁺): 480 [M+H] ⁺

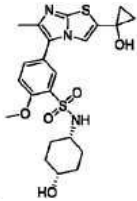
[1159]

표 117

실시예	구조	기기 데이터
21-18		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.50 (6H, s), 2.17 (3H, s), 3.98 (3H, d, J = 8.6 Hz), 5.74 (1H, s), 6.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, s), 7.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.21 (1H, s), 9.61 (1H, s). MS (ESI ⁺): 474 [M+H] ⁺
21-19		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.50 (6H, s), 2.18 (3H, s), 3.94 (3H, s), 5.75 (1H, s), 7.02-7.09 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 9.4 Hz), 7.42 (1H, s), 7.66-7.71 (2H, m), 10.14 (1H, s). MS (ESI ⁺): 476 [M+H] ⁺
21-20		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.75 (6H, s), 2.49 (3H, s), 2.54 (1H, s), 4.06 (3H, s), 7.12 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.19-7.22 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.49-7.52 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI ⁺): 484 [M+H] ⁺

[1160]

[1161] <실시예 22>

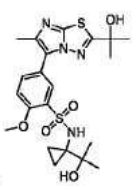


[1162]

[1163] 참고예 51-1에서 얻어진 화합물(232mg)의 테트라하이드로퓨란(9.4ml) 용액에, 0°C에서 오쏘티타늄산 테트라아이스프로필(0.209ml)을 적하하고, 아르곤 분위기하 0°C에서부터 실온까지 서서히 승온시키고, 20분 교반하였다. 반응액에, 0°C에서 에틸마그네슘브로마이드(1.0 mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 2.82ml)를 2시간에 걸쳐서 적하하고, 아르곤 분위기하 0°C에서부터 실온까지 서서히 승온시키고, 16시간 교반하였다. 반응액에, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=20:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(26.5mg)을 수득하였다.

[1164] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.04-1.07 (2H, m), 1.30-1.33 (3H, m), 1.53-1.66 (8H, m), 2.39 (3H, s), 2.92 (1H, br), 3.29 (1H, br), 3.83 (1H, br), 4.05 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI⁺): 478 [M+H]⁺.

[1165] <실시예 23>



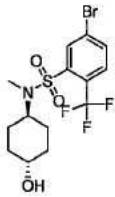
[1166]

[1167] 참고예 59-13에서 얻어진 화합물(116mg)의 테트라하이드로퓨란(2.4ml) 용액에, 0°C에서 브로민화메틸마그네슘

(0.95 mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 2.4ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 실온에서 9시간 교반하였다. 반응액에, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=20:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(48.4mg)을 수득하였다.

[1168] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.68 (2H, dd, J = 6.9, 5.7 Hz), 0.88 (2H, dd, J = 6.9, 5.7 Hz), 1.23 (6H, s), 1.74 (6H, s), 2.51 (1H, s), 2.52 (3H, s), 2.70 (1H, s), 4.03 (3H, s), 5.42 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI⁺): 481 [M+H]⁺.

[1169] <참고예 60>



[1170] 아르곤 분위기하, 참고예 6-19에서 얻어진 화합물(80.0mg), 탄산칼륨(35.7mg)을 N,N-다이메틸폼아마이드(2.0 ml)에 현탁시키고, 아이오도메탄(0.0186ml)을 가하고, 실온에서 1.5시간 교반하였다. 물(10ml)을 가하고, 아세트산 에틸(10ml)로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수(10ml)로 세정 후, 무수황산나트륨으로 건조시키고, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄(4ml)에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(헥산:아세트산 에틸=84:16 내지 0:100)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물(80.3mg)을 수득하였다.

[1172] ¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.34-1.47 (3H, m), 1.50-1.63 (2H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.77 (3H, s), 3.48-3.57 (1H, m), 3.75-3.84 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 1.8 Hz). MS (ESI⁺): 416 [M+H]⁺.

[1173] <실시예 24>

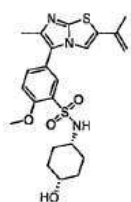
[1174] 대응하는 일반식 (1m)의 화합물을 이용해서, 참고예 60과 마찬가지로의 방법, 공정 Z-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 24를 수득하였다.

표 118

실시예	구조	기기 데이터
24		¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ: 1.19 (1H, d, J = 2.4 Hz), 1.40-1.62 (4H, m), 1.66 (6H, s), 1.82-1.93 (4H, m), 2.08 (1H, s), 2.39 (3H, s), 2.90 (3H, s), 3.75-3.82 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.00-4.03 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.25 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J = 8.6, 2.1 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS (ESI ⁺): 494 [M+H] ⁺

[1175] <실시예 25>

[1176] <실시예 25>

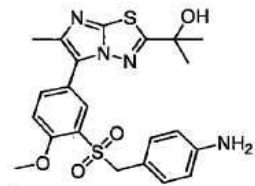


[1177] [1178] 참고예 29에서 얻어진 화합물(41.2mg)을 다이메틸설폭사이드(0.6ml)에 용해시키고, 참고예 50-2에서 얻어진 화

합물(57.5mg), (2-다이사이클로헥실포스포노-2',4',6'-트리아이소프로필바이페닐)아미노바이페닐팔라듐클로라이드(10.7mg) 및 탄산나트륨 수용액(2.0 mol/l, 0.19ml)을 가하고, 아르곤 분위기하 90℃에서 1시간 가열 교반하였다. 반응액에 아세트산 에틸을 첨가하고, 셀라이트 및 무수황산나트륨을 이용해서 여과하고, 여과액의 용매를 감압하 증류 제거하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=20:1)에 의해 정제 후, 더욱 역상 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(메탄올:물=4:1)에 의해 정제시켜, 표제 화합물(5.9mg)을 수득하였다.

[1179] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (1H, s), 1.56-1.66 (8H, m), 2.09 (3H, s), 2.39 (3H, s), 3.26-3.32 (1H, s), 3.83 (1H, s), 4.06 (3H, s), 4.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 5.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.26 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.24 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS (ESI⁺): 462 [M+H]⁺.

[1180] <실시예 26>

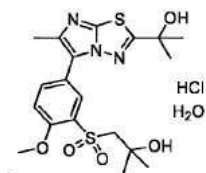


[1181]

[1182] 참고예 52-13에서 얻어진 화합물(20.0mg)을 에탄올(0.2ml) 및 물(0.2ml)에 현탁시키고, 포화 염화암모늄 수용액(0.2ml) 및 환원 철(11.1mg)을 가하고, 50℃에서 10분간 교반하였다. 테트라하이드로퓨란(0.2ml)을 가하고, 50℃에서 1시간 교반한 후, 실온에서 17시간 정치시켰다. 재차, 50℃에서 1시간 교반한 후, 실온에서 테트라하이드로퓨란(2ml)으로 희석시켰다. 분말 여과지를 이용해서, 불용물을 여과 제거하고, 테트라하이드로퓨란으로 세정하였다. 여과액에 물을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수황산나트륨으로 건조 후, 불용물을 여과 제거하였다. 감압 하 용매를 증류 제거한 후, 다이클로로메탄에 용해시키고, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸:메탄올=99:1 내지 90:10)로 정제함으로써, 표제 화합물(5.9mg)을 수득하였다.

[1183] ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.56(6H, s), 2.29(3H, s), 4.07(3H, s), 4.50(2H, s), 5.12(2H, s), 6.38(2H, d, J = 8.5 Hz), 6.44(1H, s), 6.80(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44(1H, d, J = 8.5 Hz), 7.83(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.95(1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS (ESI⁺): 473[M+H]⁺.

[1184] <실시예 27-1>



[1185]

[1186] 실시예 1-38에서 얻어진 화합물(100.0mg)을 아세트산 에틸(1.5ml)에 현탁시키고, 1 mol/l 염화수소-아세트산 에틸(0.30ml)을 가하였다. 실온에서 10분간 교반 후, 여과에 의해 수집하여, 아세트산 에틸(1ml)로 세정하였다. 얻어진 생성물을 감압하 50℃에서 건조시킴으로써, 표제 화합물(90.4mg)을 수득하였다.

[1187] ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 1.24 (6H, s), 1.59 (6H, s), 2.45 (3H, s), 3.57 (2H, s), 4.02 (3H, s), 7.46 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.98 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.3 Hz).

[1188] <실시예 27-2 내지 27-10>

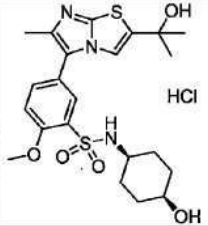
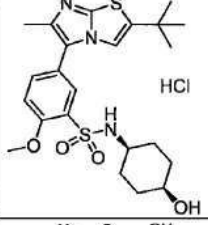
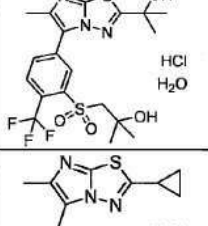
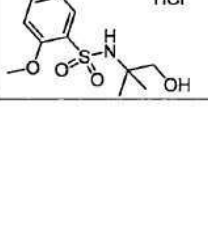
[1189] 대응하는 일반식 (1)의 화합물을 이용해서, 실시예 27-1과 마찬가지로의 방법, 공정 AK-1에 기재한 방법 또는 이들에 준한 방법으로 반응시켜, 이하의 실시예 27-2 내지 27-10을 수득하였다.

표 119

실시예	구조	기기 데이터
27-2		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.31 (3H, s), 1.62 (6H, s), 2.18-2.27 (2H, m), 2.43-2.52 (2H, m), 2.54 (3H, s), 4.15-4.26 (1H, m), 8.14-8.21 (2H, m), 8.68 (1H, s).
27-3		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.36 (3H, s), 1.62 (6H, s), 1.69-1.77 (2H, m), 2.52-2.59 (5H, m), 3.93-4.03 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.10-8.14 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.62 (1H, s).
27-4		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 0.81-0.88 (2H, m), 1.01-1.08 (2H, m), 1.28-1.39 (4H, m), 1.48-1.68 (4H, m), 2.14-2.23 (1H, m), 2.34 (3H, s), 3.02-3.14 (1H, m), 3.55-3.64 (1H, m), 3.98 (3H, s), 7.37-7.44 (2H, m), 7.76-7.84 (3H, m).
27-5		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.25-1.36 (4H, m), 1.49-1.66 (10H, m), 2.44 (3H, s), 2.98-3.09 (1H, m), 3.55-3.62 (1H, m), 3.97 (3H, s), 7.33 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz).
27-6		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.58 (6H, s), 2.43 (3H, s), 2.70 (4H, t, J = 12.5 Hz), 3.33 (2H, s), 3.97 (3H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, s), 7.90 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz).

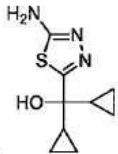
[1190]

표 120

실시예	구조	기기 데이터
27-7		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.27-1.39 (4H, m), 1.49-1.67 (10H, m), 2.34 (3H, s), 3.02-3.13 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.99 (3H, s), 7.39-7.44 (2H, m), 7.78-7.87 (3H, m).
27-8		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.28-1.41 (13H, m), 1.49-1.67 (4H, m), 2.34 (3H, s), 3.02-3.12 (1H, m), 3.57-3.63 (1H, m), 3.99 (3H, s), 7.39-7.44 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.80-7.85 (2H, m).
27-9		¹ H-NMR(400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.33 (6H, s), 1.62 (6H, s), 2.55 (3H, s), 3.56 (2H, s), 8.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.20-8.24 (1H, m), 8.74 (1H, d, J = 1.8 Hz).
27-10		¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ: 1.02 (6H, s), 1.08-1.12 (2H, m), 1.23-1.29 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2.56 (1H, m), 3.18 (2H, s), 3.98 (3H, s), 6.71 (1H, s), 7.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.86 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.4 Hz).

[1191]

[1192] <참고예 61>



[1193]

[1194] 5-아미노-1,3,4-티아다리아졸-2-카복시산 에틸 (2.62g)의 테트라하이드로퓨란(100ml) 용액에, 0℃에서 브로민화 사이클로프로필마그네슘(0.5 mol/l 테트라하이드로퓨란 용액, 100ml)을 첨가하고, 아르곤 분위기하 0℃에서 4.5 시간 교반하였다. 반응액에, 포화 염화암모늄 수용액을 첨가하고, 아세트산 에틸로 추출하였다. 추출층의 용매를 감압하 증류 제거하고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(아세트산 에틸)에 의해 정제하여, 표제 화합물 (1.24g)을 수득하였다.

[1195] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.40-0.46 (2H, m), 0.50-0.67 (6H, m), 1.22-1.29 (2H, m), 2.80 (1H, s), 5.07 (1H, s), 5.78 (1H, s). MS (ESI⁺): 212 [M+H]⁺.

[1196] <시험예 1>

[1197] 인간 라이노바이러스 감염 증식의 저해 활성 평가(정량적 실시간 PCR법)

[1198] 피험화합물을 필요량 칭량하고, 10 mmol/l 가 되도록 다이메틸 설펝사이드(DMSO)를 이용해서 용해시켰다. 다음에, 바이러스 감염용 배지(2% 소태아혈청, 5% Tryptose phosphate broth, 30mmol/l MgCl₂를 함유하는 최소 필수 배지(MEM))에서 100nmol/l 과 1000nmol/l 의 농도의 피험 화합물 용액을 조제하였다. 세포배양배지(10% 소태아혈청을 함유하는 MEM)을 이용해서, 3만개 세포/ml에 현탁한 MRC-5(인간 태아폐섬유아세포: ATCC)를 24웰 세포배양 플레이트에 1웰당 625μl 과중하고, 37℃, 5% CO₂ 조건하에서 배양하였다. 72시간 후, 80% 컨플루언트인 것

을 확인해서 625 μ l의 인산완충생리식염수(Ca, Mg 무함유; PBS-)로 1회 세정하고, 사용 직전에 조제한 625 μ l의 피험 화합물 용액을 가하였다. 30분 후, 배지를 제거해서, HRV14(ATCC)가 다중감염도(multiplicity of infection: MOI)=0.2가 되도록 조제한 피험 화합물 용액 187.5 μ l를 첨가하고, 35 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 조건하에서 배양하였다. 더욱 2시간 후, 사용 직전에 조제한 625 μ l의 피험 화합물 용액을 가하고, 35 $^{\circ}$ C, 5% CO₂ 조건하에서 배양하였다. 48시간 후, 625 μ l의 PBS-로 1회 세정하고, RNeasy(등록상표) plus kit(Qiagen사)를 이용해서, 세포의 총RNA를 제조자의 설명서에 따라서 추출하였다. 또한, High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit(Thermo Fisher Scientific사)에 의해 cDNA를 합성하였다. 최후에, HRV14와 18s rRNA를 7500 Fast Real-time PCR system(Life technologies사)을 이용해서 정량적 실시간 PCR에 의해 측정하였다. 측정은, 95 $^{\circ}$ C에서 20초간의 최초의 변성, 40사이클의 95 $^{\circ}$ C에서 3초간의 변성과 60 $^{\circ}$ C에서 30초간의 어닐링/신장 반응에서의 조건으로 행하였다. 프라이머는, 서열번호 1에 나타낸 HRV14 포워드 프라이머와, 서열번호 2에 나타낸 HRV14 리버스 프라이머를 사용하고, 프로브는 서열번호 3에 나타낸 프로브를 이용하였다.

- [1199] 18s rRNA의 측정은, Eukaryotic 18S rRNA Endogenous Control(Applied Biosystems사)을 이용해서 행하였다. 계산식 1에 따라서, 내부표준으로서, 18s 리보솜 RNA를 이용해서 HRV14 감염량을 표준화하였다:
- [1200] (계산식 1)
- [1201] HRV14 감염량 =
- [1202] 바이러스 감염 세포의 HRV14량/바이러스 감염 세포의 18s rRNA량
- [1203] 피험화합물의 저해 활성은 계산식 2에 따라서 저해율(%)을 산출하였다:
- [1204] (계산식 2)
- [1205] 저해율(%) =
- [1206] [피험화합물을 함유하지 않는 바이러스 감염 세포의 HRV 감염량-피험화합물을 함유한 바이러스 감염 세포의 HRV 감염량]/[피험화합물을 함유하지 않는 바이러스 감염 세포의 HRV 감염량]×100
- [1207] 100 nmol/l에서의 결과를 실시예마다 이하의 표에 나타낸다. 또한, 표 중, 저해율>80%: +++, 80%≥저해율>50%: ++, 50%≥저해율: +로서 표기하였다.

표 121

실시예 번호	저해율
1-1	++
1-2	+
1-3	+
1-4	+++
1-5	++
1-6	+++
1-7	+++
1-8	++
1-9	+++
1-10	+++
1-11	+
1-12	+++
1-13	+++
1-14	++
1-15	+++
1-16	++
1-17	+++
1-18	++
1-19	+++
1-20	+++
1-21	+
1-22	+++
1-23	+++
1-24	+
1-25	+++
1-26	+++
1-27	+
1-28	+++
1-29	+++
1-30	+++
1-31	+++
1-32	+++
1-33	+++
1-34	++
1-35	+++
1-36	++
1-37	++
1-38	+++
1-39	+
1-40	+
1-41	++
1-42	+
1-43	+++

[1208]

표 122

실시예 번호	저해율
1-44	+
1-45	+++
1-46	+++
1-47	++
1-48	++
1-49	+++
1-50	+++
1-51	++
1-52	+
1-53	+++
2-1	+
2-2	+
2-3	+++
2-4	+
2-5	+
2-6	+
2-7	+++
2-8	+++
2-9	+++
2-10	+++
2-11	+
2-12	+
2-13	+
2-14	+
2-15	++
2-16	+++
2-17	+++
2-18	+++
2-19	+++
2-20	+++
2-21	+++
2-22	+++
2-23	++
2-24	+
2-25	+
2-26	+++
2-27	+++
2-28	+++
2-29	+++
2-30	+++
2-31	+++
2-32	+++
2-33	+++
2-34	+++
2-35	++
2-36	+++

[1209]

표 123

실시예 번호	저해율
2-37	++
2-38	+
2-39	+++
2-40	+
2-41	++
2-42	+
2-43	++
2-44	+++
2-45	+
2-46	+++
2-47	+++
2-48	++
2-49	+
2-50	+
2-51	+++
2-52	+
2-53	++
2-54	+
2-55	+
2-56	+
2-57	++
2-58	++
2-59	+
2-60	+
2-61	++
2-62	+
2-63	+
2-64	+++
2-65	+++
2-66	+++
2-67	+++
2-68	++
2-69	++
2-70	+
2-71	+++
2-72	+
2-73	+++
2-74	+
2-75	+
2-76	+++
2-77	+++
2-78	+
2-79	++
2-80	+
2-81	+++
2-82	+++
2-83	++

[1210]

표 124

실시예 번호	저해율
2-84	+++
2-85	+
2-86	+++
2-87	+++
2-88	+
2-89	++
2-90	+++
2-91	+++
2-92	++
2-93	++
2-94	++
2-95	++
2-96	+++
2-97	+++
2-98	+++
3-1	+++
3-2	+++
3-3	+
4-1	+++
4-2	+++
4-3	+++
4-4	++
4-5	+++
5	+
6-1	++
6-2	+
6-3	+++
6-4	+++
7-1	+++
7-2	+++
8-1	++
8-2	+
8-3	+++
8-4	+++
9-1	+++
9-2	++
9-3	+++
10-1	+++
10-2	+
10-3	+++
11	+
12-1	++
12-2	++
13	+
14	+
15-1	+
15-2	++

[1211]

표 125

실시예 번호	저해율
16	+
17	+
18-1	++
18-2	+
19	+++
20-1	+++
20-2	+
21-1	+
21-2	+
21-3	++
21-4	++
21-5	+
21-6	+
21-7	++
21-8	++
21-9	+
21-10	+
21-11	+
21-12	++
21-13	+
21-14	+++
21-15	+++
21-16	++
21-17	+
21-18	++
21-19	++
21-20	+
22	+
23	+++
24	+
25	++
26	+

[1212]

산업상 이용가능성

[1213] 본 발명의 화합물은, 피코르나바이러스감염증, 특히 라이노바이러스 감염증의 치료약 또는 그 예방약으로서 유용하다.

[1214] <서열 표 1>

[1215] 서열번호 1은 HRV14의 RNA의 상보적 DNA 서열을 인식하는 포워드 프라이머의 서열이다.

[1216] <서열 표 2>

[1217] 서열번호 2는 HRV14의 RNA의 상보적 DNA 서열을 인식하는 리버스 프라이머의 서열이다.

[1218] <서열 표3>

[1219] 서열번호 3은 5'말단에 형광색소 FAM 서열이 부가되어 있는 프로브의 서열이다.

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> BICYCLIC HETEROAROMATIC RING DERIVATIVE
 <130> WO/2020/040104
 <140> PCT/JP2019/032335
 <141> 2019-08-20
 <150> JP 2018-154411
 <151> 2018-08-21
 <160> 3
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 14
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> forward primer
 <400> 1
 CTAGCCTGCG TGGC 14
 <210> 2
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> reverse primer
 <400> 2
 GAAACACGGA CACCCAAAGT A 21
 <210> 3
 <211> 22
 <212> DNA
 <213> Artificial
 <220><223> probe
 <400> 3
 TCCTCCGCC CCTGAATGCG GC 22